

HPV E O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIA DO COLO DO ÚTERO: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Data de aceite: 30/08/2023

Alison José da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/1305923503701542>

Ana Vitoria Ferreira dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/8476521905791954>

Anna Carolina Lopes de Lira

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/4634584549312866>

Brenda Ketilim Lucas de Lima

Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/2240483841106443>

Cecília Lourena Olímpia Aragão da Cunha

Univeridade Estácio
Recife – PE
<http://lattes.cnpq.br/6462403347434381>

Rafaella do Nascimento Reis

Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/6166068476069522>

Jadyel Sherdele Guedes do Nascimento

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/2141122675330128>

Juliana Oliveira Lopes Barbosa

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/2169958313198609>

Juliana Kawabata de Moraes Bastos

Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/9923371441034547>

Rafaela de Lima Gomes

Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE
<https://lattes.cnpq.br/8503292445282518>

Taynná Maria da Silva

Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/4939608440119071>

Vitória Samara Santana de Melo

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e
Embriologia, Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/7364712610360682>

Carina Scanoni Maia

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/6641822183729737>

Juliana Pinto de Medeiros

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/1811417533736026>

Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Bioquímica
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/2277531357576466>

Bruno Mendes Tenório

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/2568954970915532>

Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenório

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/647596071148840006>

RESUMO: Objetivo: Evidenciar a incidência do HPV e suas repercussões no colo do útero, destacando as causas e consequências relacionadas à doença. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa em revisão sistêmica nos bancos de dados Scielo, Lilacs, Bireme e PubMed, os critérios de inclusão foram artigos datados entre 2013-2023 e que falassem sobre HPV e câncer de colo de útero. **Revisão Bibliográfica:** O papilomavírus humano (HPV) é um vírus com DNA circular da família do papilomavírus, cujo genoma tem 8 genes codificadores de proteínas, que podem infectar as células basais do epitélio cutâneo e mucoso. Caso essa infecção perdure e haja progressão das lesões ocasionadas pelo microrganismo, pode causar o câncer de colo de útero. **Conclusão:** Conclui-se que a população de adultos ativos participante deste estudo possui conhecimento inadequado sobre alimentos funcionais, os quais não estão incluídos em sua alimentação habitual.

PALAVRAS-CHAVE: HPV; Neoplasia; Colo de útero; Carcinoma cervical.

HPV AND THE DEVELOPMENT OF CERVICAL NEOPLASIA: A LITERARY REVIEW

ABSTRACT: Objective: To show the incidence of HPV and its repercussions on the cervix, highlighting the causes and consequences related to the disease. **Methods:** This is a systematic review research in the Scielo, Lilacs, Bireme and PubMed databases, the inclusion criteria were articles dated between 2013-2023 and that talk about HPV and cervical cancer.

Bibliographic Review: The human papillomavirus (HPV) is a virus with circular DNA of the papillomavirus family, whose genome has 8 protein-coding genes that can infect the basal cells of the cutaneous and mucosal epithelium. If this infection lasts and there is progression of the lesions caused by the microorganism, it can cause cervical cancer. **Conclusion:** It is concluded that the population of active adults participating in this study has inadequate knowledge about functional foods, which are not included in their usual diet.

KEYWORDS: HPV; Neoplasm; cervix; Cervical carcinoma.

INTRODUÇÃO

A cérvix é uma porção cilíndrica do útero que apresenta uma pequena dilatação e apresenta cerca de 2 a 4 cm de comprimento (BERNARDES, 2011). Essa pequena estrutura é o limite inferior do útero e superior da vagina, estando a cerca de 90° da extremidade inferior da vagina. Com relação à constituição, o colo uterino é caracterizado quase completamente por tecido conjuntivo rico em colágeno com uma pequena porcentagem de musculatura lisa (BALTAZAR; BARROS, 2014). De modo que o colo do útero pode ser dividido em colo intravaginal, composta por projeções da parede da vagina, uma porção supravaginal, circundada por projeções do fórnice vaginal e o óstio que conecta o útero ao canal vaginal (ARAGÃO; GUERRA, 2018).

