

Atena
Editora
Ano 2020

AS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E A INTERFACE COM VÁRIOS SABERES 2

CLÉCIO DANILO DIAS DA SILVA
(ORGANIZADOR)

Atena
Editora
Ano 2020

AS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E A INTERFACE COM VÁRIOS SABERES 2

CLÉCIO DANILO DIAS DA SILVA
(ORGANIZADOR)

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecário

Maurício Amormino Júnior

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremona

Karine de Lima Wisniewski

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



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.

A Atena Editora não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

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 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 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 Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara 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 Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
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
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci 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 Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília

Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior

Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco

Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal

Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba

Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão

Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo

Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana

Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí

Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo

Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecário Maurício Amormino Júnior
Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Vanessa Mottin de Oliveira Batista
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Clécio Danilo Dias da Silva

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

C569 As ciências biológicas e a interface com vários saberes 2
[recurso eletrônico] / Organizador Clécio Danilo Dias da
Silva. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-438-2

DOI 10.22533/at.ed.382200210

1. Ciências biológicas – Pesquisa – Brasil. I. Silva,
Clécio Danilo Dias da.

CDD 570

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

As Ciências Biológicas abrangem múltiplas áreas do conhecimento que se dedicam ao estudo da vida e dos seus processos constituintes, sejam elas relacionadas à saúde, biotecnologia, meio ambiente e a biodiversidade. Dentro deste contexto, o E-book “As Ciências Biológicas e a Interface com vários Saberes 2”, apresenta 24 capítulos organizados resultantes de pesquisas, revisões de literatura, ensaios teóricos e vivências de diversos pesquisadores do Brasil.

No capítulo “ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE COMPOSTOS ORGÂNICOS PROVENIENTES DE COMPOSTAGEM DOMÉSTICA EM SÃO LUÍS - MA” Vasconcelos e colaboradores investigaram a presença de *Samonella* ssp. e de coliformes termotolerantes em compostos orgânicos provenientes de compostagem de resíduos domésticos de um bairro localizado na zona urbana de São Luís, Maranhão. Carvalho e colaboradores em “INCIDÊNCIA DE *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* EM CULTURA DE SWAB VAGINAL E ANORRETAL ANALISADAS EM LABORATÓRIO PARTICULAR DE BELÉM DO PARÁ” descreveram a incidência de *Streptococcus agalactiae* em amostras coletadas em sítios anais e vaginais de gestantes provenientes de um laboratório particular de Belém do Pará.

Em “ASCARIDÍASE: UM GRAVE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL E NO MUNDO” Soares e colaboradores apresentam uma revisão sobre a parasitose causada por *Ascaris lumbricoides* discutindo seu modo de transmissão, sintomas, epidemiologia, tratamento e profilaxia. No capítulo “PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE DERMATOFIToses EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO DA REDE PRIVADA DE MACEIÓ – AL” Calumby e colaboradores avaliaram a frequência de dermatofitoses em pacientes atendidos em um laboratório da rede privada de Maceió, Alagoas, e obtiveram dados epidemiológicos sobre a dimensão desta problemática, as quais podem servir como fonte de informações para órgãos públicos e para a comunidade científica.

Sobrinho e colaboradores no capítulo “PRINCIPAIS TÉCNICAS APLICADAS À DETECÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM TUMORES ASSOCIADOS: BREVE REVISÃO DE LITERATURA” realizaram uma breve revisão de literatura sobre este tema, abordando os aspectos gerais da infecção por HPV, seus mecanismos de oncogênese e a resposta celular à presença do vírus. Também foram discutidos no capítulo os principais métodos utilizados na detecção do vírus, abordando as técnicas que se baseiam na detecção do genoma viral como a PCR (*polymerase chain reaction*) e a Captura Híbrida, e aqueles baseados na observação de alterações morfológicas induzidas pelo vírus como a detecção de coilocitos e a imuno-histoquímica. Em “CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS: RELATO DE CASO E REVISÃO

DE LITERATURA” Castro e colaboradores trazem um relato de um caso clínico-cirúrgico de carcinoma de células escamosas de língua, bem como, apresentam uma revisão literária explorando a caracterização clínica, sintomatologia, diagnóstico e tratamento da doença.

Serpe e Martins no capítulo “POLÍMERO POLI-E-CAPROLACTONA ASSOCIADO A FÁRMACOS PARA CONTROLE DA DOR E INFECÇÃO: UMA REVISÃO DA LITERATURA” efetivaram uma revisão na literatura especializada sobre os sistemas de liberação controlada a base do polímero poli-ε-caprolactona (PCL), focando em seu uso associado aos anestésicos locais, antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e antibióticos. O capítulo de autoria de Fernandes e Suldotski “PREVALÊNCIA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUA RELAÇÃO COM O NT-PRÓBNP EM PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO PARANÁ” trazem dados sobre a prevalência dos estágios de DRC em uma população de pacientes que realizaram dosagem de NT-PróBNP e estudaram a relação entre os níveis deste marcador e Taxa de Filtração Glomerular (TFG) calculada por CKD-EPI.

Tuono e colaboradores em “TERMOGRAFIA INFRAVERMELHA NO FUTEBOL FEMININO DE ELITE: ANÁLISE DE MEMBROS INFERIORES EM REPOUSO DURANTE AS FASES DO CICLO MENSTRUAL” analisaram a temperatura da pele dos membros inferiores, em repouso, de jogadoras de futebol de elite do Brasil, durante as diferentes fases do ciclo menstrual. Alves e colaboradores no capítulo “AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA ASSOCIADA À CRONOBIOLOGIA EM TRABALHADORES DE TURNO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DOS CAMPOS GERAIS” analisaram o perfil cronobiológico da equipe de enfermagem responsável pela clínica médica do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG), visando correlacionar o cronotipo com a qualidade de vida dos indivíduos estudados.

No capítulo “A EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS NA SAÚDE HUMANA” Tenório e colaboradores discutem sobre as implicações negativas que o contato direto e indireto com essas substâncias pode acarretar na saúde humana. Em “EXTRATOS DE DALEA COMO POTENCIAL PARA FITO-INGREDIENTES: AVALIAÇÕES ANTIOXIDANTES, ANTITIROSinASE, ANTIFÚNGICA E CITOTOXICIDADE *IN VITRO*” Gaudio e colaboradores analisaram as propriedades químicas e biológicas de *Dalea leporina*, espécie sem estudo químico ou biológico, e a comparou com as espécies *D. boliviana* e *D. pazensis* visando verificar a existência de atividade antioxidante, antitiroSinase e antifúngica.

No capítulo “AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE DEGRADAÇÃO DE MATÉRIA ORGÂNICA DE EFLUENTES LÁCTEOS POR LEVEDURAS” Ribeiro e colaboradores avaliaram a capacidade de degradação da matéria orgânica presente no soro de ricota, que é um dos principais efluentes das indústrias de laticínios, e, analisaram a dosagem de açúcar redutor e proteínas totais antes e após a fermentação. De

autoria de Pessoa, Mesch e Guzmán, o capítulo “ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE PLANTAS SOBRE ISOLADOS DE *ALTERNARIA SOLANI*, CAUSADOR DA PINTA PRETA NO TOMATEIRO” avaliaram o efeito antifúngico dos óleos de eucalipto (*Eucalyptus globulus*), melaleuca (*Melaleuca quinquenerviana*), citronela (*Cymbopogon winterianus*) e cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*) no controle do fungo causador da pinta preta do tomate em condições *in vitro*.

O capítulo “DESCRIÇÃO ANATÔMICA DA CAVIDADE ORAL DE TUBARÃO-MARTELO, *SPHYRNA LEWINI*” de autoria de Vargas e colaboradores apresenta um estudo morfológico detalhado da cavidade oral de *Sphyrna lewini* e correlacionam o tamanho, as estruturas e formatos ao tipo de alimentação e hábito de forrageio desde animal. Silva e colaboradores em “MARCADORES MITOCONDRIAIS REVELAM BAIXA VARIABILIDADE GENÉTICA DE *PROCHILODUS* NO SISTEMA HIDROLÓGICO PINDARÉ-MEARIM” utilizaram sequências do genoma mitocondrial para identificar e estimar os níveis de variabilidade genética de *Prochilodus* na tentativa de esclarecer o status taxonômico de *P. lacustris* de ocorrência nas bacias hidrográficas Pindaré e Mearim do Maranhão.

Em “QUANTIFICAÇÃO DO ÁCIDO URSÓLICO PRESENTE EM EXTRATOS HIDROETANÓLICOS DE DIFERENTES PARTES DA NÊSPERA” Santos, Silva e Fante realizaram um estudo quantitativo do ácido ursólico presente em extratos de diferentes partes da nêspera. Gonçalves e colaboradores em “TOXICIDADE EM NÍVEL CELULAR DE PRODUTOS SANEANTES DE POLIMENTO DE UTENSÍLIOS DE ALUMÍNIO PRODUZIDOS E COMERCIALIZADOS NO BRASIL” investigaram por meio de meristemas de raízes de *Allium cepa*, em dois tempos de exposição e três concentrações/diluições, os potenciais citotóxicos e genotóxicos de produtos “brilha alumínios” produzidos e comercializados no país. No capítulo “QUALIDADE BIOLÓGICA DO SOLO EM ÁREAS CULTIVADAS COM CANA-DE-AÇÚCAR NO ESTADO DE GOIÁS” Faquim e colaboradores estudaram a influência da cultura da cana-de-açúcar nos atributos biológicos do solo, em duas regiões do estado de Goiás (Quirinópolis e Goianésia), em talhões de cana-de-açúcar com diferentes anos de implantação, de modo a identificar se há equilíbrio, sustentabilidade e possíveis modificações no solo em decorrência do cultivo da cana-de-açúcar.

Pinheiro e Silva em “ELABORAÇÃO DE MATERIAL DIDÁTICO PARA AÇÕES DE EDUCAÇÃO E SAÚDE SOBRE CÂNCER DE PELE NA EJA NA COMUNIDADE PESQUEIRA DE PIAÇABUÇU/AL” descrevem o processo de construção e aplicação de um material didático desenvolvido para auxiliar na execução de ações de educação e saúde em uma escola da rede pública na modalidade EJA no município de Piaçabuçu, Alagoas. Pinto e colaboradores no capítulo “ANÁLISE DE CONCEITOS GEOCIÊNTÍFICOS ABORDADOS EM UM LIVRO DIDÁTICO DO 6º ANO UTILIZADO EM UMA ESCOLA MUNICIPAL NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO” analisaram a

eficiência do conteúdo de geociências em um livro didático em comparação com a Base Nacional Comum Curricular.

