

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS
EM SAÚDE

Cintia de Aguiar Soares

ANÁLISE COMPARATIVA DAS RESPOSTAS IMUNE DE MULHERES
CO – INFECTADAS HPV/ HIV E NEOPLASIA INTRA EPITELIAL CERVICAL

Rio de Janeiro

2012

Cintia de Aguiar Soares

ANÁLISE COMPARATIVA DAS RESPOSTAS IMUNE DE MULHERES
CO – INFECTADAS HPV/ HIV E NEOPLASIA INTRA EPITELIAL CERVICAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para
aprovação no curso técnico de nível médio em
saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientadora: Flávia Coelho Ribeiro

Co-orientadora: Selma Majerowicz

Rio de Janeiro

2012

Cintia de Aguiar Soares

ANÁLISE COMPARATIVA DAS RESPOSTAS IMUNE DE MULHERES
CO – INFECTADAS HPV/ HIV E NEOPLASIA INTRA EPITELIAL CERVICAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para
aprovação no curso técnico de nível médio em
saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Dra. Flávia Coelho Ribeiro – Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

Dra. Selma Majerowicz - Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

Me. Flávio Paixão - Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

*Dedico este Trabalho à minha irmã, meu pai,
minha mãe, e aos meus amigos que tanto me
apoiaram.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço às minhas orientadoras, que apesar dos puxões de orelha e do meu desespero incontrolável em não conseguir fazer uma boa produção textual, foram bastante solícitas e dispostas a me ajudar sempre que as procurei.

Agradeço aos meus pais que apesar de não contribuírem diretamente com o conhecimento, foram os que me deram suporte financeiro para estar aqui hoje, escrevendo uma monografia.

Agradeço à minha irmã, que sempre que eu me desesperava tinha uma brincadeira ou palavra tranquilizante, que geralmente era alguma das experiências dela mesma com monografia. A pessoa que viveu o mesmo período sôfrego de produzir uma monografia que eu, que chorou junto comigo, riu junto comigo e praticamente terminou junto comigo.

Agradeço a todos os meus amigos que sempre vinham com palavras de conforto e motivação, mas principalmente ao Helver Dias e ao Hugo Rodrigues que me ajudaram numa proporção desigual e imensurável. Tenha sido por telefone, por e-mail, por bate – papo online, pela casa da avó emprestada, estiveram sempre prontos pra me ajudar, me ouvir e lidar comigo, algo que não é nem de longe fácil.

Agradeço também ao Raphael Cardoso que se mostrou mais compreensivo do que se pode pedir, que apesar de estar em um lugar como Angra dos Reis, trocou momentos com seus amigos, horas de leitura pelo telefone comigo. Me deu suporte e acreditou em mim quando até eu já queria desacreditar. E entendeu todas as minhas ausências, não diria complacente, mas sutilmente.

*'Cause I'm as free as a bird now
And this bird you cannot change*

*And the bird you cannot change
And this bird you cannot change*

Lord knows, I can't change

(Lynyrd Skynyrd)

RESUMO

Através de estudos já realizados sobre o tema, caracterizamos os processos de resposta imune que em casos de mulheres portadoras dos vírus HIV e HPV e com neoplasia intraepitelial cervical. O HPV é comprobatóriamente um vírus que atinge boa parte da população feminina originando, em muitos dos casos, a neoplasia. Assim também o HIV tem crescido dentre a população feminina. A co – infecção é previsível a medida que os riscos de infecção muito próximos e a resposta imune do indivíduo fica debilitada pela interação dos dois. O HIV acomete majoritariamente os linfócitos T CD4+ que são ser cruciais na resposta imune ao HPV, em contraposição o HPV debilita o sistema imune do hospedeiro de tal forma que fique bem mais fácil para o processo infeccioso do HIV ocorrer. Uma vez que não há uma posição conclusiva, o trabalho tenta dar conta das teorias mais recorrentes sobre os motivos da co – infecção e resposta imune daa mesma.

Palavras Chave: Co – infecção; Neoplasia Intraepitelial Cervical; Resposta Imune. .

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 01 – – Prevalência de HPV e genótipos oncogênicos de acordo com o status de HIV.....	16
Ilustração 02 – Tabela das Funções dos genes que compõem o genoma viral do HPV.....	19
Ilustração 03 – Tabela da Função dos genes expressos pelo HPV de alto risco.....	22
Ilustração 04 – Classificação do HPV segundo o seu potencial oncogênico.....	22
Ilustração 05 – Padrões Gerais de Infecção.....	31
Ilustração 06 – Gráfico da Persistência, Progressão e Conclusão da progressão da infecção oncogênica do HPV.....	33
Ilustração 07 – Quadro das Principais Citocinas e Suas Funções.....	37
Ilustração 08 – Quadro da Relação da Coinfecção HIV HPV.....	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Os 10 tipos mais frequentes de HPV em mulheres com e sem lesão cervical no Brasil, América do Sul e Mundo.....	18
Figura 02 – Desenho esquemático da estrutura do HPV.....	20
Figura 03 – Representação esquemática do genoma do HPV.....	21
Figura 04 – Diferenças entre um tecido epitelial normal e um infectado.....	24
Figura 05 – Incidência Mundial do câncer cervical. Os dados representam o número de casos por 100.000 mulheres.....	27
Figura 06 – Progressão do Câncer Cervical mediado pelo HPV.....	28
Figura 07 – Classificações comparativas das Abnormalidades microscópicas relacionadas ao HPV.....	29
Figura 08 – Pontos Principais no Câncer Cervical.....	30
Figura 09 – A zona de Transformação Cervical.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

HPV – Papilomavirus Humano

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis

DNA – ácido Desoxirribonucleio.

ORF – Sequência de Leitura Aberta.

LCR – Região Longa de Controle.

NCR – Região não codificante

URR – Região Reguladora *Upstream*

P53 – Proteína 53

pRB -Proteína Retinoblastoma

JEC – Junção Escamo Colunar

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Reação de cadeia da Polimerase

T CD4 + - Linfócitos TCD4

NK – *Natural Killer*

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade

IFN - Interferon

T CD8+ - Linfócito TCD8

IL – interleucina

Th1 – *T helper cells* classe 1

TH2 – *T helper cells* classe 2

NM – Nanometros

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	15
2 - ASPECTOS GERAIS DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)	17
2.1 – HISTÓRICO.....	17
2.2 – EPIDEMIOLOGIA.....	17
2.3 – MORFOLOGIA VIRAL E FILOGENIA.....	20
2.4 – CICLO VIRAL E PATOGÊNESE.....	24
2.5 – VIAS DE TRANSMISSÃO.....	26
3 – RESPOSTA IMUNE DA CO – INFECÇÃO HPV/HIV E NEOPLASIA HPV INDUZIDA	27
3.1 – BREVE LOCALIZAÇÃO DO COLO DO ÚTERO.....	27
3.2 – A NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL NO MUNDO.....	27
3.3 – HISTÓRICO DA DOENÇA.....	28
3.4 – A DETECÇÃO DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC).....	30
3.5 – A GÊNESE DO CÂNCER.....	32
4 – RESPOSTA IMUNE DE UM HOSPEDEIRO COM HIV HPV E CÂNCER	35
4.1 – EPIDEMIOLOGIA DA CO - INFECÇÃO.....	35
4.2 – RESPOSTA IMUNE DO HOSPEDEIRO AO HPV NA FORMAÇÃO DA NIC E EVASÃO DO VÍRUS.....	36
4.3 – RESPOSTA IMUNE EM UMA MULHER CO – INFECTADA HPV/HIV.....	38
5 – CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42

1 - INTRODUÇÃO

Aproximadamente no fim do século XX, doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) foram tendo grandiosa repercussão como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e outras que inicialmente tinham importância mais secundária, mas que acabaram ganhando bastante espaço devido ao crescente número de casos notificados (SOUZA, 2011).

O Papilomavirus Humano (HPV) é um vírus da família *Papovaviridae*. A diversidade deste é tamanha que atinge pelo menos 20 espécies de mamíferos, além de pássaros e répteis. Até hoje foram notificados mais de 100 tipos diferentes do vírus, sendo 35 infectantes da mucosa anogenital, e ao menos quinze com caráter oncogênico, isto é, causam câncer. (DOORBAR, et. al, 2004)

O HPV costuma atuar de forma silenciosa e quase imperceptível, apesar disso, segundo dados do Centers for Controle e Prevenção de Doenças (CDC). O tratamento das lesões cervicais começou a ganhar maior eficácia quando testes comprovaram a associação entre certos tipos de HPV e câncer cervical (SOUZA, 2011).

O HPV está amplamente associado às lesões pré – neoplásicas e neoplasias intraepiteliais cervicais na literatura, sendo os subtipos mais frequentes de detecção em exames citológicos, o 16 e o 18, sendo o primeiro considerado o mais oncogênico (ROMBALD, 2011).

Já o Vírus da Imunossupressão Humana (HIV) é um vírus oportunista, mas de certa forma o HPV também precisa de certos auxílios para se manifestar muitas das vezes, já que a infecção pelo HPV em hospedeiro imunocompetente é latente, controlada por ação imunológica, tendendo a manifestação clínica perante quadro de déficit imunológico. Ele atua diminuindo o número de linfócitos auxiliares (TCD4), enfraquecendo assim o sistema imune. E, além disso, as maiores concentrações dele se encontram em secreções e vias semelhantes as do HPV. Assim, observa-se franca associação entre as infecções pelo HPV e HIV (Tabela 1), determinando em pacientes HIV soropositivas, uma coligação muito ampla e forte da neoplasia HPV induzida em mulheres HIV positivas devido à imunossupressão dessas últimas e maior prevalência de lesões HPV induzidas, especialmente naquelas com número de linfócitos auxiliares (CD4 positivo) abaixo de 500 células/mm³. Em média, levam quinze

anos para a manifestação do vírus em sua forma carcinogênica, o que reforça a importância de visitas periódicas ao ginecologista e realizar o Papanicolau (KEVIN, et. al, 2006; EDISON, et.al, 2008).

Ilustração 01 - Prevalência de HPV e genótipos oncogênicos de acordo com o status de HIV.

Status HIV ^a n ^o 98 ^c	Prevalência HPV ^b (n ^o 98)		Prevalência HPV de alto risco	
	%	n ^o	%	n ^o
Positivo ^c	76,3	29/38 ^d	46,7	7/15 ^e
Negativo ^c	60,0	36/60	16,7	5/30
Total	66,3	65/98	26,7	12/45

^aHIV: vírus da imunodeficiência humana, ^bHPV: papilomavírus humano, ^cGrupo HPV-X (genótipo indeterminado) excluído, Teste χ^2 : ^dp= 0,1 , ^ep=0,032.