Assim como as outras estruturas do sistema reprodutor feminino, o colo do útero também é acometido por várias patologias. Algumas dessas enfermidades ainda são pouco conhecidas, como é o caso dos Pecomias que são afecções pouco recorrentes no colo uterino, estando mais presentes no trato gastrointestinal e em outras partes do corpo, já no trato reprodutor feminino estão geralmente associados ao corpo uterino (LOMBARDI et al., 2021). Outras doenças são mais relacionadas a cérvix, é o caso da Neoplasia do colo do útero, seus fatores de riscos podem ser divididos em imunológicos e clínicos e tendo a iniciação sexual precoce, o tabagismo e a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) como alguns dos principais causadores (BARASUOL; SCHIMIDT, 2014). Ademais, além do HPV está relacionado com a Neoplasia colo uterina é também o agente patogênico de várias outras doenças do sistema reprodutor masculino e feminino (LJUBOJEVIC, 2014).

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é uma família de vírus de DNA com material genético circular que podem ser divididos em dois grupos, os vírus de baixo risco, que estão associados a condilomas anogenitais e a papilomatoses respiratórias recorrentes, já o outro grupo corresponde a vírus oncogênicos, vírus relacionados a cânceres genitais, anais, de colo uterino e orofaríngeos (EILEEN; INA, 2013). De modo que o HPV está relacionado com infecções de epitélio escamoso, onde a persistência de Neoplasias causadas por HPV de alto risco pode desencadear a produção de oncoproteínas que inativam supressores tumorais dando início a tumogênese (HÜBBERES; AKGÜL, 2015).

Por conta disto, o método de identificação do HPV mais utilizado no Brasil é o exame de colpocitopatologia oncológica cervical, que apresenta um baixo custo e alta eficácia, sendo

ofertado pelo sistema público de saúde e particular (DANTAS, 2018). Apesar disto, outros métodos de identificação da presença do HPV já existem, como é o caso de exames que identificam lesões causadas pelo HPV por meio de exames de citologia oncótica, histológicos, de imagens do trato anogenital, clínico. Além de exames no campo da Biologia molecular que são utilizados para identificar o DNA do Papilomavírus humano, bem como busca compreender a sua carga viral (SILVA; SIEBERT, 2021).

Logo, o HPV possui uma grande ligação com o câncer de colo de útero que é um dos principais cânceres causados por essa família de vírus, sendo caracterizado pela multiplicação anormal das células do colo do útero. De maneira que os tipos HPV-18 e HPV-16 são os tipos com maior relação com a Neoplasia colo uterina, junto a esses o HPV-45 causam o câncer de colo de útero em um menor tempo de infecção do que os outros tipos (NUNES et al. 2020). Deste modo, esse trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura acerca do HPV e o desenvolvimento de Neoplasias no colo do útero.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura, realizada a partir de um levantamento bibliográfico realizado em diversas bases de dados, como Google Acadêmico, PubMed e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), por apresentarem uma maior relevância de trabalhos nessa área. Os critérios levados em consideração na escolha e seleção dos artigos foram artigos publicados em inglês, espanhol e/ou português, descritivo e retrospectivo entre os anos de 2012 - 2022, os quais tratam sobre o HPV e o desenvolvimento de neoplasias do colo do útero. Para isso, foram utilizados como descritores as palavras-chaves: HPV; neoplasias malignas; colo do útero e carcinoma cervical. Por fim, serviram de critérios de exclusão artigos não relacionados ao HPV e doenças do colo do útero, e, que não correspondem ao período de publicação citado. Para melhorar a compreensão da metodologia adotada, a Figura 1 apresenta um fluxograma da elaboração desta revisão de literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. NEOPLASIA

1.1. Neoplasias em geral

As neoplasias são classificadas como um crescimento desordenado de células e se trata de uma enfermidade multifatorial, caracterizada pela proliferação local descontrolada de células anormais, com invasão de estruturas normais adjacentes e disseminação a distância ou metástase (REID et al., 2006). Em conjunto com doenças cardiovasculares, respiratórias e diabetes, faz parte do conjunto de doenças crônicas não transmissíveis

(DCNT) que mais causam mortes no mundo (MACHADO; MACHADO; GUILHERME, 2021). Pessoas de todas as faixas etárias podem desenvolver diversos tipos de câncer, entretanto, nos jovens é a doença que mais incapacita (OMS, 2014).

