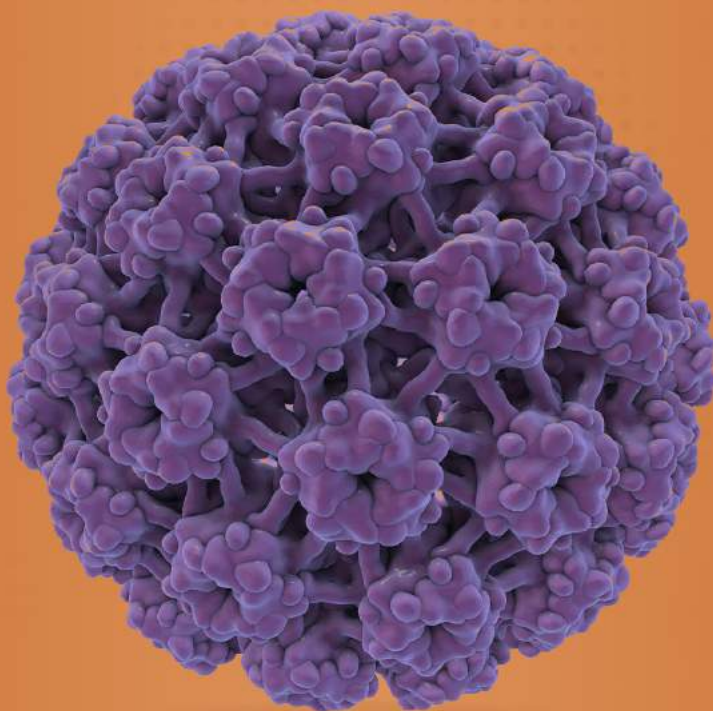


José de Ribamar Rosss
(Organizador)

DA HISTÓRIA A INFECÇÃO EM GRUPOS MINORITÁRIOS:

variedades de um fardo global chamado

HPV

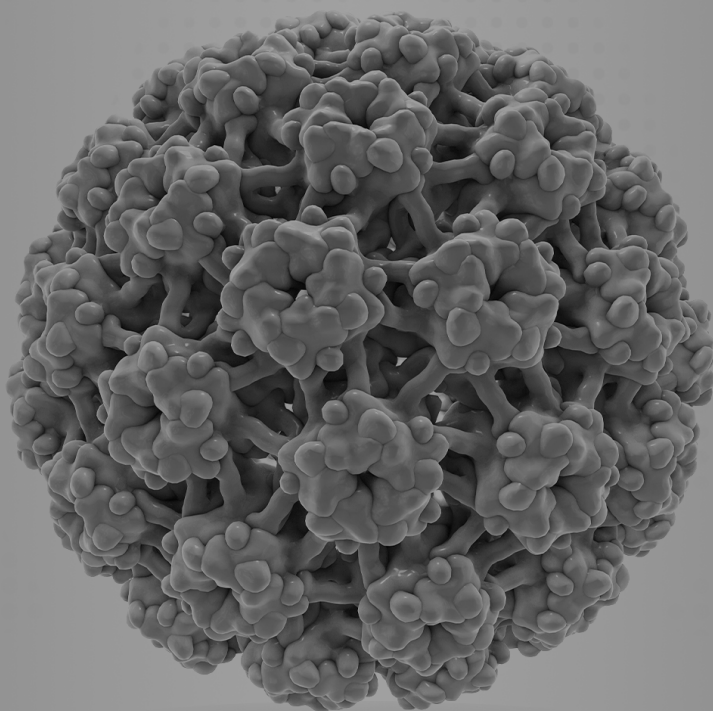


José de Ribamar Rosss
(Organizador)

DA HISTÓRIA A INFECÇÃO EM GRUPOS MINORITÁRIOS:

variedades de um fardo global chamado

HPV



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremona

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
 Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
 Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
 Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
 Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
 Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
 Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
 Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
 Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
 Profª Drª Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDP
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
 Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
 Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
 Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
 Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
 Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
 Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio
 Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
 Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
 Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
 Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
 Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
 Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria
 Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
 Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
 Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Da história a infecção em grupos minoritários: variedades de um fardo global chamado HPV

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Soellen de Britto
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: José de Ribamar Ross

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
D111	Da história a infecção em grupos minoritários: variedades de um fardo global chamado HPV / Organizador José de Ribamar Ross. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-1090-4 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.904232404 1. Doenças por papilomavirus. 2. Doenças sexualmente transmissíveis. 3. Câncer. 4. Saúde. I. Ross, José de Ribamar (Organizador). II. Título. CDD 616.925
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por estar comigo em todos os momentos desta caminhada, planejei ele decidiu;

Aos meus familiares, parentes e amigos pela confiança, torcida e apoio,

A Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento pelo incentivo e apoio. Meu muito obrigado.

Ao profº Dr Marco Aurélio Palazzi Safádi, pelo acolhida e orientação no Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde.

A Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) pela formação e crescimento científico.

A coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro enquanto bolsista PROSUB.

Ao PPGSAD/UFMA, Banco de tumores do Maranhão da Universidade Federal do Maranhão pela contribuição na pesquisa com o HPV em grupos minoritário em Caxias – MA.

Aos Agentes comunitário de saúde Dominginhos, Remédios, Antônio Helber, James, Elisângela, Jorge e Eduardo pelo apoio

Aos alunos do bolsistas PIBEX, PIBIC e CULTURA da Universidade Estadual do Maranhão, Gabriel Rodrigues Côra, Rayane Alves Machado, Erick Santos de Oliveira pela contribuição e apoio.

A Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), meu berço esplendido.

Enfim, a todos que de uma forma ou de outra, direta ou indiretamente, contribuíram para que este estudo se realizasse

Ao prefaciар esta obra, me chamou bastante atenção a amplitude de suas discussões. Produzir e documentar conhecimentos e experiências a respeito de uma das Infecções Sexualmente Transmissíveis mais frequentes no mundo - o Papiloma Vírus Humano (HPV) - requer anos de estudos, pesquisas e responsabilidade. Para mim, é uma honra escrever sobre a obra da história a infecção em grupos minoritários: variedades de um fardo global chamado HPV, organizada pelo Doutor José de Ribamar Ross, que considero uma referência na área de assistência e pesquisa sobre o HPV.

O objetivo deste livro é servir como fonte para os profissionais diretamente envolvidos com a assistência relacionada ao HPV, em qualquer ambiente de cuidado à saúde, desde a porta de entrada do sistema de saúde, até a pesquisa nos mais renomados laboratórios internacionais.

A obra nos traz um panorama geral do HPV no mundo, perpassando por sua história e evolução. Os leitores entrarão em um estudo minuciosamente detalhado e científico acerca da filogenia, taxonomia e nomenclatura do Papiloma Vírus Humano, compreendendo mais de 49 espécies em 5 gêneros. Este artefato técnico-científico nos permite também o conhecimento da pesquisa recente feita pelos especialistas na área, sobre as formas de transmissão do HPV, métodos terapêuticos da infecção, e ainda um estudo inédito com a abordagem da infecção pelo vírus supracitado no período gestacional.

Este compilado destina-se ainda a profissionais e leitores em geral que queiram atualizar seus conhecimentos sobre os estudos do Papiloma Vírus Humano sobre diversas perspectivas, trazendo as pesquisas mais recentes relacionadas à essa temática.

Professora Doutora Natália Pereira Marinelli
Professora do Colégio Técnico de Teresina
Universidade Federal do Piauí- UFPI

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns em todo o mundo. O HPV é responsável por diversos tipos de câncer, incluindo o câncer do colo do útero, que é a quarta principal causa de morte por câncer entre as mulheres em todo o mundo.

A história tem mostrado que os grupos minoritários enfrentam desigualdades significativas no acesso aos cuidados de saúde, incluindo a prevenção, o diagnóstico e o tratamento do HPV. Essas desigualdades são frequentemente exacerbadas por outros fatores sociais e econômicos, como a pobreza, a falta de moradia e a falta de emprego.

Apresentamos com entusiasmo o nosso mais recente lançamento: **Da história a infecção em grupos minoritários: variedades de um fardo global chamado HPV**. Este livro é o resultado de anos de pesquisa e dedicação por parte do organizador que culminou com a produção da tese de doutorado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas Santa Casa de São Paula (FCMSCSP) em 2022 de, **JOSÉ DE RIBAMAR ROSS**. Ele nos leva a uma jornada fascinante de contextos relacionados a infecção do HPV. O livro também traz uma enorme contribuição de orientadores, pesquisadores, acadêmicos de enfermagem e medicina e amigos que foram diretamente envolvidos nesta produção científica.

O livro promove uma reflexão em diversos capítulos sobre temas relacionados ao problema do HPV em grupos étnicos complexos, faz uma análise sobre a história e evolução do HPV, analisa aspectos da biologia e taxonomia do HPV, caracteriza a ação das proteínas oncogênicas e não oncogênicas do HPV, destaca as formas de transmissão do HPV, demonstra as formas mais atuais de tratamento das lesões provocadas pelo HPV e, destaca aspectos da infecção pelo HPV em gestantes.

Em resumo, é uma obra que combina rigor acadêmico com linguagem científica, tornando-se um guia essencial para quem deseja compreender melhor aspectos gerais de um dos vírus mais antigos e complexos que infecta não só o homem mas outros animais.

CAPÍTULO 1 1**MAGNITUDE DO PROBLEMA HPV E CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM GRUPOS ÉTNICOS COMPLEXOS**

Jose de Ribamar Ross
 Gabriel Rodrigues Côra
 Geruzinete Rodrigues Bastos dos Santos
 Edna Albuquerque Brito
 Flavia Castello Branco Vidal
 Elmary da Costa Fraga
 Maria Claudene Barros
 Maria do Desterro Soares Brandão do Nascimento
 Marco Aurélio Palazzi Safádi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9042324041>

CAPÍTULO 2 9**HISTÓRIA E EVOLUÇÃO DO HPV**

José de Ribamar Ross
 Fernanda Catarino de Assis
 Giovanna Maria Araújo Teixeira Luz
 Guilherme Leal da Silva
 Isabelle Cristiny de Holanda Carvalho
 Luís Eduardo Araújo Coelho Vasconcelos
 Jociel Ferreira Costa
 Jaqueline Diniz Pinho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9042324042>

CAPÍTULO 3 17**FIOGENIA, TAXONOMIA E NOMENCLATURA DO PAPILLOMAVIRUS HUMANO: Uma Breve discussão Científica**

José de Ribamar Ross
 Iago José Lima Diniz
 Gabriel Rodrigues Côra
 Gerusinete Rodrigues Bastos dos Santos
 Vitor Emanuel Sousa da Silva
 Flavia Castello Branco Vidal
 Elmary da Costa Fraga
 Maria Claudene Barros
 Maria do Desterro Soares Brandão do Nascimento
 Marco Aurélio Palazzi Safádi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9042324043>

CAPÍTULO 4 34**PROTEÍNAS ONCOGÊNICAS E NÃO ONCOGÊNICAS DO HPV, PROCESSO INFECCIOSO E FATORES DE RISCO PARA A SUA PROGRESSÃO**

Jose de Ribamar Ross
 Gerusinete Rodrigues Bastos dos Santos
 Rayane Alves Machado

Gabriel Silva Lima
 Erick Santos de Oliveira
 Flavia Castello Branco Vidal
 Elmary da Costa Fraga
 Maria Claudene Barros
 Maria do Desterro Soares Brandão do Nascimento
 Marco Aurélio Palazzi Safádi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9042324044>

CAPÍTULO 5 51

FORMAS DE TRANSMISSÃO DO PAPILOMAVIRUS HUMANO

José de Ribamar Ross
 Aline Maria da Costa Pinheiro
 Carlos André Ferreira da Silva Sousa
 Débora Lorena Melo Pereira
 Jociel Ferreira Costa
 Jaqueline Diniz Pinho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9042324045>

CAPÍTULO 663

MÉTODOS TERAPÊUTICOS DA INFECÇÃO PELO HPV

Bruna Lopes Bezerra
 Jaqueline Diniz Pinho
 José de Ribamar Ross

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9042324046>

CAPÍTULO 770

INFECÇÃO PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV) NO PERÍODO GESTACIONAL

Débora Lorena Melo Pereira
 Jaqueline Diniz Pinho
 José de Ribamar Ross

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9042324047>

SOBRE O ORGANIZADOR78

MAGNITUDE DO PROBLEMA HPV E CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM GRUPOS ÉTNICOS COMPLEXOS

Data de aceite: 27/03/2023

Jose de Ribamar Ross

Gabriel Rodrigues Côra

Geruzinete Rodrigues Bastos dos Santos

Edna Albuquerque Brito

Flavia Castello Branco Vidal

Elmary da Costa Fraga

Maria Claudene Barros

Maria do Desterro Soares Brandão do Nascimento

Marco Aurélio Palazzi Safádi

o câncer de colo do útero e a infecção por HPV encontrou barreiras, a principal delas estava relacionada com o extenso período entre 15 e 40 anos com a inoculação do microrganismo e o surgimento dos primeiros sinais, dando possibilidade as lesões iniciais. (ZUR HAUSEN, 2009).

Desde a antiguidade as verrugas anogenitais eram mencionadas como de causa infecciosa e, ao longo dos tempos o *Papillomavirus humano* (HPV) foi mencionado enquanto agente etiológico de transmissão sexual e causador do câncer cervical. Somente em 2008 o Prof. Harold Zur Hausen recebeu o prêmio Nobel em Medicina pela idéia inovadora em seu achados na década de 70 onde, identificou a existência de genomas do HPV em tecidos com câncer cervical utilizando tecnologia por métodos de DNA recombinante, clonagem de HPV e a utilização de hibridização molecular.(GEISSMAN et al., 1982, DURST et al., 1983).

Em escala mundial o câncer de colo

INTRODUÇÃO

De acordo com Bernard (1994) o *Papilomavirus* pode ter surgido na África de onde veio a se distribuir para todos os continentes. Ao longo do tempo o aprimoramento do *Papilomavirus* aconteceu antes mesmo da evolução do homem cerca de 200.000 a 150.000 anos, no passado.

A demonstração da relação entre

do útero no ano de 2018 teve uma carga de 570 mil casos. Há uma incidência no mundo de 13.1 casos/100.000 mil mulheres sendo o 4º tipo mais comum ficando apenas atrás do câncer de mama, colorretal e de pulmão. Há uma média de idade de diagnóstico da doença entre as mulheres no mundo aos 53 anos de idade. Nos países pobres essa média oscila entre (44 e 68 anos) e nos países ricos aos 40 anos. Nos países pobres a carga da doença é 4 vezes maior concentrando-se principalmente na África, América Central, Caribe e América do Sul. (ARBYN et al 2020).

Veja a seguir na figura 1, a distribuição de casos de câncer de colo do útero em diversas áreas do mundo, na cor laranja a incidência concentrada na África, Ásia e América do Sul.

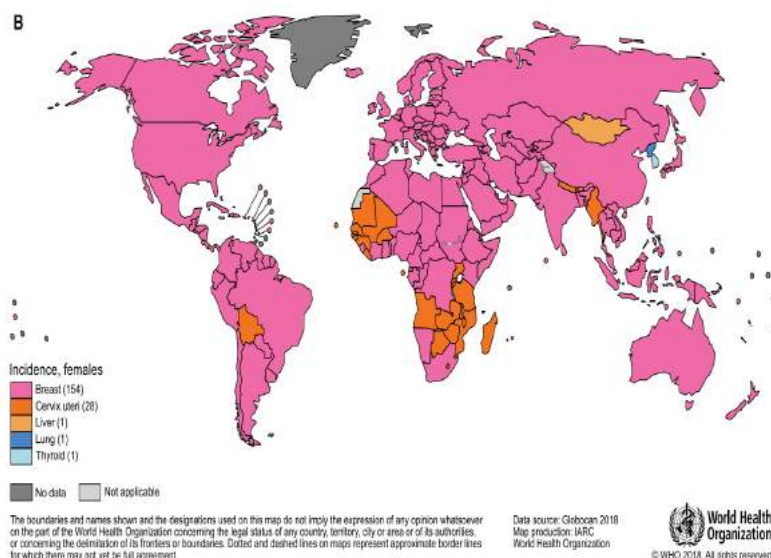


Figura 1 - Incidência dos tipos comuns de cânceres em mulheres em 2018.

Fonte: Bray et al., 2018.

A taxa de mortalidade por 100 mil habitantes no Brasil para o câncer cervical na idade de 25 a 64 anos no período de 2012 a 2016 foram 6.86 e 7.18. Neste período essas taxas oscilaram com o avanço das idades sendo assim, as taxas variaram de 25 a 29 anos (0,44); 45 a 49 anos (7,79) e 60 a 64 anos (14,70). Quanto a mortalidade por região do país a partir da idade de 15 anos no período de 2012 a 2016, destacaram-se: norte (12,89); nordeste(8,21); e centro oeste(7,79). As maiores oscilações no período de 2012 a 2016 foram: norte(0,97); nordeste(0,1) e centro estes(0,83). (TALLON et al., 2020).

O câncer de colo do útero apresenta-se como um problema de saúde pública no Brasil considerando os dados epidemiológicos. No triênio 2020, 2021 e 2022 foram

estimados no país 16.590 casos com uma carga de 7.4% do total de cânceres. Ocupa o 3º lugar no ranquing dos tipos de cânceres mais comuns com um risco estimado de 16.35 casos/100.000 mulheres. No nordeste é o 2º tipo de câncer mais comuns entre mulheres onde, foram estimados para o ano de 2020, 5.250 casos com carga de 10.9% do total de cânceres. Nesta região a um risco estimado de 13.36 casos/100.000 mulheres. No Maranhão o câncer de colo do útero apresenta-se em 2º lugar entre os 17 tipos mais comuns. No ano de 2020 neste estado foram estimados 890 casos com um risco estimado no interior do estado de 24.74 casos/100.000 mulheres.(INCA,2019).

Em uma pesquisa transversal realizada no Maranhão em 34 localidades quilombolas em uma amostra constituída de 395 mulheres com idade de 12 e 84 anos, a prevalência de HPV oncogênico detectado nas mulheres quilombolas foi de 12,6% (50/395). Os genótipos mais prevalentes neste estudo foram HPV68 (26%); HPV58 e HPV52% (20%); HPV31(10%) e HPV62 (8%). (NASCIMENTO et al., 2018).

Há ausência de evidências epidemiológicas relacionados ao rastreamento da saúde cervical a nível de Maranhão, nordeste e Brasil em povos ciganos. Em busca realizada no google Scholar, BVS e Pub Med não identificamos estudos diretos relacionados a pesquisa de HPV neste grupo. No estado Maranhão este trabalho caracteriza-se como o primeiro a ser realizado em povos ciganos.

A população quilombola no Brasil mesmo com a implantação de direitos sociais/ cidadania com a constituição de 1988, não conseguiu mudar fortemente a maneira de acessar e a disponibilidade aos serviços ficando as margens do Sistema único de Saúde e de outras inclusões de políticas públicas. (PEREIRA E MUSSI, 2020).

Considerando a relação do câncer Cérvico uterino em grupos que têm maior vulnerabilidade, percebe-se ser exatamente nestes grupos étnicos desfavoráveis a existência de amplas barreiras de acessibilidade a ofertas de ações de saúde, advinda de dificuldades econômicas e geográficas, insuficiência de serviços e questões culturais. (BRASIL, 2012).

Na análise e reflexão microlinguística utilizaremos o termo grupo étnico numa perspectiva antropológica que segundo Burdh (1998) é definido como uma população que se eterniza no aspecto biológico, comunga de valores culturais, possui um campo de comunicação e convívio com membros de sua comunidade que se reconhecem e se distinguem por outros. Portanto a sua cultura serve para indagar os limites coletivos. (BARTH, 1998, CUCHE, 2002). Já o termo grupos minoritários ou minorias são aqueles em que os sujeitos estão vulneráveis a perda de identidade por vitimizações decorrentes de um controle e hegemonia. São mais vítimas de discriminação, intolerância e marginalização social (pobreza e precárias condições de saúde. (ACSELRADO, 2006; CARVALHEIRO,

2006; RIFIOTIS, 1997; ROGERS, 2008; SEGUIN 2002). A miscigenação não gerou igualdade de oportunidades e o estágio de democracia social não superou essas desigualdades. (LIMA, 2016).

EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

Dados de incidência e mortalidade colocam a neoplasia cervical uterina como um dos principais cânceres femininos no globo terrestre. Os países menos desenvolvidos são os que apresentam a maior carga, com 80% do total de cânceres no mundo. Mesmo observando-se no mundo nos últimos anos uma redução em suas taxas, este câncer continua a vitimar milhares de mulheres de forma desproporcional nestas regiões mais pobres, como a América Latina e o Caribe, ficando em terceiro lugar no ranking como o tipo mais comum na região. (BRAY ET AL, 2018; MURILLO et al, 2016; VACCARELLA et al., 2017).

No ano de 2018 em todo o mundo considerando do total de 8,6 milhões de casos novos dos 10 cânceres mais comuns entre mulheres, o câncer de cérvix uterina compreendeu 6.6% e o de corpo de útero 4,4%. Quanto ao total de 4.3 milhões de mortes causadas pelos 10 tipos mais comuns, o câncer de cérvical compreendeu 7.5%. (BRAY et al, 2018).

No ano de 2012 do total de casos de cânceres registrados na população mundial (630.000 mil), 4,5% estavam relacionados ao HPV, configurando como um sério empecilho em saúde coletiva. Do total de cânceres em mulheres (570.000) os relacionados ao HPV compreenderam 8,6%. Destes a maioria (83.0%) foram de câncer de colo do útero (528.000). Juntos o HPV 16 e o HPV 18 totalizaram 73% (460.000) ocorrências e em combinação com os outros HPV's (11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) compreenderam 90% (570.000) dos casos. (SERRANO et al., 2018).

No ano de 2018 estimou-se 56.000 casos novos de neoplasia cervical uterina e 28.000 mortes da doença na América Latina, no Caribe. 39.600 novos casos da doença e 19.200 óbitos somente na América do Sul. As taxas mais superiores de mortalidade foram: no Caribe (8,5), América do Sul (7.1), América Central (7.0). A Bolívia obteve a maior incidência estimada (38.5) e a Jamaica a maior taxa de mortalidade (20.1).(PILLERON et al., 2020).

Geralmente quando se fala em HPV alia-se este a neoplasia cervical, porém sua abrangência é muito maior. Na fase inicial infecciosa os genótipos 16 e 18 compreendem respectivamente 2,7% e 1,1% do total de HPV's.(Crow, 2012). Os HPV's 16 e o HPV 18 são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer de útero, vagina e ânus, 30 a 40% dos cânceres de vulva, pênis e orofaringe. O HPV é causa necessária mas, não a única para

a ocorrência do câncer de colo de útero. A interação de vários outros fatores simultâneos determina a progressão ou regressão do HPV. (MUNHOZ, 2006). De maneira geral 70% dos casos ocorrem mais em áreas com menores índices de desenvolvimento humano. (FERLAY et al., 2015).

Sobre a distribuição do HPV em outros tipos de cânceres e sua relação com o câncer de colo de útero, uma importante revisão sistemática e metanálise publicada na revista the lancet oncology em novembro de 2019 (NDIAYE et al., 2014) nos revelou uma frequência do HPV de 82.2%(3.837 casos), em carcinoma de cabeça e pescoço. O carcinoma de orofaringe teve a maior frequência de infecção por HPV16 (40.6%), cavidade oral(14.9%), seguido da laringe com 13.4%. Os demais tipos de HPV de alto risco apresentaram frequência baixa, com destaque para o HPV 18 que oscilou (17.1%-0%). Os HPVs de baixo risco neste tipos de cânceres oscilaram para o HPV 6 (0.0 e 3.6%) e para o HPV 11 (0.0 e 1.9%).

Já o câncer de pênis tem um risco combinado com o HPV de 51% onde, o mais comum é o HPV16(28.5%) e, o HPV 18(2.3%). As formas basiloide são superiores as verrucóides no câncer de pênis. Os HPVs de baixo risco, o tipo 6 e 11 contribuem neste em menor grau. (YU et al., 2019).

EPIDEMIOLOGIA DO HPV EM GRUPOS ÉTNICOS MINORITÁRIOS.

No estudo de Ghosh et al, (2019) que utilizou isolamento DNA, identificação viral e genotipagem produzido com 441 mulheres nas faixa etária menor de 30 e maior 46 anos (com média entre 40 e 43 anos) em quatro tribos comunitárias no sul da Índia, a prevalência de casos HPV entre as mulheres tribais foi de 40.6%(179). Em um inquérito multicêntrico realizado em Amsterdã na Holanda no período de 2011 a 2013 por Alberts et al.,(2016) com 592 mulheres com idade de 18 a 34 anos de idade testadas para DNA HPV utilizando PCR. As mulheres foram provenientes de seis regiões étnicas do mundo, 80% da África Ocidental (Surinamese, Ganense, Turca e Marroquina) e 20% oriundas do norte da Sul da Ásia. Das 592 mulheres selecionadas no estudo, 280 (47%) estavam positivas para HPV onde, 53% estavam infectadas para outros vírus como: Epstein-Barr virus (EBV, Cytomegalovirus (CMV) and Herpes-Simplex virus (HSV).

No estudo transversal realizado no período de fevereiro 2012 a março de 2013 com 353 mulheres na faixa entre 12 e 84 anos que utilizou exame padrão como PCR nested e sequenciamento genético. Este estudo ocorreu em quilombos do Maranhão da região do Itapecuru e Litoral. A prevalência foi de 328 (92.91%) mulheres negativas para HPV/ DNA e 25 (7.09%) positivas. Para as mulheres diagnosticadas com alguma anormalidade citológica, a ocorrência de casos por HPV enquadraram-se com 24,0% (11/46). As distribuições

dos genótipos do HPV em grupos quilombola no Maranhão foram: HPV-68 (24,2%); HPV-58 (19,8%); juntos HPV-52 e HPV-31 (10,8%) e o HPV-62 (8,8%) . Em relação à presença de HPV e atipias, os tipos oncogênico foram os mais frequentes (78,3%) que os de baixo risco oncogênico (21,7%). A prevalência foi maior nos casos de HSIL (75,0%), seguida por ASC-H (50%), LSIL (33,4%) e ASC-US (14,3%). Dentre as ocorrências de coinfeção destacaram: HPV31/HPV18 2(2.1%); HPV33/58 1(1%); HPV16/52 1(1%) todas de risco elevado. (NASCIMENTO et al., 2018).

O estudo de Ilisiu et al, (2019) em populações ciganas na Romênia realizado no período de julho de 2015 a abril de 2017 com 2.060 mulheres com idade 18 a 68 anos, utilizando técnica de biologia molecular com Hybrid Teste de DNA de captura 2 (HC2) as taxas de frequência de HPV oncogênicos foram menores para a população cigana com (7,8%) em comparação com a população geral de mulheres.

Outro relevante estudo a nível mundial publicado no ano de 2020 com coleta em 165 mulheres ciganas da área urbana e rural na Romênia no período de junho a novembro de 2015 onde, as ciganas incluídas tinham idade entre 25 e 64 anos. Neste estudo foram utilizados citologia de rastreamento e teste DNAHPV. A frequência de positividade para HPV foi de 6%. (Suteu et al, 2020).