O capítulo de autoria de Pozzebon e Lima “MANDALA SENSORIAL COMO RECURSO PEDAGÓGICO PARA INCLUSÃO DE ALUNOS COM NECESSIDADES ESPECIAIS NO ENSINO DE BOTÂNICA E EDUCAÇÃO AMBIENTAL” utilizaram-se de uma Mandala Sensorial, construída na Universidade Tecnológica Federal do Paraná, para possibilitar a construção do conhecimento de Educação Ambiental e Botânica, além de promover a inclusão de alunos atendidos pela sala de recursos multifuncionais de um Colégio do município de Dois Vizinhos em Paraná. Em “ANÁLISE E AVALIAÇÃO DOCUMENTAL DAS ORIENTAÇÕES CURRICULARES PARA O ENSINO DE CIÊNCIAS NA EDUCAÇÃO INDÍGENA: UM OLHAR PARA A BOTÂNICA” Marques e colaboradores realizaram uma análise documental e bibliográfica sobre o ensino indígena com foco no conteúdo de botânica, presentes nas orientações Curriculares nacionais e estaduais vigentes para o ensino de Ciências e Biologia. **Pozzebon e Merli no capítulo “SUSTENTABILIDADE AMBIENTAL E BIOCOMBUSTÍVEIS NO CONTEXTO EDUCACIONAL”** investigaram na literatura especializada elementos que buscam sistematizar as discussões à temática ambiental e a produção de energia limpa dentro da área da educação, visto que estes devem ser trabalhados para o processo de socialização dos conhecimentos científicos e uma mudança de perfil socioambiental das gerações futuras.

Em todos esses trabalhos, percebe-se a linha condutora entre as Ciências Biológicas e suas interfaces com diversas áreas do saber, como a Microbiologia, Parasitologia, Anatomia, Biologia Celular e Molecular, Botânica, Zoologia, Ecologia, bem como, estudos envolvendo os aspectos das Ciências da Saúde, Ciências Ambientais, Educação em Ciências e Biologia. Espero que os estudos compartilhados nesta obra contribuam para o enriquecimento de novas práticas acadêmicas e profissionais, bem como possibilite uma visão holística e transdisciplinar para as Ciências Biológicas em sua total complexidade. Por fim, desejo à todos uma ótima leitura.

Clécio Danilo Dias da Silva

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE COMPOSTOS ORGÂNICOS PROVENIENTES DE COMPOSTAGEM DOMÉSTICA EM SÃO LUIS – MA

Osmar Luis Silva Vasconcelos
Januária Ruthe Cordeiro Ferreira
Luciana da Silva Bastos
Georgiana Eurides de Carvalho Marques
Rodrigo Barbosa Lorena

DOI 10.22533/at.ed.3822002101

CAPÍTULO 2..... 8

INCIDÊNCIA DE *Streptococcus agalactiae* EM CULTURA DE SWAB VAGINAL E ANORRETAL ANALISADAS EM LABORATÓRIO PARTICULAR DE BELÉM DO PARÁ

Raimundo Gladson Corrêa Carvalho
Maíça Yasmin Rodrigues dos Santos
Aline Holanda Sousa
Maria Glorimar Corrêa Carvalho
Fernanda dos Reis Carvalho
Pedro Leão Fontes Neto
Rodrigo Lima Sanches
Suzan Santos de Almeida
Surama da Costa Pinheiro

DOI 10.22533/at.ed.3822002102

CAPÍTULO 3..... 22

ASCARIDÍASE: UM GRAVE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL E NO MUNDO

Ana Clara Damasceno Soares
Antonio Rosa de Sousa Neto
Amanda de Oliveira Sousa Cardoso
Ana Raquel Batista de Carvalho
Erika Morganna Neves de Oliveira
Andreia Rodrigues Moura da Costa Valle
Odinéia Maria Amorim Batista
Maria Eliete Batista Moura
Daniela Reis Joaquim de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.3822002103

CAPÍTULO 4..... 35

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE DERMATOFITOSSES EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO DA REDE PRIVADA DE MACEIÓ - AL

Rodrigo José Nunes Calumby
Yasmin Nascimento de Barros
Jorge Andrés García Suárez
Davi Porfirio da Silva

Jayane Omena de Oliveira
Laís Nicolly Ribeiro da Silva
Íris Karolayne da Silva Santos
Camila França de Lima
Ana Carolina Santana Vieira
Valter Alvino
Rossana Teotônio de Farias Moreira
Maria Anilda dos Santos Araújo

DOI 10.22533/at.ed.3822002104

CAPÍTULO 5..... 48

PRINCIPAIS TÉCNICAS APLICADAS À DETECÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM TUMORES ASSOCIADOS: BREVE REVISÃO DE LITERATURA

Thaís Bastos Moraes Sobrinho
Gyl Eanes Barros Silva
Antonio Lima da Silva Neto
Wesliany Everton Duarte
Thalita Moura Silva Rocha
Marta Regina de Castro Belfort
Juliana Melo Macedo Mendes
José Ribamar Rodrigues Calixto
Antonio Machado Alencar Junior
Francisco Sérgio Moura Silva do Nascimento
Joyce Santos Lages
Jaqueline Diniz Pinho
Antonio Augusto Lima Teixeira Júnior

DOI 10.22533/at.ed.3822002105

CAPÍTULO 6..... 70

CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Júlia Eduarda Nóbrega de Melo e Castro
Alice Marge de Aquino Guedes
Ana Carolina dos Santos Lopes Peixoto
José Eduardo Lage de Castro
Letícia Silveira Meurer
Maria Cecília Dias Corrêa

DOI 10.22533/at.ed.3822002106

CAPÍTULO 7..... 78

POLÍMERO POLI-ε-CAPROLACTONA ASSOCIADO A FÁRMACOS PARA CONTROLE DA DOR E INFECÇÃO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Luciano Serpe
Luciana Dorochenko Martins

DOI 10.22533/at.ed.3822002107

CAPÍTULO 8..... 92

PREVALÊNCIA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUA RELAÇÃO COM O NT-PRÓBNP EM PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO PARANÁ

Natieli Flores Fernandes

Mônica Tereza Suldotski

DOI 10.22533/at.ed.3822002108

CAPÍTULO 9..... 102

TERMOGRAFIA INFRAVERMELHA NO FUTEBOL FEMININO DE ELITE: ANÁLISE DE MEMBROS INFERIORES EM REPOUSO DURANTE AS FASES DO CICLO MENSTRUAL

Angélica Tamara Tuono

Nathália Arnosti Vieira

Vivian Paranhos

Ana Lúcia Gonçalves

Renata Pelegatti

Thiago Augusto do Prado

Daniel Novais Guedes

Mayara Rodrigues

Carlos Roberto Padovani

João Paulo Borin

DOI 10.22533/at.ed.3822002109

CAPÍTULO 10..... 109

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA ASSOCIADA À CRONOBIOLOGIA EM TRABALHADORES DE TURNO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DOS CAMPOS GERAIS

Bruna Heloysa Alves

Felício de Freitas Netto

Mariane Marcelino Fernandes

Ana Letícia Grigol Dias

Fabiana Postiglione Mansani

DOI 10.22533/at.ed.38220021010

CAPÍTULO 11 121

A EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS NA SAÚDE HUMANA

Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenório

Carina Scanoni Maia

Marcos Aurélio Santos da Costa

Juliana Pinto de Medeiros

Diana Babini Lapa de Albuquerque Britto

Otaciana Otacilia de Arruda

Suênia Marcele Vitor de Lima

Giovana Hachyra Facundes Guedes

Bruno Mendes Tenorio

DOI 10.22533/at.ed.38220021011

CAPÍTULO 12..... 130

DALEA EXTRACTS AS POTENTIAL FOR PHYTO-INGREDIENTS: ANTIOXIDANT, ANTITYROSINASE, ANTIFUNGAL AND CYTOTOXICITY *IN VITRO* EVALUATIONS

Micaela Del Gaudio
María Daniela Santi
José Luis Cabrera
Mariana Andrea Peralta
María Gabriela Ortega

DOI 10.22533/at.ed.38220021012

CAPÍTULO 13..... 144

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE DEGRADAÇÃO DE MATÉRIA ORGÂNICA DE EFLUENTES LÁCTEOS POR LEVEDURAS

Júlia Antunes Tavares Ribeiro
José Antônio da Silva
Paulo Afonso Granjeiro
Daniel Bonoto Gonçalves

DOI 10.22533/at.ed.38220021013

CAPÍTULO 14..... 153

ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE PLANTAS SOBRE ISOLADOS DE *Alternaria solani*, CAUSADOR DA PINTA PRETA NO TOMATEIRO

Jonas Onis Pessoa
Felipe José Mesch
Maria José Correá Guzmán

DOI 10.22533/at.ed.38220021014

CAPÍTULO 15..... 160

DESCRIÇÃO ANATÔMICA DA CAVIDADE ORAL DE TUBARÃO-MARTELO, *SPHYRNA LEWINI*

Gustavo Augusto Braz Vargas
Inara Pereira da Silva
Gabriel Nicolau Santos Sousa
Alessandra Tudisco da Silva
Daniela de Alcantara Leite dos Reis
Marcos Vinícius Mendes Silva
Carlos Eduardo Malavasi Bruno

DOI 10.22533/at.ed.38220021015

CAPÍTULO 16..... 168

MARCADORES MITOCONDRIAIS REVELAM BAIXA VARIABILIDADE GENÉTICA DE *Prochilodus* NO SISTEMA HIDROLÓGICO PINDARÉ-MEARIM

Jordânia Letícia do Nascimento Silva
Elidy Rayane de Rezende França
Fernanda da Conceição Silva
Maria Claudene Barros
Elmary da Costa Fraga

DOI 10.22533/at.ed.38220021016

CAPÍTULO 17..... 182

**QUANTIFICAÇÃO DO ÁCIDO URSÓLICO PRESENTE EM EXTRATOS
HIDROETANÓLICOS DE DIFERENTES PARTES DA NÊSPERA**

Amanda Neris dos Santos
Viviane Dias Medeiros Silva
Camila Argenta Fante

DOI 10.22533/at.ed.38220021017

CAPÍTULO 18..... 187

**TOXICIDADE EM NÍVEL CELULAR DE PRODUTOS SANEANTES
DE POLIMENTO DE UTENSÍLIOS DE ALUMÍNIO PRODUZIDOS E
COMERCIALIZADOS NO BRASIL**

Éderson Vecchietti Gonçalves
Letícia Scala Frâncica
Ana Caroline Zago Pestana
Leonardo Borges Coletto Correia
Lidiane de Lima Feitoza
Wyrllen Éverson de Souza
Flávia Vieira da Silva Medeiros
Márcia Maria Mendes Marques
Débora Cristina de Souza
Paulo Agenor Alves Bueno
Ana Paula Peron

