

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio em Citopatologia**

**BRUNA MARIA DE OLIVEIRA**

**EVOLUÇÃO DAS LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO E  
SUA RELAÇÃO COM OS TIPOS VIRAIS DE HPV**

**Rio de Janeiro**

**2019**

**BRUNA MARIA DE OLIVEIRA**

**EVOLUÇÃO DAS LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO E  
SUA RELAÇÃO COM OS TIPOS VIRAIS DE HPV**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva e à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio/FIOCRUZ como requisito parcial para a conclusão do Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio em Citopatologia

Orientador: Shirley Borges de Souza Quintana

Rio de Janeiro

2019

**BRUNA MARIA DE OLIVEIRA**

**EVOLUÇÃO DAS LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO E  
SUA RELAÇÃO COM OS TIPOS VIRAIS DE HPV**

Avaliado e Aprovado por:

Shirley Borges de Souza Quintana

Ass. \_\_\_\_\_

Leandro Medrado

Ass. \_\_\_\_\_

Representante COENS

Ass. \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Rio de Janeiro

2019

## RESUMO

O Papillomavirus Humano (HPV) é um pequeno vírus DNA que infecta tecidos epiteliais cutâneos e mucosas. Os tipos virais são divididos em categorias de risco de acordo com seu potencial oncogênico (baixo risco, alto risco ou risco indeterminado) e sabe-se que a infecção pelo HPV é o principal fator de risco para lesões precursoras e câncer cervical. Anteriormente, acreditava-se que as Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau (LSIL) ou Neoplasias Intraepiteliais Cervicais de Grau 1 (NIC 1) progrediam para Lesões de Alto Grau (HSIL) até Carcinoma Invasor de colo do útero. Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, contribuindo para o aprofundamento do tema abordado. Para tal, foram consultadas bases de dados nacionais e internacionais, obtendo-se publicações do ano de 2000 a 2018. Parece haver concordância entre autores de que as LSILs (NIC 1) se limitam a lesões benignas. Apesar de haver algum potencial para malignidade, não se espera que as NIC 1, que acometem apenas o terço inferior do epitélio, apresentem progressão para lesões de alto grau e câncer cervical. As LSILs se comportam como uma infecção viral transitória. As infecções por HPVs de baixo risco são autolimitadas e eliminadas pelo sistema imune do hospedeiro, devido a seu menor impacto como agentes carcinogênicos. Observou-se que o câncer cervical invasivo não necessariamente progride de lesões de baixo grau que evoluem para lesões de alto grau, mas em sua maioria diretamente de lesões de alto grau, que são as verdadeiras lesões pré-malignas. As LSILs e HSILs se originam de processos virais diferentes.

**Palavras-chave:** Papillomavirus Humano; Neoplasias do Colo do Útero e Lesões Intraepiteliais Escamosas Cervicais.

## **ABSTRACT**

Human papillomavirus (HPV) is a small DNA virus that infects cutaneous and mucosal epithelial tissues. Viral types are divided into risk categories according to their oncogenic potential (low risk, high risk or undetermined risk) and it is known that HPV infection is the main risk factor for precursor lesions and cervical cancer. Previously, it seemed a fact that Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL) or Grade 1 Cervical Intraepithelial Neoplasms (CIN 1) progressed to High Grade Lesions (HSIL) to Invasive Carcinoma of the cervix. This work is a bibliographical review, contributing to the deepening of the topic addressed. To do this, national and international databases were consulted, obtaining publications from the year 2000 to 2018. There seems to be agreement among authors that the LSILs (CIN 1) are limited to benign lesions. Although there is some potential for malignancy, CIN 1, which affects only the lower third of the epithelium, is not expected to progress to high grade lesions and cervical cancer. LSILs behave as a transient viral infection. Infections by low-risk HPVs are self-limited and eliminated by the host immune system, due to their lower impact as carcinogenic agents. It has been observed that invasive cervical cancer does not necessarily progress from low-grade lesions that evolve to high-grade lesions, but mostly directly from high-grade lesions, which are the actual pre-malignant lesions. LSILs and HSILs originate from different viral processes.