CONCLUSÃO

Os grupos étnicos minoritários são vítimas de um processo histórico de exclusão social. Com relação a atenção integral a saúde observamos um contexto semelhantes. Na sua maioria os indivíduos de grupos étnicos minoritários possuem dificuldade no acesso a assistência a saúde o que combinado ao contexto de vulnerabilidade e desigualdade contribuem para práticas sexuais de risco, deixando – os suscetíveis a infecção por HPV e desenvolvimento do câncer de colo de utero a longo prazo. Pesquisa em grupos étnicos minoritários ainda são escassos a nível mundial e nacional o que dificulta o diagnóstico situacional com relação ao desenvolvimento do cancer de colo e utero e a propagação da infecção por HPV nessas populações.

REFERÊNCIAS

Acseirad, Márcio. Por uma visão crítica de minoria. Crítica Cultural, v. 1, n. 1, jan./jun. 2006. Disponível em: <<http://www3.unisul.br/paginas/ensino/pos/linguagem/critica/0101/06.htm> Acesso em: 08 nov. 2021

Marc Arbyn; Marie Simon; Eliana Peeters; Lan Xu; Chris J.L.M. Meijer; Johannes Berkhof; Kate Cuschieri; Jesper Bonde; Anja Ostrbenk Vanlencak; Fang-Hui Zhao; Remila Rezhake; Murat Gultekin; Joakim Dillner; Silvia de Sanjosé; ¹⁴ Karen Canfell; Peter Hillemanns; Maribe IAlmonte; Nicolas Wentzensen e Mario Poljak. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clinical Microbiology and Infection* Volume 27, Issue 8, August 2021, Pages 1083-1095.

BARTH, F. Grupos Étnicos e suas fronteiras. [1969]. In: POUTIGNAT, P. Teorias da etnicidade. Seguindo de grupos étnicos e suas fronteiras de Fredrik Barth, Philippe Poutignat, Jocelyne Streiff-Fenard. Tradução de Elcio Fernandes. São Paulo: UNESP, 1998

Bernard, H. (1994). Coevolution of papillomaviruses with human populations. *Trends in Microbiology*, 2(4), 18–21. [https://sci-hub.se/10.1016/0966-842x\(94\)90602-5](https://sci-hub.se/10.1016/0966-842x(94)90602-5)

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

Brasil, Ministério da Saúde (Brasil). Estimativa 2012 – Incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2012. (Acesso em: 12 fev. 2018). Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/101038207/Estimativa-2012-Incidencia-de-Cancer-no-Brasil>

Carvalho, José Ricardo. Da representação mediática à recepção política. Discursos de uma minoria. *Sociologia, problemas e práticas*, n. 51, p. 73-93, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/spp/n51/n51a05.pdf>>. Acesso em: 2 nov. 2021

CUCHE, Denys. A noção de cultura nas ciências sociais. 2. ed. Bauru: Edusc, 2002. 256 p. Tradução de Viviane Ribeiro.

Durst M, Gissman L, Ikenberg H, Zur-Hausen H: A papillomavirus DNA from cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 3812–3815. [Acesso em: 03 fev. 2018]. Disponível em: <http://sci-hub.tw/10.2307/14274>.

Gissmann L, Diehl V, Schultz CH, Zur-Hausen H: Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma. *J Virol* 1982;44: 393–400. [Acesso em: 03 fev. 2018] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC256274/pdf/jvirol00151-0403.pdf>

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

LIMA, Daniela. Podem as mulheres falar?. Folha de S. Paulo, Ilustríssima, 6/12/2015. Disponível em: . Acesso em: 16 mar. 2016

Nascimento, Maria do Desterro Soares Brandão; Vidal, Flávia Castello Branco; Da Silva, Marcos Antonio Custódio Neto; Batista, José Eduardo; Barbosa, Maria do Carmo Lacerda; Muniz Filho, Walbert Edson; Bezerra, Geusa Felipa de Barros; VIANA, Graça Maria de, L. M. O. (2018). Prevalence of human papillomavirus infection among women from quilombo communities in northeastern Brazil. *BMC Women's Health*, 18(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0499-3>

Pereira, Rosilene das Neves e Mussi, Ricardo Franklin de Freitas. Acesso e utilização dos serviços de saúde da população negra quilombola: uma análise bibliográfica. Revista do Programa de Pós-Graduação em Relações Étnicas e Contemporaneidade. ISSN: 2525-4715 –Ano 2020, Volume 5, número 10, Julho –Dezembro de 2020. Disponível em: < Revista do Programa de Pós-Graduação em Relações Étnicas e Contemporaneidade. ISSN: 2525-4715 –Ano 2020, Volume 5, número 10, Julho –Dezembro de 2020.

Rifiotis, Theophilos. Nos campos da violência: diferença e positividade. universidade Federal de Santa Catarina. Prpgrama de Pós Graduação em Antropolgia. 1997. [evis.cfh.ufsc.br/wp-content/uploads/2020/09/Nos-Campos-da-Violência-Diferença-e-Positividade-REVISTA-PRIMEIRA-MAO-N.-19-1997.pdf](https://www.ufsc.br/wp-content/uploads/2020/09/Nos-Campos-da-Violência-Diferença-e-Positividade-REVISTA-PRIMEIRA-MAO-N.-19-1997.pdf)

Rogers, Wendy; BALLantyne, Angela. Populações especiais: vulnerabilidade e proteção. RECIIS – R. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde, Rio de Janeiro, v. 2, p. 31-41, dez. 2008. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3711590/pdf/ni_hms-449612.pdf

Tallon, B., Monteiro, D., Soares, L., Rodrigues, N., & Morgado, F. (2020). Tendências da mortalidade por câncer de colo no Brasil em 5 anos (2012-2016). *Saúde Em Debate*, 44(125), 362–371. <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012506>

Séguin, Elida. Minorias e grupos vulneráveis: uma abordagem jurídica. Rio de Janeiro: Forense, 2002

Zur Hausen, H. (2009). Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*, 384, 260–265.

HISTÓRIA E EVOLUÇÃO DO HPV

Data de aceite: 27/03/2023

José de Ribamar Ross

Fernanda Catarino de Assis

Giovanna Maria Araújo Teixeira Luz

Guilherme Leal da Silva

Isabelle Cristiny de Holanda Carvalho

Luís Eduardo Araújo Coelho Vasconcelos

Jociel Ferreira Costa

Jaqueline Diniz Pinho

diferentes, o que pode ser comprovado pelo seu mecanismo de ação distinto e pela falta de equivalência genética com outros tipos. (BERNARD, 1994).

O HPV é uma das famílias de vírus mais diversas e abrangentes, devido às condições e ao tempo disponível para sua evolução, calcula-se que mais de 240 tipos do vírus existem na natureza, que se enquadram 37 gêneros distintos. Devido a sua abrangência quanto aos possíveis hospedeiros sua evolução até agora, apesar de lenta, atinge grandes proporções. (VAN DOORSLAER et al., 2013).

Ainda assim, todos os tipos mantêm o mesmo mecanismo de infecção como ponto comum. O conhecimento acerca da natureza infecciosa das verrugas genitais é antigo (CELSUS, 1991), ainda assim, a relação entre o HPV e o surgimento dessas verrugas e sua consequente transmissão por via sexual é recente. A partir do advento dos exames de análise histopatológica pôde se chegar a tal conclusão acerca do

INTRODUÇÃO

A origem do papiloma vírus humano (HPV) ainda é incerta, no entanto estudos genéticos apontam para uma provável origem no continente africano e posterior disseminação pelo mundo, em especial, dos tipos HPV-16 e HPV-18, que são os tipos mais comumente associados a câncer em humanos. Porém, tipos diferentes aparentam ter origens igualmente

mecanismo de transmissão por relações sexuais do HPV. (CARDIAL et al., 2019)

A relação entre a atividade sexual mais ativa e o aumento nos casos de câncer de colo de útero já era conhecida desde meados do século XX, devido ao exame Papanicolau que possibilita a retirada de uma amostra para a análise citológica do tecido uterino (KURMAN et al., 1992). Mas foi apenas com os estudos do infectologista, Harold Zur Hausen, que se estabeleceu a hipótese do vírus HPV ser o agente responsável por essa associação. Porém, somente anos depois, realmente comprovou-se a conexão entre o Papiloma Vírus Humano e o desenvolvimento de câncer de colo uterino. (ZUR HAUSEN, 1999)

ORIGEM DO HPV

O Papilomavírus é extremamente antigo, com mais de 200 tipos, classificados em 16 gêneros. Quanto à origem, os movimentos de desenvolvimento desse vírus são incertos, contudo, estudos apontam que eles surgiram aos arredores dos tetrápodes em um período carbonífero, do final da era Paleozóica. Eles advêm de uma era que os animais providos de conchas ou de outros revestimentos duros apareceram nos mares, a cerca de 330 milhões. Assim, os primeiros ancestrais do vírus podem ter se espalhado para mais de 20.000 amniotas, coabitando em quase todo planeta, o que a torna umas das famílias mais numerosas e antigas. (RECTOR E VAN RANST, 2013; CUBIE, 2013; BERNARD, 1994; HOLLAND E DOMINGO, 1998).

Acredita-se que tenha origem no continente africano, de onde veio a se distribuir para todos os outros continentes. Essa comprovação científica alicerça-se em pesquisas utilizando técnicas de filogenia molecular, através do sequenciamento de bases de DNA dos ancestrais africanos compatíveis com os atuais. Contudo esta disseminação deu-se de forma não explosiva, ocorrendo a cerca de um milhão de anos atrás, de um período em que o *Homo sapiens* ainda estava fixado no continente africano. Após se espalhar para outros continentes, os vírus HPV-16 e HPV-18 deram origem a novas variantes. Nos tempos das viagens marítimas, essas variações se espalharam ainda mais e apontam a diversidade e raiz étnica de cada população. (BERNARD, 1994).

O material genético do Papilomavírus já foi identificado em répteis, aves, animais como o canguru, o gambá, a cuíca, o diabo-da-tasmânia e o coala muitos seres que possuem glândulas mamárias sugerindo uma história evolutiva de mais de 300 milhões de anos. O isolamento e sequenciamento dos primeiros Papilomavírus em répteis não aviários estendem a história evolutiva para todos os mamíferos, os quais possuem taxa de evolução mais elevada e os sauropsídeos, com taxa de evolução mais baixa. O HPV extraído de um marsupial foi denominado de BpPV1 e está próximo a raiz com L1 e L20RF's ficando próximo com o vírus vindo da Europa e, parecendo ter nascido entre uma fusão de um vírus

de papiloma antigo e um Papillomavirus ultrapassando 10 milhões de anos atrás. (HERBST ET AL., 2009; CHEN et al., 2005; BENNETT ET AL., 2010 E BERNARD, 2010).

Ao longo do tempo o aprimoramento do HPV aconteceu antes mesmo da evolução do homem, cerca de 200.000 a 150.000 anos no passado. Essa ampla diversidade de tipos de HPV relaciona-se com a variada dispersão do homem no planeta terra. 400 a.C. Hipócrates relata as doenças com verrugas. Manifestações do Papilomavírus em animais foram registradas em mitos e pinturas, os quais fornecem indicativos desse vírus e das doenças que ele causa, como chifres em coelhos. Nos humanos, a análise de verrugas nos órgãos genitais e na pele circulante, na Grécia e Roma, foi associada ao comportamento sexual imoral. Atualmente, mais de 150 tipos de HPV foram nomeados e classificados. (HARARI, A.; CHEN, Z; BURK (2014).

EVOLUÇÃO DO HPV

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é diversificado e é classificado em cinco gêneros distintos: Alpha, Beta, Gama, Mu e Nu. Os papilomavírus humano possuem genomas de DNA de fita dupla de evolução lenta porque selecionam polimerases de DNA de células hospedeiras de alta exatidão para replicação. Embora todas as espécies de HPV que infectam humanos sejam amplamente classificadas, é provável que muitas ainda continuem sem serem catalogadas. (MURAHWA et al., 2019)

Uma das hipóteses mais comuns da evolução do HPV é que o vírus co-diversificou utilizando humanos modernos como populações hospedeiras e se espalhou pelo planeta adjunto a migração do Homo sapiens. Mas essa situação está sendo desafiada pela coevolução diferencial da linhagem HPV-16 também presente em homínideos anteriores ao Homo sapiens. Entender a transmissão do vírus, a capacidade, história e adaptação à seleção imunológica do hospedeiro e dinâmica epidêmica propiciarão o esclarecimento de como a variação genética nos vírus determina a filogenia e a patogenicidade em hospedeiros e populações. (CHEN et al., 2017).

DESCOBERTA DO HPV E SUA RELAÇÃO ENQUANTO INFECÇÃO SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL

Sabe-se hoje da relação entre a infecção por HPV e o aparecimento de verrugas genitais, porém sua relação enquanto IST só foi estabelecida, depois de muitos anos e da junção de conhecimentos.

Historicamente, relatos datados da Antiguidade Greco-romana já relacionavam a incidência de verrugas genitais às relações sexuais. Contudo, apesar dos conhecimentos sobre diagnóstico e tratamentos, seus fatores causais permaneciam desconhecidos. Tal

correlação encontrou diversos impasses, no decorrer das transições temporais, para se revelar, já que a ciência, até então, não dispunha de mecanismos suficientes para sua investigação. (ADDLER, 1988)

Com o avanço do trabalho sobre esse tema, no século XIX, iniciaram-se as descobertas sobre o poder infeccioso das verrugas. Dentre elas está presente a de Joseph F. Payne, médico inglês que realizou um experimento de auto-contaminação em sua mão, a partir de um material verrucoso colhido de um infante. (PAYNE, 1981). Além deste, outros estudos efetuados, na Europa, também confirmaram a natureza viral das verrugas, como o elaborado por Ciuffo, que usou enxertos com amostras da substância na mão de voluntários, a qual foi recoberta, anteriormente, por barreiras com poros que permitiam a passagem do agente, mas sem o contato direto com o indivíduo. (CIUFFO, 1907).

Em 1858, George B. Wood através de publicação em seu livro prática de medicina demonstrou que o câncer tem a hipótese de ser transmitido por germes microscópicos. (GRANER, 2000). A demonstração da relação entre o câncer e a infecção encontrou barreiras, a principal delas estava relacionada com o extenso período de tempo entre 15 e 40 anos entre a inoculação do microrganismo e o surgimento dos primeiros sinais dando possibilidade às lesões iniciais.

Em média, a transmissão do papiloma vírus humano (HPV), por intermédio do intercurso sexual, é de cerca de 40%. O estudo avaliou a relação de concordância dos mais variados tipos de HPV, com as suas respectivas probabilidades. (KERO; RAUTAVA, 2019) e encontrou que além dessa patologia ter sido descoberta como infecção sexualmente transmissível, ela ainda é muito mais recorrente do que deveria.

HISTÓRIA DA RELAÇÃO ENTRE HPV E CÂNCER DE COLO DE ÚTERO E AS CONTRIBUIÇÕES DE ZUR HAUSEN

Nesse período em que ocorriam as pesquisas de transmissão de verrugas, Richard Shope descobriu a equivalência de papilomas que causavam tumores em coelhos aos que produziam o mesmo efeito sobre bois, cachorros e homens. Isso o levou a denominá-los de Papillomavirus. (SHOPE, 1933). Fundamentando-se na pesquisa de Shope, Peyton Rous e J. W. Beard analisaram a evolução dessas massas tumorais para um grau maligno, formando carcinomas escamosos. (ROUS e BEARD, 1934)

Mas foi somente após a década de 30, com a utilização da microscopia eletrônica, que foi revelada a relação existente entre o desenvolvimento de oncogênese e a infecção pelo papilomavírus, o qual teve suas partículas identificadas por Maurice Strauss, em 1949, ao mostrar em seu estudo sua aparição majoritária como causa de verrugas. (STRAUSS; SHAW; MELNICK, 1949)

Durante os anos 70, foram empreendidos estudos que buscaram o vínculo entre HPV e câncer cervical em humanos, visto que já havia sido observada a capacidade carcinogênica desse vírus em animais. É nesse período que se destaca as pesquisas lideradas pelo médico alemão Harald Zur Hausen. (MCINTYRE, 2005)

Com base em relatos de transformação de verrugas genitais em carcinomas escamosos, ele levantou a hipótese do surgimento do câncer cervical oriundo da infecção por vírus. Inicialmente, associaram ao da *Herpes simplex* e *Chlamydia trachomatis*, porém, as sequências de DNA encontradas nas amostras de verrugas genitais indicavam contaminação por papillomavirus. Em contrapartida, apesar desse achado, os tipos presentes eram o HPV-6 e o HPV-11, os quais não foram encontrados, de forma expressiva, em outras células cancerosas cervicais. (GISSMANN e ZUR HAUSEN, 1980) (GISSMAN *et al*, 1982)

Embora tenha executado um trabalho de extrema importância, Zur Hausen não recebeu a credibilidade adequada pela sua descoberta, haja vista a ausência de evidências que confirmassem sua tese. Até que, com a sucessão de novas técnicas, como a de DNA recombinante, cópias de HPV e o uso de hibridização molecular, foi possível a identificação das variedades do papillomavirus. A aplicação desses métodos levou, posteriormente, ao registro de linhagens que se mostraram prevalentes em amostras de oncogênese cervical, o HPV-16 e HPV-18. (DURST *et al*, 1983; ZUR HAUSEN, 2009)

A partir dessas evidências, o médico alemão abordou indústrias farmacêuticas para desenvolver uma vacina contra o vírus em questão. No entanto, a proposta foi recusada, pois o tema não era visto como urgência no meio científico. Foi só início da década de 90, com a publicação de estudos comprobatórios, baseados em análises de biopsias à nível mundial, dos índices de prevalência do câncer cervical causado pela infecção por HPV que as companhias voltaram seu olhar para o tema em voga e iniciaram o desenvolvimento de vacinas contra o vírus. (BOSCH, 1995; WALBOOMERS *et al*, 1999)

Tal fato permitiu que, atualmente, haja o uso de três diferentes tipos de vacinas voltados para prevenção contra certos tipos de papillomavirus. As presentes, hoje, no mercado, são a Gardasil, produzida pela Merck Sharp&Dhome, para combater o HPV 6, 11, 16 e 18; a Cervaxi da Glaxo Smith Kline que resguarda apenas contra o HPV 16 e 18; e a Nonavalente ou Gardasil 9 que amplia a proteção contra as linhagens HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. (SOHEILI *et al*, 2021)

Após décadas de trabalho, Harald Zur Hausen ganhou o reconhecimento merecido, sendo laureado, em 2008, com o prêmio Nobel de Medicina, pela sua vasta contribuição sobre o entendimento da correlação existente entre o HPV e o câncer de colo uterino, além do seu papel primordial no incentivo ao desenvolvimento a uma profilaxia para essa

alteração biológica. (HAMMES; NAUD; MATOS, 2008).

Atualmente, o câncer de colo de útero é o segundo tipo de neoplasia mais incidente, a nível mundial, em mulheres na faixa etária dos 15 aos 44 anos. Essa forma de manifestação oncogênica é relacionada, majoritariamente ao Papiloma vírus Humano, com destaque para suas linhagens HPV-16 e HPV-18, os quais predominam em 70% dos casos confirmados. Contudo, vale destacar que nem todos os tipos do vírus são causadores de infecções cancerígenas, visto que muitos estão relacionados a tumorações benignas na pele e nas mucosas. (ICO, 2016)

CONCLUSÃO

O Papilomavírus Humano (HPV), teve uma disseminação lenta e gradual para o resto do mundo. Porém, devido ao seu longo período de coevolução com o homem e outros animais, pode se observar a multiplicidade de tipos desse vírus e seus diversos mecanismos de ação sobre o corpo, sendo alguns deles altamente cancerígenos (possuidores de fatores oncogênicos) como o HPV16 e o HPV18.

O mecanismo de infecção desse vírus permaneceu desconhecido por muito tempo, ainda que na antiguidade se conhecesse o poder transmissivo das verrugas durante o ato sexual, há pouco tempo atrás que se descobriu a relação do HPV com o aparecimento desses papilomas e, conseqüentemente o caráter sexualmente transmissível do vírus. Além do mecanismo de infecção, a descoberta sobre o poder cancerígeno do Papilomavírus Humano fomentou mudanças nas pesquisas da área.

Após diversos estudos comprobatórios da relação entre HPV e as neoplasias, em especial de colo de útero, e alta frequência desse achado na prática -presença do vírus nos tecidos cancerígenos removidos-, com uma importante contribuição do pesquisador Harold Zur Hausen, urgiu a indústria farmacêutica investir em pesquisas acerca dos mecanismos relacionados a essa patologia.

REFERÊNCIAS

ADLER, M.W. Diseases in the Homosexual Male. Londres, Springer-Verlag, p. 99-109, 1988

BENNETT, Mark D.; REISS, Andrea; STEVENS, Hans; HEYLEN, Elisabeth; RANST, Marc Van; WAYNE, Adrian; SLAVEN, Michael; MILLS, Jennifer N.; WARREN, Kristin S.; O'HARA, Amanda J. NICHOLLS, P. K. (2010). The First Complete Papillomavirus Genome Characterized from a Marsupial Host: a Novel Isolate from Bettongia penicillata. **Journal of Virology**, 84(10), 5448–5453. <https://doi.org/10.1128/jvi.02635-09>

BERNARD, H. (1994). Coevolution air' papillomaviruses with human populations. Trends in Microbiology, 2(4), 18–21. [https://sci-hub.se/10.1016/0966-842x\(94\)906025](https://sci-hub.se/10.1016/0966-842x(94)906025)

BERNARD, Hans-Ulrich; BURK, Robert D.; CHEN, Zigui; DOORSLAER, Koenraad Van; HAUSEN, Harald Zur & DE VILLIERS, E.-M. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology**, 401(1), 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>

BOSCH FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802

CAMARA, G. N. N. DE L. et al. Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 1, n. 1, p. 149–158, 2008.

CARDIAL, M. et al. **ARTIGO CNES INTRODUÇÃO**. [s.l: s.n.].

KERO, K.; RAUTAVA, J. HPV Infections in Heterosexual Couples: Mechanisms and Covariates of Virus Transmission. **Acta Cytologica**, v. 63, n. 2, p. 143–147, 1 abr. 2019

CELSUS, A. . (1991). *De Medicina* (V).

CHEN, Z., Terai, M., Fu, L., Herrero, R., DeSalle, R., & Burk, R. D. (2005). Diversifying Selection in Human Papillomavirus Type 16 Lineages Based on Complete Genome Analyses. **Journal of Virology**, 79(11), 7014–7023. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.11.7014-7023.2005>

CIUFFO, G. 1907. **Innesto positive con filtrato di verruca volgare**. *Giornale Ital. Mal. Ven. Pelle* 48: 12–17

CUBIE, H. A. (2013a). Diseases associated with human papillomavirus infection. **Virology**, 445(1–2), 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.007>

DURST, M., Dzarlieva-Petrusevska, R.T., Boukamp, P., Fusenig, N.E., Gissmann, L., 1987. Molecular and cytogenetic analysis of immortalized human primary keratinocytes obtained after transfection with human papillomavirus type 16 DNA. *Oncogene* 1, 251–256

GARFIELD, E. All sorts of warts – separating facts from fiction. *Current contents*, 9: 3-11, 1998.

GISSMAN, L., zur Hausen, H., 1980. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (condylomata acuminata). *Int. J. Cancer* 25, 605–609

GISSMAN, L., de Villiers, E.-M., zur Hausen, H., 1982b. Analysis of human genital warts (condylomata acuminata) and other genital tumors for human papillomavirus type 6 DNA. *Int. J. Cancer* 29, 143–146

HAMMES, L. S.; NAUD, P. V.; MATOS, J. C. DE. Prêmio nobel de medicina reconhecimento pela descoberta do papilomavírus humano (hpv) the recognition of human papillomavirus (hpv) discovery. p. 12–14, 2008.

HARARI, A., Chen, Z., & Burk, R. D. (2014). Human Papillomavirus Genomics: Past, Present and Future. In **Current Problems in Dermatology** (Switzerland) (Vol. 45, pp. 1–18). <https://doi.org/10.1159/000355952>

HERBST, Lawrence H.; LENZ, Jack; DOORSLAER, Koenraad Van; CHEN, Zigui; STACY, Brian A; WELLEHAN JUNIOR, James F.X.; MANIRE, Charles A.; BURK, R. D. (2009). Genomic characterization of two novel reptilian papillomaviruses, *Chelonia mydas* papillomavirus 1 and *Caretta caretta* papillomavirus 1. **Virology**, 383(1), 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.09.02>

HAUSEN, Zur, 1974. **Oncogenic herpes viruses**. Biochim. Biophys. Acta 417, 25–53. HAUSEN Zur, 1976. **Condylomata acuminata and human genital cancer**. Cancer Res. 36, 794.

HAUSEN Zur, 1977. **Human papilloma viruses and their possible role in squamous cell carcinomas**. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 78, 1–30

ICO. **Human Papillomavirus and Related Diseases Report**. n. October, 2016.

MCINTYRE, P. Finding the viral link : the story of Harald zur Hausen. **Cancer World**, n. July-August, p. 36, 2005.

PAYNE, J., 1891. **On the contagious rise of common warts**. Br. J. Dermatol. 3, 185–189

RECTOR, Annabel & RANST, M. V. (2013). Animal papillomaviruses. **Virology**, 445(1–2), 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.007>

ROUS, P., Beard, J.W., 1934. **Carcinomatous changes in virus-induced papillomas of the skin of the rabbit**. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 32, 578–580.

SHOPE, Richard. **Infectious papillomatosis of rabbits**. J. I@ Med. 5S:607-24, 1933.

SOHEILI, Maryam et al. "Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers." **Medical journal of the Islamic Republic of Iran** vol. 35 65. 22 May. 2021, doi:10.47176/mjiri.35.65.

STRAUSS, M. J.; SHAW, E. W.; MELNICK, J. L. "Crystalline" Virus-Like Particles from Skin Papillomas Characterized by Intranuclear Inclusion Bodies. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 72, n. 1, p. 46–50, 1949.

WALBOOMERS JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. **Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide**. J Pathol 1999;189(1):12-9.

WOODS K, Shillitoe E, Spitz M, Schantz S, Adler-Stortz K. Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas. **J Oral Pathol Med** 1993; 22: 101-8.

ZUR HAUSEN, H. & DE VILLIERS, E. . (1978). Human Papillomaviruses. **Medical Microbiology and Immunology**, 9, 13–19. <https://sci-hub.tw/10.1007/bf02121129>

FILOGENIA, TAXONOMIA E NOMENCLATURA DO PAPILLOMAVIRUS HUMANO: UMA BREVE DISCUSSÃO CIENTÍFICA

Data de aceite: 27/03/2023

José de Ribamar Ross

Iago José Lima Diniz

Gabriel Rodrigues Côra

Gerusinete Rodrigues Bastos dos Santos

Vitor Emanuel Sousa da Silva

Flavia Castello Branco Vidal

Elmary da Costa Fraga

Maria Claudene Barros

Maria do Desterro Soares Brandão do Nascimento

Marco Aurélio Palazzi Safádi

denominada de *Secondpapillomavirinae* e é constituída por um gênero e uma espécie. Além disso, os gêneros das subfamílias são designados conforme alfabeto grego.