Fonte - ENTIAUSPE *et al.*, 2010

2 – ASPECTOS GERAIS DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

2.1 – HISTÓRICO

As lesões verrucosas são descritas desde a Grécia e Roma Antiga devido ao comprometimento da pele que causam. Em 1933, Shope e Hurst foram os primeiros a isolar o vírus do papiloma humano (HPV) tendo iniciado suas pesquisas com o propósito de identificar o agente etiológico de verrugas em coelhos. A partir das observações acabaram deduzindo que a propagação fosse viral, já que a doença era transmitida de um coelho selvagem a um coelho doméstico, através de um extrato filtrado sem células (GOMPEL & KOSS, 1977).

Dois anos mais tarde, Rous descreve o processo de caracterização das verrugas, confirmando seu potencial maligno. Esse achado científico serviu de suporte para, em 1940, Kidd aliar – se à pesquisa. Juntos provaram a capacidade do vírus de gerar câncer cutâneo quando em contato com a pele. Transcorridos vinte e oito anos desde esse evento (em 1963), Crawford e Crawford desvendaram a estrutura viral (JACYNTHO, ALMEIDA FILHO, MALDONADO, 1994) (SANTOS, 2008).

A inconsistência da atuação maligna do vírus acarreta num grande descaso científico até 1970, quando começam as descrições da diversidade dessa classe viral. Com base nessas publicações, Zur Hansen propõe que os HPVs deveriam estar intimamente ligados à aparição do câncer do colo uterino, teoria que é confirmada por ele em 1980 com o detalhamento da estrutura dos HPVs 16 e 18 (ZUR HANSEN, 1977).

2.2 – EPIDEMIOLOGIA

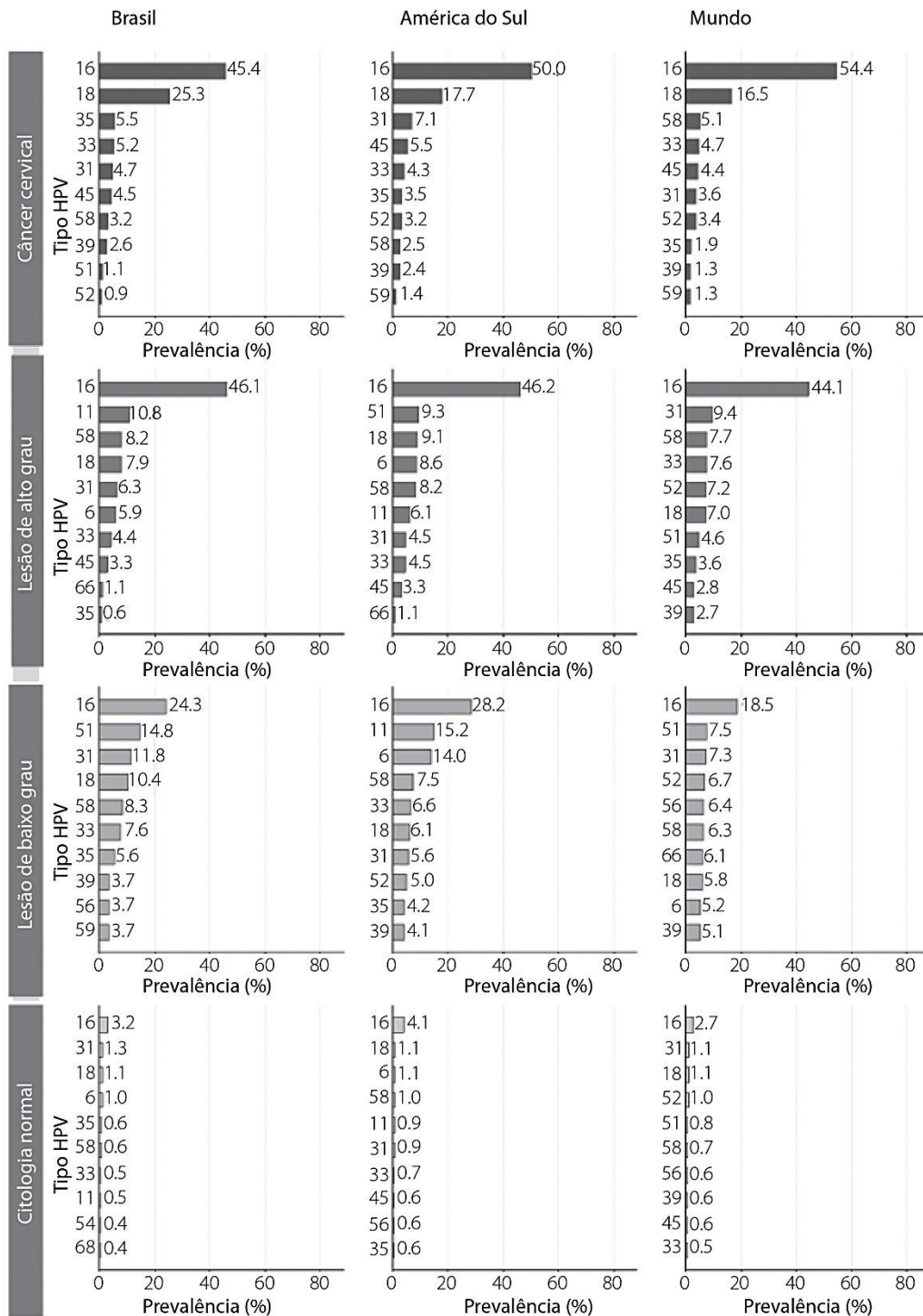
A infecção genital pelo HPV é a doença sexualmente transmissível (DST) mais comum em todo o mundo. A população feminina é a mais atingida no geral, nela a infecção varia de 2 a 44%, além de a duração da infecção nos homens é ser bem menor (VAZ, 2011). As taxas de prevalência são elevadas, principalmente em adultos sexualmente ativos, pois a principal via de transmissão é a sexual (BASEMAN & KOUTSKY, 2005).

Uma metanálise de 78 artigos publicados demonstra que mulheres com citologia normal apresentam uma prevalência ajustada de acordo com a região. Na África, América, Ásia e Europa a prevalência é de 6.226, 40.399, 41.125 e 70.129 infectados respectivamente. Na Inglaterra, o número de casos aumentou gradativamente num período de três anos (1988 – 1991), com mulheres de 15 a 19 anos (WOODMAN *et al.*, 2001; FEDRIZZI, 2011).

Cerca de 32 milhões de casos por ano são notificados no mundo, sendo 1,9 milhões desses no Brasil. O HPV 6 é o responsável pela maioria (70%) e o HPV 11 por 20%. E dentre os HPVs de alto – risco, o HPV 16 é o mais emergente em cânceres cervicais (50%) (gráfico 1). A transmissão via sexual é variável, com média de 40%, estando 60% dessas susceptíveis à contrair o HPV 16. (FEDRIZZI, 2011).

Vírus oncogênicos são mais prevalentes que os demais. No Brasil, encontrou - se positividade na população entre 21 e 48% do HPV em geral, e segundo o *HPV Information Centre* do Instituto Catala d'Oncologia dentre os HPVs de alto risco essas taxas vão de 48 a 53% (tabela 1). (FERNANDES *et al.*, 2009) Em estudo realizado em Pernambuco (2010) verificou – se que a infecção pelos HPVs oncogênicos varia entre 5,4% a 68,8%, (BRANDÃO *et al.* 2010).

Tabela 01 – Os 10 tipos mais frequentes de HPV em mulheres com e sem lesão cervical no Brasil, América do Sul e Mundo.



Fonte: FEDRIZZI, 2011.

2.3 – MORFOLOGIA VIRAL E FILOGENIA.

O Papiloma vírus humano mede de 50 a 55 nm de diâmetro, sendo por isso, considerado bastante pequeno, pertencente à família *Papovaviridae* e ao gênero *Papillomavirus*. Trata – se de um vírus não envelopado e seu capsídeo possui simetria icosaédrica medindo em torno de 2 nm de espessura (Figura 2). Consiste em 8000 pares de base (8Kb) com DNA de fita dupla e circular, envolvido por proteínas equivalentes a histonas, recobertas por 72 capsômeros formados de proteínas estruturais (L1 e L2), que constituem o capsídeo viral (MUÑOZ et al, 2006; DOORBAR et al, 2005) (Tabela 1).

Ilustração 02 - Tabela das Funções dos genes que compõem o genoma viral do HPV.

Região precoce	E1	Inicia a replicação do DNA viral
	E2	Modulação da transcrição e replicação viral
	E4	Maturação do vírus
	E5	Interação com factores de crescimento
	E6	Oncoproteína: interação com a proteína p53
	E7	Oncoproteína: interação com a proteína pRb
	Região tardia	L1
L2		Menor proteína da cápside

Fonte: VITAL, 2011

Figura 02 – Desenho esquemático da estrutura do HPV.



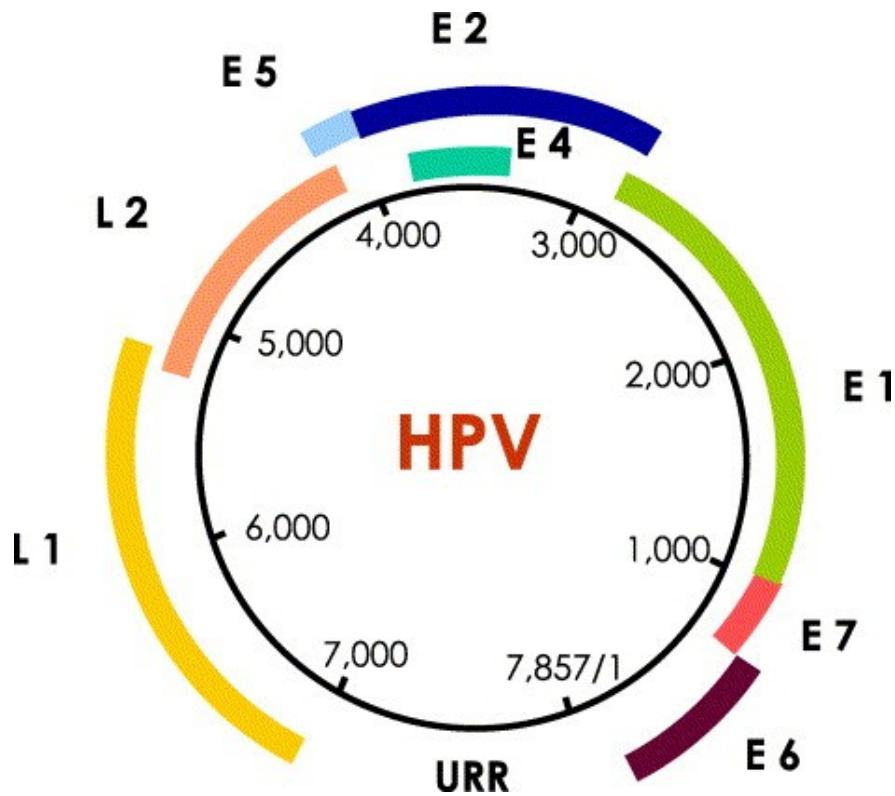
Fonte: SOUZA, 2011.