Por se tratar de um conjunto de doenças sem cura, com tratamentos caros e que requerem equipamentos, pessoal e medicamentos específicos, e diagnóstico precoce, os números das neoplasias alarmantes tendem a aumentar cada vez mais. Pois, a população em geral raramente tem acesso a insumos básicos e necessários para rastreio e tratamento adequados. Os tipos mais comuns em homens são os de próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%). E já nas mulheres, são os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) (INCA, 2021). Sendo assim, os mais de 100 tipos de neoplasias, configuram um desafio à saúde, pois além da alta incidência, as chances de uma pessoa em remissão ter novamente câncer são enormes. Além das muitas complicações advindas do forte tratamento com quimioterápicos diversos.

1.2. Câncer de colo de útero

Também chamado de Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), o câncer de colo de útero é uma neoplasia de progressão lenta que pode ser detectado ainda em sua formação inicial quando realizado o exame de rastreio, mais conhecido como Papanicolau. O colo do útero é constituído pela ectocérvice, revestida por epitélio plano estratificado, e endocérvice, revestida por epitélio cilíndrico simples mucoso. A NIC acontece quando há uma desorganização na estratificação do epitélio, podendo ser classificada em quatro tipos: Displasia leve (NIC I), displasia moderada (NIC II), displasia severa ou câncer *in situ* (NIC III) e carcinoma escamoso invasivo.

No Brasil, o câncer de colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres (BRASIL, 2016). O papiloma vírus humano (HPV) é o principal agente causador da doença, no entanto, outros fatores podem vir a acarretar esse tipo de neoplasia como, genética, idade e tabagismo. Os principais tipos histológicos são o carcinoma e o adenocarcinoma, cerca de 90% ocorre na chamada zona de transformação, que é a região do colo uterino onde o epitélio colunar estará sendo substituído pelo novo epitélio escamoso metaplásico. (BRASIL, 2021).

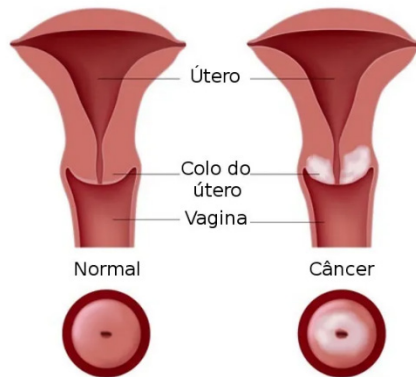


Figura 2. Diferença entre colo de útero normal e colo de útero com câncer (Fonte: Câncer do colo do útero. Disponível em: <https://mundoeducacao.uol.com.br/doencas/cancer-colo-utero.htm>)

O estágio inicial geralmente é assintomático, no entanto, pode haver algumas manifestações clínicas como sangramento vaginal, dispareunia, dor pélvica e corrimento. A principal medida de rastreio é através do exame citopatológico, oferecido na atenção básica de saúde para mulheres com idades de 25 até 65 anos que já praticaram atividade sexual. O exame tem como finalidade a detecção precoce da doença e cura da mulher que recebe o diagnóstico positivo para doença. É feita a coleta do material da ectocérvice e endocérvice, depois a lâmina é enviada ao laboratório para que seja feita a análise, e é agendado o retorno para busca do resultado. A depender dos achados no exame, a mulher pode ser encaminhada para realização de uma colposcopia ou outros procedimentos (BRASIL, 2016).