De acordo com o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) os *papilomavírus* (PVs) pertencem à família *Papillomaviridae*, é formada pelo *Papilomavírus* e *Polliomavírus*. Assim, no ano 2000 o ICTV definiu a existência de mais uma família (*Papillomaviridae*) e adicionou um novo gênero (*Papillomavirus*), sendo constituído por oito espécies, e dentre elas, o *Papillomavirus humano*. Ademais, no que se refere a nomenclatura do HPV é estabelecido que de acordo com nome do animal que infecta é denominado sua sigla (bovinos, felinos, caninos, coelho, ovinos, aves, ratos, macacos, humanos, dentre outros). Na atualidade o número de *Papilomavirus* identificados superam mais de 280 tipos. Na Sistemática o *Papilomavirus humano* é classificado segundo as categorias gênero, espécie

INTRODUÇÃO

De acordo com Doorslaer (2018) a família *Papillomaviridae* é constituída por duas subfamílias sendo a primeira denominada *Firstpapillomavirina* que apresenta mais de 50 categorias (gêneros) e 130 espécies, já a segunda subfamília é

e tipo. (BRAVO; FELEZ-SANCHEZ, 2015; ARALDI et al., 2015; BERNARD et al, 2010; NICOLAU, 2017).

Segundo o Centro Internacional de Taxonomia Viral (2020) existem registrados 53 gêneros do Papilomavirus constituídos por 133 espécies isoladas, destas espécies 51 são referentes a tipos humanos em 5 gêneros; 75 espécies são em mamíferos não humanos; 04 espécies são em aves; 02 espécies são em répteis, e 01 espécie em peixes.

O HPV trata-se do primeiro vírus tumorigênico a ser difundido experimentalmente de um hospedeiro para outro. Este fato ocorreu no ano de 1894, no momento que *Licht* se auto-inoculou com um material biológico proveniente das verrugas do seu próprio irmão e constatou o aparecimento de uma verruga no local da inoculação. Posteriormente, em 1907, *Ciuffo* foi o primeiro pesquisador a esclarecer e apresentar a etiologia das verrugas cutâneas, realizando o processo de inoculação de secreções de verrugas em sua própria mão (SANTOS et al., 2002). Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo discutir sobre filogenia, taxonomia e nomenclatura do papiloma vírus humano de acordo com literatura científica.

FILOGENIA, TAXONOMIA GERAL DOS PAPILLOMAVIRUS

De acordo com a literatura são definidos 5 gêneros de HPV para humanos. Sendo estes: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* e *Nupapillomavirus*. Os que infectam o trato genital foram incluídos no gênero *Alpha*. Já os demais grupos são os que possuem a capacidade de infectar os tecidos epiteliais. (BERNARD et al., 2010; VILLIERS, 2013).

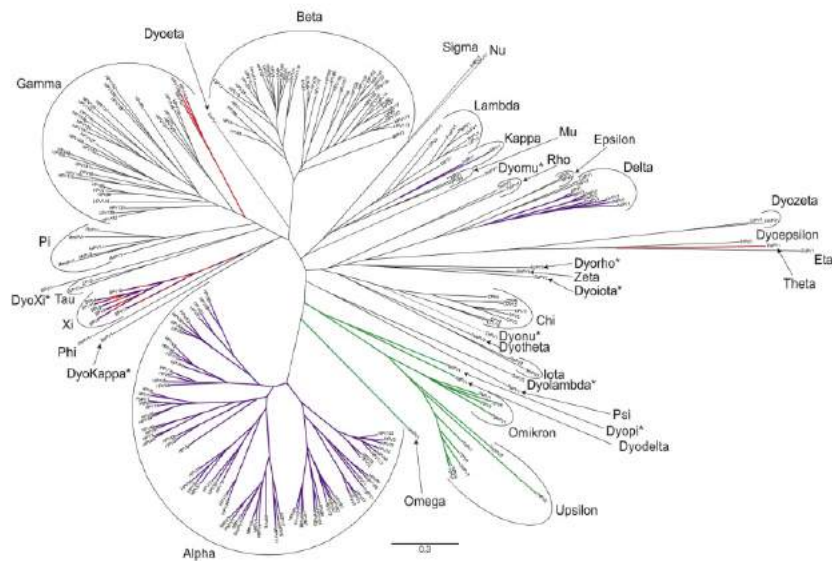


FIGURA 1: Análise felogênica baseada nas sequências L1 ORF de tipos gêneros de HPV.

Fonte: VAN DOORSLAER, 2013.

Segundo as características físico-químicas e propriedades gerais, o vírus infectante possui entre 44-55 nm de diâmetro, apresenta nucleocapsídeo simétrico icosaédrico com 72 capsômeros (60 hexâmeros e 12 pentâmeros) e demonstra arranjos em forma de T, e é ausente em envelope viral (SANTOS et al., 2000).

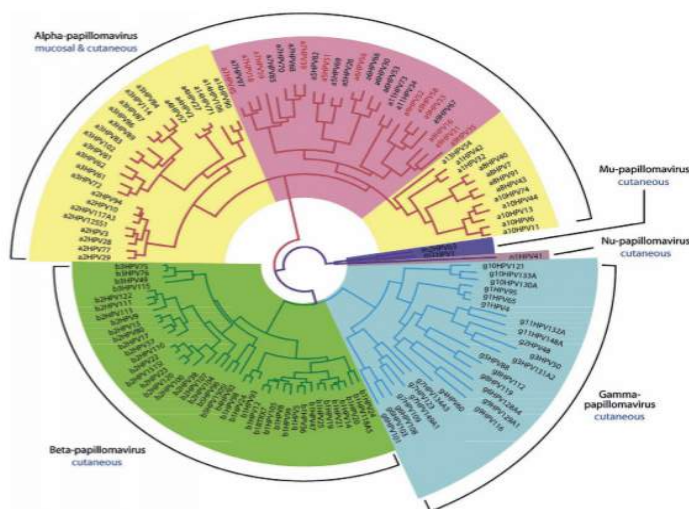


Figura 2: Filogenia, tropismo e patogênese do HPV

Fonte: Egawa; Kiyofumi; Griffin; Doobar, 2015.

O Centro de Referência Internacional do *Vírus Papilomavírus Humano* (2019) ao demonstrar uma cepa de vírus nova, irá confirmar suas sequências de DNA, logo em seguida irá realizar a clonagem da totalidade de seu material genético, atribui-lhe uma numeração classificatória. Deste modo, já foram cadastrados neste centro especializado, 227 variantes de HPV, onde seu quantitativo é bem expressivo e complexo, sendo atualizado constantemente entre a lista dos novos tipos conforme descobertas (BZHALAVA *et al.*, 2013; FOULONGNE *et al.*, 2012).

De acordo com a classificação taxonômica são distribuídos em família, gênero e espécie e ainda se classificam em tipos e variantes (linhagens e sublinhagem) (KING *et al.*, 2016). Segundo Bzhalava, Eklund e Dillner (2015) o *Papilomavirus humano*, atualmente, compreendia a 49 espécies em 5 gêneros. Onde os gêneros *alfa* e *beta* são os mais peculiares e distintos (BURK *et al.*, 2013; BANSAL; SINGH; RAI, 2016; HAZARD, 2007; VILLIERS, 2004).

No gênero *Alfapapilomavírus* (SUPERGRUPO A) são os *Papillomavirus humano* têm tropismo para o trato genital, este grupo é composto por tipos oncogênico de alto risco para tumoração cervical uterina, sendo o genótipo HPV16 e HPV18 pertencentes à espécie 9 e 7. Já os de baixo risco oncogênico pertencente a este grupo temos o HPV6 e o HPV11 incluídos na espécie 10. Além disso, simultaneamente neste gênero estão os genótipos de HPV com especificidades cutâneas, onde destaca-se o HPV7, nesta classe ainda se encontra os incluídos na espécie 4 (HPV2, HPV27 e HPV57) e os que estão identificados na espécie 10 (HPV3) (VILLIERS, 2004; HAZARD, 2007; BERNARD, 2005).

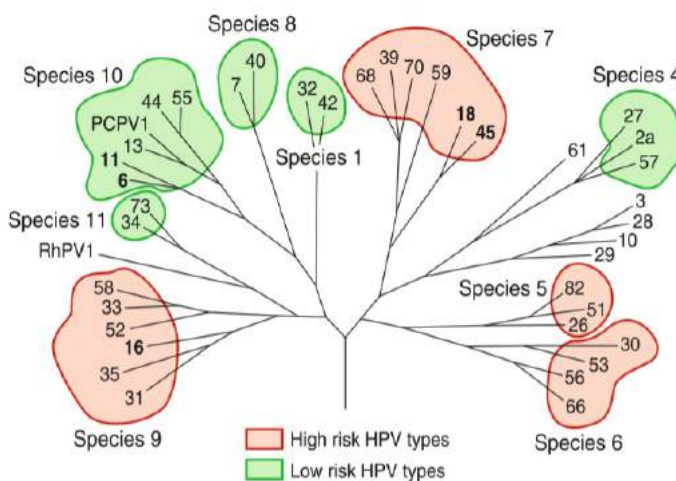


Figura 3: A árvore filogenética do gênero alfa-papilomavírus

Fonte: RAUTAVA; SYRJANEN, 2012

No gênero *Betapapillomavirus* (Supergrupo B – genogrupo B1) compõem-se de 5 espécies, sendo que o HPV5 e o HPV8 englobam a espécie 1 comum, onde são a principal causa de epidermodisplasia verruciforme. No *Gamapapillomavirus*, (Supergrupo B, subgrupo B2) encontram-se 5 espécies com 5 tipos, o HPV4, HPV48, HPV50, HPV60, HPV88, HPV65 e o HPV95 que causam lesões de pele. No *Mu papillomavirus* (supergrupo E) este grupo apresentam os HPVs 1 e 63. O HPV1 é o mais pesquisado e causa verrugas na vulva e região palmares. O *Nu papillomavirus* (supergrupo E) apresenta apenas uma subespécie, o HPV 41 (DOOBAR et al, 2012; BURK et al., 2013).

Os *Papillomavirus* distinguem-se por exibir extensos períodos de infecção em seus hospedeiros onde uma extensa diversidade de material genético pode ser identificada em sítios aleatórios no tegumento da espécie humana e de animais, evidenciando como característica biológica principal de estabelecer fase de latência. (ANTONSSON et al., 2000).

O grupo *Alpha papillomavirus* é formado por HPVs com tropismo para pele e mucosa, relacionando-os as alterações benignas. Os HPV's pertencentes ao grupo *Beta Papillomavirus* têm preferência somente para pele. O grupo *Gama papillomavirus* tem tropismo para pele. Alguns têm predileção pelo sítio oral. Já o grupo *Mu papillomavirus* é de tropismo para pele (DOOBAR et al., 2012).

O gênero *alpha papillomavirus* possui 13 espécies de HPV, sendo que a espécie alpha 2 e alpha 3 foram as que apresentaram o maior número de variedades intratipo com 10 (15.15%) e 11(16.66%) respectivamente. A espécie com menor variedade foi a espécie 13 com 01 (1.51%). O gênero *Beta papillomavirus* possui 05 tipos espécies. As variedades intratipo da espécie *beta* apresentaram 54 subespécies. Sendo os tipos mais oncogênicos de alto risco e prevalentes na maioria dos tumores estão presentes no Alpha 7 e Alpha 9 compreendendo o tipo 16 e 18 respectivamente. As espécies *Gama Papillomavirus* apresentaram 27 variedades intratipo de espécies e 97 subespécies. A espécie *Mu* e *Nu* foram as que apresentou a menor quantidade de variedades intratipo com apenas 04 espécies. A espécie *Mu1*, *Mu2*, *Mu3* apresentou apenas uma variedade de espécies cada e, a espécie *Nu* com apenas uma subespécie a *Nu1*. A maioria dos HPV's estão constituídos na espécie *Gama* com 97 (43,89%), seguida da espécie *Alfa* com 66 (29.86%), o grupo *Beta* apresenta 54 tipos com (24.43%), as espécies *Mu* e *Nu* são as que apresentam a menor composição de tipos com 03 (1.35%) e 01(0.45%) respectivamente. (ICTV – Centro Internacional de Taxonomia Viral (2021)

O termo subtipo refere ao genético do *Papillomavirus* da qual sua sequência de nucleotídeo L1 compartilha entre 90 e 98% de similaridade de encadeamento com seu análogo mais próximo. Representam um contínuo do *Papillomavirus* e a origem da espécie

do tipo. Os vírus isoladamente são referidos como variantes quando no nucleotídeo as sequências de seus genes L1, diferem geralmente menos que 2%. A sequência da região URR é usada para classificar a diversidade intratípica e as linhagens e sublinhagens (NARECHANIA; TERA; BURK, 2005the second most common cancer in women worldwide. Complete genomes of 12 isolates representing the major lineages of HPV16 were cloned and sequenced from cervicovaginal cells. The sequence variations within the open reading frames (ORFs; CHEN; TERA; HERRERO; DESALLE; BURK, 2005).

Os critérios de definição do agrupamento do HPV em gênero, espécie e tipo utilizam a semelhança do genoma na área L1 (área mais conservada do vírus). Assim, os gênero são definidos baseados pelo compartilhamento de pelo menos 60% de similaridade, espécies compartilham entre 60 e 70% de similaridade, e o tipo (subespécie) compartilha 71% e 90% de similaridade. Ademais, diferenças entre 1 a 10% e 0.5 e 1% entre o genoma do HPV respectivamente são o que caracteriza linhagem e sublinhagem quando ele é idêntico com outro similar em 100% do HPV (HARIRE *et al.*, 2014; KUKIMOTO *et al.*, 2015).

MORFOLOGIA, ESTRUTURA E CARACTERIZAÇÃO VIRAL

São caracterizados como pequenos vírus não encapsulados com material genético formado por uma molécula única de DNA em fita dupla, esférico de cerca de 8.000 pares de bases/alicerces (8Kb). Tem amplitude em torno de 50 a 55nm. Equivale a vírus sem invólucro na sua constituição orgânica. Seu formato é icosaedro: poliedro (convexo demonstrando 20 lados). Ademais, mesmo apresentando dimensões pequenas são altamente complexos. O *Papillomavirus* está envolvido externamente por um capsídeo formado por 72 unidade estruturais (capsômeros). Essa característica torna o vírus mais resistente a influência externa, podendo ficar firme no meio ambiente por até 7 dias (VILLIERSEIT *et al.*, 2004; KNIPE; HOWLEY, 2007).

O *Papillomavirus* apresenta seu DNA em associação com proteínas de aspecto semelhantes a histonas. O seu capsídeo que cerca o produto genético do vírus é formado pelas proteínas estruturais L1 com dimensão de 55 kD (Kilodalton), esta caracteriza-se como uma macro proteína que forma a camada externa do vírus, abrangendo 80% da proteína viral. A proteína L2 é a menor com peso de 70kd. (ROSENBLATT *et al.*, 2005).

Os *papillomavirus* têm sua especialidade de acordo com cada variedade de indivíduo. As evidências científicas afirmam que estes podem causar infecção acentuada em vertebrados de sangue quente. Os papilomas vírus possuem tropismo para tegumento e revestimentos cavitários em especial mucosa genital, oral, na laringe e no esôfago. A sua síntese acontece na parte central destas células (DOOBAR, 2005).

VARIANTES INTRATIPO DO HPV 16

Há uma variedade de HPV16 que exibe uma distribuição geográfica diferenciada, este genótipo se caracteriza como o mais oncogênico e as suas diferentes linhagens e sublinhagens demonstram padrões evolutivos filogeográficos diferenciados em humanos. O *homo sapiens* moderno apresenta no máximo 30% da distribuição espacial atual deste *Papillomavirus humano*. O HPV16 ancestral infectou humanos arcaicos, diferenciando-se entre *homo neandertais-denisovanos* e *homo sapiens* atuais, o que gerou as linhagens virais ancestrais HPV16A e HPV16BCD. A migração humana moderna recente para fora da África introduziu ao homem moderno alelos arcaicos nos seus genomas o que levou a prevalência diferenciada de HPV16 em diferentes áreas geográficas do mundo atual. (PIMENOFF; OLIVEIRA; BRAVO, 2016).

A maioria dos cânceres de colo de útero apresentam variantes do HPV 16 com destaque para a linhagem europeia e não europeia. (ZONA *et al.*, 2011). Diferentes variantes categóricas do HPV 16 estão relacionadas a gênese e progressão do carcinoma cervical invasivo, destacando-se entre elas as não europeias: asiáticas, americanas, e africanas. Além disso, destaca-se a existência de um risco aumentado de 3,8 vezes em mulheres brancas, negras e hispânicas desenvolver doença invasiva por infecção por essas variantes. (ZUNA, 2009).

As linhagens HPV 16 diferenciam-se por caracterização em termos de persistência e progressão. As variantes do HPV 16 não europeias oferecem risco persistente para neoplasia intraepitelial cervical estágio III (NIC III). Essas variantes se dispersam em diferentes populações e regiões geográficas. (FREITAS *et al.*, 2014; RICHARD, 2020).

A classificação do tipo de HPV 16, (Figura 04), é realizada de acordo com a linhagem, onde a linhagem A (é classificada como europeia-asiática), que incorpora as sublinhagem A1, A2, A3 (europeia, EUR), e A4 (asiático – As); B (Africana 1, AFR1), com as sublinhagens B1 e B2; C (Africana 2, AFR2); e D (América do Norte\Ásia-Americana, NAA), consistindo das sublinhagens D1 (NA), D2 (AA2), e D3 (AA1). (BURK *et al.*, 2013; KUKIMOTO; MURAMATSU, 2015).

Para o HPV 16, a linhagem A tem sido referida por apresentar reduzida chance de evoluir para lesões intraepiteliais cervicais. Já a linhagem D está relacionada à progressão para NIC III e ao câncer, e comumente é mais identificada em adenocarcinoma cervical do que em carcinoma de célula escamosa, sugerindo-se que a linhagem D também tem fortes chances de evolução para adenocarcinoma cervical do que em carcinoma de célula escamosa, onde está linhagem apresenta comportamento biológico diferenciado conforme tipo histológico infectado (XI *et al.*, 2007; ZUNA *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2015).

Estudos tem evidenciado que as variantes de HPV 16 são distribuídas de maneira

diferente ao longo de países e regiões, e que a ação de uma variante específica sobre a progressão do câncer cervical também pode diversificar em áreas distintas. Uma pequena parte das invasões por HPV 16 persistem e podem levar ao câncer, no entanto a maioria das infecções são resolvidas naturalmente pelo sistema imunológico em até 12 meses (SCHIFFMAN *et al.*, 2010).

Os fatores que levam a persistência ou a eliminação viral ainda são pouco entendidos, mas as evidências têm demonstrado que as variantes intratipo podem ter grande influência por apresentar grandes diferenças. Até o momento, os estudos de variantes se condensam mais em torno do HPV 16, o tipo mais prevalente em câncer cervical, tal como em lesões em diferentes estágios de progressão e em citologia cervical normal (VILLA *et al.*, 2000; SICHERO *et al.*, 2007; SCHIFFMAN *et al.*, 2010; GHEIT *et al.*, 2011; BURK; HARARI; CHEN, 2013).

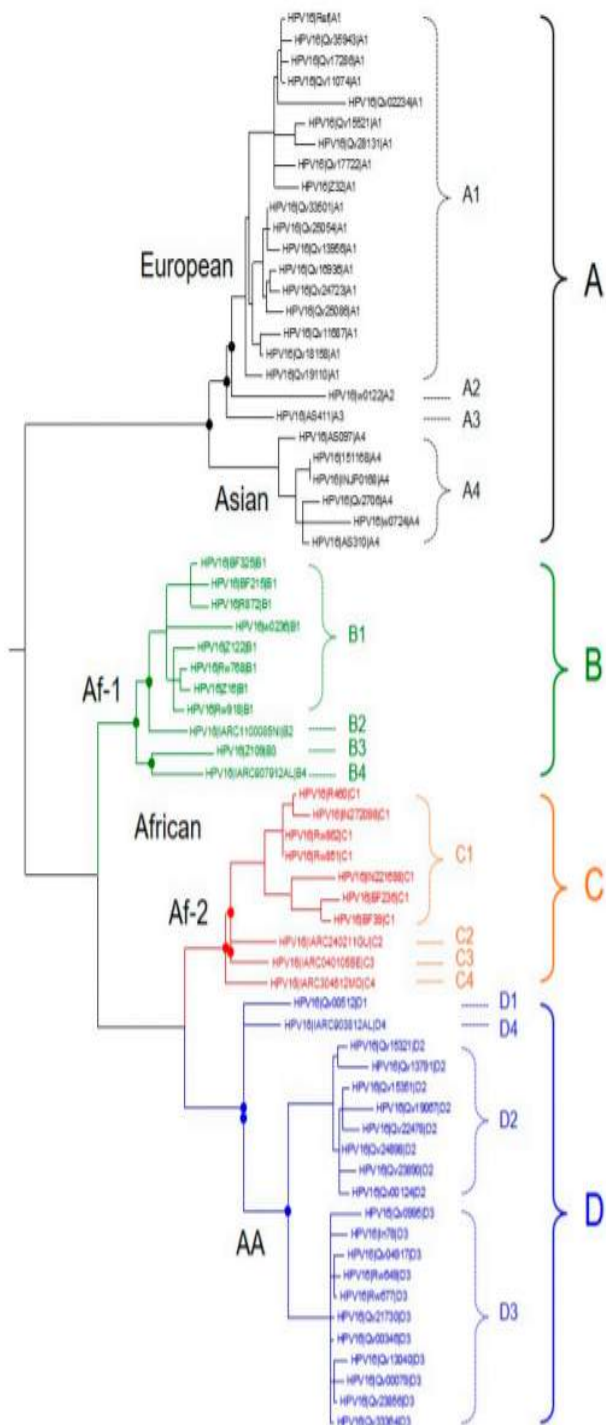


Figura 04: Árvore filogenética de linhagens do *Papillomavirus humano 16*

Fonte: MIRABELLO *et al.*, 2018.

O alto risco associado a variante AA pode estar estritamente ligado a oncoproteína E6. A maioria dos estudos padrão ouro com o HPV 16 foram efetivados utilizando-se a E6 do modelo enquanto estudos restritos analisaram as outras variedades de E6 (CHAKRABARTI *et al.*, 2004; LICHTIG *et al.*, 2006).

Alguns estudos evidenciam que a sublinhagem AA (D) em relação ao protótipo E(A), é encontrada 20 vezes mais frequentemente em câncer cervicais diagnosticados nas Américas (BERUMEN *et al.*, 2001), quando correlacionadas a pacientes sem câncer. Além disso, em um estudo realizado no México demonstrou que, comparativamente, AA em relação a E foi identificado com maior significância em mulheres participantes do estudo (AA = 23,2%; E = 27,1%) (ARAUJO SOUZA; SICHERO, MACIAG, 2009).

As sublinhagens do HPV 16 estão relacionadas a risco de desenvolver as lesões em grau diferentes variando em A4 (adenocarcinoma); B (maior risco para NIC III); C (NIC III e Câncer); D2 (Câncer, Lesões Glandulares e adenocarcinoma) D3 (NIC III e Câncer.) Variantes do HPV 16 quando infecciona a mulher, dependendo da etnia podem apresentar um risco aumentado para o desenvolvimento da carcinogênese (MIRABELO, 2016). Outros fatores associados são em consequências correlacionadas as linhagens e sublinhagens mais comuns do HPV 16: A, A4 (sublinhagem asiática). As sublinhagens que tem relações com lesões precursoras e cânceres, cita-se A1(CIN I); A3(CIN II) e A4 (NIC III e carcinoma invasor). (LIV; PAN; GAO; KE; LI, 2017).

A região aberta de leitura (ORF's) E6 e E5 corroboram com a teoria de Darwin, onde os HPV's estão evoluindo de forma seletiva em uma linha de tempo relativamente pequena o que contribui para o sucesso do HPV 16, contudo, não foi ainda estabelecido sua porção de risco oncogênico (CHEN; TERA; FU; HERRERO; DESALLE; BURK, 2005). Modificações naturais na área aberta de leitura (ORF's) do HPV 16 podem alterar as atividades de proteínas importantes o que pode determinar seu potencial carcinogênico. (LICHTIG, 2006). A existência de linhagem e sublinhagem demonstram que os HPV estão em contínua evolução (SCHIFFMAN *et al.*, 2011). Onde tal evolução ocorreu em virtude da necessidade do HPV se adaptar a diferentes condições celulares existentes no epitélio estratificado. (MOONDY, 2017).

Ademais, está sendo observado a presença de uma hipermutações nas bases nucleares do DNA do vírus, onde as regiões aberta de leitura no gene E2 do HPV 16 tem sofrido intensas modificações, o que sugere envolvimento da enzima de edição do *mRNA* da Apolipoproteína B celular catalítica da proteína do tipo polipeptídio neste processo. (KUKIMOTO; MURAMATSU, 2015).

No norte do Brasil as variedades do HPV 16 seguem o padrão ancestral com raízes ameríndia e africana. Nas mulheres infectadas por este tipo há tendências de prevalência

da variedade africana e asiático ameríndio (JUNES-GILL, 2008). A integração do DNA do HPV 16 aos genes do hospedeiro ocorre mais provavelmente entre mulheres negras não hispânicas, assim, contribuindo para as altas taxas de citologia com anormalidades e displasias cervicais. (MONTENEGRO, 2017).

De acordo com Pimenoff, Oliveira e Bravo, (2016) no Brasil apenas se disseminado as linhagens A e D e as sublinhagens A1, A2 e A3 do HPV16. Em um estudo realizado em 120 pacientes com câncer cervical no Hospital Aldeona Belo na cidade de São Luís no estado Maranhão o HPV foi identificado em 88 peças cirúrgicas o HPV mais prevalente foram os genótipos HPV16 com 53,4% e o HPV18 com 13,8%. Dos 47 casos positivos para HPV16 a variante A (49%) estava presente em 23 amostras seguida pela variante D em 20 casos (43%). (SILVA; BATISTA; BASTOS, 2020).

VARIANTES INTRATIPO DO HPV 18

O HPV 18 é o segundo tipo viral mais ligado ao carcinoma do colo do útero. Contudo, a totalidade de caso é muito menor que o HPV 16. Pesquisas ressaltam que a diversidade no potencial carcinogênico das variantes do HPV 18 está associada a uma distribuição geográfica, racial. (ARROYO *et al.*, 2012; SUN; LU; LIU, 2012).

Os primeiros estudos visando analisar variações entre sequências do HPV 18 foram baseados apenas nas regiões LCR e E2 do genoma viral (BURK; CHEN; VAN DOORSLAER, 2009). Entretanto, novas pesquisas identificaram três linhagens filogenéticas baseadas no estudo do genoma completo do HPV 18, sendo elas: duas linhagens não-africanas (europeia - E a asiático-ameríndio - AA), e uma linhagem africana com duas variedades (africana 1 - Afr1 e africana 2 - Afr2). (NICOLÁS-PARRAGA *et al.*, 2016).

Espécie	Tipo	Linhagem	Sublinhagem	Variante genoma ID	Referência GenBank ID	Outros
Alpha	HPV18	A	A1	Ref	AY262282	AsAi. AA. E1 AsAi, AA, E1 E, E2 E, E2 E
			A2	Qv16306	EF202146	
			A3	Qv15586	EF202147	
			A4	Qv02876	EF202151	
			A5	CU11	GQ180787	
		B	B1	Qv04924	EF202155	Af, Af1 Af Af, Af2
			B2	BF172	KC470225	
			B3	Qv17199	EF202152	
		C	-	Qv39775	KC470229	Af

Quadro 1 - Classificação das variantes de HPV 18

Fonte: BURK *et al.*, 2013.