**Key words:** Human papillomavirus; Uterine Cervical Neoplasms and Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> -----	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b> -----	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b>Câncer Do Colo Do Útero</b> -----	<b>8</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Epidemiologia</b> -----	<b>9</b>
<b>2.2</b>	<b>Propriedades Biológicas Do Papillomavirus Humano (Hpv)</b> -----	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Evolução Das Lesões Precursoras de Acordo com os Tipos Virais de HPV</b> ---	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO</b> -----	<b>16</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> -----	<b>17</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é um dos tumores mais frequentes em mulheres no mundo e continua sendo uma doença de grande relevância para a saúde pública no Brasil. Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2017), estimam-se 16.370 novos casos para cada ano do biênio 2018-2019. A infecção pelo Papillomavirus Humano (HPV), ou Vírus do Papiloma Humano, é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento desta neoplasia maligna.

Os HPVs são pequenos vírus DNA que infectam tecidos epiteliais cutâneos e mucosas. Há mais de 200 tipos virais de HPV já descobertos, que são classificados por seu tropismo e divididos em categorias de risco de acordo com seu potencial oncogênico (baixo risco, alto risco ou risco indeterminado) e mais de 100 deles podem acometer humanos (VILLA, 2006). São conhecidos por causar tanto tumores benignos, tais como os condilomas (ou verrugas) e papilomas; como também neoplasias epiteliais malignas em seus hospedeiros (DE VILLIERS, 2004).

Para a detecção precoce destas condições, a estratégia mais utilizada é o rastreamento por meio do exame citopatológico (ou teste de Papanicolaou), que permite identificar lesões assintomáticas chamadas de Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau/Neoplasia Intraepitelial grau I (NIC I), que indicam apenas a presença do vírus, e de Lesões Intraepiteliais Escamosas de Alto Grau/Neoplasia Intraepitelial graus II ou III (NIC II ou III), que são lesões precursoras do câncer do colo do útero (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2012).

Anteriormente, acreditava-se que as Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau (LSIL) ou Neoplasias Intraepiteliais Cervicais de Grau 1 (NIC 1) progrediam para Lesões de Alto Grau (HSIL) até Carcinoma Invasor de colo do útero (BASEMAN; KOUTSKY, 2005). Atualmente, sabe-se que não há esse tipo de evolução de lesões precursoras de baixo grau para alto grau por serem causadas por tipos virais de HPVs diferentes. Esta atualização conceitual leva às questões norteadoras deste estudo: Podem ou não as Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau (LSIL /NIC 1) evoluir diretamente para HSIL (NIC II / NIC III) e posteriormente câncer cervical? Que tipos virais elas contêm?

Sendo assim, o objetivo geral deste trabalho é apresentar as teorias científicas atualizadas de maior relevância sobre a evolução das lesões precursoras do câncer do colo do útero e sua relação com os tipos virais de HPV. Tem-se como objetivos específicos: (1) descrever as propriedades biológicas do vírus HPV e (2) apresentar a história natural das lesões intraepiteliais escamosas do colo do útero e sua relação com os tipos virais de HPV.

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, contribuindo para o aprofundamento do tema abordado. Para tal, foram consultadas bases de dados nacionais e internacionais, tais como livros e artigos científicos através de busca nos sites e bancos de dados como Biblioteca Virtual em Saúde - Prevenção e Controle de Câncer (BVS), Ministério da Saúde, INCA, WHO (World Health Organization), Scielo (Scientific Eletronic Library Online), Pubmed e Plos One (Public Library of Science). Obtiveram-se publicações do ano de 2000 a 2018 para uso neste trabalho.

Foram utilizados os seguintes descritores para levantamento bibliográfico em bases de dados: Papillomavirus Humano, Neoplasias do Colo do Útero e Lesões Intraepiteliais Escamosas Cervicais; separadamente ou em associação.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Câncer do Colo do Útero

O câncer do colo do útero (CCU), ou câncer cervical, é uma doença crônica que ocorre a partir de alterações progressivas do epitélio do colo uterino (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2000). Sua principal etiologia é a infecção pelo Papillomavirus Humano (HPV). Atualmente, sabe-se que tal infecção é uma causa necessária para o desenvolvimento da doença: o DNA do vírus está presente em mais de 99% dos casos de câncer cervical (WANG; HUANG; ZHANG, 2018) Os casos de carcinomas em que não há presença do vírus HPV são raros e supõe-se, nestas situações, que o carcinoma não teve origem pela infecção viral ou possa ter ocorrido falha na detecção do DNA do vírus HPV (teste falso-negativo) (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