O diagnóstico também pode ser feito através da biópsia e o tratamento deve ser decidido pela equipe multidisciplinar de saúde que acompanha a paciente. Dentre as opções há a via cirúrgica podendo ser invasiva, como uma histerectomia ou não, para que haja possível preservação da reprodutividade da mulher. Há também a radioterapia, as mais usadas no tratamento do câncer do colo de útero são a braquiterapia e a radiação de feixe externo. As drogas comumente usadas para realização de quimioterapia são o taxol, cisplatina, carboplatina e topotecan. Outra forma de tratar a neoplasia intraepitelial cervical é através da imunoterapia (THE AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

2. HPV

2.1. Aspectos gerais

O HPV (papilomavírus humano) é um vírus com uma forte associação ao câncer de colo do útero, pertencente a família a *Papillomaviridae*, com seu vírion icosaédrico, genoma complexo com DNA de fita dupla circular, sem envelope e com replicação nuclear. Ademais, sabe-se que existem cerca de 218 tipos de HPV capazes de gerar infecção nos humanos,

sendo que, em média, 45 desses infectam o trato genital e no mínimo metade 20 subtipos estão relacionados ao carcinoma do colo uterino. Os tipos 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51 a 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 que propiciam o surgimento de displasias de alto grau e carcinomas de mucosa genital, carcinomas de laringe e de esôfago, com uma grande correlação com o carcinoma oral e cervical (JAWETZ, 2015).

É importante ressaltar que o HPV é um IST (infecção sexualmente transmissível), sendo a lesão genital causada por ele a mais prevalente no mundo, mas as mulheres são as mais afetadas, principalmente quando se considera que o câncer de colo do útero, porque é a quarta neoplasia mais comum no mundo e cerca de 99% dos casos estão relacionados a infecção por esse vírus. Outrossim, a transmissibilidade do HPV é alta, o que a torna a mais transmissível, principalmente por via sexual, mas pode ter transmissão vertical com a formação de lesões cutaneomucosas em RN (recém-nascidos) ou papilomatose laríngea recorrente em crianças com menos de 2 anos de idade e a transmissão por fômites é rara. Ainda que a pessoa infectada seja assintomática pode haver o contágio, assim, o uso de contraceptivos de barreira -preservativos- continua sendo uma das melhores formas de prevenção (BRASIL, 2015).

2.2. Ciclo infeccioso do HPV

Atualmente, é comprovado que o HPV apresenta um tropismo significativo por células epiteliais da pele e mucosas, por isso ele tem a capacidade de gerar uma grande variedade de lesões cutâneas mucosas. Há certa dificuldade no estudo da propagação desse vírus *in vitro*, pois existe uma dependência da replicação viral que ocorre na célula do hospedeiro em estados diferenciados (JAWETZ, 2015).

O mecanismo de entrada do HPV na célula ainda não é totalmente conhecido, porém a principal hipótese que ocorra via endocitose, durante um período que pode durar horas. O vírus reconhece receptores que são específicos de células indiferenciadas, iniciando-se a infecção pela região das células basais (SOUZA, 2015).

O HPV com o seu genoma circular codifica os genes E1 a E8 e dois genes estruturais L1 e L2. Sendo os genes E1 a E8 expressos em porções mais profundas do tecido epitelial e responsáveis pela codificação de proteínas do capsídeo icosaédrico protéico desse vírus. Sua replicação nas células basais diminui a capacidade da interferência do sistema imunológico e ao induzir multiplicação das células mais superficiais pode resultar na formação de verrugas e até hiperplasias.

Algumas diferentes proteínas auxiliam na replicação deste vírus no hospedeiro, como por exemplo: as proteínas E6 e E7 que respectivamente são responsáveis por prevenir a apoptose após danos ao DNA e permitem a progressão do ciclo celular ignorando o checkpoint permitindo assim uma rápida e efetiva proliferação do vírus, dificultando uma reversão do processo patológico.

Alguns tipos de infecções pelo HPV podem levar ao desenvolvimento de um câncer como os tipos 16 e 18. Há a integração do genoma viral ao do hospedeiro, levando a inativação dos genes E1 e E2, bloqueando assim o ciclo viral, o que não impede a expressão dos genes E5, E6 e E7 que possuem proteínas oncogenes dos subtipos 16 e 18.