Os papilomavírus, de forma distinta da maioria dos outros vírus, têm sua classificação dada de acordo com sua homologia da sequência de leitura aberta (ORFs) já que esta codifica a principal proteína estrutural do vírus (SANTOS, 2008). A partir de sua espécie de origem e seu grau de relação com genomas virais, obtidos através de comparações das sequências de nucleotídeos do gene mais conservado no genoma viral. Como já mencionado, a L1 ORF é essa região mais conservada do HPV e por isso é utilizada como parâmetro para a identificação do vírus (MUÑOZ et al 2006).

As ORFs encontram – se em apenas uma das fitas do DNA viral, e portanto, somente uma fita serve como molde para a transcrição. O genoma viral tem a capacidade de codificar oito regiões de leitura gênica para suas respectivas funcionalidades, separadas da seguinte maneira: região precoce *E* (early) codificante das proteínas E1, E2, E4-E7, *L* (Late) codificante das proteínas L1 e L2, que juntas formam as *ORFs* (*Open Reading Frames*), unidades de tradução, e uma terceira região longa que atua no controle, a *LCR* (Long Control Region), que é não codificante - *NCR* (Non-Coding Region) - ou *URR* (Upstream Regulatory

Region), que apesar de se localizar em apenas uma das fitas, ocupa cerca de 10% do genoma viral (DOORBAR et al, 2005) (Figura 2).

Figura 03 – Representação esquemática do genoma do HPV



Fonte: MUÑOZ, 2006.

Os genes precoces, anteriores ou iniciais têm sua expressão e atuação logo após o estabelecimento da infecção, visto que a expressão dessas proteínas é essencial para a indução e regulação da síntese do DNA. Os genes tardios componentes da região L (L1 e L2) são expressos em estágios posteriores na etapa de codificação das proteínas principal e secundária do capsídeo viral, respectivamente. Isso porque a região tardia L1 ORF é a mais conservada entre os HPVs, produto, a proteína L1, representa 80% das proteínas do capsídeo viral, sendo mais abundante e de alta imunogenicidade. A proteína L2 é essencial devido à sua atuação conjuntural com a L1, cooperando para a incorporação do DNA viral dentro do vírion (DOORBAR, 2005) (Tabela 2).

A região LCR não conservada encontra-se entre L1 e E6 possuindo 500 a 1.000 pares de bases, não é bem conservada entre os HPVs e está envolvida com a expressão gênica e com a replicação viral que ocorre no núcleo da célula do hospedeiro (DOORBAR, 2005).

Ilustração 03 – Tabela da Função dos genes expressos pelo HPV de alto risco

Gene	Função
E1	Atividade helicase dependente de ATP, essencial para a replicação do DNA viral.
E2	Fator da transcrição e replicação viral.
E4	Interage com proteínas do cito esqueleto.
E5	Transformação celular.
E6	Liga – se a p53, degradando – o via ubiquitina. Transformação celular
E7	Liga – se a pRB, desregula o ponto de controle G1/S do ciclo celular. Transformação celular.
L1	Codifica a proteína principal do capsídeo.
L2	Codifica a proteína secundário do capsídeo.

Fonte: DAMIÃO, 2010.

O HPV apresenta tropismo por células epiteliais, originando infecções na pele e nas mucosas (genital, oral, laringe, esôfago), e sua replicação ocorre no núcleo das células escamosas epiteliais, já que devido à estratificação do tecido é mais estratégico infecta-la. (WOODMAN et al, 2012).

A literatura relata em torno de 100 tipos de HPV, dentre os infectantes do epitélio e da mucosa, há os epidermotróficos, lesionando mãos, pés e outras áreas do corpo, e os tipos mucosos que infectam a boca, garganta, trato respiratório ou epitélio ano genital (WOODMAN et al, 2012)

Todos estes subtipos de HPV são agrupados em três grupos de acordo com características de tropismo tecidual por diferentes tipos de epitélio e o local onde foram inicialmente isolados. Além disso a classificação filogenética se dá pelo seu potencial oncogênico, seja este de baixo ou alto risco (TOMIMORI et al, 2011)

O supergrupo A, mais conhecido como Papillomavírus Alpha, abriga todos os HPVs transmitidos pela via sexual e dentro deste grupo, os tipos 6 e 11 condenam ao menos 1% da população mundial sexualmente ativa. Os associados a infecções primárias, ou seja, os de baixo risco oncogênico, atingem também a região oral bem como os de alto risco, como os tipos 16 e 18, que criam lesões na mucosa que em larga escala evoluem para neoplasias e

cânceres. O supergrupo A também acomete os HPVs cujo tropismo primário é por sítios cutâneos, como são os casos dos tipos 2 e 10. (HAZARD, 2007)

O supergrupo B se divide em dois: o subgrupo B1 também conhecido como Beta Papillomavírus e o subgrupo B2 conhecido como Gama Papilomavirus. O subgrupo B1 tem como elemento o tipo 5 de HPV, que causa infecções sem sinais clínicos, não causando, na grande maioria da população, lesões graves, entretanto quando associados ao quadro de imunossupressão ou hereditariedade comprometida é bastante violento. Os grupos remanescentes de HPV são pertencentes ao supergrupo E, também conhecido por Mu e Nu-papillomavírus, apesar de apenas três tipos serem conhecidos por infecções a seres humanos, sendo o HPV1 o mais estudado dentre estes e muito semelhante ao HPV2. (TOMIMORI et al, 2011)

Ilustração 03 – Classificação do HPV segundo o seu potencial oncogênico.

HPV de baixo risco	6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 61, 62, 70, 72, 81, CP6108
HPV de alto risco	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 78, 82

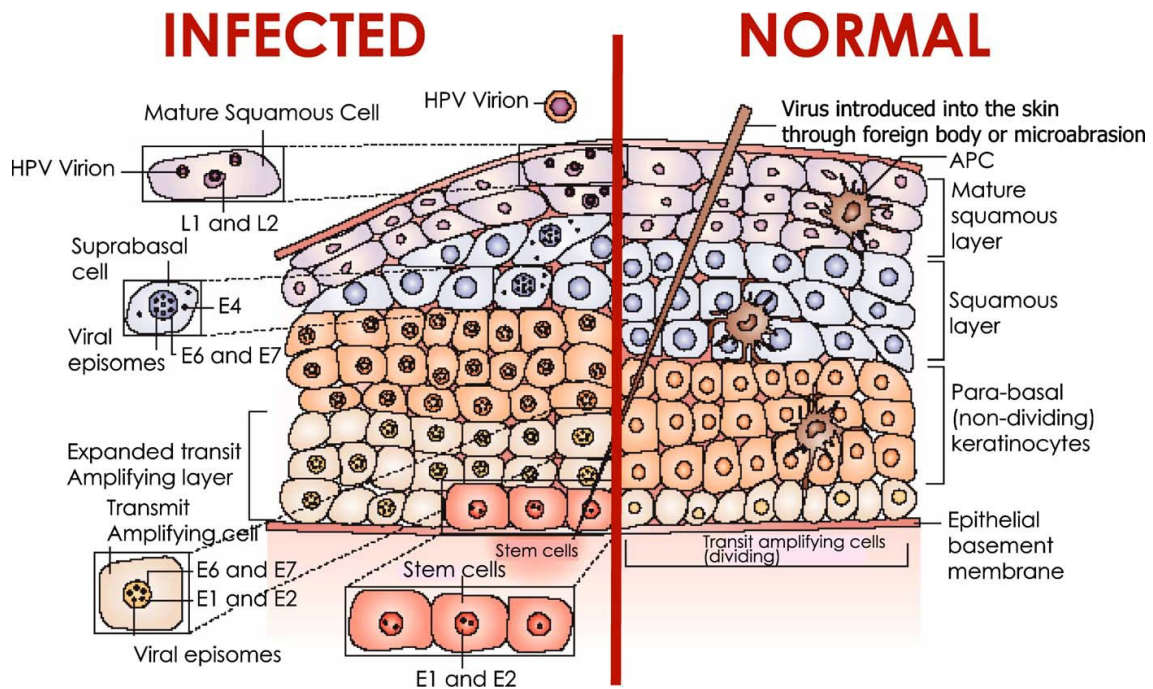
Fonte: DAMIÃO, 2010.

2.4 – CICLO VIRAL E PATOGÊNESE.

A superfície das células basais possui um receptor denominado sulfato de heparina que permite a ligação inicial. (DOORBAR, 2004). Partículas virais marcadas com radioisótopo revelam que o HPV se liga não apenas a um tipo celular, e portanto seu tropismo por queratinócitos não é devido ao receptor. Recentemente foi demonstrado que a internalização do HPV é um processo lento que tem meia-vida de horas e não minutos, e que tal processo ocorre durante a endocitose de uma vesícula revestida clatrina. O desencapsulamento do HPV pode ser facilitado por esse rompimento das ligações dissulfeto intracapsômeras e permitindo que o DNA viral seja transportado para o interior do núcleo (CULP & CHRISTENSEN, 2004).

O objetivo do vírus é atingir as células pouco diferenciadas na camada basal do epitélio escamoso, e então se replicar no núcleo celular até chegar entre 100 e 200 cópias com baixa expressão das proteínas virais primárias para manter o vírus silencioso, porém ativo e replicante por variáveis períodos de tempo (DOORBAR, 2005) (figura 2).

Figura 04 – Diferenças entre um tecido epitelial normal e um infectado



Fonte: MUÑOZ et al, 2006

Não se sabe muito sobre o processo de replicação do vírus uma vez que não é nada trivial reproduzir o processo em laboratório, já que ele se reproduz apenas no epitélio escamoso estratificado em diferenciação (SANTOS, 2008).