Ademais, em novos estudos tem sido proposto uma taxonomia inédita, onde se

propuseram três linhagens. Sendo, a linhagem não-africana classificada por linhagem A com cinco sublinhagens, A1 a A5, a linhagem africana foi repartida em duas linhagens, sendo uma B com três sublinhagens, B1 a B3 e outra classificada como C. (AWUA *et al.*, 2017).

A variedade genética a nível mundial do HPV 18 apresenta 3 linhagens (A, B e C) e as sublinhagens (A1, A2, A3 e A4); (B1, B2, B3 e B4). As linhagens variam conforme região, contudo as linhagens B e C são mais comuns na África. A sublinhagem B4 recém identificada ainda se encontra no processo de validação (Quadro 01). (CHEN, 2015).

Conforme o estudo de Xi *et al.*, (2006), as variantes europeias estão presentes principalmente nas mulheres caucasianas, enquanto as variantes africana e asiático-americana persistem por mais tempo em pacientes afro-americanas. Na pesquisa de Arroyo *et al.*, (2012) realizada na Espanha, verificaram-se que das 56 amostras, 25 eram europeias (56,8%), 10 africanas (22,7%) e 5 asiático-americano (11,4%). Sun, Lu e Liu (2012) realizaram estudos na China, onde em sua amostragem 65 eram positivas para HPV 18, e a variante mais frequente foi AA (81,5%), a segunda foi a variante E (18,5%) enquanto nenhuma variação de AF foi identificada.

Na histologia tumoral o HPV 18 está ligado a evolução ao adenocarcinoma em relação à neoplasia basocelular (ARIAS-PULIDO *et al.*, 2005; SUN; LU; LIU, 2012). A linhagem Asiático-Americana tem probabilidade 4 vezes maior em adenocarcinoma quando comparados com a linhagem europeia. (BURD, 2003; BOER *et al.*, 2005).

No Brasil, pesquisas com investigação de variantes do HPV 18 ainda são escassas. A investigação e a descrição de variedades genóptica do HPV são de relevância para o entendimento da oncogênese viral. Três agrupamentos ligados a variedades do HPV 18 foram evidenciados: as linhagens asiático-americanas, africanas e europeias. (CERQUEIRA *et al.*, 2008).

Em regiões abertas de leitura (ORF's) do HPV 18 após sequenciamento da proteína E6 e E7, onde duas alterações consistentes de aminoácidos ocorrem na linhagem africana. (LIV; PAN; GAO; KE; LI, 2017). Diferenças nos nucleosídeos e aminoácidos ocorrem no gene do capsídeo do L1 entre variantes do HPV 18, e o conhecimento destas informações são relevantes na produção de vacinas, bem como são pontos de partida para novos estudos relacionados. (ARIAS-PULIDO, 2005).

CONCLUSÃO

Papillomavirus humano, atualmente, compreende a 49 espécies em 5 gêneros. Onde os gêneros *alfa* e *beta* são os mais peculiares e distintos. O grupo *Alpha papillomavirus* é formado por HPVs com tropismo para pele e mucosa, relacionando-os as alterações

benignas. Os HPV's pertencentes ao grupo Beta *Papillomavirus* têm preferência somente para pele. O grupo *Gama papillomavirus* tem tropismo para pele, contudo, alguns têm predileção pelo sítio oral. Já o grupo *Mu papillomavirus* é de tropismo para pele. Além disso, destaca-se que as variáveis mais oncogênicas de alto risco e prevalentes na maioria dos tumores estão presentes no *Alpha 7* e *Alpha 9* compreendendo o tipo 16 e 18 respectivamente. Assim, cabe destacar a necessidade de mais estudos nessa linha a fim de esclarecer sobre a temática, e contribuir para a formação de conhecimento na linha, haja vista que tal vírus possui uma estreita ligação com o processo ontogênico para o câncer de colo de útero, onde tal enfermidade é tida como um dos principais problema de saúde pública do mundo e, em especial nos países em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

- Antonsson, A., Forslund, O., Ekberg, H., Sterner, G., & Hansson, B. G. (2000). The Ubiquity and Impressive Genomic Diversity of Human Skin Papillomaviruses Suggest a Commensalic Nature of These Viruses. *Journal of Virology*, 74(24), 11636–11641. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.24.11636-11641.2000>
- Araldi, R. P., Melo, T. C., Neves, A. C., Spadacci-Morena, D. D., Magnelli, R. F., Modolo, D. G., De-Sá-Júnior, P. L., Mazucchelli-de-Souza, J., Carvalho, R. F., Beçak, W., & Stocco, R. C. (2015). Hyperproliferative action of bovine papillomavirus: genetic and histopathological aspects. *Genetics and Molecular Research*, 14(4), 12942–12954. <https://doi.org/10.4238/2015.October.21.15>
- Arias-Pulido, H., Peyton, C. L., Torrez-Martínez, N., Anderson, D. N., & Wheeler, C. M. (2005). Human papillomavirus type 18 variant lineages in United States populations characterized by sequence analysis of LCR-E6, E2, and L1 regions. *Virology*, 338(1), 22–34. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.04.022>
- Arroyo, S. L., Basaras, M., Arrese, E., Hernáez, S., Andía, D., Esteban, V., Garcia-Etxebarria, K., Jugo, B. M., & Cisterna, R. (2012). Human Papillomavirus (HPV) genotype 18 variants in patients with clinical manifestations of HPV related infections in Bilbao, Spain. *Virology Journal*, 9(1), 258. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-258>
- AWUAL, Adolf K.; ADANU, Richard M. K.; WIREDU, Edwin K.; AFARIL, Edwin A.; ZUBUCH, Vanessa A.; ASMAH, Richard H. & SEVERINI, A. (2017). Unique LCR variations among lineages of HPV16, 18 and 45 isolates from women with normal cervical cytology in Ghana. *Virology Journal*, 14(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0755-z>
- BANSAL, Anshuma; SINGH, Mini P & RAI, B. (2016). Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 6(2), 84. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.179027>
- Bravo, I. G., & Félez-Sánchez, M. (2015). Papillomaviruses Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 2015(1), 32–51. <https://doi.org/10.1093/emph/eov003>

BERNARD, H.-U. (2005). The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *Journal of Clinical Virology*, 32(SUPPL.), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.10.021>

BERNARD, Hans-Ulrich; BURK, Robert D.; CHEN, Zigui; DOORSLAER, Koenraad Van; HAUSEN, Harald Zur & DE VILLIERS, E.-M. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401(1), 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>

BURD, E. M. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*, 16(1), 1–17. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1>

BURK, Robert D.; HARARIB, Ariana & CHEN, Z. (2013). Human papillomavirus genome variants. *Bone*, 445(1–2), 232–243. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>

Burk, R. D., Chen, Z., & Van Doorslaer, K. (2009a). Human Papillomaviruses: Genetic Basis of Carcinogenicity. *Public Health Genomics*, 12(5–6), 281–290.

Bzhalava, D., Eklund, C., & Dillner, J. (2015). International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*, 476, 341–344. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>

Burk, R. D., Harari, A., & Chen, Z. (2013). Human papillomavirus genome variants. *Virology*, 445(1–2), 232–243. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.018>

Bzhalava et al 2013. (2013). A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*, 445(1–2), 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.015>

Centro Internacional de Referência do Vírus Papilomavírus Humano. Banco de dados variantes de HPV, 2019. Disponibilidade: http://www.nordicehealth.se/hpvcenter/reference_clones. Acesso em: fevereiro de 2021.

CERQUEIRA, Daniela Marreco; RAIOL, Tainá; VÉRAS, Nazle Mendonça Collaço; VILANEZI, Natália Von Gal; AMARAL, Fádá Aguiar; BRÍGIDO, Marcelo de Macedo; MARTINS, C. R. F. (2008). New variants of human papillomavirus type 18 identified in central Brazil. *Virus Genes*, 37(2), 282–287. <https://doi.org/10.1007/s11262-008-0263-8>

Chen, Z., Terai, M., Fu, L., Herrero, R., DeSalle, R., & Burk, R. D. (2005). Diversifying Selection in Human Papillomavirus Type 16 Lineages Based on Complete Genome Analyses. *Journal of Virology*, 79(11), 7014–7023. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.11.7014-7023.2005>

CHEN, Zigui; DESALLE, Rob; SCHIFFMAN, Mark; HERRERO, Rolando; e BURK, R. D. (2009). Evolutionary Dynamics of Variant Genomes of Human Papillomavirus Types 18, 45, and 97. *Journal of Virology*, 83(3), 1443–1455. <https://doi.org/10.1128/JVI.02068-08>

CHEN, Alyce A.; GHEIT, Tarik; FRANCESCHI, Silvia; TOMMASSIMO, Massimo & CLIFFORD, G. M. (2015). Human Papillomavirus 18 Genetic Variation and Cervical Cancer Risk Worldwide. *Journal of Virology*, 89(20), 10680–10687. <https://doi.org/10.1128/JVI.01747-15>

Chakrabarti, O., Veeraraghavalu, K., Tergaonkar, V., Liu, Y., Androphy, E. J., Stanley, M. A., & Krishna, S. (2004). Human Papillomavirus Type 16 E6 Amino Acid 83 Variants Enhance E6-Mediated MAPK Signaling and Differentially Regulate Tumorigenesis by Notch Signaling and Oncogenic Ras. *Journal of Virology*, 78(11), 5934–5945. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.11.5934-5945.2004>

Da Silva, R. L., Da Silva Batista, Z., Bastos, G. R., Cunha, A. P. A., Figueiredo, F. V., De Castro, L. O., Dos Anjos Pereira, L., Da Silva, M. A. C. N., Vidal, F. C. B., Barros, M. C., Da Costa Fraga, E., Brito, L. M. O., Do Carmo Lacerda Barbosa, M., Moreira, M. Â. M., & Do Desterro Soares Brandão Nascimento, M. (2020). Role of HPV 16 variants among cervical carcinoma samples from Northeastern Brazil. *BMC Women's Health*, 20(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01035-0>

De Boer, M. A., Peters, L. A. W., Aziz, M. F., Siregar, B., Cornain, S., Vrede, M. A., Jordanova, E. S., & Fleuren, G. J. (2005). Human papillomavirus type 18 variants: Histopathology and E6/E7 polymorphisms in three countries. *International Journal of Cancer*, 114(3), 422–425. <https://doi.org/10.1002/ijc.20727>

de Villiers, E.-M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H.-U., & zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>

DE VILLIERS, E.-M. (2013). Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*, 445(1–2), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.023>

Doorbar, John Wim Quint Lawrence Banks Ignacio G.Bravo, Mark Stoler, Tom R.Broker e Margaret A.Stanley. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses.Vaccine. Volume 30, Supplement 5, 20 November 2012, Pages F55-F70

Doorbar, J. (2005). The papillomavirus life cycle. *Journal of Clinical Virology*, 32(SUPPL.), 7. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.12.006>

DOORSLAER, Koenraad Van; CHEN, Zigui; BERNARD, Hans-Ulrich; CHAN, Paul K. S.; DESALLE, Rob; DILLNER, Joakim; FORSLUND, Ola; HAGA, Takeshi; MCBRID, Alison, A.; VILLA, Luisa L. & BURK, R. D. (2018). ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *Journal of General Virology*, 99(8), 989–990. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001105>

Egawa, N.; Egawa, K.; Griffin, H.; Doorbar, J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses* 2015, 7, 3863-3890. <https://doi.org/10.3390/v7072802>

FOULONGNE, Vincent; SAUVAGE, Virginie; HEBERT, Charles; DEREURE, Olivier; CHEVA, Justine; AR GOUILH, Meriadeg; PARIENTE, Kevin; SEGONDY, Michel, BURGUIERE, Ana; MANUGUERRA, Jean-Claude; CARO, Valérie; ELOIT, M. (2012). Human Skin Microbiota: High Diversity of DNA Viruses Identified on the Human Skin by High Throughput Sequencing. *PLoS ONE*, 7(6), e38499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038499>

Gheit, T., Cornet, I., Clifford, G. M., Iftner, T., Munk, C., Tommasino, M., & Kjaer, S. K. (2011). Risks for Persistence and Progression by Human Papillomavirus Type 16 Variant Lineages Among a Population-Based Sample of Danish Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 20(7), 1315–1321. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1187>

Harari, A., Chen, Z., & Burk, R. D. (2014). Human Papillomavirus Genomics: Past, Present and Future. In *Current Problems in Dermatology (Switzerland)* (Vol. 45, pp. 1–18). <https://doi.org/10.1159/000355952>

HAZARD, K. (2007). Cutaneous Human Papillomaviruses. In *Laboratory Medicine*. <https://portal.research.lu.se/ws/files/4701197/548495.pdf>

ICTV – Centro Internacional de Taxonomia Viral.Taxonomy. 2021. Papillomaviridae.Disponível em: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/dsdnaviruses/

KNIFE, D. M.; HOWLEY, P. M. (2007). *Fields virology* (5th ed.)

Kukimoto, I., & Muramatsu, M. (2015). Genetic Variations of Human Papillomavirus Type 16: Implications for Cervical Carcinogenesis. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 68(3), 169–175. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2014.584>

Lichtig, H., Algrisi, M., Botzer, L. E., Abadi, T., Verbitzky, Y., Jackman, A., Tommasino, M., Zehbe, I., & Sherman, L. (2006). HPV16 E6 natural variants exhibit different activities in functional assays relevant to the carcinogenic potential of E6. *Virology*, 350(1), 216–227. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.01.038>

Liu, Y., Pan, Y., Gao, W., Ke, Y., & Lu, Z. (2017). Whole-Genome Analysis of Human Papillomavirus Types 16, 18, and 58 Isolated from Cervical Precancer and Cancer Samples in Chinese Women. *Scientific Reports*, 7(1), 263. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00364-9>

Moody, C. (2017). Mechanisms by which HPV Induces a Replication Competent Environment in Differentiating Keratinocytes. *Viruses*, 9(9), 261. <https://doi.org/10.3390/v9090261>

Mirabello, L., Clarke, M., Nelson, C., Dean, M., Wentzensen, N., Yeager, M., Cullen, M., Boland, J., Schiffman, M., & Burk, R. (2018). The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis. *Viruses*, 10(2), 80. <https://doi.org/10.3390/v10020080>

NARECHANIA, Apurva; TERAI, Masanori; & BURK, R. D. (2005). Overlapping reading frames in closely related human papillomaviruses result in modular rates of selection within E2. *Journal of General Virology*, 86(5), 1307–1313. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80747-0>

NICOLAU, P. B. (2017). *HISTÓRIA DA CLASSIFICAÇÃO BIOLÓGICA*. UNIVERIDADDE ABERTA.

NICOLÁS-PÁRRAGA Sara; GANDINI, Carolina; PIMENOFF, Ville N.; ALEMANY, Laia; DE SANJOSÉ, Silvia; BOSH, F. Xavier & BRAVO, I. G. (2016). HPV16 variants distribution in invasive cancers of the cervix, vulva, vagina, penis, and anus. *Cancer Medicine*, 5(10), 2909–2919. <https://doi.org/10.1002/cam4.870>

Nishimura, M., Miyatake, T., Nakashima, A., Miyoshi, A., Mimura, M., Nagamatsu, M., Ogita, K., & Yokoi, T. (2016). Clinical Significance of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance among Patients Undergoing Cervical Conization. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(18), 8145–8147. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.18.8145>

Pimenoff, V. N., de Oliveira, C. M., & Bravo, I. G. (2017). Transmission between Archaic and Modern Human Ancestors during the Evolution of the Oncogenic Human Papillomavirus 16. *Molecular Biology and Evolution*, 34(1), 4–19. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw214>

Rosenblat, Alberto e Guidi Homero Gustavo de Campos. A practice guidel for urologists. Editora Springer, 2005.

Rautava, J., & Syrjänen, S. (2012). Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head and Neck Pathology*, 6(SUPPL. 1), 3–15. <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0367-2>

SUN, Zhengrong; LU, Zhitao; LIU, Jianhua; WANG, Guili; ZHOU, Weiqiang; YANG, Lianxia; LIU, Chao & RUAN, Q. (2012). Genomic Polymorphism of Human Papillomavirus Type 52 in Women from Northeast China. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(12), 14962–14972. <https://doi.org/10.3390/ijms131114962>

SANTOS, N.S.O Diagnóstico Laboratorial das viroses. In: Introdução à virologia humana. SANTOS, N.S.O., ROMANOS, M.T.V., WIGG, M.D (eds.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p: 25-46, 2002.

Schiffman, M., Rodriguez, A. C., Chen, Z., Wacholder, S., Herrero, R., Hildesheim, A., Desalle, R., Befano, B., Yu, K., Safaeian, M., Sherman, M. E., Morales, J., Guillen, D., Alfaro, M., Hutchinson, M., Solomon, D., Castle, P. E., & Burk, R. D. (2010). A Population-Based Prospective Study of Carcinogenic Human Papillomavirus Variant Lineages, Viral Persistence, and Ce **A Study of the Impact of Adding HPV Types to Cervical Cancer Screening and Triage Tests**

Schiffman, Mark, Khan, Michelle J., Solomon, Diane, Herrero, Rolando, Wacholder, Sholom, Hildesheim, Allan, Rodriguez, Ana Cecilia, Bratti, Maria C., Wheeler, Cosette M. e Burk, Robert D. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 97, Issue 2, 19 January 2005, Pages 147–150, <https://doi.org/10.1093/jnci/dji014>

rvical Neoplasia. *Cancer Research*, 70(8), 3159–3169. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4179>

Sichero, L., Ferreira, S., Trottier, H., Duarte-Franco, E., Ferenczy, A., Franco, E. L., & Villa, L. L. (2007). High grade cervical lesions are caused preferentially by non-European variants of HPV16 and 18. *International Journal of Cancer*, 120(8), 1763–1768. <https://doi.org/10.1002/ijc.22481>

SOUZA, Patrícia Savio de Araujo; SICHERO, Laura & MACIAG, P. C. (2009). HPV variants and HLA polymorphisms: the role of variability on the risk of cervical cancer. *Future Oncology*, 5(3), 359–370. <https://doi.org/10.2217/fon.09.8>

Van Doorslaer, K. (2013). Evolution of the Papillomaviridae. *Virology*, 445(1–2), 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.012>

VILLA, Luisa L.; SICHERO, Laura; RAHAL, Paula; CABALLERO Otavia; FERENCZY, Alex; ROHAN, Tom and FRANCO, E. L. (2000). Molecular variants of human papillomavirus types 16 and 18 preferentially associated with cervical neoplasia. *Journal of General Virology*, 81(12), 2959–2968. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-81-12-2959>

XI, Long Fu; KOUTSKY, Laura A.; HILDESHEIM, Allan; GALLOWAY, Denise A.; WHEELER, Cosette M.; WINER, Rachel L.; HO, Jesse & KIVIAT, N. B. (2007). Risk for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Associated with Variants of Human Papillomavirus Types 16 and 18. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(1), 4–10. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0670>

Xi, L. F., Kiviat, N. B., Hildesheim, A., Galloway, D. A., Wheeler, C. M., Ho, J., & Koutsky, L. A. (2006). Human Papillomavirus Type 16 and 18 Variants: Race-Related Distribution and Persistence. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 98(15), 1045–1052. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj297>

Zuna, R. E., Moore, W. E., Shanesmith, R. P., Dunn, S. T., Wang, S. S., Schiffman, M., Blakey, G. L., & Teel, T. (2009). Association of HPV16 E6 variants with diagnostic severity in cervical cytology samples of 354 women in a US population. *International Journal of Cancer*, 125(11), 2609–2613. <https://doi.org/10.1002/ijc.24706>

PROTEÍNAS ONCOGÊNICAS E NÃO ONCOGÊNICAS DO HPV, PROCESSO INFECCIOSO E FATORES DE RISCO PARA A SUA PROGRESSÃO

Data de aceite: 27/03/2023

Jose de Ribamar Ross

Gerusinete Rodrigues Bastos dos Santos

Rayane Alves Machado

Gabriel Silva Lima

Erick Santos de Oliveira

Flavia Castello Branco Vidal

Elmary da Costa Fraga

Maria Claudene Barros

Maria do Desterro Soares Brandão do Nascimento

Marco Aurélio Palazzi Safádi

de fita dupla que infectam células epiteliais basais e são divididos em tipos de baixo (não oncogênico) e alto risco (oncogênico). O material genético é composto por proteínas estruturais (L1 e L2) envolvido por um capsídeo icosaédrico. (ROMAN & ARAGONES, 2021; DOORBAR et al., 2012).

Os tipos de HPV não oncogênicos mais comuns em todo o mundo são os tipos 6 e 11, comumente se manifestam na forma de verrugas genitais e papilomas do trato respiratório e têm sido relacionados as anormalidades de baixo grau nas células cervicais. Já os tipos de HPV oncogênicos de alto risco, os mais comuns são 16 e 18, estão associados ao câncer do colo uterino, vagina, orofaringe, ânus, vulva e pênis. (ROMAN & ARAGONES, 2021; J BOWDEN & KYRGIU, 2022).

O HPV é um vírus com uma alta especificidade do tecido capaz de infectar tanto o epitélio mucoso quanto o cutâneo. Mais de 200 tipos de HPV foram

INTRODUÇÃO

O vírus do papiloma humano (HPV) é a infecção sexualmente transmissível mais identificada em todo o mundo. Os HPVs pertencem à família *Papillomaviridae*, sendo caracterizados como um viron não envelopados contendo um genoma de DNA

identificados e caracterizados, os tipos oncogênicos de HPV podem permanecer latentes e causar câncer anos depois. (DOORBAR et al., 2012).

Em todo o mundo, os cânceres de pulmão, mama e colorretal apresentam os maiores números de novos casos; em contrapartida, a maior mortalidade é causada por câncer de pulmão, colorretal, estômago e fígado (SZYMONOWICZ & CHEN, 2020). Ainda, a maior carga de cânceres relacionados ao HPV, a nível global, é o câncer do colo do útero, principalmente em países de baixa renda. A grande maioria dos casos de câncer do colo do útero mais de 95% estão associados ao HPV de alto risco oncogênico, mais de 90% do câncer anal, 70% do câncer vaginal e vulvar, 60% do câncer orofaríngeo. (ROMAN & ARAGONES, 2021; SZYMONOWICZ & CHEN, 2020).

A transformação para neoplasias malignas ocorre quando as oncoproteínas *E6* e *E7* do HPV inativam as proteínas da célula p53 e pRb, respectivamente; essas inativações geram à desregulação de todo ciclo celular e à formação neoplásica no tecido afetado. Durante a infecção inicial, o vírus permanece relativamente inativo, em contrapartida, impede a célula de entrar em um estado de repouso. (J BOWDEN & KYRGIU, 2022).

Nesse contexto, para o desenvolvimento do câncer cervical observa-se fatores relacionados, de acordo com a literatura a obesidade, nuliparidade, nível socioeconômico, mulher acima de 35 anos, o estrógeno exógeno e a infecção pelo HPV tipo 16 ou 18, são capazes de ocasionar neoplasias levando ao aumento da mortalidade, especialmente no sexo feminino. (PIROG et al., 2014).

Além desses supracitados, outros fatores de risco associados ao estilo de vida e à dieta, outros agentes de infecção como o vírus também podem levar a cânceres associados ao HPV em mulheres e homens. (SZYMONOWICZ & CHEN, 2020; VAN et al., 2018)

GENOMA DO HPV

O genoma é formado por três regiões principais, a primeira contendo 06 genes precoce, uma segunda região contendo 02 genes tardios ambas codificantes de proteínas. Estas regiões são Locais onde começam os genes e onde a sequência de DNA pode ser aberta para fazer transcrição do RNA mensageiro. A terceira região é a que faz a regulação deste 08 genes e da replicação do DNA. (MUÑOZ et al., 2006; PINIDIS et al, 2016; ZUR HAUSEN, 2009). Todos os papilomavírus apresentam a mesma estrutura de genoma. (ZUR HAUSEN, 2002). A figura 2 mostra as duas regiões gênicas (L “precoce” e T “tardia”) e a região regulatória (URR).

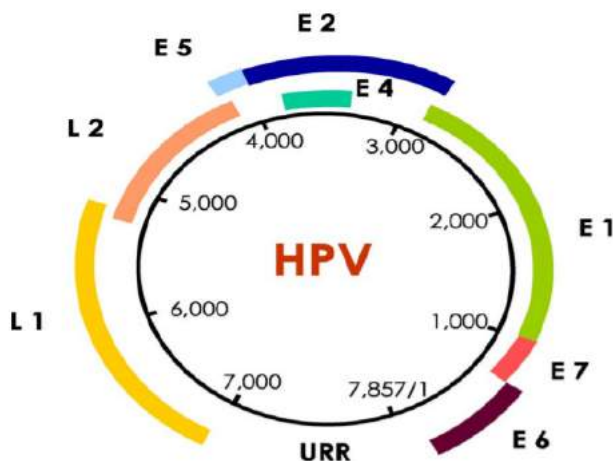


Figura 2 : Apresentação do genoma do HPV 16 mostrando o arranjo dos genes e região reguladora superior (URR)

Fonte: (Munoz et al., 2006)

As etapas de análise são elaboradas em 3 locais que agregam funções distintas: a região precoce (*Early*), constituídas pelos genes de E1, E2, E4, E5, E6 a E7. A região *Early* expressa antecipadamente as suas proteínas no ciclo viral, com prioridade para as proteínas E6 e E7, que se correlaciona ao grau de lesão cervical. A região precoce é responsável pela codificação de proteínas para a replicação e comando da transcrição (reescrita) viral, alteração da grade do interior celular, maturidade, amplificação e desbloqueio de novos elementos virais. A região tardia (*Late*), composta pelos genes L1 e L2 responde pela codificação das proteínas virais nos últimos estágios de replicação do vírus. (Ferraz et al, 2012, Zardo *et al*, 2014). Eventualmente, a partir da expressão de proteínas L1 e L2, os vírus são formados e consegue desprender-se das estruturas celulares epiteliais.(FELLER et al., 2009).

Ambas as proteínas têm sido utilizadas na produção de vacinas na medida em que são imunogênicas e podem se auto-organizar em “VLPs” (“viruslike particles”- partículas semelhantes aos vírus). (Hagensee,1993).

A longa região de controle (LCR) do conjunto de genes viral não codifica proteínas, mas contém a origem de replicação bem como múltiplos sítios de ligação de fatores de transcrição. (ZHENG E BAKER, 2006).

No desenho esquemático a seguir observa-se a invasão do vírus HPV durante a cópula por meio das microlesões na parede vaginal e vulva. As células basais do epitélio escamoso infectadas pelo HPV e, precisamente nesta fase, o seu material genético não se integra ao DNA da célula hospedeira. Para o HPV replicar depende do metabolismo

das células hospedeira. O vírus ao infectar a célula hospedeira perde seu capsídeo sendo transferido para o núcleo. Nesta fase epissomal ou latente não ocorre nenhuma alteração tecidual. A fase de replicação viral (formação dos virions) somente ocorre após as células basais se diferenciam em células intermediárias e superficiais. Nesta fase observa-se os coilocitos ou infecção da célula pelo HPV). (BARROS et al., 2012).