A proteína E5 por si, torna as células mais sensíveis à divisão, levando ao aumento da multiplicação de suas células. Já as proteínas E6 e E7 inativam as proteínas responsáveis pelo controle da multiplicação celular, além da proteína E6 ao se ligar a p53 induzir a apoptose de células com defeitos. Sendo assim, a interferência na função dessas três proteínas influencia diretamente na divisão celular do tecido epitelial, sendo responsáveis então pela proliferação exacerbada de células o que torna o indivíduo mais vulnerável a mutações, mudanças cromossômicas e neoplasias (SANAR FLIX, 2019).

2.3. Formas de tratamento

O tratamento é focado em minimizar a manifestações clínicas. É importante ressaltar que as verrugas podem ser assintomáticas, aumentar em número e/ou volume ou até mesmo desaparecer com o tempo independente do paciente seguir um tratamento. É por isso que a intervenção em crianças, adolescentes e em adultos jovens e hígidos pode ser adiada. Sendo assim, as terapias comumente utilizadas têm o objetivo de destruir o epitélio infectado pelo vírus HPV. Isso se torna possível por meio de agentes químicos, físicos, imunomoduladores, cirúrgicos ou sistêmicos. Também é importante assegurar a segurança das pacientes gestantes durante o tratamento e, por isso, tem-se a preferência de utilizar os métodos físicos, invés dos químicos e de imunoterapia (BRÁS, 2015).

Ademais, para se oferecer um tratamento adequado a cada paciente, é preciso que ele seja individualizado, podendo ser realizado em casa ou com aplicação no serviço de saúde. Ele também deve considerar as características das verrugas, os efeitos adversos relacionados ao instrumento terapêutico e a disponibilidade de recursos financeiros para o paciente. Paralelo a isso, é imprescindível ter um cuidado maior no acompanhamento de pessoas imunodeficientes, pois para elas a capacidade de resposta contra o vírus HPV é menor, logo há maior chance de ter o reaparecimento de lesões (BRASIL, 2023).

Os tratamentos por agentes químicos são: podofilotoxina, podofilina, fluorouracilo (5-FU), ácido tricloroacético (ATA). Em geral, as terapias tópicas são utilizadas primeiro e os mais caros e invasivos são reservados para casos em que há recorrência de múltiplas verrugas. Sendo a podofilotoxina a substância ativa da resina podofilina, a qual se comporta como um anti-mitótico, ou seja, é uma inibidora do ciclo viral do HPV, com taxas de resposta consideráveis entre 45-77% e uma recorrência de 38% e com efeitos colaterais sendo comuns, como prurido, dor, queimaduras, inflamação e erosão no local em que ocorreu a aplicação.

Já a podofilina que não tem a purificação adequada, hoje não é mais usada pelo potencial teratogênico e efeitos tóxicos com baixas taxas de sucesso terapêutico. O 5-FU

é conhecido por ser um quimioterápico mais antigo, mas é contraindicado para gestantes e está relacionado a efeitos colaterais e recidivas. Por último, o ATA por intermédio da coagulação a nível químico das proteínas dos tecidos gera a destruição dos CA e, visto que, tem uma boa eficácia, poucos efeitos adversos, baixo custo e é indicado para gestantes, o ácido tricloroacético se tornou uma ótima opção para o tratamento (BRÁS, 2015).

Além disso, há os destrutivos por imunomodulação, como o imidazo quinolina mina (imiquimod), sinecatequinas e cidofovir. Primeiramente, o imiquimod, na forma tópica como um creme aplicado pelo próprio paciente, estimula a atividade citolítica de células infectadas por meio da ligação com os receptores de membrana delas, os efeitos colaterais são mais locais devido a sua via de administração e as mulheres, normalmente, respondem mais rápido que os homens. Assinar Catequinas têm um mecanismo de ação ainda desconhecido, mas sabe-se que as catequinas que a formam são antioxidantes, antivirais e antitumorais. O cidofovir age por meio do bloqueio da síntese de ADN-polimerase e a replicação do vírus. Há relatos em pesquisas que o cidofovir permite uma resposta favorável em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ou que passaram por um transplante de órgão (BRÁS, 2015).