DOI 10.22533/at.ed.38220021018

CAPÍTULO 19..... 195

**QUALIDADE BIOLÓGICA DO SOLO EM ÁREAS CULTIVADAS COM CANA-DE-
AÇÚCAR NO ESTADO DE GOIÁS**

Ana Caroline da Silva Faquim
Eliana Paula Fernandes Brasil
Wilson Mozena Leandro
Aline Assis Cardoso
Michel de Paula Andraus
Joyce Vicente do Nascimento
Jéssika Lorraine de Oliveira Sousa
Adriana Rodolfo da Costa
Caio Fernandes Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.38220021019

CAPÍTULO 20..... 216

**ELABORAÇÃO DE MATERIAL DIDÁTICO PARA AÇÕES DE EDUCAÇÃO E
SAÚDE SOBRE CÂNCER DE PELE NA EJA NA COMUNIDADE PESQUEIRA DE
PIAÇABUÇU/AL**

Fabiano Silva Pinheiro
Ana Paula de Almeida Portela da Silva

DOI 10.22533/at.ed.38220021020

CAPÍTULO 21.....	229
ANÁLISE DE CONCEITOS GEOCIÊNTÍFICOS ABORDADOS EM UM LIVRO DIDÁTICO DO 6º ANO UTILIZADO EM UMA ESCOLA MUNICIPAL NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO	
Filipe de Souza Pinto	
Letícia dos Santos Pinto da Cunha	
Ana Paula de Castro Rodrigues	
Jane Rangel Alves Barbosa	
DOI 10.22533/at.ed.38220021021	
CAPÍTULO 22.....	238
MANDALA SENSORIAL COMO RECURSO PEDAGÓGICO PARA INCLUSÃO DE ALUNOS COM NECESSIDADES ESPECIAIS NO ENSINO DE BOTÂNICA E EDUCAÇÃO AMBIENTAL	
Maiara Andrêssa Pozzebon	
Daniela Macedo de Lima	
DOI 10.22533/at.ed.38220021022	
CAPÍTULO 23.....	254
ANÁLISE E AVALIAÇÃO DOCUMENTAL DAS ORIENTAÇÕES CURRICULARES PARA O ENSINO DE CIÊNCIAS NA EDUCAÇÃO INDÍGENA: UM OLHAR PARA A BOTÂNICA	
Renan Marques	
Queli Ghilardi Cancian	
Ricardo da Cruz Monsores	
Eliane Terezinha Giacomell	
Vilmar Malacarne	
DOI 10.22533/at.ed.38220021023	
CAPÍTULO 24.....	266
SUSTENTABILIDADE AMBIENTAL E BIOCOMBUSTÍVEIS NO CONTEXTO EDUCACIONAL	
Tayrine Mainko Hoblos Pozzobon	
Ana Claudia de Oliveira Guizelini Merli	
DOI 10.22533/at.ed.38220021024	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	273
ÍNDICE REMISSIVO.....	274

CAPÍTULO 5

PRINCIPAIS TÉCNICAS APLICADAS À DETECÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM TUMORES ASSOCIADOS: BREVE REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 23/09/2020

Data de submissão: 24/08/2020

Thais Bastos Moraes Sobrinho

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão-LIME-HUUFMA
São Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/8298082185016600>

Gyl Eanes Barros Silva

Universidade Federal do Maranhão (UFMA)
São Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/8383692989202276>

Antonio Lima da Silva Neto

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão-LIME-HUUFMA
São Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/0989786743916492>

Wesliany Everton Duarte

Universidade Federal do Maranhão (UFMA)-
(PPGSAD)
São Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/0501265944470874>

Thalita Moura Silva Rocha

Universidade Federal do Maranhão-(PPGSAD)
São Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/8953587534427576>

Marta Regina de Castro Belfort

Universidade Federal do Maranhão-(PPGCS)
São Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/8437095239134844>

Juliana Melo Macedo Mendes

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão-LIME-HUUFMA
São Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/3358379059734002>

José Ribamar Rodrigues Calixto

Universidade Federal do Maranhão (UFMA)
São Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/5052011357112870>

Antonio Machado Alencar Junior

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA)
São Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/931030398803321>

Francisco Sérgio Moura Silva do Nascimento

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA)
São Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/1253501482597929>

Joyce Santos Lages

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA)
São Luís, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/3197054961853447>

Jaqueline Diniz Pinho

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Zé Doca, Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/6694295336757147>

Antonio Augusto Lima Teixeira Júnior

Universidade de São Paulo (USP) – (FMRP)
Ribeirão Preto, São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/6397459209414104>

RESUMO: O papel do papilomavírus humano (HPV) no surgimento de alguns tipos de tumores malignos tem sido cada vez mais demonstrado na literatura científica. Em câncer de colo do útero, essa associação foi constatada desde a década de 70, quando o médico alemão Harald Zur Hausen detectou a presença do vírus em biópsias de tumores. À medida que o conhecimento acerca da biologia viral e seus mecanismos de oncogênese são elucidados, diversas abordagens metodológicas surgem como ferramenta para detecção do vírus nos mais diversos tipos de amostras biológicas. Diante disso, no presente estudo realizamos uma breve revisão de literatura sobre o tema, abordando os aspectos gerais da infecção por HPV, seus mecanismos de oncogênese e a resposta celular à presença do vírus. Ademais, listamos os principais métodos utilizados na detecção do vírus, abordando técnicas que se baseiam na detecção do genoma viral (métodos moleculares), como a PCR (*polymerase chain reaction*) e a Captura Híbrida, e aqueles baseados na observação de alterações morfológicas induzidas pelo vírus (métodos histológicos), como a detecção de coilócitos e a imuno-histoquímica. Com base nesse levantamento, discutimos a importância da correta definição do método de detecção para cada tipo de amostra, bem como impacto desses fatores e do pré-analítico na sensibilidade, especificidade e positividade global dos métodos. Os tópicos abordados são importantes para compreensão do papel do HPV no surgimento de tumores, bem como dos principais métodos de detecção viral. A escolha metodológica adequada garante maior celeridade aos resultados, os quais possuem grande impacto na elucidação etiológica do tumor, estratificação de risco e definição terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Papilomavírus humano (HPV); histopatológico; PCR; imuno-histoquímica; coilócitos.

MAIN TECHNIQUES APPLIED TO THE DETECTION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) IN ASSOCIATED TUMORS: BRIEF LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The role of human papillomavirus (HPV) in the appearance of some types of malignant tumors has been increasingly demonstrated in the literature. In cervical cancer, this association has been observed since the 1970s, when doctor Harald Zur Hausen detected the presence of the virus in tumor biopsies. As the knowledge about viral biology and its mechanisms of oncogenesis are elucidated, several methodological approaches emerge as a tool for detecting the virus in the most diverse types of biological samples. Therefore, in the present study, we conducted a brief review on the field, highlighting the general aspects of HPV infection, its mechanisms of oncogenesis and the cellular response to the presence of the virus. We list the main methods used in the detection of the virus, addressing techniques that are based on the viral genome detection (molecular methods), such as PCR (polymerase chain reaction) and Hybrid Capture, and those based on the observation of morphological changes induced by the viruses (histological methods), such as koilocytes detection and immunohistochemistry. Based on this survey, we discussed the importance of the correct definition of the detection method for each type of sample, as well as the

impact of these factors and the pre-analytical on the sensitivity, specificity and overall positivity of the methods. The topics discussed are important for understanding the role of HPV in the appearance of tumors, as well as the main methods of viral detection. The appropriate methodological choice guarantees greater speed to the results, which have a great impact on the etiological elucidation of the tumor, risk stratification and therapeutic definition.

KEYWORDS: Human papillomavirus (HPV); histopathological; PCR; immunohistochemistry; koilocytosis.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Papilomavírus humano (HPV): Aspectos gerais

Durante anos os estudiosos procuravam determinar o agente causador do câncer de colo do útero, uma doença que estava associada normalmente a práticas sexuais. A elucidação etiológica desse tipo de neoplasia maligna só foi possível no final da década de 70, com os resultados da pesquisa de Harald Zur Hausen, que constatou a relação do Papilomavírus Humano (HPV) com a gênese desses tumores, sendo agraciado com o prêmio Nobel de medicina em 2008 (PYTYNIA et al., 2014).

O HPV pertence à família *Papillomaviridae* (VAN REGENMORTEL et al., 2000) e são classificados, segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Avaliação do Câncer (IARC), em três principais grupos: HPV de baixo risco (HPV-6, 11, 26, 42, 43, 53, 54, 61, 70, 81), HPV de risco intermediário (HPV-32, 34, 53, 62, 64, 71, 72, 73, 82, 83, 84, 85, 89, 97, 102, 106) e HPV de alto risco oncogênico (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 82). Os subtipos de baixo risco oncogênico estão normalmente envolvidos no aparecimento de verrugas na pele, em regiões orais (boca, lábios, cordas vocais e etc) e genitais. Ao ponto que, os de risco intermediário e de alto risco oncogênico são frequentemente encontrados em lesões pré-malignas e tumores invasivos (DE SANJOSÉ et al., 2018).

O genoma do HPV é composto por uma molécula de DNA circular, e seus genes são divididos em dois grupos: aqueles se expressam precocemente (do inglês, early), são eles E1, E2, E3, E4, E5, E6 e E7. Esses genes estão normalmente envolvidos no controle do ciclo celular hospedeiro e na regulação da transcrição e replicação viral (DOORBAR et al., 2012). O segundo grupo é o de expressão tardia (do inglês, late), representado pelos genes L1 e L2, responsáveis pela codificação das proteínas estruturais constituintes do capsídeo viral. Além dessas, há a região LCR (do inglês, long control region), que contém sequências estimuladoras e repressoras da transcrição viral, além da origem da replicação (BOOY et al., 1998).

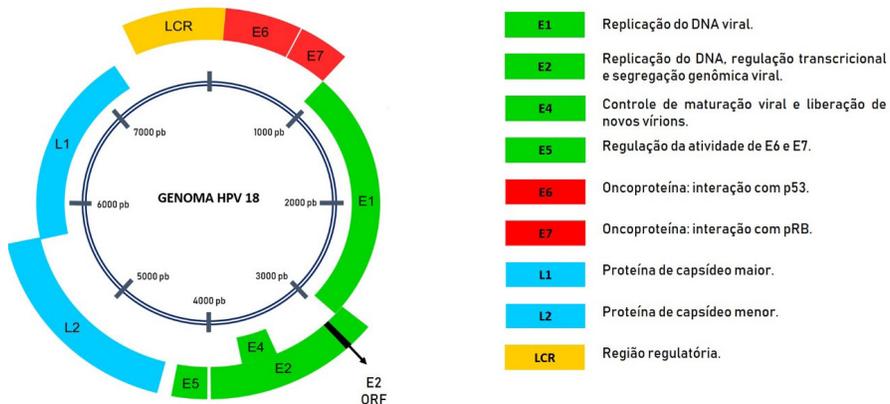


Figura 1. Representação esquemática do genoma do HPV 18 (alto risco). As regiões E3 e E8 não foram representadas devido à ausência de função biológica definida.