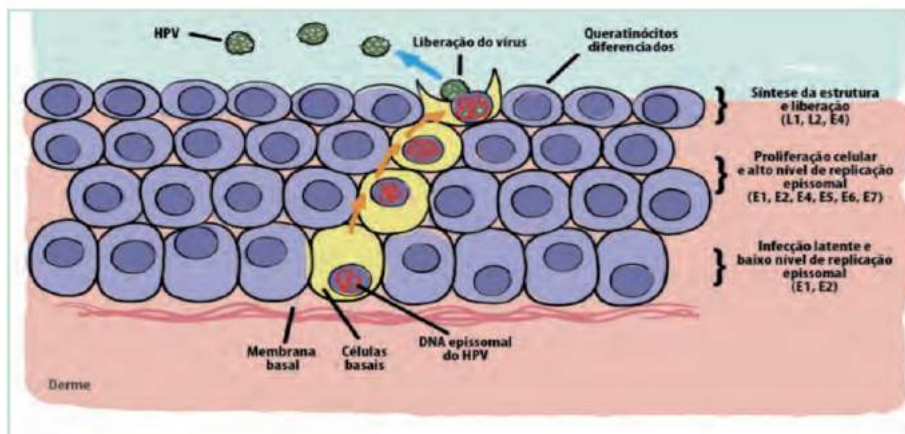


Figura 3: Replicação do HPV no epitélio escamoso

Fonte: Barros et al, 2012.

A figura 3 mostra o processo de infecção do HPV que nas quatro camadas do epitélio cervical recebe influência dos genes precoces e tardios.

PROTEÍNAS PRECOSES E TARDIAS NÃO ONCOGÊNICAS: E1, E2, E4.

As proteínas E1, E2 e E4 estão envolvidas na replicação do DNA viral e agem também na replicação e regulação da transcrição precoce, intensificando ou contendo proteínas virais. A proteína E4 está relacionada a liberação de novos vírus. (ZHENG et al., 2006).

A expressão da E2 causa a repressão da E6 e E7. Na forma epissomal a proteína E2 regula positivamente ou é repressora das proteínas E6 e E7. A diminuição ou inativação da proteína E2 causa o aumento da E6 e E7 levando a transformação e imortalização celular pelos danos ao DNA. Assim a E2 tem função na replicação e na repressão da replicação. Mantém o vírus em baixo número de cópias na forma epissomal. A E2 recruta a E1 para ser utilizada na replicação viral. A sua presença garante a apoptose e a regulação do ciclo celular modulando negativamente oncoproteína. (FERANDES et al., 2013, MOODY E LAIMINS, 2010, SCHIFFMAN, 2011; MCLAUGHLIN-DRUBIN et al., 2013, DOORBAR et

al., 2012; HELLNER; MÜNGER, 2011; WILLIAMS et al., 2011, MCBRIDE, 2013).

A proteína E4 nas camadas mais diferenciadas do epitélio cervical(superficial) liga-se a fios de queratina, facilitando a liberação de novas cópias de vírus formados. (DOORBAR, 2013; MCINTOSH et al., 2010).

PROTEÍNAS ONCOGÊNICAS: E5, E6 E E7

A proteína E5 esta relacionada a transformação inicial da célula e esta envolvida na replicação do DNA viral contribuindo no escape de anticorpos na célula infectada. (FERNANDES et al., 2013).

Ambas E6 e E7 causam danos nos mecanismos de regulação e controle do ciclo celular. (Gravitt, 2011; Woodman et al, 2007). As proteínas E5, E6 E E7 têm características cancerígenas que induzem a imortalização e transformações celulares. (ZHENG et al., 2006).

Em HPVs de risco oncogênico, o gene E6 pode causar a fragmentação da proteína supressora de tumor p53 e o gene E7 pode se unir e desativar a proteína supressiva e outras proteínas enroladas no controle do circuito celular. (DOORBAR ET AL, 2016; TOMMASINO, 2017; ZACAPALA-GÓMEZ et al., 2016).

A proteína E6 tem ação de evitar que a célula entre em apoptose (o que comumente acontece em retorno a infecção viral); e E7 consegue ativar mecanismos de reprodução celular, acarretando a célula a entrar na fase S do ciclo celular, deixando assim a maquinaria de proliferação celular a disposição para a replicação do DNA viral. (SPIESS *et al.*, 2016; WOODMAN *et al.*, 2007).

PROCESSO DE INFECÇÃO DO HPV

O *Papilomavirus humano* tem uma capacidade em escapar ao sistema imunológico sendo fundamental para a sua permanência em longo prazo. Este vírus em seu ciclo natural não causa lise nas células invadidas e não se dissipam para outros locais. (EINSTEIN et al., 2009).

Estimativas apontam que 50 a 80% das pessoas com vida sexual ativa irão desenvolver infecção pelo *Papilomavirus humano*. A frequência na população geral situa-se entre 5 e 20% e, na população feminina com menos de 34 anos está prevalência é maior e, diminui progressivamente após os 34 anos com curva de nova progressão após os 45 anos. Contudo apenas 10% dos casos irão persistir, relacionada a algum tipo oncogênico de alto risco. Em caso de persistência o risco relativo de câncer aumenta de 100 a 300% sobre as mulheres infectadas. Geralmente está persistência não é mais identificada após

36 meses. 70% regredem em até um ano e 90% após 2 anos. (DE SAN JOSÉ et al., 2007).

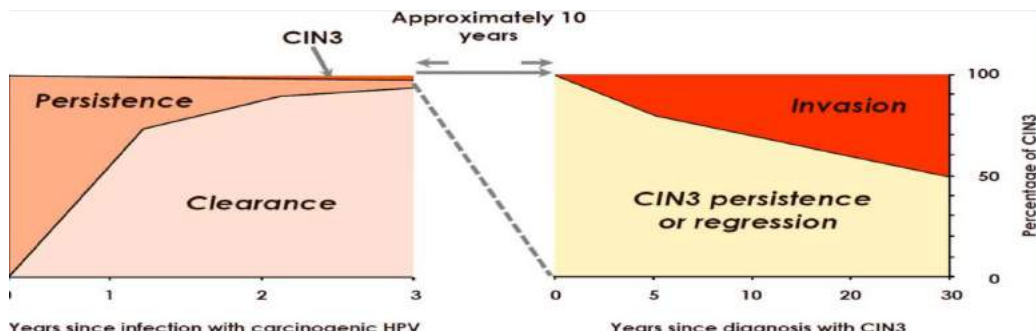


Figura 4: história natural da infecção por HPV

Fonte. Moscicki et al., 2012.

A figura 4 mostra a amplitude de casos de persistência e doença invasiva que podem ocorrer no processo de infecção do HPV ao longo dos anos.

A transmissão do HPV ocorre essencialmente por via sexual (oral-genital, genital-genital e genital-manual) em ambos os sexos e, a partir da infecção os susceptíveis podem se tornar portadores subclínicos e transmissores. A cópula anal e vaginal não é condição essencial para a penetração do vírus, havendo transmissão por via direta por meio do contato com pele e mucosa por contato íntimo com a genitália ou outras mucosas infectadas.(TRISTÃO et al., 2012).

Não são abundantes as evidências relacionadas aos mecanismos de como o HPV é capaz de infectar somente células da camada basal do epitélio escamoso e células da junção escamo colunar (JEC), mas as evidência mais aceitas é de que este mecanismo está ligado a receptores restritos a essas células. (Spiess *et al.*, 2016). Com o aperfeiçoamento das células suprabasais, o ciclo do HPV progride e passa a expressar proteínas de E6 e E7.(BANSAL et al., 2016; WOODMAN *et a.*, 2007).

A entrada do HPV na célula é mediada por estratégias envolvendo interações do capsídio viral e fatores celulares funcionais. Inicialmente há uma ligação de proteínas do capsídio L1 com proteoglicanos de sulfato de heparina. Após uma inicial combinação de L1 com proteoglicanos de sulfato de heparano, após essa resignação ocorre a clivagem proteolítica em L2. A hipótese é que o HPV seja encaminhado para um receptor de superfície celular ainda não esclarecido. Com esta ligação o HPV move-se por endocitose em tráfico intracelular. A ciclofilina e y-secretase desempenha papel na entrada do HPV. Após a interiorização do HPV ocorre a desmantelamento do capsído por acidificação.

O HPV no interior da célula percorre o citoplasma em direção ao núcleo através de microtúbulos (retículo endoplasmático). A Proteínas L2 parece ser ter função imprescindível no deslocamento no interior da célula. Estruturas como o retrômero quanto o RAB9 são necessários para a infecção. (GIROGLOU et al., 2001, ABAN et al., 2008, LANIOSZ et al., 2009, SAPP et al., 2009, CHILLER et al., 2010, RICHARDS et al., 2006, KÄMPER et al., 2006, SMITH et al., 2008, PEREIRA et al., 2009, SELINKA, 2003)

A replicação do HPV está intimamente relacionada à diferenciação dos queratinócitos do susceptível. A partir de um micro trauma existente o vírus acessa as camadas basais da mucosa. Em seguida o HPV se organiza como um episossoma (DNA livre) no núcleo. Neste estágio a replicação é baixa, em torno de 50 a 100 cópias, nesta fase as proteínas E1, E2, E6 e E7 são mantidas em níveis baixos determinando a não formação de novos vírus. Na sequência observa-se uma diferenciação nas células infectadas atingindo as camadas mais superiores onde, mais tarde reinicia nova fase de replicação. (SYRIPINEN E PURONEN, 2010).

Na fase adiantada da infecção ocorre replicação do episossoma ultrapassando 1.000 cópias por célula por ação das proteínas E1, E2, E4, E5. Nas camadas superficiais ocorrem as montagens das partículas virais por expressões de seus genes E6 e E7. Também por ação das proteínas L1 e L2 ocorre a produção do capsídeo nas camadas mais maduras. A formação e a liberação das partículas virais ocorrem nas camadas mais superficiais da mucosa/epitélio. (DOORBAR et al., 2016; KOSTER, 2009; LEXOUX, et al., 2012).

O *Papillomavirus* tem em suas etapas de vida vinculado ao plano da célula do indivíduo hospedeiro segundo sua especificação celular pela infecção nas células basais do epitélio estratificado pavimentoso, que é o primeiro alvo do vírus. Na sua estrutura viral específica, os queratinócitos indiferenciados são encarregados pelas atribuições vegetativas do vírus, produção do DNA, proteínas capsilares e a produção dos novos vírus circulantes. (HAZARD, 2007; HASAN et al., 2007).

Células de Langerhans ou monócitos específicos que atua no epitélio cervical ao neutralizarem os HPVs, estes mudam para rede linfática nos gânglios. Nestes locais os monócitos levam os HPVs aos linfócitos T que instalam o processo de produção de anticorpos adaptativos que ativam linfócitos TCD8+ que identificam o HPV. (Gonçalves e Donaldi, 2004). Ainda são identificados em secreções cervicais de pacientes com lesões precursoras cervicais, as proteínas IgG e IgA. Após replicação do HPV, já no meio extracelular este vírus é anulado interrompendo assim este ciclo de infectividade. (MACHADO et al., 2004).

Grande parte das infecções pelo HPV é transitória e sua duração varia de 8 a 24 meses. São comuns no princípio da vida sexual e a sua prevalência declina em mulheres

mais velhas. Apresentam três picos, sendo o pico inicial na fase de 15 a 19 anos, o segundo aos 45 anos e o terceiro, acima dos 65 anos. (Nakagawa et al., 2010). Apesar disso, não existem dúvidas de que proteínas, hormônios, metabólitos presentes na mucosa e em sua secreção como também a microbiota local influencie nas respostas imunes inatas e adaptativas, o que determinam a persistência e avanço da infecção. (SCHIFFMAN et al., 2016).

Ainda não está completamente esclarecido o papel da mucosa da mulher relacionada a ser uma barreira a penetração do HPV, contudo, há evidências de que proteínas, hormônios, metabolitos, interleucinas, macrófagos, secreções e a microbiota existentes na mucosa influenciam na sua eliminação, regressão, avanço progressivo do HPV através de respostas imunológicas que nascem com a pessoa e outras adaptativas. (SCHIFFMAN et al., 2016).

CONDIÇÕES DE RISCO LIGADO A PERSISTÊNCIA OU REGRESSÃO DO HPV

O HPV é o agente causal das neoplasias intraepiteliais cervicais, porém, não é causa suficiente para a transformação maligna, sendo, uma série de outros elementos essenciais para o surgimento do processo carcinogênico. Contudo fatores multicausais associados ao HPV promovem a gênese da doença, exercendo fortes influências, os fatores ambientais e hereditários. O fator ambiental são responsáveis por 80 a 90% dos episódios da moléstia. O envelhecimento da mulher aumenta sua susceptibilidade. (LEWIS et al, 2015; YUAN-CHIN et al., 2014).

Dentre os cofatores, já foram identificados em combinações com HPV o prelúdio antecipado da atividade sexual, uso de longa duração de pílulas anticoncepcionais, multiparidade, múltiplos parceiros, outras infecções transmitidas por relações sexuais, exposição à fumaça de cigarro e consumo de álcool, entre outros. (MEYER et al., 2008; MOKTAR et al., 2009; PIYATHILAKE et al., 2007).

Relacionado a idade enquanto fator de risco o estudo de Ribeiro et al, (2015) realizado na cidade de Goiânia com 198 mulheres com citologia cervical anormal utilizado método de testagem PCR para DNAHPV, a prevalência foi de 87%. A primeira relação sexual antes dos 16 anos foi significativa associada a um teste de HPV positivo (p 0,01). Uma outra associação significativa encontrada foi o risco de lesão NIC I a III nesta mesma faixa etária (p 0,03).

A multiparidade como risco para infecção por HPV relaciona-se a imunossupressão decorrente da gravidez e maior exposição da JEC (Junção Escamo colunar) e do epitélio de transição metaplásico ambos mais susceptíveis ao HPV. Nas mulheres mais jovens a metaplasia escamosa é mais comum e, estas áreas transformadas favorecem a infecção,

proliferação e replicação do HPV. (MOSCICKI, 2005).

Verificou-se uma diminuição do número de células de Langerhans e outros componentes celulares de resposta imune associada a proliferação em indivíduos fumantes. Isto sugere que ser fumante afeta a capacidade do hospedeiro responder de forma imune aos agentes infecciosos virais. (Poppe et al, 1996). A genotoxicidade induzida pela fumaça do cigarro traz como efeito a produção de micronúcleos, modificações nas cromátides, desarranjo cromossomal, fragmentação na tira de DNA, e outras alterações, devido aos seus compostos carcinógenos. (HECTH, 2003).

A correlação HPV, tabagismo e neoplasia cervical ocorre devido às deteriorações provocadas por substâncias mutagênicas e carcinogênicas (nicotina, alcatrão, amônia, monóxido e dióxido de carbono, formaldeído, acroleína, acetona, cádmio entre outros) que agredem o material genético da mucosa cervical prejudicando a resposta imune natural, favorecendo a infecção e a chance maior de persistência do HPV. Mulheres fumantes demonstram acrescer o risco em 1,5 na aquisição do HPV quando relacionadas a mulheres não fumantes. A razão de chances de apresentar lesão NIC III varia de 3,3 e 4.3 entre mulheres tabagistas e ex-tabagistas quando correlacionadas a não fumantes. (KUMAR et al., 2015).

Arelação entre os anticoncepcionais hormonais e o HPV, sua progressão e persistência demonstram uma relação entre o HPV e os esteróides exógenos causando deformações no genoma do HPV, favorecendo o surgimento do câncer no colo. Provavelmente ocorre uma intermediação entre elementos que respondem ao glicocorticóides que ao mesmo tempo fazem a regulação da transcrição do HPV. (COGLIANO et al., 2005; VACCARELLA et al., 2006).

Estrogênios e progestinas agem estimulando a interação entre o DNA HPV e o genoma da célula do hospedeiro, motivando a transcrição e aumentando a expressão dos genes E6 e E7. Apresentam efeitos diferentes sobre as respostas imunes pró e anti-inflamatórias in vitro e in vivo. O estradiol em baixas concentrações aumentam as citoxinas (TNF-alfa, IL-6, IL-1b, IFN-g) em altas concentrações inibem (TNF-alfa, IL-1b) como também nestas condição de alta estimulam citocinas anti-inflamatórias (IL-10, e IL-1ra). O progesterona em níveis altos e baixos bloqueiam a produção de citocinas anti-inflamatorias, a linfoproliferação e as células T reguladoras). (CASTELLSAGUE E MUNHOZ 2003, MARKS et al., 2011, HELLBERG, 2005, NEES et al., 2000, KONECMA et al., 2000, POLAN 1989, ARGAWAL E MARSHALL, 1999, KENDA E TAMAKI, 1999, ROGERS E ESTELL, 2001, PRIETO E ROSENSTEINS, 2006, BEAGLEY E COCKEL, 2003, MOJOSBERG et al., 2009).

Estudos em modelos de animais utilizando camundongos transgênicos projetados

para cânceres cervical por infecção por HPV16 e tratados com estrogênio revelaram que um receptor de estrogênio é necessário para que o câncer de colo de útero surja. As células de reserva é o local da carcinogênese e quando infectadas por HPVs de alto risco progridem para lesões pré- câncer na presença de estrogênio. (SANG-HYUK E LAMBERT 2009).

Estudos apontam que apenas 27% das mulheres adultas estão colonizadas por outros tipos de microbioma vaginal diferentes dos *Lactobacillus*. Existem cinco tipos de microbiomas vaginais designadas por Community State Types (CST). Entre as espécies mais abundantes estão: *Lactobacillus crispatus* (64.5%/CST I); *Lactobacillus gansseri* (42.9%/CST II), *Lactobacillus iners* (83,5%/CST III), *Lactobacillus jensenii* (48.2%/CST V). O CST IV-A (ocorre redução de *Lactobacillus* e aumento de bactérias anaeróbicas facultativas) o CST-B (desprovidos de *Lactobacillus* e aumento de gêneros associados a vaginose bacteriana (*Atopobium*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* e *Peptoniphilus*). O CST IV é o mais prevalente em mulheres africanas (38.9%) e Latinoamericanas (34.3%). (FORNEY E RAVEL, 2013; MA et al., 2012; RAVEL et al., 2011).

Mulheres HPV positivas apresentam maior diversidade bacteriana na comunidade microbiota vaginal do que as mulheres HPV negativas. As lesões precursoras e doenças invasivas tem 3 a 4 vezes de ocorrer no CST-IV. O CST-I demonstra-se como fator protetor contra o HPV. A *Gardnerella Vaginalis* associada ao *Lactobacillus iners* e ausência de *Lactobacillus crispatus* tem maior probabilidade para lesões precursoras. A disbiose vaginal apresenta microbiota variada com redução de *Lactobacillus* e o *L. iners* tem maior predisposição para o HPV e doença invasiva grave. (AUDIRACC-CHALIFOUR, et al., 2016, KYRGIU et al, 2017; LEE et al, 2013; MITRA et al., 2016).

Nos achados de Usyk et al, (2020) only a small percentage of high-risk (HR) que investigou comunidades microbioma vaginal em 273 mulheres de 18 a 25 anos que tinham amostras positivas para DNA HPV, a *Gardnerella Vaginalis* foi a espécie bacteriana com maior correlação positiva com a progressão. O HPV 16 foi identificado em 45.5% (15/33) casos de progressão. Para Murphy e Mitchell (2016) a *Gardnerella vaginalis* pode ser imunossupressora na região cérvicovaginal.

Microorganismos como: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma. urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp.*, *bacterial vaginosis* podem causar vaginites e vaginose podendo desencadear inflamação crônica. Promovem a nível local um crescimento de radicais livres, danificam a mucosa cervical e as barreiras imunológicas, promovendo com esses efeitos a invasão de HPVs oncogênicos. (PANPAN et al., 2019).

CONCLUSÃO

O HPV é um dos vírus mais antigos, presente em humanos e animais. O presente estudo destaca o processo infeccioso do HPV, como se comunica e evolui para o câncer, compreender essas informações torna-se crucial para uma atuação integrada, além de otimizar a implementação e o incentivo as formas de prevenção por meio das implementações de programas de vacinação, rastreamento e ações de educação em saúde.

Para tanto, ainda são necessários novos estudos associados a progressão do HPV, bem como os fatores de riscos associados, já que podem ocorrer mudanças quanto os tipos e as variantes. Esses estudos visam contribuir para o conhecimento sobre o comportamento do HPV de baixo e alto risco e a ligação com as neoplasias malignas

REFERÊNCIAS

Abban CY, Bradbury NA, Meneses PI (2008) HPV16 and BPV1 infection can be blocked by the dynamin inhibitor dynasore. *Am J Ther* 15(4):304–311

Anna Szymonowicz, K., & Chen, J. (2020). Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370>

Agarwal SK, Marshall GD Jr. Perimenstrual alterations intype-1/type-2 cytokine balance of normal women. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:222–228.

Bansal, A., Singh, M., & Rai, B. (2016). Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 6(2), 84. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.179027>

Barros, André Luiz de Souza, Lima, Daisy Nunes de Oliveira, Azevedo, Michelle Dantas, Oliveira, Micheline de Lucena Oliveira. Caderno de referência: Citopatologia Ginecológica – Brasília: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012.

Beagley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;38:13–22.

Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: cofactors in huma papillomaviruscarcinogenesis – role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:20–28.

Chiller JT, Day PM, Kines RC (2010) Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol* 118(1, Suppl):(Suppl):S12–S17

Cogliano, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., & Ghissassi, F. El. (2005). Carcinogenicity of human papillomaviruses. *The Lancet Oncology*, 6(4), 204. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70086-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70086-3)

De Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N., & Bosch, F. X. (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 7(7), 453–459. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70158-5)

Doorbar, J. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, p. F55–F70, 2012

Doorbar, J. the e4 protein; structure, function and patterns of expression. **Virology**, v. 445, n. 1–2, p. 80–98, out. 2013.

Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30 Suppl (SUPPL.5). <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2012.06.083>

Doorbar, John; Egawa Nagayasu; Griffin, Heather; Kranjec, Christian & Murakami, I. (2016). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Revista Medica Virology*, 25(1), 2–23. <https://doi.org/10.1002/rmv>

Einstein, M. H., Schiller, J. T., Viscidi, R. P., Strickler, H. D., Coursaget, P., Tan, T., Halsey, N., & Jenkins, D. (2009). Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *The Lancet Infectious Diseases*, 9(6), 347–356. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70108-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70108-2)

Feller, Liviu; Khammissa Razia AG; Hwood, Neil & Lemmer, J. (2009). Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. *Infectious Agents and Cancer*, 4(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-4-16>

FERNANDES, J. V.; ARAÚJO, J. M. G. DE; FERNANDES, T. A. A. DE M. **Biology and natural history of human papillomavirus infection**. 2013

Forney Larry J, Ravel Jacques. Community Ecology and the Vaginal Microbiome. Microbial Ecology in States of Health and Disease: Workshop Summary. 2013 Disponível em <https://www.nap.edu/read/18433/chapter/13> e acessado a 14 de abril de 2017

Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M (2001) Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol* 75(3):1565–1570.

Gonçalves, Maria Alice Guimarães & Donadi, E. A. (2004). Immune cellular response to HPV: current concepts. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases : An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 8(1), 1–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15137933>

Gravitt, P. E. (2011). The known unknowns of HPV natural history Find the latest version : Review series The known unknowns of HPV natural history. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(12), 4593–4599. <https://doi.org/10.1172/JCI57149>.live

Hasan, U. A., Bates, E., Takeshita, F., Biliato, A., Accardi, R., Bouvard, V., Mansour, M., Vincent, I., Gissmann, L., Iftner, T., Sideri, M., Stubenrauch, F., & Tommasino, M. (2007). TLR9 Expression and Function Is Abolished by the Cervical Cancer-Associated Human Papillomavirus Type 16. *The Journal of Immunology*, 178(5), 3186–3197. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.5.3186>

Hazard, K. (2007). Cutaneous Human Papillomaviruses. In *Laboratory Medicine*. <https://portal.research.lu.se/ws/files/4701197/548495.pdf>

Hagensee, M. E., Yaegashi, N., & Galloway, D. A. (1993). Self-Assembly of Human Papillomavirus Type 1 Capsids by the L1 and L2 Capsid Proteins. *Assembly*, 67(1), 315–322.

Hecht, S. S. (2003). Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature Reviews Cancer*, 3(10), 733–744. <https://doi.org/10.1038/nrc1190>

Hellberg D, Stendahl U. The biological role of smoking, oral contraceptive use and endogenous sexual steroid hormones in invasive squamous epithelial cervical cancer. *Anticancer Res* 2005;25:3041–3046.

Hellner, K.; Münger, K. Human Papillomaviruses As Therapeutic Targets in Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 29, n. 13, p. 1785–1794, 1 maio 2011.

J Bowden, S., & Kyrgiou, M. (2022). Human Papillomavirus. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 30(4), 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2022.02.003>.

Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:282–288.

Kämper N, et al. (2006) A membrane-destabilizing peptide in capsid protein L2 is required for egress of papillomavirus genomes from endosomes. *J Virol* 80(2): 759–768.

Koster, M. I. (2009). Making an Epidermis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 7–10. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04363.x>

Konecna L, Yan MS, Miller LE, Scholmerich J, Falk W, Straub RH. Modulation of IL-6 production during the menstrual cycle in vivo and in vitro. *Brain Behav Immun* 2000;14:49–61.

Kumar, Rupesh; RAI, Avdresh Kumar; DAS, Debabrata; DAS, Rajjyoti; SURESH, R.; Kumar, Suresh; Sarma, Anupam; Sharma, Shashi; Katak, A. C. & R. A. (2015). Alcohol and Tobacco Increases Risk of High Risk HPV Infection in Head and Neck Cancer Patients: Study from North-East Region of India. *PLOS ONE*, 10(10), e0140700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140700>

Kyrgiou M, Mitra A, Moscick A-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res* 2017. disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5164950/pdf/nihms-809358.pdf>> Acesso em: 08 nov. 2021.

Lee JE, Lee S, Lee H, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort *PLoS One* 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3661536/pdf/pone.0063514.pdf>>. Acesso em: 08 nov. 2021.

Lewis, Aaron; Kang, Robert; Levine, Alexandra & Maghami, E. (2015). The New Face of Head and Neck Cancer: The HPV Epidemic. *Oncology Journal, Head & Neck Cancer*, 29. <https://www.cancernetwork.com/review-article/new-face-head-and-neck-cancer-hpv-epidemic>

Lexoux, Michaël; Fradet-Turcotte, Amélie; Lussier-Price, Mathieu; Omichinski, Games G; Archambault, J. (2012). Inhibition of Human Papillomavirus DNA Replication by an E1-Derived p80/UAF1-Binding Peptide. *Journal of Virology*, 86(7), 3486–3500. <https://doi.org/10.1128/JVI.07003-11>

Laniosz V, Dabydeen SA, Havens MA, Meneses PI (2009) Human papillomavirus type 16 infection of human keratinocytes requires clathrin and caveolin-1 and is brefeldin A sensitive. *J Virol* 83(16):8221–8232.