Apesar de ser uma causa essencial e o principal fator de risco para o aparecimento do CCU, a infecção por HPV por si só não é suficiente para a progressão das alterações intra-epiteliais e o desenvolvimento da doença em sua forma invasora. Pra tal, primeiro, a infecção precisa ser persistente. Considera-se infecção persistente aquela em que é possível identificar em testes laboratoriais tipos de HPVs idênticos em pelo menos 2 vezes, separadas por um período de 4 a 6 meses (WANG; HUANG; ZHANG, 2018).

Além disso, a infecção geralmente está acompanhada da presença de outros fatores de risco importantes, tais como: tabagismo; fatores relacionados a comportamento sexual (início precoce de atividade sexual, multiplicidade de parceiros sexuais); uso prolongado de anticoncepcionais orais; imunidade; fatores genéticos; fatores nutricionais (baixa ingestão de vitaminas) e idade (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2018).

Tem sido documentado que a ocorrência da infecção pelo HPV é maior em mulheres até 25 anos de idade e tende a diminuir após esta idade. É bem conhecido que o CCU é uma patologia de evolução lenta, que pode levar de 10 a 20 anos para ocorrer. Sendo assim, essa neoplasia acomete, em sua maioria, mulheres em idade reprodutiva abaixo dos 45 anos (MARQUES; GONÇALVES, 2014).

A infecção pelo vírus HPV e até mesmo o surgimento de lesões precursoras dificilmente apresentam manifestações clínicas. Sintomas como sangramentos vaginais ocasionais ou após relação sexual, dispareunia (dor durante relação sexual), disúria (dor ao urinar), secreção vaginal anormal e dor abdominal associada a queixas urinárias e intestinais costumam aparecer em estágios mais avançados (FILHO, 2012).

Portanto, o meio mais eficaz de controle deste tipo de tumor é o diagnóstico precoce e tratamento de lesões precursoras (neoplasias intraepiteliais) e lesões tumorais (invasoras) em seus estágios iniciais. A avaliação citopatológica de esfregaços celulares cérvico/vaginais é a principal estratégia de detecção precoce de lesões precursoras. Para o diagnóstico, também são utilizados o exame pélvico, a colposcopia e o exame histopatológico. O tratamento da forma invasora da doença varia de acordo com inúmeros fatores como o estadiamento do tumor, a idade da mulher e seu desejo de ter filhos, mas costuma incluir cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Já o tratamento de lesões precursoras pode ser realizado ambulatorialmente (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2018).

Apesar de o câncer do colo do útero ser altamente prevenível e curável quando diagnosticado precocemente, é uma doença que ainda possui altas taxas de incidência e mortalidade em países em desenvolvimento.

### 2.1.1 Epidemiologia

Mundialmente, o câncer do colo do útero é o segundo tumor maligno mais comum em mulheres, acometendo cerca de 35 a cada 100 mil mulheres (WANG; HUANG; ZHANG, 2018). A última estimativa mundial, realizada em 2018 pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), da Organização Mundial de Saúde (OMS), relatou 569.847 novos casos dessa neoplasia em todo o mundo, o que representa 3,2% dos novos casos de câncer no mundo neste ano (OMS, 2018).

Segundo a “Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil”, publicada pelo INCA (2017), estima-se que ocorram 16.370 novos casos de câncer do colo do útero no Brasil para cada ano do biênio 2018-2019, com risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres,

ocupando a terceira posição entre os tipos de câncer mais incidentes em mulheres, atrás dos cânceres de mama e intestino (excluindo-se pele não melanoma). Esta neoplasia maligna causou 5.727 mortes no ano de 2015 e constitui a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2018).