No caso dos HPVs que geram o processo oncogênico da cérvix uterina, a infecção pode ocorrer quando existe uma mera lesão da mucosa cervical, por consequência do epitélio de revestimento danificado, assim o vírus chega à camada basal (TOMIMORI et al 2011)

2.5 – VIAS DE TRANSMISSÃO

O HPV pode ser transmitido de forma direta pela relação sexual ou via cutânea, principalmente, através de fômites. A infecção inicial requer acesso direto das partículas às células da camada basal, o que se dá através de micro lesões nas camadas superiores do epitélio em disfunções na barreira epitelial ou ainda macerações provocam perda de solução de continuidade do epitélio. Essa quebra não é facilmente notada porque tende a ocorrer em situações peculiares em que a pele está mais penetrável como em contato com a água ou é sujeito a outros ambientes onde micro-traumas podem se desenvolver. Após a inoculação, o vírus leva de três semanas a oito meses em período de incubação. (JUNG et al, 2005)

A via sexual é o principal meio de transmissão do HPV (MOODY & LAIMINS, 2010). A atividade sexual precoce se apresenta como um fator que favorece não só o desenvolvimento do câncer de colo do útero em caso de contração como também o risco de infecção pelo HPV. É aconselhável que até os dezesseis anos a mulher não tenha relações sexuais porque isso duplica o risco de infecção do vírus e gênese da neoplasia do colo do útero. (JUNG et al 2005).

Alguns, autores sugerem que nem todo contato com o HPV é passível de infecção completa. Defendem que uma vez que a infecção ocorre nas camadas basais epiteliais, então esta deveria ocorrer em locais onde as mesmas estariam mais expostas como na junção escamo – colunar (JEC) ou através de micro – traumas ocasionados pelo próprio coito (SANTOS, 2008).

3 – RESPOSTA IMUNE DA CO – INFECÇÃO HPV/HIV E NEOPLASIA HPV INDUZIDA

3.1 – ANATOMIA DO COLO DO ÚTERO

O útero se situa no abdome inferior, logo atrás da bexiga e se divide em corpo e colo. O colo é a parte mais inferior do útero e se situa dentro da cavidade vaginal. (INCA, 2002). Trata – se de uma porção fibromuscular inferior do útero que mede de 3 a 4 cm de comprimento e 2, 5 cm de diâmetro (IARC, 2002).

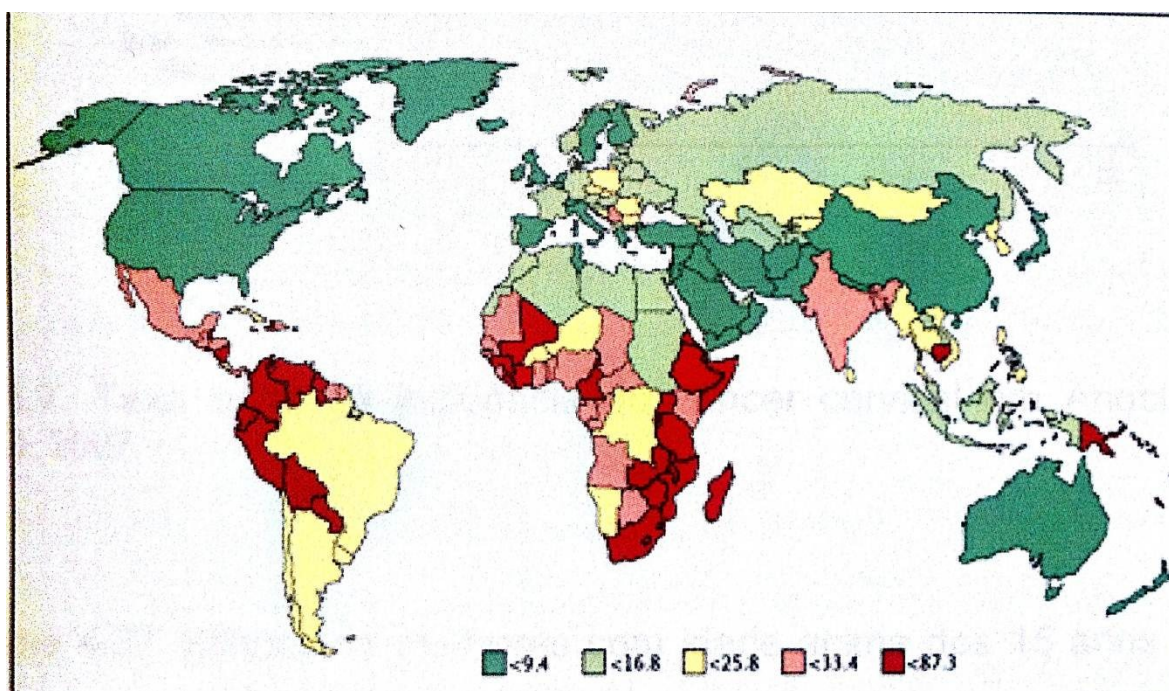
A parte interna do colo do útero chama – se endocérvice, que é na verdade o canal cervical, é protegido por uma camada de células cilíndricas produtoras de muco (epitélio colunar simples). A parte externa chama-se ectocérvice e é revestida por um tecido com várias camadas de células planas, que formam o epitélio escamoso e estratificado. É entre esses dois epitélios que se encontra a junção escamocolunar (JEC), que sofre variações de posição a depender do ciclo hormonal da mulher (INCA, 2002), que inclui fatores como a idade, o estado menstrual. (IARC, 2002)

3.2 – A NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL NO MUNDO

Câncer cervical é o segundo câncer mais comum entre as mulheres ao redor do mundo. Foram notificados cerca de 500.000 e desses 275.000 culminaram em morte no mundo inteiro em 2002, o que corresponde a cerca de um décimo de todas as mortes providas por câncer (SCHIFFMAN et. al 2007). A maioria dos casos ocorre em continente em desenvolvimento, onde na maioria dos países, é a principal causa de mortalidade por câncer em mulheres, mais de 80 %, perdendo apenas para o câncer de mama. (PACIÊNCIA, 2010) (WOODMAN et al, 2007) (Figura 01). Uma característica marcante do vírus é sua importância social, tendo em vista o número acentuado de mortes entre mulheres jovens, que estão geralmente iniciando famílias.

Em populações com pouca base para rastreamento, os carcinomas celulares escamosos constituem a maioria dos casos de câncer cervical. Sendo que em regiões em há melhores sistemas de programação de rastreamento, há um aumento na proporção de 15% a 20% comparadas com as primeiras. Apesar do aumento relativo, números absolutos de adenocarcinomas cervicais têm aumentado em vários países pelas últimas duas ou três décadas, por motivos ainda incertos. Os HPVs 16 e 18 são os tipos mais carcinogênicos, e são responsáveis por 70% do câncer cervical e certa de 50% das NICs de nível 3. (AIDÉ et al, 2009)

Figura 05 – Incidência Mundial do câncer cervical. Os dados representam o número de casos por 100.000 mulheres



Fonte: DAMIÃO, 2010

3.3 – HISTÓRICO DA DOENÇA

George Papanicolau em 1943, classificam as lesões ocasionadas pelo HPV em cinco classes enumeradas de I a V, tendo como parâmetro a classe III que sugere malignidade, porém inconclusiva enquanto a IV é altamente sugestiva de malignidade e a classe V é conclusiva de malignidade severa (WOODMAN et al, 2007) (AIDÉ et al, 2009).

O termo científico displasia foi introduzido por Papanicolau em 1949, porém apenas em 1953 foi utilizado por Reagan para referir – se às atipias celulares que comprometiam

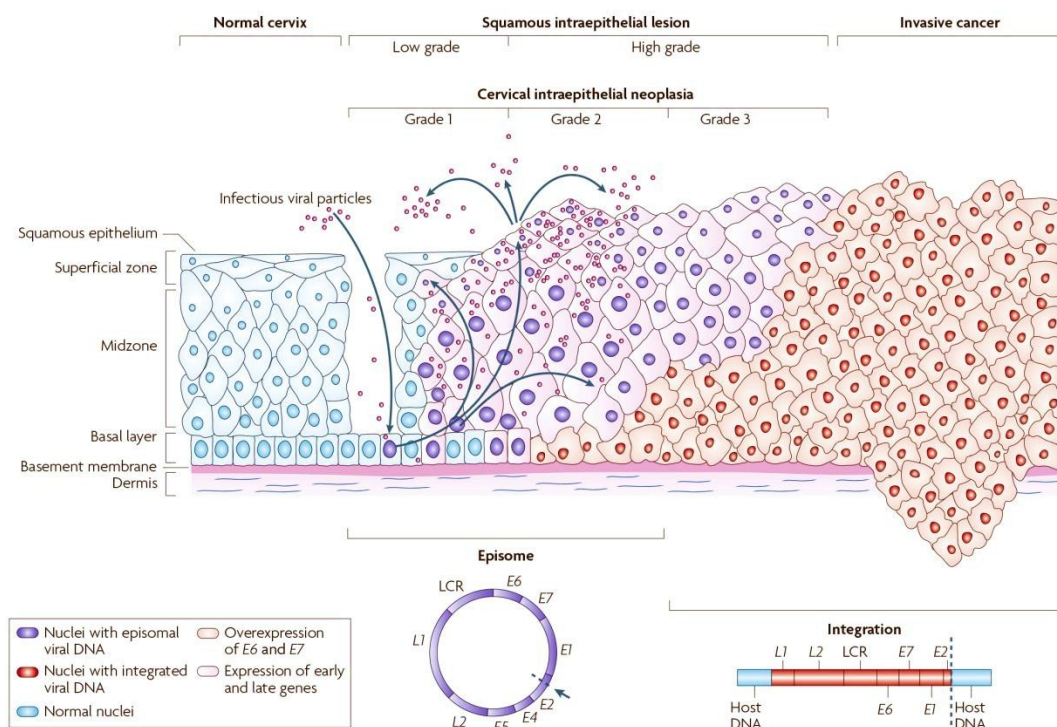
parte ou toda a espessura do epitélio, dividindo – as em leve, moderada e displasia severa/carcinoma *in situ*. A OMS em 1973 agrupou as duas últimas em apenas uma classificação, que mais tarde se tornaria a NIC III, deixando as outras como NIC I e NIC II respectivamente. (SCHIFFMAN et al, 2007)

Quatro anos mais tarde, Richart (1977), estabelece o conceito de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) como:

Lesões precursoras do carcinoma escamoso invasor do colo uterino, considerando-as como um fenômeno único, contínuo e progressivo, caracterizadas por diversos graus de atípicas celulares compreendendo parte ou toda a espessura do epitélio cervical. (AIDÉ et al, 2009)

A partir disso as NICs foram divididas histologicamente, em NIC I, que se entende por atípicas celulares localizadas no terço inferior do epitélio escamoso, NIC II, em que as atípicas se encontram em dois terços inferiores desse epitélio e NIC III, caracterizada pelos comprometimentos de mais de dois terços ou toda a espessura do epitélio (SCHIFFMAN et al, 2007).