- Machado, P. R. L., Carvalho, L., Araújo, M. I. A. S., & Carvalho, E. M. (2004). Immune response mechanisms to infections. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 79(6), 647–664. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962004000600002>
- Mjosberg J, Svensson J, Johansson E, Hellstrom L, Casas R, Jenmalm MC, Boij R, Matthiesen L, Jonsson JJ, Ernerudh J. 58–65. Systemic reduction of functionally suppressive CD4dimCD25highFoxp3p Tregs in human second trimester pregnancy is induced by progesterone and 17beta-estradiol. *J Immunol* 2009;183:759–769.
- Marks M, Gravitt P, Gupta S, Liaw K, Kim E, Tadesse A, Phongnarisorn C, Wootipoom V, Yuenyao P, Vipupinyo C, et al. The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *Int J Cancer*, in press, 2011
- McLaughlin-Drubin, M.E.; Park, D; Munger, K. Tumor suppressor p16INK4A is necessary for survival of cervical carcinoma cell lines. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2013;110(40):16175-80.
- Mcbride, A. A. The Papillomavirus E2 proteins. **Virology**, Special Issue: The Papillomavirus Episteme. v. 445, n. 1–2, p. 57–79, out. 2013.
- Mcintosh, P. B. et al. E1–E4-mediated keratin phosphorylation and ubiquitylation: a mechanism for keratin depletion in HPV16-infected epithelium. **Journal of Cell Science**, v. 123, n. Pt 16, p. 2810–2822, 15 ago. 2010.
- Meyer, M. S., Applebaum, K. M., Furniss, C. S., Peters, E. S., Luckett, B. G., Smith, J. F., Bryan, J., McClean, M. D., Marsit, C., & Kelsey, K. T. (2008). Human Papillomavirus-16 Modifies the Association between Fruit Consumption and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 17(12), 3419–3426. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0560>
- Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome* 2016. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088670/pdf/40168_2016_Article_203.pdf> Acesso em: 08 nov. 2021.
- Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nat Rev Cancer**. 2010;10(8):550-60.
- Moktar Afsoon, Ravoori Srivani, Vadhanam Manicka V., Gairola C. Gary, & G. R. C. (2009). Cigarette smoke-induced DNA damage and repair detected by the comet assay in HPV-transformed cervical cells. *Int J Oncol*, 35(6), 1297–1304. https://doi.org/10.3892/ijo_00000447
- Moscicki, A.-B. (2005). Impact of HPV infection in adolescent populations. *Journal of Adolescent Health*, 37(6), S3–S9. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2005.09.011>
- Muñoz, N., Castellsagué, X., de González, A. B., & Gissmann, L. (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24(SUPPL. 3), S1–S10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.115>
- Murphy, K., & Mitchell, C. M. (2016). The Interplay of Host Immunity, Environment and the Risk of Bacterial Vaginosis and Associated Reproductive Health Outcomes. *Journal of Infectious Diseases*, 214(suppl 1), S29–S35. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw140>

Ndiaye, Cathy, Mena, Marisa, Alemany, Laia, Arbyn, Marc, Castellsagué, Xavier, Laporte, Louise, Bosch, F Xavier, Sanjosé, Silvia de, Trottier, Helen. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1319–31

Nicolás-PÁrraga Sara; Gandini, Carolina; Pimenoff, Ville N.; Alemany, Laia; De Sanjosé, Silvia; Bosh, F. Xavier & Bravo, I. G. (2016). HPV16 variants distribution in invasive cancers of the cervix, vulva, vagina, penis, and anus. *Cancer Medicine*, 5(10), 2909–2919. <https://doi.org/10.1002/cam4.870>.

Panpan Lv, Fang Zhao, Xiaoqin Xu, Jun Xu, Qiang Wang, and **Zhen Zhao**. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human Papillomavirus Infection.

Research Article | Open Access Volume 2019 | Article ID 9678104. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/9678104>

Pereira R, Hitzeroth II, Rybicki EP (2009) Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. *Arch Virol* 154(2):187–197.

Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, Clavero O, Klaustermeier J, Jenkins D, Quint WG, Xavier Bosch F, Alemany L, de Sanjosé S, RIS HPV TT study group. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol*. 2014; 27 (12): 1559–67.

Prieto G A, Rosenstein Y. O estradiol potentiates the suppressive function of human CD4 CD25 regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology* 2006;118:

Pinidis, P., Tsikouras, P., Iatrakis, G., Zervoudis, S., Koukoulis, Z., Bothou, A., Galazios, G., & Vladareanu, S. (2016). Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis. *Maedica*, 11(1), 48–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28465751> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5394500>

Piyathilake, C. J., Macaluso, M., Brill, I., Heimburger, D. C., & Partridge, E. E. (2007). Lower red blood cell folate enhances the HPV-16–associated risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Nutrition*, 23(3), 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.12.002>

Polan ML, Loukides J, Nelson P, Carding S, Diamond M, Walsh A, Bottomly K. Progesterone and estradiol modulate interleukin-1 beta messenger ribonucleic acid levels in cultured human peripheral monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1200–1206.

Ravel, Jacques Gajer Pawel, Abdo Zaid, et al. . Microbioma vaginal de mulheres em idade reprodutiva. *Anais da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América*, 108: 4680–4687, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3063603/>. Acesso em: 20 mai. 2021

Ribeiro, Andrea Alves; Costa Maria Cecília; Alves, Rosane Ribeiro Figueiredo et al. “HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors.” *Infectious agents and cancer* 10:16, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524198/>. Acessado em: 06 ago. 2021.

Richards RM, Lowy DR, Schiller JT, Day PM (2006) Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(5):1522–1527

Rogers A, Eastell R. The effect of 17beta-estradiol on production of cytokines in cultures of peripheral blood. *Bone* 2001;29:30–34.

Roman, B. R., & Aragones, A. (2021). Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *Journal of Surgical Oncology*, 124(6), 920. <https://doi.org/10.1002/JSO.26687>.

Sang-Hyuk Chung e Paul F. Lambert. Prevention and treatment of cervical cancer in mice using estrogen receptor antagonists. *PNAS*, November 17, 2009, vol. 106 n°. 46

Sapp M, Bienkowska-Haba M (2009) Viral entry mechanisms: Human papillomavirus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus. *FEBS J* 276(24): 7206–7216

Schiffman, M, Wentzensen N, Wacholder S , Kinney W, Gage JC, Castle PE, et al. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer (Review). **J Natl Cancer Inst**, 2011;103:368–383.

Schiffman, Mark; Doorbar, John; Wentzensen Nicolas; De Sanjosé Silvia de; Fakhry, Carole; Monk, Bradley J.; Stanley, Margaret A. & Franceschi, S. (2016). Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>

Selinka HC, Giroglou T, Nowak T, Christensen ND, Sapp M (2003) Further evidence that papillomavirus capsids exist in two distinct conformations. *J Virol* 77(24):12961–12967

Smith JL, Campos SK, Wandinger-Ness A, Ozbun MA (2008) Caveolin-1-dependent infectious entry of human papillomavirus type 31 in human keratinocytes proceeds to the endosomal pathway for pH-dependent uncoating. *J Virol* 82(19):9505–9512

SPIESS, Philippe E.; DHILLON, Jasreman; BAUMGARDEN, Adam S. JOHNSTONE, Peter A.; GIULIANO, A. R. (2016). Pathophysiological basis of human papillomavirus in penile cancer: Key to prevention and delivery of more effective therapies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(6), 481–495. <https://doi.org/10.3322/caac.21354>

Syripinen S, Mirja Puronen. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS* [Internet]. 2010 Jun 15;118(6–7):494–509. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0463.2010.02620.x>

Tommasino, M. (2017). The biology of beta human papillomaviruses. *Virus Research*, 231, 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.013>

Tristão, W., Ribeiro, R. M. P., Oliveira, C. A. de, Betiol, J. C., & Bettini, J. de S. R. (2012). Estudo epidemiológico do HPV na mucosa oral por meio de PCR. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 78(4), 66–70. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942012000400013>

Usyk, M., Zolnik, C. P., Castle, P. E., Porras, C., Herrero, R., Gradissimo, A., Gonzalez, P., Safaeian, M., Schiffman, M., & Burk, R. D. (2020). Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLOS Pathogens*, 16(3), e1008376. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008376>

Vaccarella, S., Herrero, R., Dai, M., Snijders, P. J. F., Meijer, C. J. L. M., Thomas, J. O., Hoang Anh, P. T., Ferreccio, C., Matos, E., Posso, H., de Sanjose, S., Shin, H.-R., Sukvirach, S., Lazcano-Ponce, E., Ronco, G., Rajkumar, R., Qiao, Y.-L., Munoz, N., & Franceschi, S. (2006). Reproductive Factors, Oral Contraceptive Use, and Human Papillomavirus Infection: Pooled Analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(11), 2148–2153. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-06-0556>

Williams, V. M. et al. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. **Future virology**, v. 6, n. 1, p. 45–57, 2011.

Woodman, Ciaran B. J.; Collins, Stuart I. & Young, L. S. (2007). The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer*, 7(1), 11–22. <https://doi.org/10.1038/nrc2050>

Yuan-Chin, May Lee & Hashibe, M. (2014). Tobacco, Alcohol, and Cancer in Low and High Income Countries. *Annals of Global Health*, 80(5), 378. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2014.09.010>

Zheng, Zhi-Ming & Baker, C. C. B. (2006). Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Frontiers in Bioscience*, 11(1), 2286. <https://doi.org/10.2741/1971>

Zacapala-Gómez, Ana Elvira; Moral-Hernández, Oscar Del; Villegas-Sepúlveda, Nicolás; Hidalgo-Miranda, Alfredo; Romero-Córdoba, Sandra Lorena; Beltrán-Anaya, Fredy Omar; Leyva-Vázquez, Marco Antonio; Alarcón-Romero, Luz Del Carmen & Illades-aguiar, B. (2016). Changes in global gene expression profiles induced by HPV 16 E6 oncoprotein variants in cervical carcinoma C33-A cells. *Virology*, 488, 187–195. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.11.017>

Zur Hausen, Harald. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*, 2(5), 342–350.

Zur Hausen, H. (2009). Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*, 384, 260–265.

Udirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Roman M, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study PLoS One 2016; 11(4). Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0153274&type=printable>> Acesso em: 08 nov. 2021.

Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Tendências em cânceres associados ao papilomavírus humano - Estados Unidos, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 24 de agosto; 67 (33):918-924

FORMAS DE TRANSMISSÃO DO PAPILLOMAVIRUS HUMANO

Data de aceite: 27/03/2023

José de Ribamar Ross

Aline Maria da Costa Pinheiro

Carlos André Ferreira da Silva Sousa

Débora Lorena Melo Pereira

Jociel Ferreira Costa

Jaqueline Diniz Pinho

humanos. Sua alta prevalência e sua associação como fator importante na progressão de câncer de colo uterino e outros tipos de cânceres, evidencia a sua importância no cenário de saúde pública. (FREITAS *et al.*, 2013; COLPANI *et al.*, 2020).

A disseminação do HPV se dá por contato direto com a pele ou mucosa infectada, podendo ser por via sexual, no parto (transmissão vertical), através da saliva, de autoinfecção e de contágio por perfuração ou corte com instrumentos contagiados pelo vírus. Entre as vias de transmissão existentes, a sexual é a principal, abrangendo contato oral-genital, genital-genital ou mesmo manual-genital. Dessa forma, para haver contágio do vírus não precisa necessariamente de penetração vaginal ou anal (BRASIL, 2020). O HPV é capaz de permanecer infeccioso em superfícies mesmo quando tratado com substâncias neutralizantes, por isso há risco de transmissão por fômites. (RYNDOCK;

INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) pertence à família *Papillomaviridae*, possui DNA de fita dupla não envelopado e mais de 200 tipos identificados. Todos os tipos são epiteliotrópicos, mas podem ser classificados conforme sua capacidade de infectar queratinócitos da mucosa ou da pele. A infecção inicial acontece por meio de microabrasões no epitélio que permitem a entrada do HPV nas células da camada basal. (RYNDOCK; MEYERS, 2014).

O HPV é a infecção sexualmente transmissível (IST) mais recorrente entre

MEYERS, 2014).

A distribuição epidemiológica da infecção pelo HPV varia em todo mundo conforme fatores geográficos, socioeconômicos, culturais e genéticos, além de condições, como idade, sexo, local anatômico e estado de saúde. (LE CONTE *et al.*, 2018).

Estima-se que 80% das pessoas do sexo feminino sexualmente ativas serão contaminadas por cerca de um ou mais tipos de HPV ao longo de suas vidas, esse número é ainda maior nos homens. A estimativa é que de 25% a 50% do público feminino e metade do masculino esteja infectado pelo HPV. No entanto, em alguns casos o sistema imune é capaz de combater o agente, impedindo o adoecimento por HPV. (BRASIL, 2017).

Levando em consideração que para controlar a disseminação do HPV é indispensável conhecer quais são as vias de transmissão e os mecanismos envolvidos e dada a pouca quantidade de publicações a respeito do tema, o presente estudo faz-se necessário para que haja um melhor entendimento a respeito da infecção e das medidas preventivas que podem ser tomadas para o não contágio. Esse capítulo versa sobre as formas de transmissão do HPV, como um importante fator predisponente do câncer de colo de útero e sobre o papel da enfermagem nas ações de prevenção do HPV.

HPV COMO PRENUNCIADOR DO CÂNCER CERVICAL E SEUS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Historicamente, a infecção por HPV afetou antepassados próximos dos homens modernos a mais de 500 mil anos anteriores (PIMENOFF; OLIVEIRA; BRAVO, 2016). Este vírus é levado em consideração por pesquisas desde décadas passadas, isso acontece devido a sua associação direta com o câncer na região do colo uterino. Nos períodos de 1930 e 1940 com o ponto de partida do uso da microscopia eletrônica e do cultivo de células respectivamente, fez com que grandes conquistas surgissem para a virologia. (PASSOS, 1987).

Em 1970 com os avanços no conhecimento em relação a utilização da microscopia eletrônica foi concebível a confirmação que Maurice Strauus constatou na década de 49, em que o HPV é o agente etiológico de propagação sexual. (PASSOS, 1987).

Na antiguidade desde a Grécia e o Império Romano se percebe registros de feridas com verrugas genitais, chamadas na Grécia antiga, como thymia. Na década de 1970 foi observado traumas e verrugas em diversificados lugares do indivíduo afetado caracterizando-se como as manifestações realizadas por apenas um tipo de vírus HPV. Somente em 1973 quando Benjamin Bell relatou a diferença entre gonorreia e sífilis, que o HPV começou a ser estudado singularmente, passando a ser observado desagregado a sífilis. (NAUD *et al.*, 1993).

Com novos métodos avançados na área da microscopia e virulência foi possível observar que HPV de alto risco estar interligado ao processo de carcinogênese. Os tipos desse patógeno são conhecidos como de alto e baixo risco, sendo 20 tipos deste patógeno sexualmente infeccioso de alto desenvolvimento cancerígeno, onde se destacam os de numeração 16 e 18 por serem causadores de 70% dos quadros de carcinoma no mundo. Os de baixo risco estão associados ao aparecimento de lesões benignas como por exemplo as verrugas, onde são caracterizados por 12 tipos, dentre eles estão o 06 e o não tão conhecido CP6 108. (PANCERA; SANTOS, 2018).

De acordo com a OPAS (2018), o câncer do colo cervical é um dos mais habituais cânceres presentes entre mulheres que residem em localizações menos favorecidas do planeta. Segundo Bray *et al.* (2018) e Ferlay *et al.* (2018) em uma estimativa mundial de novos casos, dentre todos os tipos de cânceres que afetam a população do mundo, o câncer de colo uterino foi o quarto mais frequente, sendo responsável por 570 mil casos novos, correspondem a 84% da incidência mundial. Em questão continental, o Continente Africano possui as maiores proporções de incidência quando associadas aos outros continentes do mundo.

No Brasil uma pesquisa do Ministério da Saúde executado pela Instituição de Saúde Moinhos de Vento (2017) expôs informações pertencente ao Procedimento Operacional Padrão (POP) Brasil, resumidamente foi um uma pesquisa sobre o predomínio das infecções causadas pelo HPV no território brasileiro, relatando uma prevalência de 54,6% dos casos de infectados no público jovem de até 25 anos. Ainda, de acordo com o Instituto José Alencar Gomes da Silva (INCA), durante o período envolvendo 2020 a 2022, o País está preparado para experimentar pouco mais de 17mil novos casos anuais do referido câncer, com uma estimativa de 16,35 por 100.000 mulheres.

O recente estudo realizado por Marrara e Santos (2021), que buscou analisar as características socioepidemiológica da população acometida pelo HPV, fornece dados atualizados sobre a prevalência do patógeno viral, as regiões Nordeste e Centro-Oeste possuem o primeiro e segundo lugar respectivamente no ranque de maiores regiões com casos registrados, caracterizando-se por 58,09% e 56,46% das infecções. O Norte com o indicador de 53,54%, já o Sudeste apresentando 42,92% ficando em quarto lugar, e por fim, o Sul com 49,68% das infecções por HPV. A faixa etária mais incidente compreendeu as mulheres de idades 45 e 50 anos.

O levantamento Epidemiológico da Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV- POP Brasil mostrou que na região nordeste, a capital com maior prevalência de casos de infecção pelo HPV é Salvador na Bahia, com 71,9% dos casos, dos quais 50% têm possibilidade de desenvolver câncer. É descrito também um percentual de 16,1% dos participantes jovens

já tiveram alguma infecção sexualmente transmissível ou deram positivo ao resultado do teste rápido de HIV ou sífilis. (BRASIL, 2017).

No estado do Maranhão foi publicado por Santos *et al.*, em 2018 uma pesquisa, que contou com 120 mulheres de um hospital de referência oncológica em São Luís mostrou que 88 (73%) participantes, o patógeno viral esteve presente. O autor cita também as tipagens virais mais frequentes entre essas mulheres, correspondendo a 54%, o HPV 16, 13,7% o HPV 18, 6,9% o HPV 35, e em quarto com 5,7%, o HPV 45, todos possuem alto risco para desenvolvimento carcinogênese.

Informações estimativas do INCA (2020) diz que a taxa bruta por 100 mil habitantes em paralelo as neoplasias malignas do colo uterino no estado do Maranhão são de 24,74 e, na capital São Luís são de 32,76. Com isso, nota -se que a primeira forma cancerígena mais frequente no Maranhão é de colo de útero, ficando em seguida com o câncer de mama com 23,30, e o terceiro mais comum, o câncer de glândula tireoide apresentando 6,69.

FORMAS DE TRANSMISSÃO DO HPV

Sendo o HPV uma IST de alta transmissibilidade, majoritariamente pessoas sexualmente ativas podem ser infectadas ao longo da vida. Grande parte das infecções são assintomáticas. Cerca de 1% a 2% dos infectados desenvolvem verrugas anogenitais e aproximadamente 2 a 5% das mulheres desenvolvem alterações na colpocitologia oncótica. (SAEED-VAFA; HUANG; MANUCHA, 2013).

A disseminação por via sexual é a mais frequente, podendo acontecer por contato sexual penetrativo ou contato genital íntimo. As infecções também podem ocorrer quando o vírus em superfície de pele contaminada ou fômites entra em contato com lesões microscópicas na superfície da pele. (LACOUR; TRIMBLE, 2012).

Existem evidências que indicam que o HPV é capaz de ser propagado de outras formas, como por transmissão vertical. De acordo com a literatura as principais formas de contaminação da mãe para o bebê são: parto vaginal, cesariano e durante a gravidez. Há ainda outras formas que são menos incidentes: manejo da mãe com o neonato (amamentação, fômites) e abuso sexual. A cesárea tende a diminuir o risco de exposição ao vírus, contudo, o índice de infecção por este meio ainda é elevado. Ainda, pesquisas sugerem que nem o parto cesariano e nem o tratamento das lesões durante o período gestacional podem evitar a contaminação do recém-nascido. (RN) (CAMPOS *et al.*, 2016).

Em alguns lactentes o vírus pode persistir por até 26 meses. O HPV pode ser mais comumente identificado, na cavidade oral dos recém-nascidos e induzir manifestações clínicas características do vírus muito tempo após o parto. Apesar de não está claro por que o HPV persiste na cavidade oral, estudos sugerem que o motivo da mucosa oral ser o

reservatório do vírus pode ser por conta das bolsas gengivais de novos dentes. (LACOUR; TRIMBLE, 2012).

Outro estudo afirma que as cavidades orais dos bebês tendem a ser HPV-negativas 1 a 2 meses após serem inoculadas no nascimento, podendo ser explicada pela eliminação viral. Sendo assim, as taxas de transmissão vertical podem ser rotuladas de infecções transitórias. (RYNDOCK; MEYERS, 2014)

Ressalta-se ainda que o HPV pode causar aborto espontâneo, anormalidades genéticas no feto e parto pré-termo. A substancial preocupação em relação aos RNs é a papilomatose recorrente juvenil ou papilomatose respiratória recorrente juvenil (PJ). (CAMPOS *et al.*, 2016).

A PJ é uma doença rara causada por infecção por HPV do tipo 6 e 11. O HPV 11 costuma estar mais associado a sintomas avançados, enquanto no 6 são menos comuns. É adquirida no nascimento ou durante a gestação. Comumente tem início entre 2 e 5 anos de idade da criança, casos após 5 anos são menores, mas podem acontecer. Os papilomas, característicos da doença, são benignos, porém crescem rapidamente e são recorrentes. (SHAH, 2014).

Outra forma de transmissão é através de fômites que tem sido amplamente discutida, uma vez que o HPV é um vírus estável, resistente ao calor e a falta de umidade (podendo apresentar 30% de infectividade após sete dias de desidratação). Outrossim, o agente infeccioso pode perpetuar fora do hospedeiro, podendo permanecer em superfícies, roupas, equipamentos ginecológicos usados com frequência e fômites. Essa resistência tem despertado interesse da comunidade científica que já coletou amostras de DNA do HPV para analisar essas questões. (CASALEGNO *et al.*, 2012).

Infecções nosocomiais ou infecções hospitalares também constituem rota para o hospedeiro. Um potencial rota para o HPV são as sondas de ultrassom transvaginal utilizadas na realização de ultrassom endovaginal. É um procedimento simples feito para detectar doenças do trato biliar, gravidez intrauterina e aneurismas da aorta abdominal. Durante o procedimento há um contato próximo entre o colo do útero ou a parede vaginal e a sonda, podendo assim contribuir para uma possível infecção pelo HPV. Mesmo as sondas sendo revestidas com barreira para proteção de infecções, estudos demonstraram através da coleta de amostras antes e depois do exame que ainda havia a presença do vírus pré e pós exame, isso pode ser explicado pelo fato de muitos desinfetantes clínicos utilizados serem ineficazes na neutralização do HPV. (CASALEGNO *et al.*, 2012).

Ainda, há dados que demonstram resultados relacionados ao risco de transmissão para a equipe de saúde que realiza procedimentos de ablação. Procedimentos de ablação física são alternativas de intervenções para lesões benignas e pré-cancerosas associadas

ao HPV. E alguns estudos evidenciaram a dispersão de HPV no ar com genótipos de alto risco correspondentes nas vias aéreas da equipe médica após ablações. (PALMA et al., 2021).

Devido ao fato de grande parte das infecções regredirem espontaneamente, a maioria das contaminações por HPV possuem caráter transitório. Geralmente as infecções se mostram como lesões microscópicas ou não se manifestam, o que é intitulado de infecção latente. A ausência de lesões não é garantia que o vírus não está presente, mas é indicativo que o indivíduo está assintomático apenas e não manifestando doença. (BRASIL, 2020).

Para a prevenção da infecção é importante usar preservativo nas relações sexuais. A realização do exame Papanicolau é considerada o procedimento que possui maior inspeção para o controle do câncer de colo uterino por sua capacidade de detectar lesões precursoras. A vacina do HPV, disponível no SUS, contribui para a imunização. Ela é concedida para adolescentes de 9 a 14 anos, isso porque durante essa idade o sistema imunológico tem melhor resposta às vacinas. (PEREIRA; FARIAS, 2021).

O ENFERMEIRO NA PRECAUÇÃO DA TRANSMISSÃO DO HPV

O agente viral HPV invade o epitélio podendo causar lesões benignas ou malignas na mucosa ou pele. Este ainda, capaz de infectar ambos os sexos, entretanto, em especial o gênero feminino. O ambiente onde o indivíduo está inserido contribui diretamente para o avanço na dinâmica do carcinoma uterino na área do colo, assim como, fatores genéticos que favorecem à carcinogênese. (SANTOS, 2018).

O início precoce da vida sexual, ainda na adolescência, muitas vezes associados ao desconhecimento, carência de informações, conflito no contexto social, psicológico e físico, evidencia a grande necessidade de realizar atividades educativas em saúde para melhor esclarecer e orientar esse público sobre os riscos da infecção e transmissão do HPV. (BRASIL, 2006).

Dados colhidos pela Agência responsável pela saúde mundial (World Health Organization) enfatizam que numa escala mundial, aproximadamente um milhão de pessoas são contaminadas por algum tipo das conhecidas ISTs todos os dias em mulheres, crianças e homens. Em meio a isso, percebe-se a seriedade e as consequências causadas por essa questão, como: a infertilidade, doenças agudas, doenças oportunistas e até mesmo a morte. (BRASIL, 2011).

Como frisa Queiroz, Pessoa, Sousa, (2005) no Brasil existem mais de quinhentas mil pessoas acometidas pelo HPV, onde também foram encontradas variações deste vírus, ao ser detectado pelo sistema imunológico do paciente pode ocorrer o aparecimento de

lesões pré-neoplásicas, em concordância com o tipo de HPV contraído.

A profilaxia executando ações educativas que destacam os riscos específicos a uma relação sexual desprotegida, orientações sobre uma adesão de um novo comportamento e utilização do preservativo de forma adequada em todas as práticas sexuais, são métodos estratégicos básicos para o controle e redução da propagação do HPV. (BRASIL, 2006).

A saúde pública estar diretamente e totalmente ligada aos profissionais enfermeiros, por incluir ações em educação em saúde que permitam conscientizar jovens e adultos em relação ao sexo seguro é competência do enfermeiro da UBS realizar consultas onde no momento da consulta de enfermagem, perceber o diagnóstico, promover um planejamento de cuidados eficazes para cada caso, esclarecer dúvidas, orientar sobre atitudes seguras com o objetivo de redução aos riscos de transmissão e infecção, gerando assim hábitos de vida saudáveis para a paciente. (MANGANE, 2018).

Tendo em vista a problemática quando as tarefas de enfermagem são bem executadas e planejadas reduzem direta e indiretamente o risco de desenvolver câncer do colo do útero, é indispensável que os enfermeiros se especializem em saúde da mulher e saúde coletiva para melhor atuar nessa área da ciência. Com isso, os exames preventivos e as vacinações são as mais importantes ferramentas em resposta contra à doença, que tem ampliado nos últimos anos, cooperando para o controle do crescimento de mulheres hysterectomizadas no Brasil. (SILVA *et al.*, 2020).

Os exames preventivos são os intermediários responsáveis por monitorar a saúde do microbiota vaginal. Os profissionais de enfermagem precisam estar atentos ao realizar triagens preventivas e entender o estado natural da região reprodutora da mulher responsável pela detecção de anormalidades vaginais e do colo do útero. (SILVA *et al.*, 2020).

A enfermagem exclusivamente o enfermeiro deve incentivar o público feminino para realização do exame ginecológico Papanicolau, porque há uma série de obstáculos que envolve o pré e o pós exame. O receio, desconforto e a vergonha agregada a falta do saber sobre o assunto são os fundamentos essenciais para a resistência da realização do preventivo (CONACIS, 2014). A ausência do conhecimento ainda é um imenso agravante no combate a esta adversidade, bem como a negativa dos responsáveis (pai e mãe) quanto a importância do acesso desse jovem a rede de saúde. (SILVA *et al.*, 2020).

A enfermagem como atuante direto na prevenção de infecções, torna-se extremamente importante na luta contra o HPV e consequente neoplasias malignas. Pois, em meio as dificuldades enfrentadas, oferece uma assistência qualificada para o rastreamento da patologia, acompanhamento do paciente, melhora da qualidade de vida da comunidade, redução dos casos de HPV e consequente carcinogênese. (SANTOS;

ALVARES, 2018).