Fonte. Adaptado de Chakravorty e Sugden (2018).

O HPV é um vírus mucoepiteliotrópico, ou seja, possui tropismo pelo epitélio escamoso da mucosa e da pele (PYTYNIA et al., 2014). O ciclo de vida do vírus se inicia quando o vírus infecta as células da camada profunda (basal), tendo seu acesso facilitado através de fissuras no epitélio. Sua internalização ocorre a partir da interação entre as proteínas do capsídeo e os receptores específicos da superfície da célula, alguns estudos apontam a integrina alfa-6 como principal receptor viral (EVANDER et al., 1997; ABBAN et al., 2012). No interior da célula, o capsídeo é perdido e o seu DNA é exposto à ação de enzimas nucleares, facilitando a expressão dos genes virais.

Ao penetrar na célula, o genoma viral é mantido com um episódio de baixo número de cópias (DOORBAR et al., 2005), e se replica somente junto a célula hospedeira, sem causar nenhuma alteração citológica, sob a forma epissomal (PYTYNIA et al., 2014). Nesta fase, há um baixo nível de dos genes E6, E7, E1 e E2, suficiente para a manutenção genômica do vírus (DOORBAR et al., 2005). Para a produção de partículas virais, ocorre a amplificação do genoma do HPV, dependente da expressão dos genes E1, E2, E4 e E5 (DOORBAR et al., 2005). A montagem das partículas infecciosas ocorre nas camadas médias e superiores do epitélio. Na fase mais tardia, o vírus se replica para um número alto de cópias e expressa os genes do capsídeo, L1 e L2, resultando na formação de novos vírions da progênie que são liberados na superfície epitelial, caracterizando sua forma integrada (DE SANJOSÉ et al., 2018). Em síntese, após a infecção, as oncoproteínas virais integram com proteínas celulares do hospedeiro, repercutindo no perfil de expressão dessas

proteínas.

1.2 HPV e o ciclo celular hospedeiro

Como descrito anteriormente, o ciclo de vida do HPV é vinculado à diferenciação das células epiteliais do hospedeiro, que estão em processo de divisão em direção a camada superficial do epitélio (PYEON et al., 2009). Então, para melhor entender o ciclo de vida do HPV no organismo, é necessário compreender, também, os mecanismos envolvidos no controle celular em sua normalidade. As células do epitélio dividem-se por mitose, logo, seguem as seguintes fases no processo de divisão: fases G₁, S, G₂ (interface) e M (mitose) (figura 2).

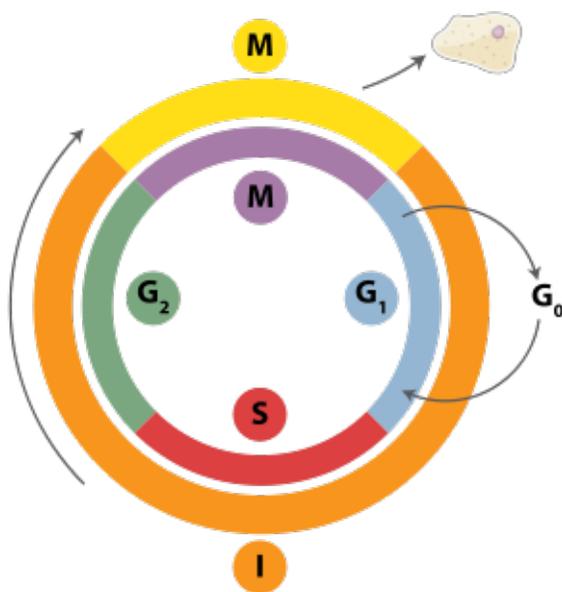


Figura 2. Esquema do ciclo celular.

A fase G₁ representa a fase mais longa do ciclo, ocorrendo crescimento celular devido à intensa síntese de enzimas e RNA. A progressão da fase G₁ para a fase S é regulada por dois pontos de controle: o ponto de restrição e o ponto de checagem de danos de DNA. Esses pontos são pausas no processo para verificação das etapas que deveriam ser cumpridas naquela fase, caso haja algum dano a célula para o ciclo e as corrige (MATHEWS et al., 2014). Curiosamente, esses pontos de verificação são frequentemente perdidos em células cancerosas, não havendo checagem de dados e consequentemente progressão do ciclo mesmo na presença de DNA danificado, o que o contribui para o acúmulo de mutações ao longo das divisões (MATHEWS et al., 2014; COOPER et al., 2000).

A fase S é responsável por estimular a divisão celular, e garantir que as células-filhas recebam as informações genéticas que determinarão suas características. Nesta fase as células duplicam seus cromossomos, responsáveis por toda a informação genética, e fazem uma cópia exata de si mesmos (COOPER et al., 2000), seguindo para a próxima fase. É a fase G2, onde há a síntese de proteínas necessárias para manipulação cromossômica. Nesta fase há mais um ponto de checagem, a fim de verificar se há algum “erro” (COOPER et al., 2000).

Diversos genes, moléculas e proteínas desempenham papéis importantes durante a divisão do ciclo celular, sejam como reguladores positivos ou negativos (ALVES et al., 2016). Dentre estes fatores, as ciclinas constituem uma importante família de proteínas que desempenham um papel essencial no controle do ciclo. Cada ciclina está associada a uma determinada fase, ajudando a conduzir os eventos desta fase ou período. Há, também, as quinases dependentes de ciclina (CDK's) que como o nome sugere, só se tornará uma enzima funcional e modificará proteínas alvo dentro da célula se estiver associada à uma ciclina. As ciclinas e as CDK's formam complexos, que podem atuar fosforilando as proteínas, no intuito de suprimir ou ativar sua função em uma determinada via bioquímica. Normalmente esse controle é positivo, ou seja, estimulando a ação de proteínas que atuam na progressão do ciclo celular (DURONIO et al., 2013).

Uma importante ciclina envolvida nesse processo, é a ciclina-D1, que se liga à CDK4/6, formando um complexo que é responsável por fosforilar a proteína do retinoblastoma (pRB), uma importante proteína que regula a passagem das células de G1 para a fase S. A proteína pRB em seu estado hiperfosforilado, libera o fator de transcrição E2F, o qual entrará no núcleo ativando a expressão de genes responsáveis pela progressão do ciclo celular para a fase S (ZHAO et al., 2016). Além de pRB, o ciclo celular conta também com a atuação de outras proteínas supressoras tumorais, como a p53 e a p16.

1.3 Proteína p16

Como citado anteriormente, os complexos Ciclina-CDK desempenham importante função na regulação do ciclo celular. No entanto, quando não há necessidade de estímulo da progressão do ciclo celular, precisam ser desativadas. Nesse contexto, a proteína p16 surge como um importante regulador dos complexos ciclina-D e CDK4/6, responsáveis por fosforilar a proteína Rb. A proteína p16 forma um complexo com a CDK4/6, impedindo a formação do complexo ciclina-CDK, e, conseqüentemente, a permanência de pRB em seu estado hipofosforilado. Dessa forma, o fator de transcrição E2F não é liberado, e a progressão do ciclo celular é inativada (WEINBERG et al., 1995).

Por desempenhar importante função no correto funcionamento do ciclo

celular, alterações no funcionamento de p16 ocasionam desregulação dos mecanismos normais de divisão celular. As alterações em p16 podem ser ocasionadas por mutações em seu gene codificante (CDKN2A), a exemplo de deleções ou perda de heterozigiosidade, pela perda de função efetiva em consequência da infecção por HPV (LARQUE et al., 2015), e até mesmo por eventos epigenéticos (metilação) (ZHOU et al., 2017). A perda de função de p16 tem sido frequentemente relatada em diversos tipos de neoplasias malignas (RUIZ et al., 2016).

Em tumores HPV-associados, quando o epitélio é infectado pelo papilomavírus humano (HPV), as oncoproteínas virais interagem com as proteínas da célula hospedeira, geralmente induzindo sua degradação ou perda de função (SOUTO et al., 2005). As proteínas do HPV mais bem estudadas no processo de desregulação do ciclo celular são as oncoproteínas E6 e E7 (DA ROSA et al., 2009). A oncoproteína E6 atua na via do p53, sequestrando essa proteína e direcionando-a para degradação proteossômica (REUSCHENBACH et al., 2008). Enquanto a proteína E7 se liga a proteína pRB, que perderá sua função de regular negativamente o ciclo celular, conseqüentemente, o fator de transcrição E2F ficará livre e possibilitará a progressão da fase G1 para a fase S no ciclo (REUSCHENBACH et al., 2008).

No entanto, diante de eventos adversos, como a infecção pelo vírus, a célula possui mecanismos próprios para identificar esses eventos, e ao detectar erros no processo de divisão, lança mão de mecanismos específicos para frear o processo de divisão celular (CUBILLA et al., 2011). Um desses mecanismos consiste no bloqueio de formação dos complexos ciclina D- CDK4/6, como citado anteriormente. Em células infectadas pelo HPV, a inativação de pRB via E7-HPV gera um feedback negativo, aumentando a expressão da proteína p16 (Figura 3). O aumento da expressão de p16 é uma tentativa de inibir a formação do complexo ciclina D e CDK4/6, e conseqüentemente, a fosforilação da pRb e liberação do fator de transcrição E2F. Dessa forma, há superexpressão de p16 e acúmulo da proteína no citoplasma celular (ZHOU et al., 2017).

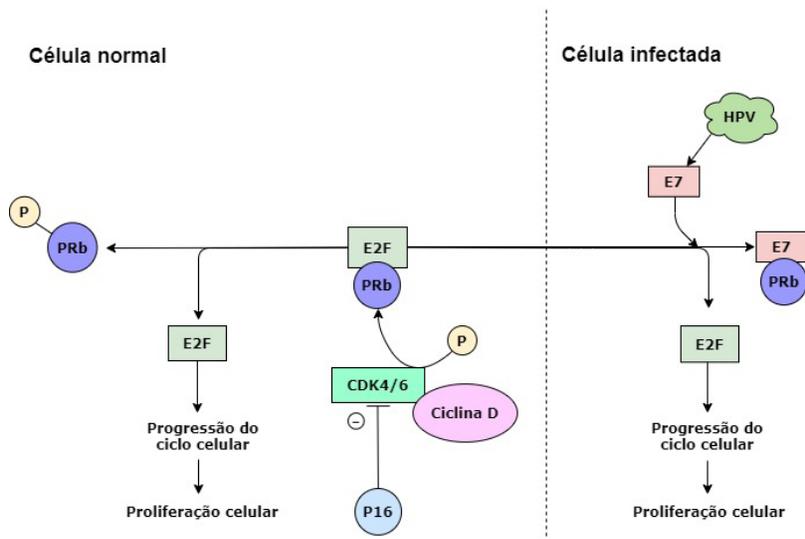


Figura 3. Esquema do funcionamento de uma célula normal e uma célula infectada pelo HPV.