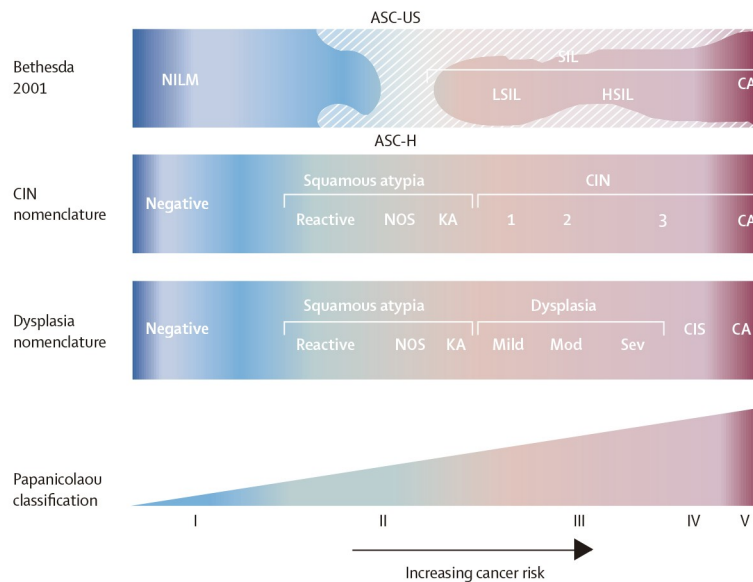
Figura 06 – Progressão do Câncer Cervical mediado pelo HPV.



Fonte: WOODMAN, et al, 2007

Na figura 07, são descritas as classificações comparativas das HPV – relacionadas com anormalidades microscópicas.

Figura 07 – Classificações comparativas das Abnormalidades microscópicas relacionadas ao HPV

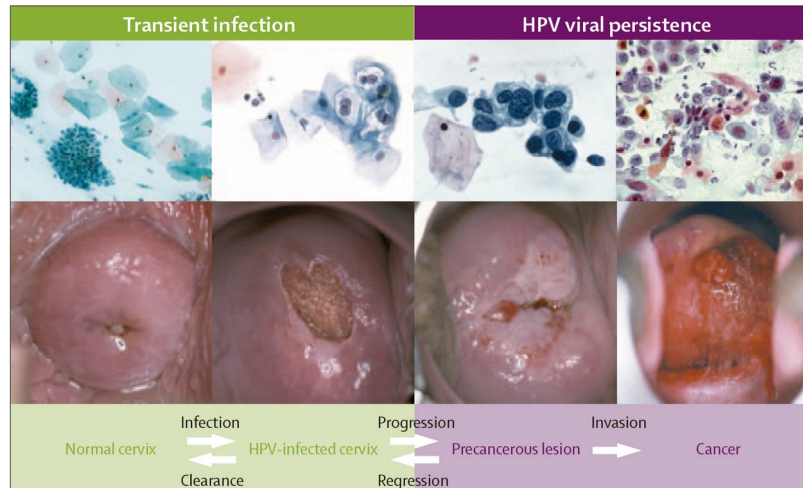


Fonte: SCHIFFMAN, et al 2007

3.4 – A DETECÇÃO DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC)

As infecções mediadas pelo HPV são geralmente transitórias, ao menos quando sua duração é medida pelo intervalo de tempo em que o vírus pode ser detectado em amostras celulares, um comportamento bastante divergente dos tipos de alto-risco (Figura 08). Em mais de 80% dos infectados, ocorre resolução espontânea dentro de 1 a 2 anos, principalmente em adolescentes e jovens adultos, acredita-se que parte deste quadro ocorra porque o HPV, ao contrário de viroses como as hepatites B e C e o HIV, não é transmitido pelo sangue ou secreções corpóreas, mas sim pelo contato direto com a pele e as mucosas (AIDÉ et al, 2009).

Figura 08 – Pontos Principais no Câncer Cervical



Fonte: SCHIFFMAN, et al 2007

As pesquisas mais recentes com os 15 tipos de HPVs de alto-risco comprovam que são um fator necessário, porém não suficientes para a formação do câncer. E ainda assim o HPV – 18 é o tipo mais fortemente associado com o adenocarcinoma da cérvix, deixando o HPV 16 em segundo lugar quando se diagnostica carcinoma celular escamoso. O HPV 16 parece estar associado ao nível de desenvolvimento da neoplasia, apesar de ser encontrado em algumas mulheres apenas na forma epissomal. Em contrapartida o HPV 18 está quase sempre detectado em mulheres, através de interações com neoplasias intraepiteliais cervicais de alto – risco e na forma invasiva da doença (PARKIN, 2006).

Apesar do tratamento ser eficaz em diversos estágios da doença, acaba sendo ineficiente para o processo como um todo, devido a incertezas sobre a origem da neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

Atualmente é muito claro que as anormalidades epiteliais da cervix são evidentes logo após a primeira detecção do HPV, sendo, portanto inegável que certos tipos de HPV seja um vírus persistente imprescindível para o estágio invasivo da doença. Um estudo longitudinal demonstra que o DNA do vírus pode ser detectado em amostras citologicamente normais em

um curto período antes de o câncer cervical poder ser efetivamente diagnosticado (PARKIN, 2006)

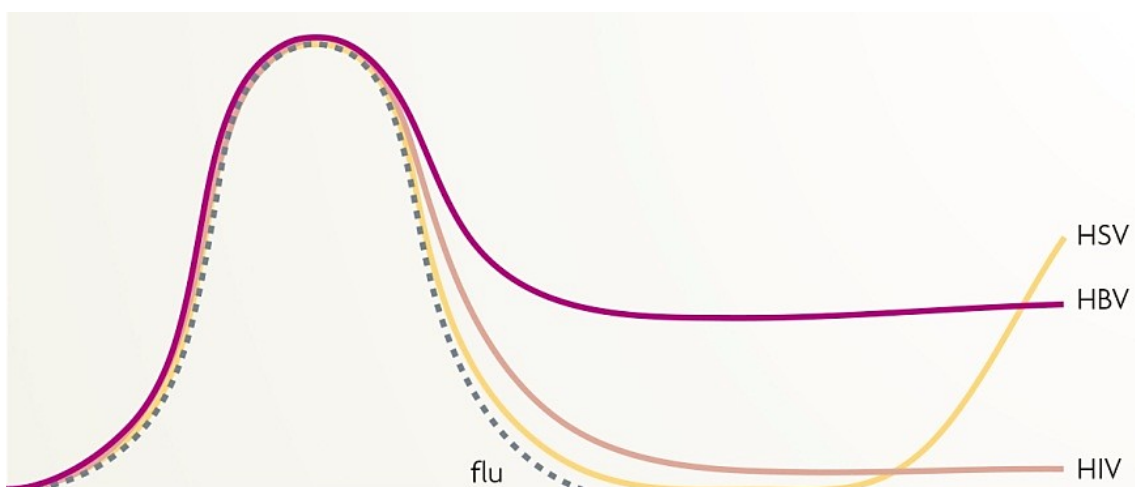
O tipo de HPV é o fator mais forte que afeta os riscos absolutos de persistência viral e de progressão carcinogênica. O HPV 16, por exemplo tem aproximadamente 40% de aparição de um quadro cancerígeno depois de 3 a 5 anos de infecção persistente, porém as medições de carga viral não são clinicamente úteis.

O mecanismo responsável pelo seu estado de latência ainda não foi estabelecido até agora, ou mesmo as diferenças entre o estágio ativo e latente podem ser quantificados ou qualificadas. Assim, exames citológicos e histológicos são inconclusivos quanto à quais mulheres em estágio inicial da NIC desenvolverão o câncer e em quais, que é a vasta maioria, ele regressará espontaneamente.

3.5 – A GÊNESE DO CÂNCER

Muitos vírus estabelecem suas infecções persistentes que são caracterizadas por níveis contínuos baixos ou altos de replicação viral ou a reativação periódica de seu estado de latência, alternando entre atividade direta e indireta. Para definir um vírus como persistente, é preciso que uma amostra colhida tenha dois resultados consecutivos positivos, e para angariar este dado, usa – se o tempo de infecção de outros vírus.

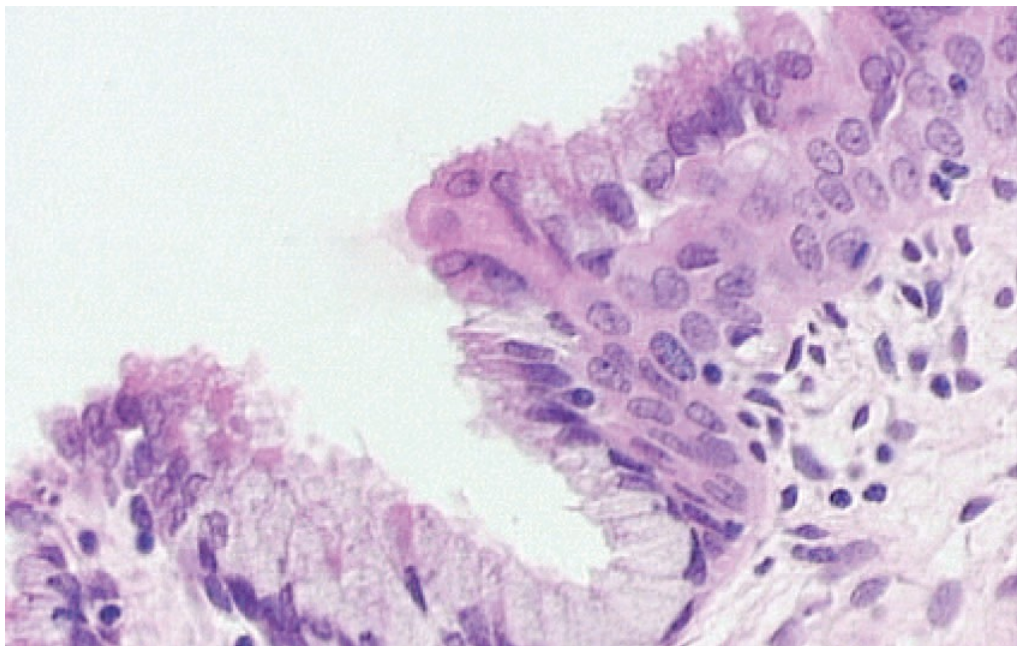
Ilustração 06 – Padrões Gerais de Infecção



Fonte: WOODMAN, et al, 2007

As infecções por HPVs de tipos mais resistentes tendem a ser as mais comuns por conta da prevalência a nível de duração já que as outras são bastante brandas para levar um paciente a procurar ajuda médica. A prevalência de diferentes tipos de HPV é modificada eficácia censura diferencial da detecção e do tratamento. Com uma persistência mais longa do HPV, a probabilidade de uma subsequente regressão sobre um intervalo fixo diminui e aumento o risco de diagnóstico de lesões pré – cancerosas.