A enfermagem ainda enfrenta algumas dificuldades em relação à recusa em realizar a citologia, e a melhor forma de lidar e minimizar o desconforto do público jovem é utilizar das palestras e rodas de conversas um meio simples de esclarecer e educar em saúde. (SILVA *et al.*, 2020).

O conhecimento científico dessa patologia e de suas complicações sociofisiológicas deve estar intimamente ligada a vida profissional do enfermeiro e assim auxiliar na diminuição da prevalência do HPV, contribuindo também para um melhor repasse de informações para a comunidade tornado mais simples o entendimento e quebrando algumas dificuldade que ainda se tem em meio ao tema. (OLIVEIRA, 2014).

Existe uma grande necessidade de se orientar a respeito da vacina, já que essa é um método eficaz para se precaver contra os tipos oncogênicos do HPV (DALMACIO *et al.*, 2019). O profissional da saúde enquanto comunicador deve estar preparado para levar a conscientização aos adolescentes quanto a vacinação, com o foco de provocar um interesse maior dos jovens pelo seu próprio bem-estar. (SOARES, 2015).

As mulheres que não fazem o exame preventivo, através da visita domiciliar são prioridades na busca ativa para formação do vínculo com a unidade de saúde, equipe, e o enfermeiro. A procura realizada em escolas e igrejas também é uma opção proveitosa para que esta seja realizada de modo a englobar, atingindo mais mulheres do que somente nas UBS. Enfatizando também a importante do Agente Comunitário de Saúde (ACS) em parceria com a enfermagem. (CONCEIÇÃO *et al.*, 2017).

É necessária uma capacitação permanente efetiva dos profissionais de saúde, principalmente do enfermeiro coletor de Papanicolau da UBS, para a coleta sem erros e orientações de prevenção. Essas recomendações podem ser implementadas individualmente durante as consultas de enfermagem, realçando a perceptível notabilidade da efetuação dos exames independentemente da orientação sexual e do estado civil. (OLIVEIRA *et al.*, 2021)

Por fim, o papel do enfermeiro dentro da consulta de enfermagem é sempre atuar com respeito, qualidade e empatia, além de criar estratégias de divulgação de informações, como o uso de mídias sociais, levar campanhas educacionais em saúde para escolas e igrejas, é fundamental, além de adotar políticas públicas que promovam a prevenção do HPV e a promoção da imunização aos adolescentes para melhor atingir o público feminino (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando-se em consideração os aspectos supracitados das formas de transmissão,

a sexual é a principal entre as vias de transmissão, mas ressalta-se a importância de conhecer os outros mecanismos de disseminação.

Espera-se que o presente estudo contribua para futuras pesquisas, visto que possibilita o conhecimento dos mecanismos de disseminação do HPV, o que é muito importante no processo de compreensão das medidas preventivas que podem ser tomadas para o não contágio. Ressalta-se a importância do papel da enfermagem na luta contra o HPV, com orientações sobre a importância do sexo com proteção, detecção precoce e tratamento dos casos suspeitos de HPV e neoplasias.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção em Saúde Mental nos Serviços Especializados em DST/AIDS. Brasília – DF, 2012. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2012/atencao-em-saude-mental-nos-servicosespecializados-em-dstaids-2012>. Acesso em: 12 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Manual de Bolso das Doenças Sexualmente Transmissíveis. Brasília (DF); 2006. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/controle_doencas_sexualmente_transmissiveis.pdf. Acesso em: 12 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. (2017): “Guia Prático sobre HPV: perguntas e respostas”. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/07/Perguntas-e-respostasHPV-.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. (2017): “Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV POP-Brasil”. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: http://www.iepmoinhos.com.br/pesquisa/downloads/LIVRO-POP_Brasil_-_Resultados_Preliminares.pdf. Acesso em: 28 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. (2017): “Os HPV são facilmente contraídos?”. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/os-hpv-sao-facilmente-contraidos>. Acesso em: 27 abr. 2022.

CASALEGNO, Jean-sebastien et al. High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection?. PloS one, v. 7, n. 10, p. e48137, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048137>. Acesso em: 10 jun. 2022.

COLPANI, Verônica et al. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) no Brasil: uma revisão sistemática e metanálise. PLoS One, v. 15, n. 2, pág. e0229154, 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229154>. Acesso em: 27 abr. 2022.

CONACIS. A importância da enfermagem no combate o HPV exame preventivo. Disponível em: https://www.editorarealize.com.br/revistas/conacis/trabalhos/Modalidade_4datahora_21_03_2014_09_56_15_idinscrito_1314_cb25e0f9818bc8077a722ec68418f807. Acesso em: 10 jun. 2022.

CONCEIÇÃO, José Paulo Santos et al. O conhecimento do enfermeiro sobre a prevenção do câncer de colo de útero na atenção básica. *Revista Enfermagem Atual In Derme*, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.31011/reaid-2017-v.2017-n.0-art.552>. Acesso em: 12 jun. 2022.

DA SILVA, Jeferson Severiano et al. A importância da enfermagem no combate ao HPV e prevenção do câncer de colo do útero. *Revista Eletrônica da Estácio Recife*, v. 6, n. 2, 2020. Disponível em: <https://reer.emnuvens.com.br/reer/article/view/538>. Acesso em: 15 jun. 2022.

DE CAMPOSI, Renata Sanzovo Pires; DE SOUZA, Laila Batata Lopes Nunes. Gestação e papilomavírus humano (HPV): vias de transmissão e complicações. Aposente-se com mais tranquilidade para seu futuro, conte com o nosso serviço de assessoria INSS., p. 109, 2016. Disponível em: https://www.associacaopaulistamedicina.org.br/assets/uploads/old/arquivos/RDT_v21n3.pdf#page=15. Acesso em: 10 jun. 2022.

DE OLIVEIRA, Amanda Nicoly Hahn et al. A importância do profissional enfermeiro na prevenção do HPV na Atenção Básica. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 10, n. 11, pág. e106101119271-e106101119271, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19271>. Acesso em: 15 jun. 2022.

DE PAULA ABREU, Fabiana. Assistência de enfermagem na prevenção do HPV e estratégias para abordagem. *Repositório de Trabalhos de Conclusão de Curso*, 2021. Disponível em: <http://pensaracademico.facig.edu.br/index.php/repositorioctcc/article/view/3317>. Acesso em: 15 jun. 2022.

FREITAS, Antonio et al. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. *Clinical infectious diseases*, v. 56, n. 10, p. 1451-1456, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/cit066>. Acesso em: 27 abr. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA(Brasil). Incidência de câncer no Brasil. [Br silia, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 16 maio 2022.

LACOUR, Delese E.; TRIMBLE, Connie. Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, v. 25, n. 2, p. 93-97, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2011.03.001>. Acesso em: 12 jun. 2022.

LECONTE, Bailey et al. Differences in the viral genome between HPV-positive cervical and oropharyngeal cancer. *PloS one*, v. 13, n. 8, p. e0203403, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0203403>. Acesso em: 09 jun. 2022.

MARRARA, Érika Ferreira; DOS SANTOS, Luciano Fernandes. Caracterização socioepidemiológica da população acometida pelo HPV e as dificuldades no manejo da doença/Socio-epidemiological characterization of the population affected by HPV and the difficulties in managing the disease. *Arquivos Médicos dos Hospit is e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, p. 1 of 8-1 of 8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2020.66.007>. Acesso em: 16 maio 2022.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. HPV e câncer do colo do útero. Br silia (DF). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20do%20colo%20do%20C3%BAtero%20%C3%A9%20o%20segundo%20tipo,dos%20novos%20casos%20no%20mundo>. Acesso em: 15 maio 2022.

PALMA, Stefano et al. Airborne human papillomavirus (HPV) transmission risk during ablation procedures: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Research*, v. 192, p. 110437, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935120313347>. Acesso em: 10 jun 2022.

PANCERA, Tayuska Ribeiro; DOS SANTOS, Graciete Helena Nascimento. Epidemiologia Molecular da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e câncer cervical no Brasil: Revisão Integrativa. *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 5, n. 2, p. 79-83, 2018. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/5353>. Acesso em: 16 maio 2022.

PEREIRA, Izete Soares da Silva Dantas; FARIAS, Cynthia Rachel Galvão. Papiloma vírus Humano-HPV: Prevenção e Vacinação. *Interagir: pensando a extensão*, n. 31, p. 53-61, 2021. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/interagir/article/view/55928>. Acesso em: 10 jun. 2022.

PIMENOFF, Ville; DE OLIVEIRA, Cristina Mendes; BRAVO, Ignacio. Transmission between archaic and modern human ancestors during the evolution of the oncogenic human papillomavirus 16. *Molecular biology and evolution*, v. 34, n. 1, p. 4-19, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/mbe/article/34/1/4/2680800?login=false>. Acesso em: 16 maio 2022.

QUEIROZ, Danielle Teixeira; PESSOA, Sarah Maria Fraxe; SOUSA, Rosiléa Alves de. Infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV): incertezas e desafios. *Acta paulista de Enfermagem*, v. 18, p. 190-196, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002005000200012>. Acesso em: 12 jun. 2022.

RYNDOCK, Eric; MEYERS, Craig. A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus?. *Expert review of anti-infective therapy*, v. 12, n. 10, p. 1165-1170, 2014. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14787210.2014.959497>. Acesso em: 27 abr. 2022.

SAEED-VAFA, Daryoush; HUANG, Yajue; MANUCHA, Varsha. Should cervical cancer screening begin at age 21 for everyone? A quantitative analysis in a high-risk, low-income, African American/Hispanic young-adult population. *Diagnostic Cytopathology*, v. 42, n. 3, p. 205-212, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dc.23021>. Acesso em: 15 jun. 2022.

SANTOS, Gerusinete Rodrigues Bastos dos et al. Estudo do papilomavírus humano (HPV) 18 e variantes associadas ao câncer do colo do útero em usuárias da rede SUS, São Luís-Ma. 2018. Disponível em: <https://tedebc.ufma.br/jspui/bitstream/tede/2220/2/GerusineteSantos.pdf>. Acesso em: 16 maio 2022.

SANTOS, Jessica Rodrigues dos Santos; MORAES, Daniel Umpierre de. A prevalência de infecção pelo HPV e o perfil de jovens infectados: revisão. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, escola de enfermagem bacharelado em saúde coletiva. Porto Alegre- RS – 2019. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/203915>. Acesso em: 16 maio 2022.

SANTOS, Silvana Rosa Silva; ÁLVARES, Alice da Cunha Morales. Assistência do enfermeiro na prevenção do HPV. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, v. 1, n. 1, p. 28-31, 2018. Disponível em: <https://revistasfases.senaaires.com.br/index.php/iniciacaocientifica/article/view/44>. Acesso em: 15 jun. 2022.

SHAH, Keerti. A Case for Immunization of Human Papillomavirus (HPV) 6/11–Infected Pregnant Women With the Quadrivalent HPV Vaccine to Prevent Juvenile-Onset Laryngeal Papilloma. *The Journal of infectious diseases*, v. 209, n. 9, p. 1307-1309, 2014. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/209/9/1307/885413?login=false>. Acesso em: 13 jun. 2022.

SOARES, Mirielle Aparecida Dionizio. O. conhecimento dos acadêmicos de Enfermagem acerca das medidas preventivas do HPV junto à população feminina. 2015. 77f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2015. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/973>. Acesso em: 15 jun. 2022.

SUN-KUIE, Tay; TEW-HONGW, Ho; SOO-KIM, Lim-Tan. Is genital human papillomavirus infection always sexually transmitted?. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 30, n. 3, p. 240-242, 1990. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1479-828X.1990.tb03223.x>. Acesso em: 12 jun. 2022.

MÉTODOS TERAPÊUTICOS DA INFECÇÃO PELO HPV

Data de aceite: 27/03/2023

Bruna Lopes Bezerra

Jaqueline Diniz Pinho

José de Ribamar Ross

INTRODUÇÃO

A infecção pelo Papiloma vírus humano (HPV) se caracteriza como um problema de saúde pública. É frequentemente transmitido por via sexual, aproximadamente 75% da população em geral irá contrair o vírus em algum momento do ciclo vital. A infecção se apresenta de forma assintomática e sintomática. O HPV compreende uma diversidade de afecções, devido as inúmeras variações genotípicas, variantes moleculares, carga viral e resposta do sistema imune do hospedeiro. Existem mais de 150 tipos de HPV presentes na natureza que podem ser classificados quanto a capacidade de desenvolvimento neoplásico. A infecção pelo HPV podem ser de alto e de baixo

risco, além disso, as oncoproteínas E6 e E7, juntas com a p53 contribuem para o processo de carcinogênese nestas cepas. (BOCCHI et al., 2021).

A instalação do vírus no hospedeiro ocorre em locais com pequenas lesões ao longo do trato genital, habitualmente no decorrer das relações sexuais com parceiros já infectados. No momento da manifestação viral ocorre a maturação e crescimento celular no estado de latência, podendo evoluir como lesão subclínica ou clínica no próprio indivíduo. Na forma sintomática é observado a presença de verrugas com prurido (papilomas) geralmente da cor da pele. As faixas etárias com mais prevalência de infecção são na população entre 18 e 28 anos. Acomete a população sexualmente ativa apresentando índices de 10 a 20%. (AYRES et al., 2017).

Este vírus apresenta um processo inflamatório discreto, que provocar poucos estímulos no sistema imunológico, inibindo a imunogenicidade do hospedeiro. A atividade

mantida pelo vírus por um longo período poderá levar a lesões percursoras e as neoplasias no trato genital, entretanto, um sistema imune eficaz pode interromper a evolução ou até mesmo curar as lesões percursoras, através da imunidade celular. Fisiologicamente, após a infecção causada pelo HPV, a imunidade humoral deve produzir proteção, porém, os níveis de produção de anticorpos são em geral muito baixos podendo ser negativado. (DE LUIZA; NAUD, 2017).

Os tipos de HPV oncogênicos comumente encontrados são os HPV-16 e 18, estes dois tipos têm relação persistente com o processo oncológico no trato genital feminino, o câncer de colo de útero ocupa o quarto lugar no ranking de causas de neoplasias no público feminino (OLIVEIRA et al., 2021). A estratégia executada mundialmente para rastreamento precoce das lesões pré-invasivas, é o exame de esfregaço cervical citológico. Estima-se que mundialmente 600.000 casos de neoplasias sejam causados pelo papiloma vírus humano, anualmente, este patógeno é classificado como um importante fator de risco para a etiologia do câncer de colo de útero, vagina, vulva, pênis, ânus e orofaringe. (DE LUIZA, 2017)

O tratamento tem a finalidade de erradicar as verrugas anogenitais e as lesões visíveis (condilomas). As lesões podem sumir, permanecer inalteradas ou aumentar em número e volume, mesmo diante do tratamento, o desaparecimento das verrugas não elimina a infecção por HPV (CARVALHO et al., 2020).

TRATAMENTO DAS VERRUGAS ANOGENITAIS

Os condilomas acuminados (verrugas anogenitais) são um do tipo de doença sexualmente transmissível muito comum mundialmente, presente em aproximadamente 1% da população ativa sexualmente. São decorrentes da infecção pelo HPV dos subtipos de baixo risco, como HPV6 e HPV11, existem mais 30 subtipos de HPV que podem resultar em verrugas genitais, estes dois são responsáveis por mais de 90% dos casos em humanos. Notoriamente, o desenvolvimento natural das verrugas, relaciona-se ao crescimento em número e tamanho, ou sofrer uma redução espontânea, esta regressão ocorre, em geral especificamente em 30% dos casos, nos quatro primeiros meses. O diagnóstico das verrugas, em geral é clínico, devido a aparência macroscópica das lesões. (JIANWEI et al., 2018).

Nas últimas décadas, ocorreu um avanço nas tecnologias de detecção do HPV por PRC (técnica mais sensível), que descreve a amplificação do DNA viral em todos os ciclos. Os condilomas existentes no trato genital feminino, podem ser diagnosticados através do exame de Papanicolau, avaliação com ácido acético a 5% e colposcopia, que não detecta as alterações causadas pelo vírus nas células cervicais. Na biópsia é fornecido o diagnóstico

histológico para lesões anogenitais. Os testes de hibridizações são divididos em: teste de hibridização molecular, é a técnica com maior sensibilidade de detecção da infecção, a hibridização in situ (ISH), que é detecção histológica do material genético do agente (DNA ou RNA), a técnica da captura híbrida, utiliza sondas de RNA e tem a capacidade de identificar 18 tipos de HPV, que comumente infectam o trato anogenital. (MENÊSES et al., 2019).

A finalidade do tratamento é a remoção das lesões clínicas visíveis, o alívio dos sintomas e a realização de medidas profiláticas contra recaídas. A escolha da medida assistencial é feita observando o quadro clínico sendo avaliado como baixo risco e alto risco de recorrência, de acordo com o tamanho e a quantidade das verrugas. Algumas dessas medidas geram desconforto, reações cutâneas e possibilidade de reinfecção, diante disso, devem ser escolhidas sempre mantendo uma boa comunicação com o paciente. Uma comunicação efetiva é importante, pois o diagnóstico gera um impacto psicológico, envolvendo angústia, ansiedade ou inaceitabilidade social para o paciente. A eficiência dos tipos de tratamento é avaliada através dos parâmetros de frequência de recorrências e eliminação das lesões. (DELMONTE et al., 2020).

O médico pode propor um tratamento conjunto entre a terapia tópica local e a terapia ablativa. Devem ser avaliados risco e benefícios destas opções. Todavia, as medidas terapêuticas precisam de especificidade do tecido local. Nesse contexto, levando em consideração as formas subclínicas e latentes da infecção por HPV no trato genital feminino, a intervenção nessas lesões são relativamente difíceis. Em 1990, a fotódia mediada por ácido 5-aminolevulínico terapia fotodinâmica (TFD) foi criada para a cura de cânceres de pele não melanoma, amplamente utilizado para o tratamento de condiloma acuminado. O interferon (IFN), substância que compõem a TFD, é responsável por executar uma ação antiviral e imunorregulatória. Desempenha papéis importantes na resposta inata imune contra infecções virais, inibindo a replicação do papiloma vírus humano, é eficaz nas formas latentes e sintomatológicas da doença. (SHI et al., 2018).

O tratamento com TFD apresente uma significativa de eliminação do HPV. Ocorre a regressão das cargas virais após três rodadas de tratamento. A taxa de resultados negativos do teste de DNA do HPV foi observada em pacientes com infecções latentes ou subclínicas do que em pacientes com genitais verrugas após um ciclo de tratamento TFD. Diante disso reitera-se que a infecção latente tem maior eficácia no tratamento do que os casos assintomáticos. (HU et al., 2018).

O tratamento no início da lesão realizado pelo próprio cliente é comumente indicado, devido a privacidade do paciente. Entre os fármacos prescritos estão a imiquimod 5% creme e podophyl-lotoxina (encontrada como solução a 0,5% e creme a 0,15%). O ácido

tricloroacético (TCAA) e podofilina também são indicados porém com menos frequência. No entanto, o uso de podofilina passou não ser preconizado pela Associação Britânica para Saúde Sexual e HIV (BASHH). (BARTON et al., 2019).

O antiviral tópico creme de cidofovir (Vistide; Gilead), utilizado para tratar retinite por citomegalovírus, foi apontando como uma opção de tratamento fortemente potencial para pacientes imunocomprometidos com condilomas. Este fármaco apresenta três tipos de administração, subcutânea, oral e intravenosa. O mecanismo de ação ocorre por meio do metabólito ativo (difosfato de cidofovir) que inibe a competitividade pelo substrato da enzima DNA polimerase que o vírus utiliza para se replicar, resultando uma potente atividade antiviral contra o HPV. Outro mecanismo de ação seria através da inibição da proliferação de células infectadas pelo HPV compelindo a apoptose, tendo ação prolongada com tempo de meia vida extenso, favorecendo uma melhor resposta adaptativa posológica, tendo em vista as doses menos frequentes. (KISHISHITA et al., 2017).

A podofilotoxina tem efeito terapêutico na prevenção da polimerização da tubulina necessária na montagem e inativação dos microtúbulos do transporte de nucleosídeos através da membrana celular, levando à interrupção no processo de crescimento de células com vírus. No mercado é encontrada em forma de uma solução ou um creme. Seu uso é contraindicado no período gestacional. (MURRAY et al., 2018)

No período gestacional o tratamento dessas lesões habitualmente deve ser executado antes da 34ª semana de gestação, na perspectiva de permitir a cicatrização adequada no tecido antes do parto. Em uma pesquisa realizada em Foz do Iguaçu-PR, 26,09% das gestantes foram diagnosticadas com HPV com 28 semanas ou mais, período gestacional que possibilitou o tratamento para a infecção. A podofilina, podofilotoxina e 5-fluoracil são contraindicados durante a gestação por ultrapassar a barreira placentária e exercer efeitos embriotóxicos. A presença do HPV na gestação tem como consequência riscos maternos e fetais. Os tratamentos físicos são preferidos, podendo ser utilizado eletrocauterização, criocauterização, laser e métodos de intervenção cirúrgicos. (FERREIRA et al., 2017).

A crioterapia a base de nitrogênio líquido é usada para remoção das verrugas anogenitais, ocorre um processo de citólise no tecido que leva a uma necrose da verruga. Esta terapia precisa de equipamentos e instalações geralmente disponíveis apenas em hospitais de assistência especializada, sendo necessário profissionais devidamente treinados. A eficácia pode ser alcançada com uma única sessão, mas existe a possibilidade de reinfecção clínica regular, e se destaca pela rapidez no tempo de cicatrização (DELMONTE et al., 2021). Existem empecilhos para realização desse método, entre eles está a dor que o paciente sente durante as sessões, os efeitos colaterais e o alto custo financeiro. (KHOZEIMEH, et al., 2017)

O glicosídeo digoxina e Furosemida diurética de alça inibem o influxo de K^+ ao interagir com os transportadores de íons da membrana celular $Na^+ / K^+ -ATPase$ e $Na-K-Cl$. Esses dois compostos fazem parte do tratamento de doenças induzidas pelo papiloma vírus humano, como as verrugas cutâneas. A abordagem conjunta dessas duas drogas conceituadas com terapia antiviral iônica (ICVT), apresenta mais eficácia na aplicação tópica. A taxa de eficácia dessas duas drogas é de 45%, no entanto, observa-se que em pacientes com lesões mais recentes essa taxa é maior, quando comparado a pacientes com lesões mais antigas. (RIJSBERGEN et al., 2019).

Os retinóides orais, foram utilizados inicialmente em 1989 para tratar verrugas genitais refratárias. Em seguida, o tratamento de infecções mucocutâneas por HPV com doses variáveis de isotretinoína, podem chegar a taxas variáveis de eliminação total. Este grupo de fármacos orais interrompem o crescimento e a diferenciação epidérmicos, induzindo a imunomodulação e regressão da expressão do papilomavírus humano em células hospedeiras, sendo é uma escolha terapêutica promissora. No tocante, essa modalidade farmacológica raramente foi mencionada nas numerosas diretrizes de tratamento para verrugas, devido poucas literaturas descreverem com mais precisão sobre o uso de isotretinoína oral. A eficácia da isotretinoína oral no tratamento de infecções pelo HPV, assim como a dose ideal, a duração do tratamento, as taxas de infecção refratária e os efeitos adversos, ainda precisam ser esclarecidos. (YANG et al., 2019).

O chá verde feito com folhas e botões da planta *Camellia sinensis* (theaceae), apresenta benefícios para indivíduos com doenças endócrinas, cardiovasculares e neurodegenerativas. Estas catequinas são extraídas das folhas de chá verde e adicionadas ao acetato de etila e diluídas com água ou álcool. Testes realizados em um Hospital do Câncer em Pequim no ano de 1990, demonstraram a eficácia da pomada, feita com propriedades extraídas da folha da *Camellia sinensis*, na eliminação das verrugas genitais externas e perianais. Em 2006 após a aprovação da FDA (Food and Drug Administration), uma indústria farmacêutica do EUA, iniciou a comercialização dessa pomada, como nome comercial de Veregen. Sua utilização deve ser 3 vezes ao dia por até 14 semanas, de acordo com a desaparecimento das verrugas. Pode ser utilizada em combinação com a crioterapia. (MIYOSHI et al., 2020).

Os probióticos são conceituados como “microrganismos vivos” que, quando administrados em quantidades adequadas proporciona um benefício à saúde do indivíduo. Atualmente o estudo do uso dos probióticos está sendo ampliado para atuar na prevenção e tratamento complementar de infecções vaginais, mantendo a microbiota vaginal normal, rica em *Lactobacillus*, sua atuação restaura a constituição fisiológica da microbiota vaginal, e estimular o sistema imune contra microrganismos patogênicos, incluindo infecções

sexualmente transmissíveis como o HPV. No entanto mais estudos precisam ser realizados para o esclarecimento dos mecanismos de ação específicos e a descrição da posologia correta. (LIMA et al., 2019).

REFERÊNCIAS

BOCCHI, M. et al. Avaliação da redução da carga viral do papilomavírus humano por meio da captura híbrida após terapia fotodinâmica em lesões intraepiteliais cervicais alto grau. **Diagn. tratamento**, p. [49-57], 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1280724>. Acesso em 01/09/2021.

AYRES, A. et al. HPV in women assisted by the family health strategy. **Revista de saúde pública**, v. 51, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/rj/rsp/a/TBD747jkQsdFG4GxW7hFt3k/?format=html&lang=en>. Acesso em 02/09/2021.

OLIVEIRA, A. et al. Infecção pelo HPV rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões hpv-induzidas. **Femina**, p. 166-172, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1224082>. Acesso em 02/09/2021

AYRES, A. GONÇALVES, S. AZEVEDO, G. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no brasil: revisão sistemática. **Revista de Saúde Pública [online]**. 2010, v. 44, n. 5, pp. 963-974. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000500023>>. Acesso em 30/09/2021.

NAUD P. Papilomavírus humano (HPV). in: **programa vacinal para mulheres**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 4, p. 26-39. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo; nº 13/ Comissão Nacional Especializada de Vacinas). Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1046496>. Acesso em 02/09/2021.

CARVALHO, N. et al. Protocolo brasileiro para infecções sexualmente transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**. v. 30, n. <<https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100014.esp1>>. Acesso em 02/09/2021.

YUAN, J. et al. Genital warts treatment: beyond imiquimod. **hum vaccin immunother**, 14(7):1815-1819, 2018 Jul 3. doi: 10.1080/21645515.2018.1445947. Acesso em 02/09/2021.

BARTON, S. et al. Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. **BMJ Open**. 2019 Oct 31; DOI: 10.1136/bmjopen-2018-027765. Acesso em 15/09/2021.

SHI, H. et al. Efficacy and safety of combined high-dose interferon and red light therapy for the treatment of human papillomavirus and associated vaginitis and cervicitis: a prospective and randomized clinical study. **Medicine (Baltimore)**. 2018 Sep;97(37):e12398. DOI: 10.1097/MD.00000000000012398. Acesso em 15/09/2021.

MURRAY M. et al. Human papillomavirus infection: protocol for a randomised controlled trial of imiquimod cream (5%) versus podophyllotoxin cream (0.15%), in combination with quadrivalent human papillomavirus or control vaccination in the treatment and prevention of recurrence of anogenital warts (hipvac trial). **BMC Med Res Methodol**. 2018 Nov 6;18(1):125. doi: 10.1186/s12874-018-0581-z. Acesso em 15/09/2021.