Fonte: adaptado de Wai KC et al. (2020).

1.4 Detecção molecular do papilomavírus humano (HPV)

Tumores associados ao HPV podem ser identificados de diferentes maneiras na prática médica, partindo dos aspectos clínicos (macroscópicos), histopatológico (microscópicos), aos métodos de detecção específica do vírus (LETO et al., 2011). Como citado anteriormente, a imuno-histoquímica para p16 é um método bastante utilizado na rotina da patologia, no entanto, não é totalmente segura e não nos permite saber qual subtipo viral envolvido no processo. As técnicas moleculares, no entanto, geralmente nos permitem não somente a detecção, mas também a genotipagem viral (SOUTO et al., 2005). A definição de qual subtipo de HPV está presente na amostra é essencial para o entendimento da biologia do tumor, visto que há diferentes subtipos de HPV distribuídos em diferentes grupos de risco oncológicos. A PCR (do inglês, polymerase chain reaction) é considerada o método molecular padrão outro na detecção do HPV (LETO et al., 2011), mas outras metodologias também são utilizadas, como a captura híbrida e a hibridização in situ. Todas baseiam-se na detecção do genoma viral em amostras biológicas.

1.4.1 Captura Híbrida (CH)

A captura híbrida é um método de hibridização molecular bastante utilizado na detecção HPV devido sua boa sensibilidade (91,7%) e especificidade de (95,4%) quando comparada à técnica de PCR (CASTLE et al., 2002). Diversos estudos tem

mostrado que os resultados de CH possuem estreita associação com a evolução clínica dos casos, principalmente em amostras de rotina (assintomáticos), além de ser aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela Food and Drugs Administration (FDA) (TULIO et al., 2017). O método usa quimiluminescência para detectar híbridos de DNA/RNA e assim avaliar quantitativamente e qualitativamente a presença do HPV (CARVALHO et al., 2003; YLITALO et al., 2000). Após a coleta do material, as amostras passam pelas seguintes etapas:

Desnaturação: Ocorre a lise celular DNA das células e a desnaturação dos ácidos nucleicos) (WANG, 2006);

Hibridização: Sondas de RNA diluídas no tampão são adicionadas. As sondas de RNA ligam-se ao DNA-alvo do vírus, criando os híbridos DNA-RNA (WANG, 2006);

Captura dos Híbridos: Depois de hibridizados, são transferidos para uma microplaca com as paredes recobertas por anticorpos monoclonais universais e específicos de DNA-RNA, que reconhecem e vinculam-se ao híbrido DNA-RNA (WANG, 2006);

Reação com conjugado: É adicionado uma solução contendo o anticorpo monoclonal anti-DNA-RNA conjugado a fosfatase alcalina, uma enzima que, na presença de substrato quimioluminescente produz luz e atua como amplificação de sinal. Elas se ligam em diferentes sítios dos híbridos que foram capturados, obtendo uma amplificação de até 3000 vezes (WANG, 2006);

Deteção dos híbridos: Por último, a deteção do sinal de quimioluminescência. A fosfatase alcalina cliva o substrato, expondo uma luz, e a sua intensidade depende da quantidade de enzimas que estão ligadas ao complexo. A luz é medida pelos quimioluminescentes.

Em seguida, a leitura é feita no quimioluminômetro e transmitida no computador, que analisa os dados recebidos e faz a quantificação dos controles positivos e negativos (WANG, 2006). Os controles positivos e negativos servem como parâmetro para diagnóstico das amostras em análise. Além da deteção HPV, a CH é também utilizada para deteção de outros agentes infecciosos, como a *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* (WANG, 2006).

1.4.2 Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)

A PCR é considerada padrão ouro para deteção de HPV e diversos outros microrganismos em amostras biológicas devido sua elevada sensibilidade e especificada. A técnica permite a amplificação do material genético in vitro, potencialmente gerando bilhões de cópias específicas a partir de uma única sequência alvo. A técnica utiliza mecanismos que simulam o que acontece no interior da célula durante a replicação do DNA (LETO et al., 2011). Os componentes para a

realização da técnica são:

A amostra de DNA que se deseja amplificar contendo a sequência que se deseja detectar por amplificação;

DNA polimerase, mais especificamente a Taq polimerase, inicialmente descoberta na bactéria extremófila *Thermus aquaticus*. Essa enzima é naturalmente estável em altas temperaturas, por isso se mantém ativa em todos os ciclos da PCR, mesmo com o aquecimento necessário para a desnaturação, que gira em torno dos 94°C (SIENA et al., 2018).

Um tampão que serve para evitar a variação do pH, ou seja, mesmo com a adição de substâncias de caráter ácido e básico, o pH se mantém estável (SIENA et al., 2018);

O cloreto de magnésio que funciona como um cofator da enzima DNA polimerase, essa interação tem a capacidade de aumentar a eficiência enzimática (SIENA et al., 2018);

Os primers ou iniciadores, são sequências curtas de nucleotídeos que se ligam a região alvo e possibilitam o início da síntese de DNA, sinalizando onde a Taq polimerase deve começar a adicionar nucleotídeos (SIENA et al., 2018).;

Os dNTP's, que são os desoxirribonucleotídeos trifosfatados contendo cada uma das quatro bases nitrogenadas presentes na molécula de DNA (A, T, C e G), em igual concentração (SIENA et al., 2018);

Água ultrapura, que devido ao seu caráter físico-químico, permite que substâncias polares ou iônicas formem soluções aquosas (SIENA et al., 2018). E como a PCR é um processo de grande sensibilidade, é necessário que a água esteja livre de nucleases e outros contaminantes.

O ensaio divide-se, em três etapas: (a) desnaturação, (b) termociclagem e (c) extensão. A primeira etapa da PCR é a desnaturação inicial, onde as duas cadeias do DNA-alvo são separadas pela temperatura de 95°C durante 5 minutos. O objetivo é garantir que toda a dupla fita seja aberta, um processo que in vivo é executado pelas helicases (SIENA et al., 2018; JOSHI et al., 2011). Logo após, a termociclagem se inicia. Essa etapa envolve a repetição de todas as etapas gerais do processo. A desnaturação na temperatura de 95°C, mas, em uma duração de 30 segundos. O anelamento, em uma temperatura em torno de 57°C. Essa diminuição de temperatura possibilita que os dois primers venham a se parear nas suas respectivas cadeias de DNA-alvo. Isso fornece à extremidade 3' OH livres, necessárias para a extensão da cadeia, mediada pela DNA polimerase, que vai adicionando nucleotídeos na direção 5'-3'. Esse ciclo é repetido em média de 30 a 35 vezes (SIENA et al., 2018; JOSHI et al., 2011). Por último, a extensão, que é a adição final dos nucleotídeos pela taq polimerase.

Na PCR convencional, após a ciclagem, os fragmentos amplificados (bilhões

de cópias) devem ser analisados em gel de agarose. Com base no tamanho dos fragmentos observados é possível realizar o diagnóstico positivo ou negativo da amostra (SIENA et al., 2018; JOSHI et al., 2011).

Devido a sua complexidade e necessidade de análise em gel pós-PCR, a técnica tem sido constantemente aprimorada, surgindo diversas variações, a exemplo da PCR em tempo real (SIENA et al., 2018). Na PCR em tempo real, a utilização de primers conjugados com corantes fluorescentes gera uma combinação de cores que é utilizada para diagnóstico. Se torna um processo mais rápido que a convencional pelo fato de não precisar de eletroforese. Além de gerar um resultado quantitativo, ou seja, se a sequência alvo está presente ou não na amostra, é possível quantificar (quantitativo) a cada ciclo a quantidade de produtos gerados pela PCR em tempo real (JOSHI et al., 2011).

Diante do exposto, a PCR é considerada padrão ouro na detecção de HPV, pois se baseia não somente na detecção do genoma do vírus (Captura híbrida), mas na amplificação de regiões específicas do genoma viral, o que aumenta as chances de detecção principalmente em amostras com baixa carga viral. É possível a utilização de iniciadores específicos para regiões intrínsecas de cada subtipo viral e assim realizar a detecção de genotipagem do vírus (DONG et al., 2017).

1.5 Detecção histológica do papilomavírus humano (HPV)

A análise histológica de tumores e tecidos normais fornecem importantes informações acerca dos aspectos histopatológicos em humanos, plantas e animais. A análise por microscopia óptica permite descrever visualmente diversas características da morfológica celular e elucidar alterações histológicas que diferem da organização normal do tecido/órgão em análise. No âmbito da detecção do HPV, a histologia pode nos fornecer importantes informações devido a capacidade do vírus de induzir alterações morfológicas nas células epiteliais que podem ser facilmente identificadas por microscopia óptica (JORDÃO et al., 2003).

1.5.1 Observação de alterações cito arquiteturais (coilocitos)

Dentre as possibilidades da detecção histológica do vírus, a coilocitose constitui-se como um importante aspecto da morfologia tecidual indicativa da presença do vírus. Os coilocitos são células epiteliais infectadas pelo HPV e que possuem uma citomorfologia diferente de outras células do epitélio que não foram infectadas pelo vírus (JORDÃO et al., 2003). Através da identificação dessas células, o patologista que avalia uma amostra suspeita ou um tumor com diagnóstico clínico, pode descrever as características gerais da amostra e se há ou não a presença de coilocitos, e, conseqüentemente, a presença do HPV.

Os coilocitos são geralmente identificados levando em consideração três

critérios majoritários quando analisadas lâminas de hematoxilina e eosina (HE), são eles: a presença de halo perinuclear (espaço entre o núcleo e o citoplasma); atipia nuclear (aparência anormal do núcleo, geralmente lembrando uma ameixa murcha); bi nucleações (célula com dois núcleos em um mesmo citoplasma) (ABADI et al., 1998; KRAWCZYK et al., 2008) (Figura 4).

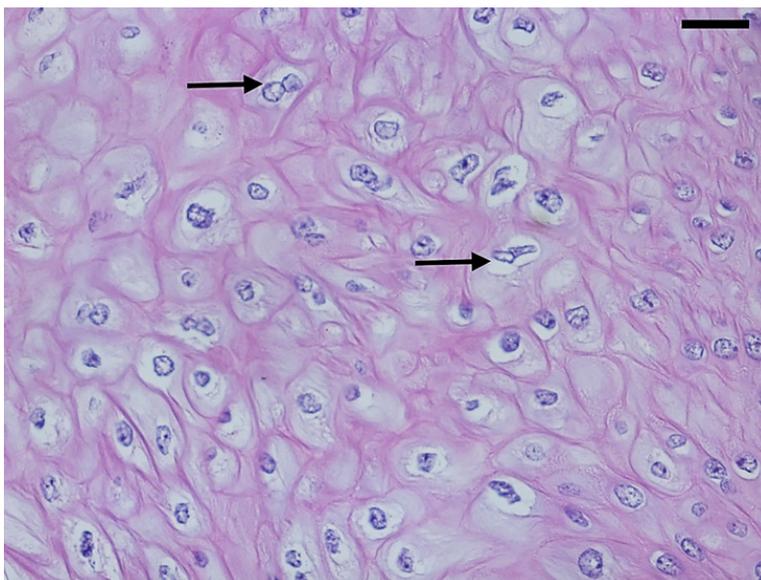


Figura 4. Amostra com presença de coilocitose.