Figura 09 – A zona de Transformação Cervical



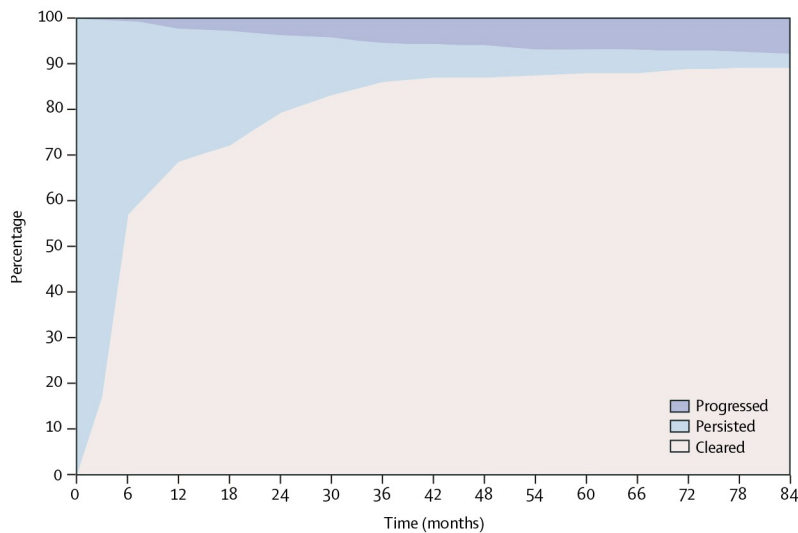
Fonte: SCHIFFMAN, et al 2007

O Câncer Cervical geralmente nasce de um anel de mucosa chamado zona de transformação cervical (Figura 09). Por motivos que ainda não foram muito bem elucidados, tipos de HPV ditos persistentes causam câncer nessas zonas de transformação entre diferentes tipos de epitélio, como a cérvix e o ânus. Para ilustrar a importância da zona de transformação, as infecções por HPV associadas ao câncer (carcinogênicas) são igualmente

comuns nas espécies que atingem as áreas vaginal e cervical; de qualquer forma, ao contrário do câncer cervical, o vaginal é bastante raro. A posição da zona de transformação-cancro susceptível é dinâmica, mudando gradualmente ao longo dos anos para dentro do canal endocervical, como o epitélio escamoso estratificado substitui o muco - produzindo epitélio glandular.

Em termos de anatomia patológica, o estágio de pré-câncer requer muitos diagnósticos precisos e confiáveis de NIC 3, que representa a displasia severa ou discariose ou ainda carcinoma *in situ*. Nesse estágio, células indiferenciadas com anormalidades fixadas em seu genoma substituem quase toda a espessura do epitélio. E para tanto muitos testes para detectar o DNA do HPV no hospedeiro no período de um ano costumam correr de modo a garantir resultados bem acurados.

Ilustração 05 – Gráfico da Percistência, Progressão e Conclusão da progressão da infecção oncogênica do HPV.



Fonte: SCHIFFMAN, et al 2007

4 – RESPOSTA IMUNE DE UM HOSPEDEIRO COM HIV HPV E CÂNCER

4.1 – EPIDEMIOLOGIA DA CO - INFECÇÃO

O DNA do HPV pode ser detectado em amostras cervicais de mulheres infectadas pelo HIV com uma frequência duas a cinco vezes maior quando comparadas às amostras cervicais de mulheres HIV negativas (FEDRIZZI, 2011).

A transmissão do vírus HIV por contato heterossexual conferiu ao Brasil e ao mundo um crescimento substancial de casos na população feminina (Hader et al 2001). O Brasil, inclusive, tem o marco do mais rápido aumento de casos de Aids, na população feminina descrito no mundo.(LOPES et al 2001). A associação do HIV com o HPV é bastante esperada uma vez que os fatores de risco são bem parecidos, como por exemplo, múltiplos parceiros sexuais ou ainda relações sexuais com homens que já tiveram muitas outras parceiras, sendo a via sexual a mais importante para a infecção do HIV, bem como a do HPV. (NICOL, FERNANDES & ALMEIDA, 2005).

A prevalência do HPV em mulheres HIV positivas já foi reportada com percentuais que vão de 49,5% (SCHMITZ et al 2000), 54% (Ellerbrock et al 2000) a 100% (Queiroz et al, 2004) a depender do método de diagnóstico. Segundo uma pesquisa que se utilizou do método PCR para a detecção do DNA do HPV em mulheres HIV positivas, rastreamam – no em 49, 5% dos casos, sendo que 27% dessas sofriam de neoplasia intraepitelial cervical (SCHMITZ et al 2000).

Segundo o estudo *Women's Interagency HIV Study*, o qual analisou 2.015 mulheres HIV positivas e 577 controles negativos pareados, 58% delas eram co-infectadas, enquanto

dentre as HIV soronegativas apenas 26% delas portavam o HPV. De forma simultânea, o estudo também prova que em mulheres HIV positivas há significativa prevalência dos tipos 16 e 18 quando a imunodeficiência é mais severa (STRICKLER et al 2003).

A partir de análises minuciosas de amostras de mulheres infectadas por HIV, constata-se que a infecção por subtipos oncogênicos de HPV ocorre num grau muito maior do que mulheres não infectadas (FIFE et al, 2009). Uma análise multivariada demonstrou ainda que mulheres com contagem de linfócitos abaixo de 200 células/mm³ apresentam um risco 2,9 vezes maior de recorrência da lesão, quando comparadas às mulheres com contagem de linfócitos TCD 4 + superior a 200 células/mm³ (LIMA et al, 2009).

Mulheres HIV soropositivas, principalmente as que estão num estágio mais avançado da infecção, detêm cinco vezes mais chances de desenvolverem NIC do que as HIV negativas (DAMES et al 2009). Quanto ao Brasil, estudos revelam que 64.5% das mulheres infectadas pelo HIV são também portadoras do HPV, além de anormalidades compatíveis com NIC I (12%), NIC II (5%) e NIC III (2%) (LEVI et al 2002). Os dados que se sustentam na literatura são que de 20 a 40% das mulheres portadoras de HIV são diagnosticadas com neoplasia intraepitelial cervical. (LIMA et al 2009).

4.2 – RESPOSTA IMUNE DO HOSPEDEIRO AO HPV NA FORMAÇÃO DA NIC E EVASÃO DO VÍRUS

Dado o ciclo viral do HPV, seu tropismo pelos queratinócitos da camada basal (KOBAYASHI, 2004), e ao fato de na maioria dos casos de câncer o HPV estar integrado ao genoma celular do hospedeiro (PAIS *et al*, 2007). Isso o confere uma forma silenciosa ao vírus desde que tenha um ciclo de vida exclusivamente intraepitelial, não promova inflamação, cause nenhuma ou pouca viremia e não lise a célula, burlando assim o sistema imune inato (SHARMA *et al*, 2010).

A resposta imune pode atuar de forma sistêmica e local no controle do HPV (NICOL, NUOVO & DEILLNER, 2010). Porém ao analisar as pesquisas realizadas até hoje, conclui-se que a local deve ser a mais importante, até porque a infecção por HPV se restringe às células epiteliais. (KANODIA, FAHEY & KEST, 2007)

Como dito anteriormente, a infecção pelo HPV é exclusivamente intra – epitelial, e por isso seria uma função das células intra – epiteliais apresentadoras de antígenos do epitélio escamoso (células de Langerhans) intercepta – la, porém elas não são ativadas, e portanto acabam sem migrar para o linfonodo para que ocorra o processo de diferenciação das células T e posterior migração para o sítio de infecção para enfim combater destruir a célula (MIDDLETON *et al*, 2003)

O HPV se utiliza também da inibição os interferons do tipo 1, que inibem a replicação viral e proliferação celular, incrementam o potencial das *Natural Killers* (NK) a estimulam a expressão de moléculas MHC I. Os interferons α e β são inibidos, já que possuem propriedades antivirais, antiangiogênicas e imunoestimulatórias, atuando como a principal ligação entre a imunidade inata e a adquirida, o que ativaria, inclusive, as células de Langerhans, supracitadas (STANLEY, 2009). E o interferon *gama* (IFN - γ) é encontrado em amostras de esfregaços cervicais de mulheres que eliminaram o vírus, enquanto as com infecções persistentes não apresentam. (KOBAYASH *et al*, 2004) (Quadro 01).

Se o HPV não conseguir completar seu ciclo viral de forma silenciosa, as células T antígeno – específicas efetoras liberam citocinas pró – inflamatórias e quimiocinas, que reforçam mecanismos efetores inatos, e através da secreção de macromoléculas citotóxicas e pró-apoptóticas, que vão matar a célula infectada (FRAZER, 2009).