Outrossim, há os agentes físicos empregados como tratamento, por exemplo, a crioterapia, terapia fotodinâmica, laser CO₂ e excisionais. Assim, a crioterapia consiste no congelamento do tecido danificado, o que gera dano térmico e vascular duradouro. Essa técnica tem um custo acessível e é mais eficaz do que a própria ATA. A terapia fotodinâmica promove seletivamente a destruição de um tecido por meio de uma reação química ativada pela luz, mas apresenta certos efeitos colaterais consideráveis. O laser CO₂ é uma técnica com maiores custos e por isso não muito utilizada, consistindo na ablação do CA, por meio de feixe de energia infravermelha, com rara hemorragia e boa cicatrização. Já os excisionais ou cirúrgicos ocorrem por intermédio da retirada da verruga com bisturi a frio elou por eletrocirurgia, mas pode gerar o comprometimento estético na pele da região (BRÁS, 2015).

Por fim, tratando-se da terapia sistêmica, tem-se o interferon e a isotretinoína como exemplos. O interferon é para última escolha do tratamento, pois é priorizado para casos de recidivas e os mais graves, apresenta imunomodulação sendo antiproliferativo e antiviral. Paralelo a isso, a isotretinoína dispõe de relatos na literatura que demonstram o seu uso apenas ou associado a um procedimento cirúrgico ou interferon com sucesso na terapia e o seu mecanismo de ação é conduzir a regulação da diferenciação e do crescimento celular por meio da expressão de genes (BRÁS, 2015).

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico do HPV se dá por meio de métodos clínicos, sendo feitos através da observação de sinais de infecção pelo médico, exames clínicos e laboratoriais. Muitas pessoas portadoras do HPV não apresentam sinais aparentes ou apresentam de caráter

transitório que espontaneamente regride. Entretanto, o HPV está relacionado com a patogênese de lesões verrucosas que podem estar presentes na cavidade oral, orofaringe, região pubiana, perianal, perineal e ânus, com diferenciação nos sexos no qual a mulher também pode apresentar no colo do útero, vagina e vulva, e o homem no pênis e bolsa escrotal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Há também o diagnóstico de lesões subclínicas através de exames de citologia oncológica ou papanicolau, colposcopia, histopatologia e biópsia em mulheres (RODRIGUES; ROCHA, 2019). No colo do útero podem ser encontradas lesões intraepiteliais de baixo grau que refletem a presença do vírus, e lesões intraepiteliais de alto grau que são precursoras do câncer de colo de útero. No entanto, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) publicou dados em 2022 de que cerca de 5% dos indivíduos acometidos pela infecção do HPV apresentam manifestações de sinais clínicos. A ausência de sinais clínicos pode resultar num diagnóstico tardio e acarretar no desenvolvimento de quadros oncológicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A confirmação do diagnóstico da infecção por HPV ou o diagnóstico de infecções latentes é feita através de exames de biologia molecular que confirmam a presença do vírus no indivíduo. A hibridização molecular de ácidos nucleicos, captura híbrida e reação em cadeia polimerase (PCR) são alguns destes testes moleculares que identificam o vírus, no qual a técnica de PCR apresenta mais sensibilidade no reconhecimento do DNA do HPV (RODRIGUES; ROCHA, 2019). Dessa maneira, diferentemente dos testes morfológicos que levam em consideração a presença de células atípicas e lesões, os testes moleculares confirmam a infecção através do reconhecimento do DNA viral, independente da presença de alteração celular (ROCHA, 2019).