Fonte: Teixeira, Junior A. A. L. (2018)

A principal vantagem da utilização desse método é sua inclusão nos laudos histopatológicos, que é rotina na análise de qualquer tipo de neoplasia para descrição dos aspectos microscópicos do tumor. Dessa forma, pode-se acrescentar ao laudo se na amostra em análise há presente ou não de coilocitos (KRAWCZYK et al., 2008). A observação de coilocitos é uma das principais ferramentas utilizadas por citopatologistas na análise classificação de alterações celulares do colo do útero em exames de rotina (Papanicolau) (KRAWCZYK et al., 2008).

Apesar disso, a principal desvantagem do método é que os coilocitos só são evidentes quando o vírus está se replicando intensamente, geralmente em seu estado episomal. Quando o genoma do vírus se encontra integrado ao genoma da célula hospedeira, ele perde a capacidade de se replicar, e consequentemente a observação de coilocitos pode não ser possível análise tecidual, mesmo que o vírus esteja presente na amostra (KRAWCZYK et al., 2008).

1.5.2 *Ensaio de imuno-histoquímica (IHQ)*

A imuno-histoquímica é uma ferramenta amplamente utilizada no diagnóstico e classificação de tumores. A técnica se baseia na detecção de antígenos específicos em secções teciduais, podendo diferenciar subpopulações celulares em um mesmo tecido, ou até mesmo detectar a presença de proteínas exógenas provenientes de agentes infecciosos, como o HPV (NANGUZGAMBO et al., 2011). Existem diversas variações da técnica de imuno-histoquímica, no entanto, de modo geral o método se baseia no princípio de ligação entre um antígeno e um anticorpo (NANGUZGAMBO et al., 2011).

Inicialmente são feitas secções de tecidos previamente fixados, processados e incluídos em parafina a fim de se gerar um corte histológico, os quais são dispostos em lâminas apropriadas para o ensaio (NANGUZGAMBO et al., 2011). De forma geral, a lâmina contendo o corte tecidual é submetida a recuperação antigênica (etapa onde os epítomos do antígeno alvo serão expostos, pois o processamento histológico para preparação do bloco de parafina modifica a estrutura do alvo); aplicação de anticorpo primário que se ligará ao alvo que se deseja detectar no tecido, caso ele esteja presente (preferencialmente anticorpos monoclonais). A revelação da ligação anticorpo-antígeno pode ser feita de várias maneiras, na principal o anticorpo é conjugado com uma enzima, como a peroxidase, que na presença de um substrato específico pode catalisar uma reação produtora de cor (vermelha, marrom, etc.) (NANGUZGAMBO et al., 2011).

No âmbito da detecção do HPV, pode-se utilizar anticorpos específicos para as proteínas virais, como anticorpos que se ligam as oncoproteínas E6 e E7, ou a proteínas celulares específicas que sugiram a presença do vírus no tecido, como a proteína p16. A superexpressão de p16 é amplamente utilizada como marcador indireto de infecção por HPV de alto risco em diversos tipos de tumores associados ao vírus devido ao feedback negativo gerado pelo vírus nas células, como descrito anteriormente (ROMAGOSA et al., 2011; GEIBLER et al., 2013). A praticidade do método quando comparado aos métodos moleculares, que geralmente necessitam de maior aparato técnico e de infraestrutura é a principal vantagem. A Figura 4 evidencia a superexpressão de p16 em secção histológica de um caso de tumor de pênis (tumor HPV-assocido).

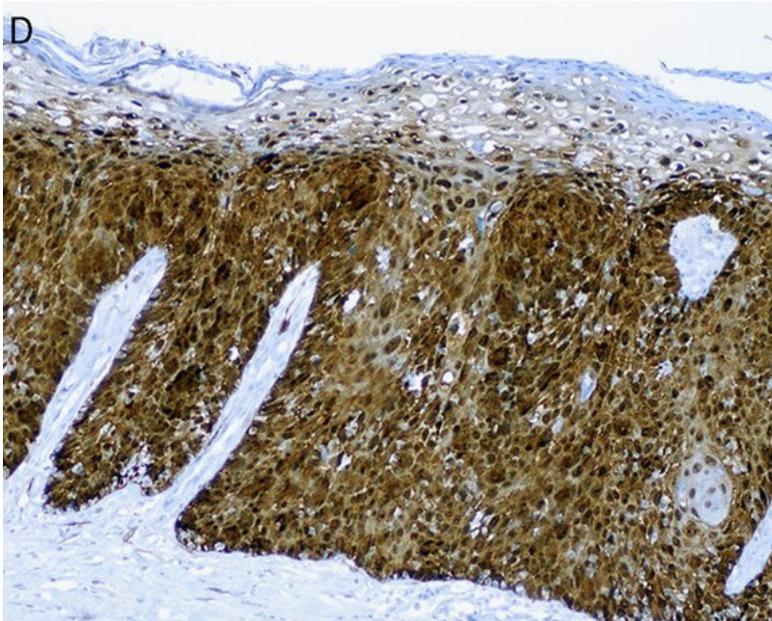


Figura 5. Epitélio escamoso evidenciado superexpressão de p16 em amostra de câncer de pênis.

Fonte. Cubilla et al., (2011).

No entanto, apesar de sua ampla utilização no diagnóstico de lesões associadas ao HPV, a análise imuno-histoquímica de p16 per se não constitui um método direto de detecção do vírus, podendo estar superexpressa em outras situações celulares que não infecção por HPV, da mesma forma que a ausência de expressão não significa ausência de infecção por HPV (CUBILLA et al., 2011). Além disso, a técnica de imuno-histoquímica, não diferente das outras metodologias moleculares, sofre direto impacto da etapa pré-analítica. Dessa forma, se o tecido não for fixado, processado e incluído em parafina da forma correta, o ensaio pode ser comprometido e gerar resultado duvidosos.

2 I QUAL MÉTODO ESCOLHER?

Todo método de diagnóstico possui duas principais vertentes a serem levadas em consideração, a especificidade e sensibilidade. A sensibilidade de um teste refere-se à capacidade de identificar corretamente as amostras positivas para o agente/doença que se deseja detectar. Já a especificidade diz respeito à capacidade do teste para identificar corretamente os casos negativos (LALKHEN et al., 2008).

Em suma, a escolha do teste depende de muitas variáveis, como o tipo de amostra a ser utilizado e o objetivo a ser alcançado. Por exemplo, de forma genérica, havendo disponibilidade apenas de material fixado e embebido em parafina, dá-se preferência aos métodos que melhor se adequam as condições desse tipo de amostra, que dentre os exemplos discutidos até aqui, seriam a detecção de coilócitos e a imuno-histoquímica. Quando há disponibilidade de tecido fresco, conhecidamente de melhor qualidade para obtenção de material genético íntegro e favorável para aplicação em ensaios moleculares, pode-se adotar a captura híbrida ou a PCR. A correta condução das etapas pré-analítica é de suma importância para confiabilidade dos dados obtidos a partir do teste escolhido.

Certamente um teste que detenha simultaneamente alta sensibilidade e especificidade seria a melhor escolha, entretanto, o que se observa é que os métodos variam em relação a essas duas vertentes. Testes que possuem alta especificidade geralmente possuem sensibilidade reduzida, e vice-versa. Dessa forma, uma alternativa frequentemente adotada é a aplicação de múltiplas metodologias para uma mesma finalidade, de forma a complementar os resultados e dar mais confiabilidade ao diagnóstico. Por exemplo, a utilização simultânea de PCR (alta sensibilidade) e da que Captura Híbrida (alta especificidade) na detecção de HPV.

Em um breve levantamento bibliográfico, selecionamos artigos que descreveram a sensibilidade e especificidade dos testes de captura híbrida e PCR aplicados à detecção de HPV (Tabela 1). Descrevemos também estudos que utilizaram métodos histológicos (Imuno-histoquímica) e moleculares como PCF, captura híbrida e hibridização *in situ* (não abordada nesse trabalho) (Tabela 2).

Fonte	Amostra	N	PCR			Captura híbrida		
			Positividade	Sensibilidade	Especificidade	Positividade	Sensibilidade	Especificidade
KO et al. (2017)	Colo do útero	900	27,4%	85,4%	91,9%	12,8%	83,5%	95,9%
CHUNG et al. (2014)	Colo do útero	619	39,7%	95,5%	61,6%	19,7%	100%	83,3%
PARK et al. (2012)	Colo do útero	356	27%	78,3%	99,2%	39,7%	96,6%	89,1%
LEE et al. (2011)	Colo do útero	173	51,4%	95,2%	73,0%	48,0%	93,5%	77,5%
POLJAK et al. (2011)	Colo do útero	4432	11,6%	98,2%	89,5%	13,3%	94,7%	87,7%
TSIODRAS et al. (2010)	Colo do útero	1270	31,2%	100%	69,6%	20,4%	73,3%	80,2%
GUSTAVSSON et al. (2009)	Colo do útero	391	45%	85%	73%	34%	91%	60%
HONG et al. (2009)	Colo do útero	199	48,7%	63,9%	65,7%	52,3%	74,2%	68,6%
SAINI et al. (2007)	Colo do útero	40	52,5%	81,8%	58,6%	12,5%	36,4%	96,6%
NOMELINI et al. (2007)	Colo do útero	80	87,5%	83,3%	13,3%	47,5%	66,7%	56,7%
CARESTIATO et al (2006)	Colo do útero	137	75%	97,1%	85,2%	71,3%	99,2%	86%
SCHIFFMAN et al. (2005)	Colo do útero	5026	40,8%	89,3%	48,5%	45,7%	93,6%	41,2%
CARVALHO et al. (2004)	Colo do útero	40	75%	96,5%	100%	70%	86,2%	100%
CLAVEL et al. (1998)	Colo do útero	42	81%	96,4%	66,7%	76,2%	92,8%	66,7%

Tabela 1. Estudos comparativos das técnicas moleculares PCR e Captura híbrida.