Quanto aos casos mais malignos, geralmente associados aos subtipos cancerígenos, a resposta imune pode entrar em ação pela quebra do tecido, e neovascularização e a invasão estromal, porém geralmente isso só ocorre em estágios irreversíveis. (SHRESTHA *et al*, 2007) Outra forma efetiva de burlar a ativação da resposta imune é com a diminuição da produção de interleucinas, dando – o assim tempo para a gênese do carcinoma. (CLARKE & CHETTY, 2002)

Os anticorpos neutralizantes têm bom desempenho na prevenção da infecção e controle da disseminação do HPV, que é um papel da imunidade humoral. Apesar disso a regressão espontânea da NIC se dá pelos linfócitos T, que compõem a imunidade celular. As evidências a partir de estudos sugerem que os linfócitos T Helper (TCD4+) são peculiarmente importantes no processo de resposta imune celular (MONTOVANI, 2001)

Os linfócitos T citotóxicos (TCD8+) atuam mais no embate direto, e por isso são mais importantes para controlar a não-progressão da infecção do HPV, que complementa o trabalho

dos linfócitos inatos pertencentes à resposta imune inata. Esses dados foram comprovados por meio de um estudo com PCR com mulheres infectadas por HPV e que conseguiriam ou não combater o vírus. As que apresentaram resposta positiva através dos TCD8⁺ ao antígeno E6 do HPV 16 não tiveram persistência do vírus, já as que apresentaram persistência do vírus não apresentaram essa resposta, comprovando a eficácia da mesma na eliminação viral e, portanto, na regressão neoplásica. (NICOL, FERNANDES & BONECIME 2005; ALMEIDA, 2005) E especula – se, portanto, que a persistência da infecção se dá, provavelmente, por mudanças genéticas, e estas iniciariam a oncogênese, processo que explicaria o fato de algumas mulheres não apresentarem resposta. (MASSAD et al, 2009)

Os dados que se têm sobre as regressões espontâneas das NICs, são insuficientes, porém foi acompanhada em laboratório a resposta imune contra as oncoproteínas E6 e E7, as mais importantes também no processo de replicação, do HPV em quatro grupos diferentes com ou sem NIC, sendo esta associada ou não ao HPV e comprovou – se que quando a resposta imune celular era positiva não havia NIC depois do tratamento. (GUTTIERREZ *et al*, 2008)

Outro dado importante é que de acordo com um estudo observacional com mulheres com evidências citológicas de lesão intraepitelial cervical de baixo grau (NICI), a resposta imune dos linfócitos T à proteína E2 do HPV16 através de liberação de interleucina-2(IL-2) se mostra eficaz (AZAR *et al*, 2004), porém ocorre uma mudança no padrão de citocinas em direção ao perfil Th2 conforme a lesão neoplásica se agrava (BAIS et al, 2007) (Ilustração 06).

Ilustração 06 – Quadro das Principais Citocinas e Suas Funções

Citocina	Célula produtora	Ação
IL-2	Células T.	Proliferação de células T.
IL-4	Células T e mastócitos.	Ativação de células B, mudança para IgE, induz diferenciação para Th2.
IL-6	Células T, macrófagos, células endoteliais.	Crescimento e diferenciação de células B e T, produção de proteínas de fase aguda, febre.
IFN- γ	Células T, Células NK	Ativação de macrófagos, aumento de expressão de moléculas MHC e dos componentes do processamento de antígenos, supressão de Th2.
TNF- α	Células T, macrófagos, Células NK.	Inflamação local, ativação endotelial.
TNF- β (Linfotoxina)	Células T, Células B.	Morte, ativação endotelial.
IL-10	Células T, macrófagos, células B.	Potente supressor de macrófagos.
IL-12	Macrófagos, células dendríticas.	Ativa células NK, induz a diferenciação de células T CD4 em células semelhantes a Th1.
TGF- β	Condrócitos, monócitos, células T.	Inibe crescimento celular, antiinflamatório, induz mudança para a produção de IgA.

Fonte: GUIMARÃES et al, 2011

4.3 – RESPOSTA IMUNE EM UMA MULHER CO – INFECTADA HPV/HIV

Estudos indicam que o maior problema enfrentado pelo sistema imune de mulheres co – infectadas é que o HPV demora mais tempo de clareamento de infecção, ou seja demora mais para ser um bom imunógeno, do que em mulheres soronegativas para HIV ainda que seus níveis de T CD4 estejam acima de 500 células/mm³. As pesquisas mostram que o HIV pode aumentar tanto a oncogenicidade do HPV de alto risco, como a ativação dos de baixo risco, como demonstra a ilustração 07. (CLARKE & CHETTY, 2002).

HIV	HPV
Aumento da carga viral	Persistência da infecção pelo HPV, principalmente dos tipos oncogênicos, os quais são mais resistentes, culminando no aumento da severidade das lesões precursoras do câncer do colo do útero.
Diminuição na contagem de T CD4+	Lesões com menor taxa de regressão, evolução mais precoce e mais refratárias ao tratamento.

Ilustração 07 – Quadro da Relação da Coinfecção HIV HPV

Fonte: A Autora

Ao infectar o hospedeiro, os principais cursos que o HIV costuma seguir são a mucosa intestinal, com associação direta ao tecido linfóide, e a mucosa genital, durante a relação sexual. As partículas do vírus atingem as células dendríticas intra-epiteliais que têm interação direta com as T CD4+, fazendo assim com que o vírus se dissemine (BEHBAHANI *et al*, 2007).

Uma pesquisa realizada em Zimbábue com 2040 mulheres HIV negativas, notificou – se associação do HPV com alterações proliferativas no epitélio, neoplasia intra epitelial e/ou câncer cervical e lesões em células alvo do HIV (macrófagos e linfócitos). E, no entanto, não se sabe dizer qual o papel do HPV na transmissão do HIV, sugerindo apenas que os

mecanismos da resposta imune local sejam fatores cruciais para a associação (SHIBOSKI et al, 2010).

As respostas de caráter Th1 tendem a apresentar melhores resultados do que as de perfil Th2. Isso porque as mulheres co – infectadas pelo HIV-HPV têm altos níveis de Interleucina – 10 (IL – 10) (NICOL et al, 2005). Essa por sua vez, é uma citocina do tipo Th2 e suprime a imunidade celular, para tanto suprime IFN – γ e IL – 12, desajustando a ativação de linfócitos T citotóxicos e das células NK. Age também na inibição das células apresentadoras de antígenos e na supressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). A IL – 10 é produzida por T CD4+, monócitos, macrófagos, células B e, em certas condições, pode ser produzidas por células TH1 e até mesmo pelos próprios queratinócitos. Além disso, ela também pode suprimir células TCD 4 + e as células apresentadoras de antígenos, e interromper a produção e secreção de outras citocinas e quimiocinas como IL – 1, IL – 2, IL – 4, IL – 6, IL – 8, IL – 12, fator de necrose tumoral α (TNF α), dentre outros. A persistência viral do HPV de alto risco, principalmente de paciente HIV soropositivas com contagem de células CD4 + abaixo de 500 células/ mm³. A IL – 10 também estimula a expressão gênica do HPV, induzindo a transcrição proteica do HPV 16. (ARANY et al, 2002)

Contudo, pesquisadores não chegaram a um padrão de resposta imune ao HPV que gera câncer cervical quanto às citocinas. O que se constata até então é que esses os tipos de HPV oncogênicos mudam o padrão da resposta das citocinas para o Th2 à medida em que a lesão se agrava.

5 – CONCLUSÃO

Apesar dos resultados controversos e não satisfatórios apresentados por pacientes co – infectadas HPV/HIV quanto à resposta imune que elas apresentavam, é bastante clara a associação eficaz dos vírus presentes no trabalho, e portanto é inegável a necessidade de ampliação de pesquisas na área.

Os dados observados são bastante segmentados porque ainda não foi possível identificar uma pesquisa que dê conta de todo o processo devido aos problemas de detecção do HPV e ao estado bastante vulnerável das mulheres infectadas por HIV, cujos tecidos estão geralmente bastante degradados para estudo.

Ainda assim a resposta imune do hospedeiro exerce um papel bastante importante, inclusive para achados científicos sobre os eventos principais e falhos para motivações de pesquisa, produção de vacinas e formas mais preventivas.

REFERÊNCIAS

AHDIEH L, KLEIN RS, BURK R, CU-UVIN S, SCHUMAN P, DUERR A, *et al.* **Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women.** *J Infect Dis.* 2001;184(6):682-90.

AIDÉ, Susana; ALMEIDA, Gutemberg; VAL, Isabel do; JUNIOR, Nelson Vespa; CAMPANER, Adriana B. **Neoplasia Intraepitelial Cervical.** *DST - J bras Doenças Sex Transm.* Vol. 21(4): p. 166-170, 2009.

ALMEIDA, Viviane Costa de. **A infecção e a gênese do câncer de colo do útero.** 2011, 43 folhas. Monografia (Pós-graduação “Lato Sensu” em Citologia Clínica). Universidade Paulista e Centro de Consultoria Educacional. Recife, 2011.

Arany I, Grattendick KG, Tyring SK. **Interleukin 10 induces transcription of the early promoter of human papillomavirus type 16(HPV16) through the 5'- segment of the upstream regulatory region (URR).** *Antiviral Res.* 2002;55:331-9.

AULT, Kevin A. **Epidemiology and natural history of Human Papillomavirus infections in the female genital tract.** *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* Article ID 40470, Pages 1–5, 2006.

Bais AG, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJC, Meijer CJLM, Snijders PJF, *et al.* **Cytokine release in HR-HPV(+) women without and with cervical displasia (CIN II and III) or carcinoma, compared with HR-HPV(-) controls.** *Mediators Inflamm.* 2007;:2007:24147.

Behbahani H, Walther-Jallow L, Klareskog E, Baun L, French AL, Patterson BK, *et al.* **Proinflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and Human Papillomavirus infection.** *J Acquir Defic Syndr.* 2007;45:9-19.

BRASIL_ Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. **Falando sobre câncer do colo do útero.** Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002.

CASTLE PE, STOLER MH, SOLOMON D, SCHIFF man M. **The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report.** *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 805–15.

Bulkmans NW, Berkhof J, Bulk S, et al. **High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening.** Br J Cancer 2007; 96: 1419–24.

CATANHO, Marcos; DEGRAVE, Wim; MIRANDA, Antonio Basílio de. **Análise comparativa de genomas procarióticos.** RECIIS. Vol. 1, N° 2, 2007.

Clarke B, Chetty R. **Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer.** Mol pathol. 2002;55(1):19-24.

Culp TD, Christensen ND. **Kinetics of in vitro adsorption and entry of papillomavirus virions.** Virology 2004;319:152–61.

Dames DN, Ragin C, Griffh-Bowe A, Gomez P, Butler R. **The Prevalence of cervical cytology abnormalities and human papillomavirus in women infected with the human immunodeficiency virus.** Infect Agent Cancer. 2009;4 Suppl 1:S8.

DIAZ, Ricardo Sobhie. **Tendências em HIV-AIDS.** Universidade federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Volume 1, N°. 2, 2006.

DOORBAR, John. **The Papillomavirus life cycle.** Jornal of Clinical Virology 32S, 2005.