O exame de papanicolau, desenvolvido por George N. Papanicolau em 1939, atualmente apresenta importância médica como exame preventivo do câncer de colo de útero. Não apresenta muita sensibilidade no exame, mas a análise microscópica do material coletado permite a leitura das alterações celulares causadas pelo HPV, atuando como método de rastreamento (ROCHA, 2019). É um exame simples, que pode ser reproduzido em larga escala, com baixo custo e fácil execução. Sendo recomendado uma vez por ano em mulheres a partir dos 25 anos, que com dois resultados negativos podem fazer a cada três anos (OLIVEIRA, 2016). Em casos de suspeita de neoplasias, pacientes imunodeficientes e ausência de resposta ao tratamento convencional é recomendado a biópsia e exames complementares (OLIVEIRA, 2021).

Os resultados obtidos nos exames citopatológicos juntamente com exames moleculares têm demonstrado excelente eficácia no diagnóstico precoce do HPV. Dentre esses exames o PCR é uma técnica altamente sensível que utiliza sequências da região L do HPV como primers para amplificar o DNA viral que, em sua detecção, permitem a identificação do genótipo do HPV com a ampliação de genes E6 e E7 para os subtipos de alto ou baixo risco (MIYASAKI, 2021). Além disso, o PCR também atua como um exame

capaz de solucionar dúvidas capazes de surgir durante o diagnóstico cito histopatológico e colposcópico (RODRIGUES; ROCHA, 2019).

A técnica de captura híbrida é muito utilizada por possuir uma alta especificidade e alta sensibilidade capaz de detectar 18 tipos virais de HPV. Isso se dá devido à reação de hibridização molecular de sondas não radioativas com o DNA viral que são visualizadas por quimioluminescência. Os 18 tipos de sondas virais que este exame distingue faz referência somente ao seu nível de risco, não conseguindo identificar o tipo específico de HPV (RODRIGUES; ROCHA, 2019). Apesar disso, a sensibilidade dessa técnica é comparável com a de PCR, principalmente na detecção de lesões de alto grau e eficaz na determinação de carga viral (MIYASAKI, 2021).

Ademais, é importante ressaltar que atualmente existem diversos meios de diagnósticos para o HPV, mas que muitas vezes a diagnose é prejudicada devido às limitações de cada técnica, e às características dos patógenos (OLIVEIRA, 2016). A junção de mais de um meio de diagnóstico, como a citologia e a biologia molecular, podem melhorar o monitoramento de neoplasias (ROCHA, 2019). O diagnóstico baseado na existência de material genético corrobora para uma diagnose precisa (OLIVEIRA, 2016).

CONCLUSÃO

Conclui-se, a partir desta revisão literária, que há uma evidente relação entre o diagnóstico positivo do HPV e a neoplasia intraepitelial cervical. Sendo a quarta neoplasia mais comum no mundo, compreender que o papiloma vírus humano é o principal agente causador do câncer de colo uterino é extremamente importante para traçar diagnósticos, métodos de prevenção e tratamentos focados em minimizar as manifestações clínicas e promover qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

ARAGÃO, José Aderval; GUERRA, Danilo Ribeiro. Aparelho Reprodutor Feminino. **Escola de Medicina e Saúde Pública Bahiana**, 2018.

BARASUOL, Mônica Estela Casarotto; SCHIMIDT, Débora Berger. Neoplasia do colo do útero e seus fatores de risco: revisão integrativa. **Revista Saúde e desenvolvimento**, v. 6, n. 3, p. 138-153, 2014.

BARROS, Fortunato Antônio de Oliveira Salazar Ferreira, FIGUEIREDO, Ana Rute Curro. Manual de Medicina Sexual - visão multidisciplinar. Sociedade Portuguesa de Sexologia Clínica e Sociedade Portuguesa de Andrologia. Portugal; **A. Mearini**, 2014.

BERNARDES, António. Anatomia cirúrgica do aparelho genital feminino. **Manual de Ginecologia. Permanyer Portugal**, 2011.