Fonte	Amostra	N	Positividade p16 (%)	Positividade PCR (%)
LINGE et al. (2018)	Cabeça e pescoço	175	36%	29,1%
RAZMPOOSH et al. (2014)	Colo do útero	64	46,9%	93,8%
MELKANE et al. (2014)	Cabeça e pescoço	46	61%	63%
WALLINE et al. (2013)	Orofaringe	330 ^a	60% ^a	58% ^a
		184 ^b		
MESHER et al. (2013)	Colo do útero	895 ^a	54,4% ^a	72,9% ^b
		1173 ^b		
JORDAN et al. (2012)	Orofaringe	231 ^a	70,2% ^a	78,3% ^b
		233 ^b		
EVANS et al. (2011)	Amígdalas	26 ^a	84,6% ^a	83% ^b
		30 ^b		
BENEVOLO et al. (2010)	Cérvix uterino	143 ^a	58% ^a	46,4% ^b
		84 ^b		
LEWIS et al. (2010)	Orofaringe	239 ^a	78% ^a	39,6% ^b
		48 ^b		
LICITRA et al. (2006)	Orofaringe	90	35,6%	19%
YOSHIDA et al. (2004)	Colo do útero	98	61%	61%

Tabela 2. Estudos comparativos da Imuno-histoquímica para p16 e PCR.

* As letras A e B indicam o resultado de cada N amostral

Utilizando o recurso de pesquisa avançada de dois bancos de dados (PubMed e Google Acadêmico), com as seguintes palavras-chaves: (PCR); (HPV); (Hybrid Capture); (P16), foram selecionados 43 artigos, dos quais 26 foram submetidos à análise, seguindo os seguintes critérios de inclusão: (1) descrição de positividade global para cada método; (2) descrição de sensibilidade e especificidade de cada método, ou os valores de falsos-positivos e falsos-negativos para cálculo; (3) artigos que apresentassem a positividade global para no mínimo dois testes. E os critérios de não inclusão foram: (1) estudos que apresentavam apenas sensibilidade e especificidade, e não a positividade global; (2) artigos que apresentavam positividade total apenas para um dos métodos.

Na Tabela 1 foram avaliados 14 artigos que adotaram simultaneamente a PCR e captura híbrida como métodos de detecção. Na maioria dos estudos, a positividade global foi maior através da técnica de PCR (71,4%), assim como a sensibilidade (57,1%). Já a especificidade foi maior na técnica de captura híbrida (66,7%). Dentre os estudos selecionados, quando comparadas as técnicas de PCR e captura híbrida, a sensibilidade analítica da PC é geralmente alta, no entanto, há alto risco de contaminação durante a realização do teste, aumentando as chances de obtenção de resultados falso-positivos. Na captura híbrida, há redução da sensibilidade em função da restrição de subtipos virais detectáveis pelo método, que geralmente é direcionado para o grupo de HPV de alto risco, no entanto, há aumento na especificidade. Dessa forma, a realização de ambos os testes, se disponíveis, ocasionaria um aumento simultâneo na especificidade e sensibilidade na detecção do vírus. Essa possibilidade

tem sido discutida em alguns estudos, a exemplo de Carvalho e colaboradores (2003), que demonstraram que a positividade para HPV utilizando apenas um teste foi de 68%, e quando combinados, aumentou para 89%. Embora haja variações nos protocolos de PCR para detecção do HPV, a concordância entre os testes de Captura híbrida e PCR em vários estudos é geralmente alta, superior a 80%.

Os casos falsos negativos podem ocorrer devido à presença de novos tipos virais (não incluídos nos painéis dos testes), principalmente na PCR. Enquanto que, na captura híbrida, as lesões podem apresentar poucas cópias virais, ainda não detectáveis por esse método.

Na Tabela 2 elencamos alguns estudos que comparam a positividade por um método direto-molecular (PCR) e um método indireto-histológico (imuno-histoquímica). Na Tabela 1, apesar da PCR ser considerada o padrão ouro e ter apresentado maior positividade global quando comparada à captura híbrida, ainda sim em alguns casos a captura híbrida obteve melhores resultados. Com base nessas observações, é possível sugerir que há influência das etapas pré-analíticas nos resultados obtidos. Da mesma forma, que na tabela 2, foi observado que em alguns estudos há maior positividade por imuno-histoquímica que por PCR, diferente do esperado já que a PCR em tese detectaria todos os casos que de fato apresentassem infecção por HPV, e a imuno-histoquímica somente aqueles em que o *feedback* negativo tivesse ocorrido (discutido anteriormente). Quando avaliamos somente os estudos em que isso ocorreu, notamos que todos utilizaram amostras de fixadas em formol e embebidas em parafina para extração de DNA e realização da PCR, o que possivelmente pode ter reduzido de sensibilidade do método em comparação a imuno-histoquímica, que melhor se adequa a esse tipo de amostra.

Dessa forma, é importante reforçar que para cada tipo de método é preciso ter cautela nas etapas pré-analíticas para que se obtenha resultados satisfatórios e confiáveis. Além do tipo de amostras, a PCR pode ser influenciada também por fatores como: a metodologia de extração escolhida para determinado tipo de amostra, a concentração e a integridade de DNA, contaminação com outras amostras, etc. Da mesma maneira, os métodos histológicos, como a imuno-histoquímica, sofrem influência direta de processos fixação tecidual inadequados, variação no tipo e clonalidade de anticorpos, etc.

Diante disso, a escolha do teste apropriado para cada tipo de amostra, bem como os cuidados pré-analíticos da coleta ao processamento são fatores decisivos na elucidação diagnóstica. Em muitos tumores, como câncer de orofaríngea, os casos HPV positivos possuem sobrevida aumentada em comparação aos negativos, bem como os protocolos terapêuticos, o que torna correta detecção de HPV crucial para elucidação etiológica da lesão e estratificação dos grupos.

3 | CONCLUSÃO

Tumores associados à infecção pelo papilomavírus humano (HPV) constituem um importante grupo de neoplasias malignas com características distintas. A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese induzida pelo vírus é essencial para definição dos métodos adequados para detecção viral nesses tumores. A escolha metodológica adequada garante maior celeridade aos resultados, os quais possuem grande impacto na elucidação etiológica do tumor, estratificação de risco e definição terapêutica. Dessa forma, no presente estudo foi possível revisar os principais mecanismos virais associados à carcinogênese, bem como seus principais métodos de detecção.

REFERÊNCIAS

- ABADI, M. A. et al. Stringent criteria for histological diagnosis of koilocytosis fail to eliminate overdiagnosis of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 1. **Human Pathology**, v. 29, n. 1, p. 54–59, 1998.
- ABBAN, C. Y.; MENESES, P. I. Usage of heparan sulfate, integrins, and FAK in HPV16 infection. **Virology**, v. 403, n. 1, p. 1–16, 2010. DOORBAR, J. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, n. SUPPL.5, p. F55–F70, 2012.
- ALVES, Â. V. F. et al. Expressão KI-67 e P16INK4a em carcinomas espinocelulares periorais quimicamente induzidos em camundongos. **Revista do Colegió Brasileiro de Cirurgioes**, v. 43, n. 2, p. 72–79, 2016.
- BOOY, F. P. et al. Two antibodies that neutralize papillomavirus by different mechanisms show distinct binding patterns at 13 Å resolution. **Journal of Molecular Biology**, v. 281, n. 1, p. 95–106, 1998.
- BENEVOLO, M. et al. Comparative evaluation of nm23 and p16 expression as biomarkers of high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia 2+ lesions of the uterine cervix. **Histopathology**, v. 57, n. 4, p. 580–586, 2010.
- CARESTIATO, F. N. et al. Analysis of molecular biology techniques for the diagnosis of human papillomavirus infection and cervical cancer prevention. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 5, p. 428–432, 2006.
- CARVALHO, M. O. O. et al. Comparative analysis of the polymerase chain reaction and the Hybrid Capture assay for the detection of Human Papillomavirus infection. **DST- J bras. Doenças sex. transm.** 16(1): 26-30, 2004.
- CASTLE, P. E. et al. Results of human papillomavirus DNA testing with the Hybrid Capture 2 assay are reproducible. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 3, p. 1088–1090, 2002.
- CHUNG, H. S.; HAHM, C.; LEE, M. Comparison of the clinical performances of the AdvanSure HPV Screening Real-Time PCR, the Abbott Real-Time High-Risk HPV Test, and the Hybrid Capture High-Risk HPV DNA Test for Cervical Cancer Screening. **Journal of Virological Methods**, v. 205, p. 57–60, 2014.

CLAVEL, C. et al. Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. **Journal of Clinical Pathology**, v. 51, n. 10, p. 737–740, 1998.

COOPER, G. M. The Eukaryotic cell cycle. 2nd edition. **Sinauer associates**. 2000.

CUBILLA, A. L. et al. Value of p16INK4a in the pathology of invasive penile Squamous cell carcinomas: A report of 202 cases. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 35, n. 2, p. 253–261, 2011.

DA ROSA, M. I. et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de Saude Publica**, v. 25, n. 5, p. 953–964, 2009.

DE SANJOSÉ, S.; BROTONS, M.; PAVÓN, M. A. The natural history of human papillomavirus infection. **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 47, p. 2–13, 2018.

DONG, L. et al. Changes in genotype prevalence of human papillomavirus over 10-year follow-up of a cervical cancer screening cohort. **Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi**, v. 38, n. 1, p. 20-25, 2017.

DOORBAR, J. The papillomavirus life cycle. **Journal of Clinical Virology**, v. 32, n. SUPPL., p. 7, 2005.

DOORBAR, J. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, n. SUPPL.5, p. F55–F70, 2012.

DURONIO, R. J.; XIONG, Y. Signaling pathways that control cell proliferation. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 5, n. 3, 2013.

EVANDER, M. et al. Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. **Journal of virology**, v. 71, n. 3, p. 2449–2456, 1997.

EVANS, M. F. et al. Discrimination of “Driver” and “Passenger” HPV in Tonsillar Carcinomas by the Polymerase Chain Reaction, Chromogenic In Situ Hybridization, and p16 INK4a Immunohistochemistry. **Head and Neck Pathology**, v. 5, n. 4, p. 344–348, 2011.

GEIBLER, C. et al. The role of p16 expression as a predictive marker in HPV-positive oral SCCHN--a retrospective single-center study. **Anticancer Res**, n.3, v. 33, p. 913-16, 2013.

GUSTAVSSON, I. et al. Comparison between the Hybrid Capture 2 and the hpVIR real-time PCR for detection of human papillomavirus in women with ASCUS or low grade dysplasia. **Journal of Clinical Virology**, v. 45, n. 2, p. 85–89, 2009.

HONG, J. H. et al. Comparison of the novel human papillomavirus 4 auto-capillary electrophoresis test with the hybrid capture 2 assay and with the PCR HPV typing set test in the detection of high-risk hpv including HPV 16 and 18 genotypes in cervical specimens. **Journal of Korean Medical Science**, v. 24, n. 4, p. 579–584, 2009.

JORDAN, R. C. et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 36, n. 7, p. 945–954, 2012.

JORDÃO, A. V. et al. Importância da aplicação de critérios morfológicos não-clássicos para o diagnóstico citológico de papilomavírus humano. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 1, p. 81–89, 2003.