Dunn ST, Allen RA, Wang S, Walker J, Schiffman M. **DNA extraction: an understudied and important aspect of HPV genotyping using PCR-based methods.** J Virol Methods 2007; 143: 45–54.

Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, et al. **Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women.** JAMA. 2000;283(8):1031-7.

FEDRIZZI, Edison Natal. **Epidemiologia da infecção genital pelo HPV.** Rev Bras Pat Trato Gen Inf. 1(1):3-8; 2011.

FEDRIZZI, Edison N; LAUREANO, Juliana K; SCHLUP; Cristiane; CAMPOS; Maristela O; MENEZES, Maria Elizabeth. **Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres HIV-positivo de Florianópolis, Santa Catarina.** DST - J bras Doenças Sex Transm. Vol. 23(4):205-209, 2011.

Feminina e Masculina. Editora Revinter, Rio de Janeiro, 1994.

Fife KH, Wu JW, Squires KE, Watts DH, Andersen JW, Brown DR. **Prevalence and Persistence of Cervical Human Papillomavirus Infection in HIV-positive Women Initiating Highly-active Antiretroviral Therapy.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;51(3):274-82.

Frazer IH. **Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: A well evolved relationship.** Virology. 2009;384(2):410-14.

Goldhaber-Fiebert JD, Goldie SJ. **Estimating the cost of cervical cancer screening in five developing countries.** Cost Eff Resour Alloc 2006; 4: 13.

GOMPEL, C.; KOSS, L. G. **Citologia Ginecológica e suas bases anatomoclínicas.** Editora Manole, São Paulo, 1997.

GUIMARÃES, Maria Viviane Maciel Barros; MICHELIN, Marcia Antoniazzi; LUCENA, Adriana Almeida de Souza; LODI, Claudia Teixeira; MIRANDA, Maria Ines Lima de; ; MURTA, Eddie Fernando; MELO, Victor Hugo. **Resposta imune ao HPV a as neoplasias intra-epiteliais cervicais em mule]heres infectadas e não infectadas pelo HIV: perfil de citocinas. Femina.** Vol 39, nº 5, maio 2011.

GUYTON, A.C; HALL, J.E **Tratado De Fisiologia Médica** 10. Ed. Rj . Guanabara Koogan, 2002.

Hader SL, Smith DK, Moore JS, Holmberg SD. **HIV infection in women in the United States: Status at the millennium.** JAMA. 2001;285(9):1186-92.

HAZARD K. **Cutaneous Human Papillomaviruses** [Thesis]. Malmo: Lund University; 2007.

Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. **Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load.** Obstet Gynecol. 2000;96(3):403-9.

JACYNTHO, C.; ALMEIDA FILHO, G.; MALDONARO, P. **HPV – Infecção Genital**

Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. **Imunobiologia: O sistema imune na saúde e na doença.** 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

JANSEN, Kathrin & SHAW, Alan R. **Human Papillomavirus vaccines and prevention of cervival câncer.** Ann. Rev. Med. Vol. 55:319-31, 2004.

JONG, A; POELGEEST, M. I. E; HULST, J. M; DRIJFHOUT, J. W; FLEUREN, G. J; MELIEF, C. J; JENTER, G; OFFRINGA, R; BURG, S. H. **Human Papillomavirus type 19-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6.** Cancer Research. Vol. 64, 5449-5455, august 1, 2004.

Kobayash A, Greenblatt RM, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, Young M, et al. **Functional attributes of mucosal immunity in cervical intraepithelial neoplasia and effectes of HIV infection.** Cancer Research. 2004;64:6766-74.

LEVI, José Eduardo; FERNANDES, Silvana; TATENO, Adriana Fumie; MOTTA, Eduardo; LIMA, Liliam Pereira; ELUF-NETO; José; PANNUTI, Cláudio Sérgio. **Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infecte women.** J.E. Levi et al. /Gynecologic Oncology 92 (2004) 225–23.

Levi JE, Fink MC, Canto CL, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I, et al. **Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected Women.** Braz J Infect Dis. 2002;6(3):129-35.

Lima MN, Tafuri A, Araújo AC, Lima LM, Melo VH. **Cervical intraepithelial recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women.** Int J Gynecol Obstet. 2009;104:100-4.

Lima MN, Tafuri A, Araújo AC, Lima LM, Melo VH. **Cervical intraepithelial recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women.** Int J Gynecol Obstet. 2009;104:100-4.

Lopes F, Latorre MR, Pignatari AC, Buchalla CM. **HIV, HPV, and syphilis prevalence in a women's penitentiary in the city of Sao Paulo, 1997-1998.** Cad Saude Publica. 2001;17(6):1473-80.

LUCAS, Michaela; KARRER, Urs; LUCAS, Andrew; KLENERMAN, Paul. **Viral escape mechanisms – escapology taught by viruses.** Blackwell Science Ltd. Int. J. Exp. Path. Vol 82, p. 269-286, 2001.

LUCENA, Adriana Almeida de Souza; MICHELIN, Marcia Antoniazi; GUIMARÃES, Maria Viviane Maciel Barros; LODI, Claudia Teixeira; MIRANDA, Maria Ines Lima de; MURTA, Eddie Fernando; MELO, Victor Hugo. **Resposta imune celular ao papilomavírus humano em mulheres infectadas e não infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana.** Femina. Vol 39, nº 3, março 2011

Massad LS, Seaberg EC, Watts DH, Minkoff H, Levine AM, Henry D, et al. Long-term incidence of cervical cancer in women with human immunodeficiency virus. Cancer. 2009;115(3):524-30.

MATTOS, Adriana Tonani. Genotipagem de HPV proveniente de mulheres soropositivas e soronegativas para HIV atendidas no Centro de Referência em DST-AIDS em Vitória-ES. 2010. 143 folhas. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Universidade federal do Espírito Santo, Vitória, 2010.

MENEZES, Fernando Gatti de & CAMARGO, Luis Fernando Aranha. Revisão sobre transplantes em HIV soropositivos: novos desafios e antigos obstáculos. Tendências em HIV-IDS. Vol. 3, nº 2, 2000.

Middleton K, Peh W, Southern S, Griffin H, Sotlar K, Nakara T. et al. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. J. Virol. 2003;77(19):10186-201.

Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and uninfected adolescent girls: risk factors and differences by phylogenetic type. J Infect Dis. 2004;190(1):37-45.

Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1128–37.

Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. Lancet Infect Dis 2007; 7: 289–96.

Nicol AF, Fernandes ATG, Almeida MGB. Immune response in cervical dysplasia induced by human papillomavirus: the influence of human immunodeficiency virus-1 co-infection – review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005;100(1):1-12.

Nicol AF, Fernandes ATG, Bonecine-Almeida MG. Immune response in cervical dysplasia induced by human papillomavirus: the influence of human immunodeficiency virus-1 co-infection- Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(1):1-12.

Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–70.

Queiroz C, Travassos AG, Studart E, Araújo Filho JB, Sarno CK, Pinheiro CC. Prevalence of human Papilloma Virus in HIV-positive and HIV-negative patients in the State of Bahia. A pilot study. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(5):356-62.

Revista Brasileira de Cancerologia, 2000, 46(4): 355-57. NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL CERVICAL.

RICHARDSON H, ABRAHAMOWICZ M, TELLIER PP, et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1149–56.

ROMBALDI, Renato L; SERAFINI, Eduardo P; MANDELLI, Jovana; ZIMMERMANN, Edineia; LOSQUIAVO, Kamile P. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology Journal*. Vol. 5:106, 2008.

Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 765–74.

ROSA, Maria Ines da; MEDEIROS, Lídia Rosi; ROSA, Daniela Dornelles; SILVA, Fábio Rosa; SILVA, Bruno Rosa. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005; 51(2): 155-160

Rowhani-Rahbar A, Hawes SE, Sow PS, Toure P, Feng Q, Dem A, et al. The impact of HIV status and type on the clearance of human papillomavirus infection among Senegalese women. *J Infect Dis*. 2007;196(6):887-94.

Sangwa-Lugoma G, Mahmud S, Nasr SH, et al. Visual inspection as a cervical cancer screening method in a primary health care setting in Africa. *Int J Cancer* 2006; 119: 1389–95.

Sangwa-Lugoma G, Mahmud S, Nasr SH, et al. Visual inspection as a cervical cancer screening method in a primary health care setting in Africa. *Int J Cancer* 2006; 119: 1389–95.

SANJOSÉ, Silvia de; PALEFSKY, Joel. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Research*. Vol 89, p. 201-211, 2002.

SCHIFF man M, KHAN MJ, SOLOMON D, et al. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 147–50.

Smith-McCune KK, Shiboski S, Chirenje MZ, Magure T, Tuveson J, Ma Y, et al. Type-specific cervico-vaginal human papillomavirus infection increases risk of HIV acquisition independent of other sexually transmitted infections. *PloS One*. 2010;5(4):e10094.

SOBOTTA, Johannes. Atlas de anatomia humana Sobotta. 22. ed. atual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Solomon D, Breen N, McNeel T. Cervical cancer screening rates in the United States and the potential impact of implementation of screening guidelines. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 105–11.

SOUTO, Rafael; FALHARI, Júlio Pedro Borgo; CRUZ, Aparecido Divido da. O papilomavírus humano: um fator relacionado a formação de neoplasias. *Revista Brasileira de Cancerologia* 51(2): 155-160; 2005.

SOUZA, Néli Sueli Teixeira de; MELO, Victor, Hugo de; CASTRO, Lúcia Porto Fonseca. Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV+: acuidade da histopatologia. *RBGO* - v. 23, nº 6, 2001.

Stanley MA. Immune response to human papilloma viruses. *Indian J Med Res.* 2009;130(3):266-76.

Strickler HD, Palefsky JM, Shan KV, Anastos K, Klein RS, Minkoff H, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(14):1062-71.

VARGUESE, Cherian. Prevalence and determinants of Human Papillomavirus (HPV) infection in Kerala, India. 2000, 79 folhas. Dissertação - Universidade de Tampere (EUA), Tampere, 2000.

VAZ, Luciana Pinheiro; SADDI, Vera Aparecida; AMARAL, Waldemar Neves; MANOEL, Wilmar José. Epidemiologia da infecção pelo HPV em mulheres infectadas pelo HIV. *Femina.* Vol 39, nº 1, janeiro 2011.

WOODMAN, Ciaran B. J; COLLINS, Stuart I; YOUNG, Lawrence S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews - Cancer.* Vol. 2, January, 2007.

ZUR HAUNSEN H. Human Papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977;78:1-30.