BRÁS, Filipa; SARDINHA, Rosa; PACHECO, Amália. Modalidades terapêuticas no tratamento dos condilomas acuminados. **Acta Obstet Ginecol Port, Coimbra**, v. 9, n. 5, p. 383-392, dez. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **HPV**. [Brasília]: Instituto Nacional de Câncer - INCA, 20 jun. 2022. Atualizado em 08 mar. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/hpv>. Acesso em: 12 jul. 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres / Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2016. 230 p.: il

DA SILVA, Lidiane Soares; SIEBERT, Tiago Henrique Rodrigues. Lesão do colo do útero associada ao HPV evidenciadas no papanicolau no Município de Santarém–Pará HPV associated injury associated with hpv in the papanicolau in the Municipality of Santarém-Pará. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 28438-28450, 2021.

DANTAS 1, Paula Viviany Jales et al. **Conhecimento das mulheres e fatores da não adesão acerca do exame papanicolau**, 2018.

DUNNE, Eileen F.; PARK, Ina U. HPV e doenças associadas ao HPV. **Clínicas de Doenças Infeciosas**, v. 27, n. 4, pág. 765-778, 2013.

FLIX, Sanar. Papilomavírus humano (HPV): conceito, epidemiologia e mais!. **Sanar**, 2019. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/papiloma-virus-humano-hpv>. Acesso em: 13 jul. 2023.

HÜBBERS, Christian U.; AKGÜL, Baki. HPV and cancer of the oral cavity. **Virulence**, v. 6, n. 3, p. 244-248, 2015.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : **INCA**, 2021.

LJUBOJEVIC, Suzana; SKELLIG, Michael. Doenças associadas ao HPV. **Clínicas em dermatologia**, v. 32, n. 2, pág. 227-234, 2014.

LOMBARDI, W. et al. Pecomia de colo uterino: um raro relato de caso. **Revista Relato de Casos do CBC**, v. 7, n. 3, p. 1–5, 8 nov. 2021.

MACHADO, A. DA S.; MACHADO, A. DA S.; GUILHERME, D. B. Perfil das internações por neoplasias no Sistema Único de Saúde: estudo de séries temporais. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, p. 83, 22 nov. 2021.

MARINHO, m. De f. F.; ESPINHEIRA, m. M. D.; MARQUES, m. B. Relação entre o hpv e o câncer de colo de útero: a importância do papanicolau como prevenção. **Open science research iv**, p. 1520–1530, 2022.

MIYASAKI, Marcelo Takio Almeida; DE BRITO JUNIOR, Lacy Cardoso. A importância do diagnóstico primário de lesões sugestivas de efeito citopático compatível com HPV em colo uterino–Uma breve revisão. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 70922-70933, 2021.

NUNES, Priscila Luzia Pereira et al. HPV e o desenvolvimento de Neoplasia do colo do Útero. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 14566-14569, 2020.

OLIVEIRA, Ana Katherine da Silveira Gonçalves de et al. **Infecção pelo HPV: rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões HPV-induzidas**. *Femina*, p. 166-172, 2021.

OLIVEIRA, Stéphanhy. O HPV E SUAS PRINCIPAIS FORMAS DE DIAGNÓSTICO. Monografia (Pós graduação Lato Sensu em Citologia Clínica) - **Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional**, Recife, p. 35, 2016.

REID, J. et al. The experience of cancer cachexia: a qualitative study of advanced cancer patients and their family members. **Int J Nurs Stud**, v. 46, p. 606-16, 2006.

ROCHA, André. Diagnóstico da infecção por HPV. Trabalho de Conclusão de Curso (Educação Técnica de Nível Médio em Citopatologia) - **Instituto Nacional de Câncer e Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio**, Rio de Janeiro, p. 27, 2019.

RODRIGUES, Ana; ROCHA, Márcia. A importância do diagnóstico de HPV na detecção de cânceres cervicais. Revista acadêmica Oswaldo Cruz, São Paulo, 23ª edição, set. 2019.

SOUZA, G. DA C. S. et al. Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese. **Femina**, p. 189–192, 2015.

THE AMERICAN CANCER SOCIETY, **cancer.org** | 1.800.227.2345. Atlanta- EUA. Janeiro, 2021. Disponível em >8602.00.pdf (cancer.org)<

World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Geneva (CH); **WHO**; 2014.