JOSHI, M.; DESHPANDE, J. D. Polymerase Chain Reaction: Methods, Principles and Application. **International Journal of Biomedical Research**, v. 2, n. 1, 2011.

KRAWCZYK, E. et al. A cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. **American Journal of Pathology**, v. 173, n. 3, p. 682–688, 2008.

KO, K. et al. Comparison of GeneFinder human papillomavirus (HPV) Liquid Beads Microarray PCR Kit and Hybrid Capture 2 Assay for Detection of HPV Infection. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 31, n. 2, p. 1–6, 2017.

LALKHEN, A. G.; MCCLUSKEY, A. Clinical tests: Sensitivity and specificity. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain**, v. 8, n. 6, p. 221–223, 2008.

LARQUE, A. B. et al. p16INK4a overexpression is associated with CDKN2A mutation and worse prognosis in HPV-negative laryngeal squamous cell carcinomas. **Virchows Archiv**, v. 466, n. 4, p. 375–382, 2015.

LEE, J. H. et al. Establishment of an efficient multiplex real-time PCR assay for human papillomavirus genotyping in cervical cytology specimens: Comparison with hybrid capture II. **Cytopathology**, v. 22, n. 4, p. 261–268, 2011.

LETO, M. DAS G. P. et al. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306–17, 2011.

LEWIS, J. S. et al. P16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: An entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 34, n. 8, p. 1088–1096, 2010.

LICITRA, L. et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 36, p. 5630–5636, 2006.

LINGE, A. et al. Comparison of detection methods for HPV status as a prognostic marker for loco-regional control after radiochemotherapy in patients with HNSCC. **Radiotherapy and Oncology**, v. 127, n. 1, p. 27–35, 2018.

M.WALLINE, H. et al. High-risk human papillomavirus detection in oropharyngeal, nasopharyngeal, and oral cavity cancers comparison of multiple methods. **JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 139, n. 12, p. 1320–1327, 2013.

MATHEWS, L. A.; HURT, E. M.; CABARCAS, S. M. DNA repair of cancer stem cells. **DNA Repair of Cancer Stem Cells**, p. 1–178, 2014.

- MELKANE, A. E. et al. HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinomas: A comparison between three diagnostic approaches. **American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery**, v. 35, n. 1, p. 25–32, 2014.
- MESHER, D. et al. Comparison of human papillomavirus testing strategies for triage of women referred with low-grade cytological abnormalities. **European Journal of Cancer**, v. 49, n. 9, p. 2179–2186, 2013.
- NANGUZGAMBO, A. B. et al. Immunochemistry and lung cancer: Application in diagnosis, prognosis and targeted therapy. **Oncology**, v. 80, n. 3–4, p. 247–256, 2011.
- NOMELINI, R. S. et al. Utilization of human papillomavirus testing for cervical cancer prevention in a university hospital. **Cadernos de Saude Publica**, v. 23, n. 6, p. 1309–1318, 2007.
- PARK, Y. et al. Comparison of the abbot realtime high-risk human papillomavirus (HPV), roche cobas HPV, and hybrid capture 2 assays to direct sequencing and genotyping of HPV DNA. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 50, n. 7, p. 2359–2365, 2012.
- POLJAK, M. et al. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV test to the performance of hybrid capture 2 in population-based cervical cancer screening. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 5, p. 1721–1729, 2011.
- PYEON, D. et al. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. **PLoS Pathogens**, v. 5, n. 2, 2009.
- PYTYNIA, K. B.; DAHLSTROM, K. R.; STURGIS, E. M. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. **Oral Oncology**, v. 50, n. 5, p. 380–386, 2014.
- RAZMPOOSH, M. et al. Assessment of correlation between p16INK4a staining, specific subtype of human papillomavirus, and progression of LSIL/CIN1 lesions: First comparative study. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 142, n. 1, p. 104–110, 2014.
- REUSCHENBACH, M. et al. Characterization of humoral immune responses against p16, p53, HPV16 E6 and HPV16 E7 in patients with HPV-associated cancers. **International Journal of Cancer**, v. 123, n. 11, p. 2626–2631, 2008.
- ROMAGOSA, C. et al. p16Ink4a overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. **Oncogene**, v. 30, n. 18, p. 2087–2097, 2011.
- RUIZ, M. et al. Epidemiologia e biomarcadores em câncer de cabeça e pescoço. **Arq. ciênc. saúde**, v. 13, n. 1, p. 34–38, 2006.
- SAINI, R. et al. Evaluation of polymerase chain reaction (PCR) method and hybrid capture II (HCII) assay for the detection of human papillomavirus in cervical scrapings. **Medical Journal of Malaysia**, v. 62, n. 3, p. 206–209, 2007.
- SCHIFFMAN, M. et al. A comparison of a prototype PCR assay and Hybrid Capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus DNA in women with equivocal or mildly abnormal Papanicolaou smears. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 124, n. 5, p. 722–732, 2005.

SIENA, A. D. D., et al. Princípios da PCR convencional. 1ª edição. **SBG**, 2018.

SOUTO, R.; FALHARI, J. P. B.; CRUZ, A. D. DA. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 2, p. 155–160, 2005.

TEIXEIRA JÚNIOR, A. A. L. Perfil imuno-histoquímico e estado físico genômico do Papilomavírus humano (HPV) em tumores de pênis. 2019. 141 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança/ CCBS) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.

TSIODRAS, S. et al. Hybrid capture vs. PCR screening of cervical human papilloma virus infections. Cytological and histological associations in 1270 women. **BMC Cancer**, v. 10, 2010.

TULIO, S. et al. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 1, p. 31–35, 2007.

VAN REGENMORTEL, M. H. V. et al. Virus nomenclature: Consensus versus chaos. **Archives of Virology**, v. 145, n. 10, p. 2227–2232, 2000.

YLITALO, N. et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: A nested case-control study. **Lancet**, v. 355, n. 9222, p. 2194–2198, 2000.

YOSHIDA, T. et al. Usefulness of Liquid-Based Cytology Specimens for the Immunocytochemical Study of p16 Expression and Human Papillomavirus Testing: A Comparative Study Using Simultaneously Sampled Histology Materials. **Cancer**, v. 102, n. 2, p. 100–108, 2004.

WAI, K. C. et al. Molecular Diagnostics in human Papillomavirus-related head and neck squamous cell carcinoma. **Cells**, 9, 500. 2020.

WANG, Y. F. Signal amplification techniques: BDNA, hybrid capture. **Advanced Techniques in Diagnostic Microbiology**, p. 228–242, 2006.

WEINBERG, R. A. The retinoblastoma protein and cell cycle control. **Cell**, v. 81, n. 3, p. 323–330, 1995.

ZHAO, R. et al. Implications of Genetic and Epigenetic Alterations of CDKN2A (p16INK4a) in Cancer. **EBioMedicine**, v. 8, p. 30–39, 2016.

ZHOU, C.; LI, J.; LI, Q. CDKN2A methylation in esophageal cancer: A meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 30, p. 50071–50083, 2017.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Ácido ursólico 182, 183, 184, 185, 186
Agrotóxico 122, 129, 246
Antioxidante 127, 131
Antitirozinase 130, 131
Ascariíase 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32
Atenção primária 22
Atributos do solo 197, 198, 202

B

Basihyal 160, 161, 163, 166
Biocombustíveis 266, 267, 269, 270, 271, 272
Biodegradação 144, 147, 149, 151
Biomarcadores 68, 92, 101
BNCC 231, 233, 234, 235, 256, 257, 258, 262, 263
Botânica 238, 240, 241, 242, 243, 245, 247, 248, 251, 252, 253, 254, 256, 257, 258, 259, 261, 262, 263

C

Câncer de pele 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227
Carcinoma de células escamosas 70, 71, 72, 73, 74, 76
Cartilagem de Meckel 160, 164
Células meristemáticas 188, 190, 191
Cronobiologia 109, 110, 119

D

Dermatofitose 37, 43, 44
DNA Mitocondrial 168, 180
Doenças renais 92

E

Educação ambiental 230, 236, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 246, 249, 251, 252, 258, 262, 266, 268, 272, 273
Efluentes lácteos 144
EJA 216, 217, 218, 219, 220, 221, 223, 226

Ensino 219, 223, 228, 229, 230, 231, 232, 235, 236, 237, 238, 240, 241, 243, 244, 247, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 270, 272

Ensino indigna 254

F

Fisiologia do esporte 103

Futebol feminino 102, 103, 104, 108

G

Geociências 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237

I

Imuno-histoquímica 49, 55, 60, 61, 62, 63, 64

Infecção neonatal 9, 17, 20

Insuficiência cardíaca 92, 94, 95, 101

M

Mandala sensorial 238, 240, 243, 245, 247, 250, 251, 252

Matéria orgânica do solo 200, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 211

Meio ambiente 2, 37, 112, 115, 116, 117, 118, 123, 126, 128, 153, 154, 195, 196, 197, 232, 235, 238, 240, 244, 245, 246, 248, 249, 252, 253, 258, 266, 267, 268, 270, 272

Metabolismo 122, 203

N

Neoplasias da língua 70

Nêspera 182, 183, 184, 185

O

Óleo de eucalipto 157

P

Palatoquadrado 160, 162, 163, 164, 165, 166

Papilomavírus humano 48, 49, 50, 54, 55, 58, 65, 66, 67, 69

Poli-ε-caprolactona 78, 80, 81, 82, 83, 85, 86

Potencial antimicrobiano 182, 183

Prenilflavanona 131

Q

Qualidade de vida 86, 98, 109, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 266, 268

Qualidade do solo 195, 197, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 214, 215

R

Radioterapia 70, 72, 74, 75

Recurso pedagógico 238, 240, 243, 247, 250, 252

Ritmo circadiano 109

S

Saúde 3, 6, 22, 23, 27, 29, 30, 31, 33, 39, 68, 69, 77, 79, 86, 92, 93, 95, 98, 101, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 154, 195, 197, 200, 201, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 226, 227, 253, 259, 271

Sistema hidrológico 168, 177

Sustentabilidade 128, 195, 197, 198, 199, 200, 201, 203, 255, 266, 267, 268, 270, 271, 272, 273

T

Taxa de filtração glomerular 92, 93, 101

Temperatura da pele 102, 103, 104, 106, 107, 108

Tomateiro 153, 154, 155, 158

Toxicidade 78, 79, 80, 81, 123, 124, 126, 187, 188, 189, 190, 193

V

Variabilidade genética 168, 170, 179

AS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E A INTERFACE COM VÁRIOS SABERES 2

www.arenaeditora.com.br 

contato@arenaeditora.com.br 

[@arenaeditora](https://www.instagram.com/arenaeditora) 

www.facebook.com/arenaeditora.com.br 

AS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E A INTERFACE COM VÁRIOS SABERES 2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

@atenaeditora 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 