DELMONTE, S. et al. Anogenital warts treatment options: a practical approach. **G Ital Dermatol Venereol**. 2020 Jun;155(3):261-268. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06125-4. Acesso em 16/09/2021.

RIJSBERGEN, M. et al. A randomized controlled proof-of-concept trial of digoxin and furosemide in adults with cutaneous warts. **Br J Dermatol**. 2019 May;180(5):1058-1068. doi: 10.1111/bjd.17583. Acesso em: 16/09/2021.

YANG, T. et al. Oral isotretinoin for treating mucocutaneous human papillomavirus infections: a systematic review and meta-analysis. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**. 2019 Nov-Dec;85(6):569-577. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_269_18. Acesso: 16/09/2021.

MIYOSHI, N. et al. Applications of a standardized green tea catechin preparation for viral warts and human papilloma virus-related and unrelated cancers. **Molecules**. 2020 Jun 2;25(11):2588. doi: 10.3390/molecules25112588. Acesso em 22/09/2021.

MENÊSES, M. S. L.; TORALLES, M. B. P.; MENDES, C. M. C. Evolução da técnica de PCR: sua contribuição no diagnóstico da infecção por HPV. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 361–366, 2019. DOI: 10.9771/cmbio.v18i3.34480. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/34480>. Acesso: 30/09/2021.

FERREIRA, H.; LALA, E. R. P.; MANSOUR, F. R. Frequência de papilomavirus humano (HPV) em gestantes. **Biológicas & Saúde**, v. 7, n. 25, 30 nov. 2017. Disponível em: https://ojs3.perspectivasonline.com.br/biologicas_e_saude/article/view/1147. Acesso em 30/09/2021.

KISHISHITA, Juliana et al. Uso tópico do cidofovir para tratamento das lesões associadas ao papilomavírus humano: revisão da literatura. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v. 29, n. 1, p. 13-20, apr. 2017. ISSN 2318-9312. Disponível em: <<http://www.revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=1885>>. Acesso em: 30/09/2021.

LIMA, Elizete Andrade de et al. A utilização de probióticos como terapia complementar em mulheres com HPV. **Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica (EEDIC)**, [S.l.], v. 5, n. 1, mar. 2019. ISSN 2446-6042. Disponível em: <<http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/eedic/article/view/3096/2652>>. Acesso em: 30/09/2021.

HU, Z. et al. Treatment of latent or subclinical genital hpv infection with 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Photodiagnosis photodyn ther. **Tendências Biosc**. 2018 Sep;23:362-364. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.07.014. Acesso e 30/09/2021.

KHOZEIMEH F., et al. An expert system for selecting wart treatment method. **Comput Biol Med**. 2017 Feb 1;81:167-175. doi: 10.1016/j.combiomed.2017.01.001. Epub 2017 Jan. Acesso em 30/09/2021.

INFECÇÃO PELO PAPILLOMAVIRUS HUMANO (HPV) NO PERÍODO GESTACIONAL

Data de aceite: 27/03/2023

Débora Lorena Melo Pereira

Jaqueline Diniz Pinho

José de Ribamar Ross

INTRODUÇÃO

O Papilomavírus humano (HPV) pertence à família Papillomaviridae, gênero Papillomavirus. A infecção anogenital pelo HPV pode gerar vasto espectro de manifestações clínicas, como as verrugas genitais, neoplasia intra-epitelial cervical, vaginal e vulvar. A transmissão por via sexual representa a maioria dos casos. (BRANDÃO *et al.*, 2010; COSTA *et al.*, 2010).

As lesões causadas pelo HPV podem ser visíveis, ou em alguns casos latentes, exigindo o teste de DNA viral. Grande parte das infecções pelo HPV são assintomáticas, e quando sintomáticas, as verrugas são as lesões clínicas comumente identificadas. Desse modo, o HPV, é o agente por trás de múltiplas lesões clínicas epiteliais e cânceres, que tem predominância em superfícies mucosas e cutâneas. (LURIA; FAVARATO, 2021).

O HPV é uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST), frequentemente encontrada em adultos, principalmente em indivíduos sexualmente ativos. O HPV é associado ao câncer de colo uterino, vaginal e vulvar nas mulheres, nos homens está associado ao câncer de pênis e em ambos os sexos o câncer orofaríngeo e anal. (PETROSKI *et al.*, 2015).

Embora mulheres mais jovens sejam mais vulneráveis, existem outros fatores predisponentes para a disseminação do HPV na população feminina, destacando as

características da população, são elas: multiparidade, tabagismo, o uso de contraceptivos orais e a gestação. (BRASIL, 2014).

O período gestacional provoca alterações biopsicossociais capazes de interferir na infecção pelo HPV (SOUSA *et al.*, 2018). A gravidez é um período em que a mulher está mais vulnerável, podendo ser uma janela de oportunidades de contraírem a infecção por HPV (DOH *et al.*, 2021). Ademais, estar associada a complicações no início e no fim da gestação. (CABALLERO *et al.*, 2019; FORD *et al.*, 2017).

Durante a gestação, a manifestação mais comum, é o condiloma, com incidência de 11,6% a 51,7% (CAMPOS *et al.*, 2016). O rastreamento da infecção causada pelo HPV é uma das atribuições dos profissionais da saúde na avaliação do pré-natal, durante esse período, as mulheres tendem a procurar a rede de assistência à saúde com maior frequência, sendo uma oportunidade única para o rastreamento e o manejo adequado. (FERREIRA *et al.*, 2017).

Dentre as complicações estudos mostram que a infecção por HPV estão relacionados a casos de abortos espontâneos e pré-eclâmpsias. A principal via de transmissão do HPV é a via sexual, e na gestante, destaca-se também, a transmissão vertical ao recém-nascido durante o parto ou a gestação, nesses casos, o parto cesáreo é o mais indicado, diminuindo as taxas de transmissão ao Recém-nascido (RN). (CABALLERO *et al.*, 2019; FORD *et al.*, 2017).

ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO POR HPV

Existem mais de 100 tipos de HPV e alguns estão associados à carcinogênese cervical. Segundo Bagarelli e Oliani (2004) os tipos de HPV dividem-se entre: baixo risco (6, 11, 30, 42, 43, e 44) comumente identificados em lesões intra-epiteliais de baixo grau. Os de médio risco (31, 33, 35, 39, 51, 52, 58 e 61) associado as lesões intra-epiteliais e os HPVs de alto grau (16, 18, 45 e 56) encontrados nos casos de cânceres cervicais e apresentam-se como lesões monoclonais.

De acordo com Schiffman (2016) também identificou o potencial oncogênico do HPV, caracterizando em 2 grupos distintos, a infecção pelo HPV de alto risco e a infecção pelo HPV de baixo risco. Ademais, o autor inclui os tipos de alto risco o 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68.

A prevalência global do HPV foi de 41,2%, especificando a prevalência para grupos específicos, por sexo 44,7% para mulheres acometidas e 32,6% para os homens. O HPV é a IST mais comum em todo o mundo, e uma das principais causas do câncer cervical, o qual é uma doença que mata 266.000 mulheres em todo o mundo a cada ano. Aproximadamente, 82% dos casos de câncer de colo uterino invasivo são responsáveis

por infecções persistentes com o HPV oncogênico ou de alto risco .(BRUNI 2019; FERLAY, 2015).

Uma importante característica da infecção pelo HPV, é a sua predileção por locais diferentes, gerando desde lesões benignas hiper proliferativas, tais como verrugas, como também, lesões inaparentes ou assintomáticas, até a evolução de lesões com alto grau que podem causar câncer. (DOORBAR *et al.*; SCHIFFMAN *et al.*, 2017).

A detecção do HPV, atualmente, é determinada pela técnica de biologia molecular denominada Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) que consiste em detectar a presença do material genético do vírus, em amostras cervicais, qualitativa, responsáveis por caracterizar os genótipos virais mais específicos, após a confirmação positiva de um teste de Papanicolau (PAP). Entretanto, em um ensaio mais analítico, como a PCR digital de gotículas, é utilizada para determinar ou quantificar o DNA do HPV, esse dado foi estabelecido como uma ferramenta importante para o diagnóstico clínico potencial. (ROTONDO, 2020).

Para além dos cânceres citados o HPV tem sido relatado como causador de câncer de boca, laringe, cervical, pulmão e ano genital. Dentre os subtipos de baixo risco o 6 e 11 geralmente se caracterizam pela formação de lesões pré-cancerosas de baixo grau e condiloma. Já os subtipos 16 e 18 são responsáveis por lesões intraepiteliais de alto grau que podem evoluir para o câncer. Ressalta-se que, é necessário entender que o HPV por si só não é capaz de causar câncer, mas quando associado a gatilhos, tais como tabagismo, deficiência de folato, imunossupressão, exposição à luz ultravioleta e gravidez, pode evoluir para malignidade. (LURIA; FAVARATO, 2021).

Mulheres jovens entre 20 e 35 anos, estão mais expostas e correm o risco máximo de adquirir a infecção por HPV, embora ela possa ser assintomática e eliminada espontaneamente devido ao sistema imunológico forte, capaz de combater a infecção. Esta é a faixa etária em que as mulheres são sexualmente ativas, o que favorece a transmissão da infecção. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, essa idade apresenta uma coorte importante entre a população de mulheres grávidas. Durante a gestação, a mudança hormonal se altera e a resposta imune favorece a persistência ou presença da infecção do HPV. (PANDLEY *et al.*, 2019).

A gestação já é um fator de risco para o HPV e as taxa de prevalência em gestantes é de cerca de 5,5% a 65% (MEDEIROS *et al.*, 2005). Essa realidade também foi estudada pelo Ministério da Saúde em um estudo multicêntrico a prevalência foi de 33,4% no grupo de gestante das seis capitais estudadas (BRASIL, 2005). Segundo Santos (2006) as taxas de prevalência da infecção do HPV são altas, em seus achados, a taxa de prevalência nas gestantes foi de 51,7% dos casos.

INFECÇÃO POR HPV NA GESTAÇÃO

Na gestação, as alterações imunológicas propiciam um ambiente adequado para a proliferação do HPV (CAMPOS *et al.*, 2016). Os hormônios progesterona, estradiol e cortisol, na mulher, se apresentam em níveis elevados, desenvolvendo efeitos imunológicos para manter o crescimento do feto, garantindo o seguimento saudável da gestação. Essas alterações estimulam o sistema imunológico inato e a redução das atividades desempenhadas pelo sistema imunológico adaptativo, esse processo da atividade inflamatória reduzida diminui a ação das células T helper tipo 1 (Th1) em detrimento das células T helper tipo 2 (Th2) evitam a rejeição do feto pela mãe. (TALBOT; MACLENNAN, 2016).

O papilomavírus humano pode afetar o desenvolvimento gestacional, sendo potencial causador para resultados adversos na gravidez, a infecção persistente por HPV é um pré-requisito importante para o câncer cervical (GIAKOUMELOU; NADEU, 2016). Outro importante fator, traz relação a possível infecção placentária por HPV, as células do trofoblasto tem mecanismos para a replicação do HPV, e a aflição placentária pode causar diretamente retardo do crescimento fetal, pré-eclâmpsia, abortos e partos prematuros. (SUBRAMANIAM *et al.*, 2016; AMBUHL *et al.*, 2017).

Sabe-se que o HPV é a principal causa de câncer cervical, o seu impacto na gestação e as possíveis complicações ainda é pouco estudado. Embora ao longo da vida o risco de infecção por HPV é cerca de até 80%, aproximadamente 70% dos casos eliminam a infecção em menos de 1 ano. (MCDONNOLD *et al.*, 2014; WESTRICH *et al.*, 2017).

Durante o período gestacional é frequente a manifestação por condilomas com incidência de 11,6% a 51,7%. Além disso, o HPV pode contribuir para complicações na gestação, tais como: abortos, anormalidades fetais genéticas e parto prematuro. No recém-nascido, as complicações estão associadas a papilomatose de recorrência infantil ou respiratória recorrente na infância. (DE CAMPO *et al.*, 2016)

É esperado que, no período gestacional, o risco seja alto, visto que a imunidade da gestante está suprimida. Um estudo prospectivo, revelou que no país nossas gestantes ficam mais exposta (25,3%), comparada a mulheres não gestantes (13%). Desse modo, a necessidade de um olhar mais atento dos profissionais a esse público específico. (KAUR, 2015).

Essa maior exposição em gestantes também foi verificada na Índia, analisando as implicações da infecção por HPV na gravidez precoce, constatou que a prevalência de infecção genital por HPV durante a gestação, é alta (40%), associada a maior incidência de ruptura de membranas pré-parto, prematuridade e aborto, que gerando implicações de longo alcance em mulheres grávidas. (PANDEY *et al.* 2019).

Evidências sugerem que existem duas distintas vias na história natural da infecção pelo HPV. A primeira se destaca pela formação de um vírion infeccioso e a segunda, pela transformação clonal (DEPUYDT *et al.*, 2016a). A primeira via pode acarretar a subfertilidade ou ao aborto espontâneo, já a segunda, pode levar ao câncer. Reitera-se que, as duas vias supracitadas podem agir simultaneamente e em um único local, como, colo de útero nas mulheres, gerando complicações mútuas (DEPUYDT *et al.*, 2021b; VERHELST *et al.*, 2017). As formas de tratamentos para o câncer cervical, ocasionado pelo HPV, incluem radioterapia, quimioterapia e cirurgia, podendo ser utilizados em combinação. (DOH *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A gestação se configura como um facilitador para adquirir a infecção por HPV. São inúmeras as complicações geradas pela infecção do HPV na gestante, podendo acarretar danos à saúde materno-infantil. Dentre as complicações indicadas pela literatura, o aborto é o mais frequente, seguido das anormalidades fetais genéticas e parto prematuro.

Os estudos revelaram que a esta infecção teve alta prevalência em gestantes (40%). Sugere-se um maior número de pesquisas sobre essa temática, a fim de ampliar achados. É necessário potencializar esforços quanto às práticas preventivas, a detecção precoce desta doença, como também divulgar informações quanto atividade sexual insegura, já que as IST's trazem repercussões negativas na gestação. Reitera-se também as formas de tratamento visando minimizar as complicações nas gestantes.

REFERÊNCIAS

- AMBÜHL, Lea MM *et al.* O papilomavírus humano infecta o trofoblasto da placenta e as células de Hofbauer, mas parece não desempenhar um papel causal no aborto espontâneo e parto prematuro. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 96, n. 10, pág. 1188-1196, 2017. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.1319>. Acesso em: 02 de set. 2021.
- BAGARELLI, Lúcia Buchalla; OLIANI, Antonio Hélio. Tipagem e estado físico de papilomavírus humano por hibridização in situ em lesões intra-epiteliais do colo uterino. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 26, p. 59-64, 2004.
- BOBER, Lukasz *et al.* Influence of human papilloma virus (hPV) infection on early pregnancy. **Ginekologia polska**, v. 90, n. 2, p. 72-75, 2019. Disponível em: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/62721. Acesso em: 02 de set. 2021.
- BRANDÃO, Virgínia da Conceição Ribes Amorim Bezerra; LACERDA, Heloisa Ramos; XIMENES, Ricardo Arraes de Alencar. Frequência de Papilomavírus humano (HPV) e Chlamydia trachomatis em gestantes. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 19, n. 1, p. 43-50, 2010. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742010000100006&script=sci_arttext. Acesso em: 02 de set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia prático sobre HPV. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. 140 p. Série Manuais – no. 68.

BRUNI, L. B. R. L. et al. Human papillomavirus and related diseases in the world. **Summary report**, v. 20140822, 2015. Disponível em: <http://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>. Acesso em: 02 de set. 2021.

CABALLERO, Amaya et al. Maternal human papillomavirus and preterm premature rupture of membranes: a retrospective cohort study. **Journal of Women's Health**, v. 28, n. 5, p. 606-611, 2019. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jwh.2018.7043>. Acesso em: 02 de set. 2021.

DE CAMPOS, Renata Sanzovo Pires; DE SOUZA, Laila Batata Lopes Nunes. Gestação e papilomavírus humano (HPV): vias de transmissão e complicações. **Aposente-se com mais tranquilidade para seu futuro, conte com o nosso serviço de assessoria INSS.**, p. 109, 2016. Disponível em: http://www.associacaopaulistamedicina.org.br/assets/uploads/old/arquivos/RDT_v21n3.pdf#page=15. Acesso em: 02 de set. 2021.

DEPUYDT, CE et al. O vírus do papilomavírus humano (HPV) induziu câncer e subfertilidade, duas faces da mesma moeda. **Fatos, pontos de vista e visão em ObGyn**, v. 8, n. 4, pág. 211, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5303699>. Acesso em: 02 de set. 2021.

DOH, Gilbert, MKONG, Edwin; JKOMEY, George Mondinde, OBASA, Adetayo Emmanuel, MESEMBE, Martha, FOKUNANG, Charles, JACOBS, Graeme Brendon. Lesões cervicais pré-invasivas e alta prevalência de vírus do papiloma humano entre mulheres grávidas nos Camarões. **Germes**. 11 (1): 78–87. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8057846>. Acesso em: 02 de set. 2021.

DOORBAR, John et al. Biologia molecular do papilomavírus humano e associação de doenças. **Comentários em virologia médica**, v. 25, p. 23, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.1822>. Acesso em: 02 de set. 2021.

FERREIRA, Helder; LALA, Eliane Raquel Peres; MANSOUR, Fernanda Rafaela. Frequência de Papilomavírus Humano (HPV) em gestantes. **Biológicas & Saúde**, v. 7, n. 25, 2017. Disponível em: https://ojs3.perspectivasonline.com.br/biologicas_e_saude/article/view/1147. Acesso em: 02 de set. 2021.

FORD, Judith Helen et al. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 32, n. 2, p. 279-285, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1378330>. Acesso em: 02 de set. 2021.

GIAKOUMELOU, Sevi et al. O papel da infecção no aborto. **Atualização da reprodução humana**, v. 22, n. 1, pág. 116-133, 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/humupd/article/22/1/116/2457860?login=true>. Acesso em: 02 de set. 2021.

KAUR, H. et al. Does human papillomavirus affect pregnancy outcomes? An analysis of hospital data 2012–2014. **Int J Women's Health Wellness**, v. 1, 2015. Disponível em: <https://www.academia.edu/download/54148633/Does-Human-Papillomavirus-Affect-Pregnancy-Outcomes-An-Analysis-of-Hospital-Data-2012-2014.pdf>. Acesso em: 02 de set. 2021.

LURIA L, CARDOZA-FAVARATO G. Human Papillomavirus. 2021 Jan 24. In: StatPearls. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2021 Jan-. PMID: 28846281. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>. Acesso em: 02 set. 2021.

MCDONNOLD, Mollie et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 210, n. 2, p. 138. e1-138. e5, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937813010338>. Acesso em: 02 de set. 2021

MEDEIROS, Lidia Rosi et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. **Cadernos de saúde pública**, v. 21, n. 4, p. 1006-1015, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/zjffjFSwx8Px9FqWQPW6R/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 02 set. 2021.

NADEAU HC, SUBRAMANIAM A, ANDREWS WW. Infection and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 21:100–5. 2016.

OMAR, Viegas Edna et al. Prevalência do papilomavírus humano e distribuição do genótipo entre mulheres e homens jovens na cidade de Maputo, Moçambique. **BMJ aberto**, v. 7, n. 7, pág. e015653, 2017. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/7/e015653.abstract>Acesso em: 02 de set. 2021.

PANDEY, Deeksha et al. Infecção por papilomavírus humano (HPV) no início da gravidez: prevalência e implicações. **Doenças infecciosas em obstetrícia e ginecologia**, v. 2019, 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ido/2019/4376902/>. Acesso em: 02 de set. 2021.

PETROSKY, Emiko et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 64, n. 11, p. 300, 2015. Disponível em: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584883/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584883/). Acesso em: 02 de set. 2021.

ROTONDO, John Charles et al. Simultaneous detection and viral DNA load quantification of different human papillomavirus types in clinical specimens by the high analytical droplet digital PCR method. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 2818, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-214>. Acesso em: 02 de set. 2021.

SCHIFFMAN, M. Cervical cancer screening: Epidemiology as the necessary but not sufficient basis of public health practice. **Preventive Medicine**. 98, 3–4, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347462/>. Acesso em: 02 set. 2021.

SKOCZYŃSKI, Mariusz; GOŹDZICKA-JÓZEFIK, Anna; KWAŚNIEWSKA, Anna. The prevalence of human papillomavirus between the neonates and their mothers. **BioMed research international**, v. 2015, 2015. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/126417/>. Acesso em: 02 de set. 2021.

SOUSA GP, et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção genital pelo papilomavírus humano em gestantes. *Rev Pan-Amaz Saude* 9(3):31-38, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-214>. Acesso em: 02 de set. 2021.

SUBRAMANIAM, Akila et al. Evaluation of human papillomavirus as a risk factor for preterm birth or pregnancy-related hypertension. **Obstetrics & Gynecology**, v. 127, n. 2, p. 233-240, 2016. Disponível em: 10.1097/AOG.0000000000001247. Acesso em: 02 de set. 2021

TALBOT, Laura; MACLENNAN, Kirsty. Physiology of pregnancy. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 17, n. 7, p. 341-345, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472029916300273>. Acesso em: 02 de set. 2021.

VERHELST, Stefanie et al. A medição em série da carga do papilomavírus humano específico do tipo permite a classificação das lesões de neoplasia intraepitelial cervical de acordo com a via induzida pelo papilomavírus humano. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 26, n. 2, pág. 156-164, 2017. Disponível em: ingentaconnect.com/content/wk/cej/2017/00000026/00000002/art00008. Acesso em: 02 de set. 2021.

WESTRICH, Joseph A .; WARREN, Cody J .; PYEON, Dohun. Evasão das defesas imunológicas do hospedeiro pelo papilomavírus humano. **Pesquisa de vírus**, v. 231, p. 21-33, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170216305627>. Acesso em: 02 de set. 2021.



JOSÉ DE RIBAMAR ROSSS - Doutorado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - FCMSCSP. Mestrado profissional em Enfermagem pela Universidade Vale do Rio do Sinos - UNISINOS. Especialista em administração dos serviços de saúde - Universidade de Ribeirão Preto /UNAERP; especialista em educação profissional na área da saúde: enfermagem pela FIOCRUZ / UFMA; especialista em gestão de políticas públicas informada por evidências científicas - NEP Sírio Libanês.

Professor assistente II do Departamento de Ciência da Saúde da Universidade Estadual do Maranhão – Campus Caxias. Graduado em Enfermagem Bacharel com habilitação em Obstetrícia pela Universidade Estadual do Maranhão Foi diretor do curso de enfermagem do CESC/UEMA no período de 2004 a 2016. Ampla experiência como enfermeiro na área de estratégia de saúde da família (APS). Pesquisador com vários trabalhos publicados em revistas com fator de impacto. Revisor ad hoc de periódicos nacionais. Possui registros de programa computacional no INPI. Foi bolsista PROSUB/CAPS no quadriênio 2018 a 2022. como pesquisador atua na área de enfermagem, câncer de colo de útero, mama, e HPV. Líder do grupo de pesquisa em HPV do CESC/UEMA e Orientador da Liga Acadêmica de Saúde Baseada em Evidência do CESC/UEMA. Foi representante do Conselho Regional de Enfermagem do Maranhão - Subseção Caxias no período de 2013 a 2015. Autor de dois livros: Câncer de colo de útero e Coletânea de estudos de assistência a grupos prioritários na atenção primária a saúde.

<http://lattes.cnpq.br/7184902150909953>

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns em todo o mundo. O HPV é responsável por diversos tipos de câncer, incluindo o câncer do colo do útero, que é a quarta principal causa de morte por câncer entre as mulheres em todo o mundo.

A história tem mostrado que os grupos minoritários enfrentam desigualdades significativas no acesso aos cuidados de saúde, incluindo a prevenção, o diagnóstico e o tratamento do HPV. Essas desigualdades são frequentemente exacerbadas por outros fatores sociais e econômicos, como a pobreza, a falta de moradia e a falta de emprego.

Apresentamos com entusiasmo o nosso mais recente lançamento: Da história a infecção em grupos minoritários: variedades de um fardo global chamado HPV. Este livro é o resultado de anos de pesquisa e dedicação por parte do organizador que culminou com a produção da tese de doutorado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas Santa Casa de São Paula (FCMSCSP) em 2022 de, JOSÉ DE RIBAMAR ROSS, Ele nos leva a uma jornada fascinante de contextos relacionados a infecção do HPV. O livro também traz uma enorme contribuição de orientadores, pesquisadores, acadêmicos de enfermagem e medicina e amigos que foram diretamente envolvidos nesta produção científica.

O livro promove uma reflexão em diversos capítulos sobre temas relacionados ao problema do HPV em grupos étnicos complexos, faz uma análise sobre a história e evolução do HPV, analisa aspectos da biologia e taxonomia do HPV, caracteriza a ação das proteínas oncogênicas e não oncogênicas do HPV, destaca as formas de transmissão do HPV, demonstra as formas mais atuais de tratamento das lesões provocadas pelo HPV e, destaca aspectos da infecção pelo HPV em gestantes.

Em resumo, é uma obra que combina rigor acadêmico com linguagem científica, tornando-se um guia essencial para quem deseja compreender melhor aspectos gerais de um dos vírus mais antigos e complexos que infecta não só o homem mas outros animais.



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DO
MARANHÃO



Atena
Editora
Ano 2023

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns em todo o mundo. O HPV é responsável por diversos tipos de câncer, incluindo o câncer do colo do útero, que é a quarta principal causa de morte por câncer entre as mulheres em todo o mundo.

A história tem mostrado que os grupos minoritários enfrentam desigualdades significativas no acesso aos cuidados de saúde, incluindo a prevenção, o diagnóstico e o tratamento do HPV. Essas desigualdades são frequentemente exacerbadas por outros fatores sociais e econômicos, como a pobreza, a falta de moradia e a falta de emprego.

Apresentamos com entusiasmo o nosso mais recente lançamento: Da história a infecção em grupos minoritários: variedades de um fardo global chamado HPV. Este livro é o resultado de anos de pesquisa e dedicação por parte do organizador que culminou com a produção da tese de doutorado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas Santa Casa de São Paula (FCMSCSP) em 2022 de, JOSÉ DE RIBAMAR ROSS, Ele nos leva a uma jornada fascinante de contextos relacionados a infecção do HPV. O livro também traz uma enorme contribuição de orientadores, pesquisadores, acadêmicos de enfermagem e medicina e amigos que foram diretamente envolvidos nesta produção científica.

O livro promove uma reflexão em diversos capítulos sobre temas relacionados ao problema do HPV em grupos étnicos complexos, faz uma análise sobre a história e evolução do HPV, analisa aspectos da biologia e taxonomia do HPV, caracteriza a ação das proteínas oncogênicas e não oncogênicas do HPV, destaca as formas de transmissão do HPV, demonstra as formas mais atuais de tratamento das lesões provocadas pelo HPV e, destaca aspectos da infecção pelo HPV em gestantes.

Em resumo, é uma obra que combina rigor acadêmico com linguagem científica, tornando-se um guia essencial para quem deseja compreender melhor aspectos gerais de um dos vírus mais antigos e complexos que infecta não só o homem mas outros animais.



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DO
MARANHÃO



Atena
Editora
Ano 2023