## 2.2 Propriedades Biológicas do Papiloma Vírus Humano (HPV)

De acordo com o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV), os vírus do papiloma humano pertencem à família *Papillomaviridae*, gênero *Papillomavirus* (DE VILLIERS, 2004). São pequenos vírus - que medem cerca de 55nm - não envelopados e de simetria icosaédrica. O DNA dupla fita e circular contém aproximadamente 8.000 pares de bases e está associado a proteínas semelhantes a histonas, envoltas por 72 capsômeros, constituídos pelas proteínas estruturais L1 e L2. Mais de 200 tipos de Papiloma vírus são descritos e diferem no sequenciamento de DNA (HAEDICKE, IFTNER, 2013; WANG, HUANG, ZHANG, 2018).

O genoma do HPV, esquematizado na Figura 1, é dividido em 3 regiões: (1) região não codificante (LCR - longa região de controle), contendo o promotor P97, que participa na regulação da replicação do DNA; (2) região precoce (E - early), que contém sequências que codificam as proteínas E1, E2, E4, E5, E6 e E7, envolvidas na replicação viral e oncogênese; (3) região tardia (L - late), que codifica as proteínas L1 e L2 do capsídeo viral (FILHO, 2012).

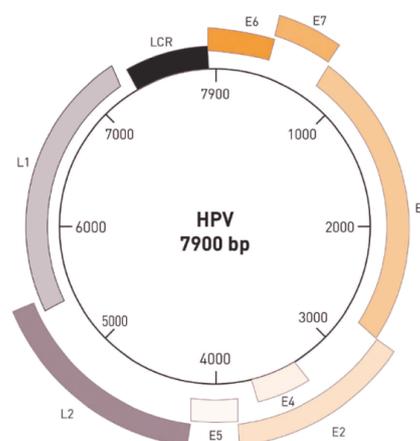


Figura 1: Organização genômica do HPV (DOORBAR et AL; 2012).

A região E é chamada de precoce porque expressa precocemente as suas proteínas no ciclo viral. (ZARDO et al, 2013) Contém os genes E1, E2, E3 E4, E5, E6, E7 e E8, sendo os genes E3 e E8 de funções desconhecidas e presentes numa minoria de tipos de HPV. A região L é formada pelos genes L1 e L2, responsáveis por codificar as cápsulas das proteínas virais (SOUTO et al, 2005; RIVOIRE et al, 2006).

O gene E1 está envolvido na replicação viral e na formação de um complexo heterodimérico com E2, que também participa no controle da replicação viral e na regulação do promotor do gene precoce. O gene E4 está envolvido na amplificação do DNA do HPV, assim como o gene E5. Este último também contribui para a progressão do câncer através do aumento da proliferação celular. E6 e E7 são conhecidos por serem as principais oncoproteínas que agem no bloqueio da divisão celular normal do hospedeiro. Os genes E3 e E8 possuem funções ainda desconhecidas (SANO, ORIDATE; 2016). As funções de cada gene são expostas na Tabela 1.

Gene	Função
<i>E1</i>	Atividade de DNA helicase, ligação de ATP DNA dependente, atividade de ATPase. Papel na replicação e na repressão da replicação.
<i>E2</i>	Regulador da transcrição e replicação viral, controle da região de expressão precoce ( <i>Early</i> ), necessária para replicação viral eficiente junto com <i>E1</i> .
<i>E3</i>	Sem função conhecida (presente apenas em uma minoria de papiloma vírus).
<i>E4</i>	Expresso primariamente em epitélio em diferenciação, associado ao citoesqueleto de queratina de células epiteliais em cultura. Papel na liberação de vírus.
<i>E5</i>	Atividade de transformação em HPV16 <i>in vitro</i> . Possivelmente estimula o início da proliferação celular <i>in vivo</i> , mas pode ter um papel na iniciação da carcinogênese.
<i>E6</i>	Papel no processo de transformação junto com <i>E7</i> . Propriedades de ativação transcripcional. <i>E6</i> dos HPVs de alto risco inativa <i>p53</i> através de degradação rápida através da via da ubiquitina. <sup>18</sup> Junto com <i>E7</i> propicia um ambiente celular para a replicação viral.
<i>E7</i>	Induz síntese de DNA em células em repouso. <i>E7</i> se liga à forma hipo-fosforilada da proteína do retinoblastoma ( <i>pRb</i> ), resultando em sua inativação funcional permitindo progressão funcional para a fase S do ciclo celular. Proteína <i>E7</i> dos tipos de baixo risco HPVs 6 e 11 se liga menos eficientemente do que a proteína <i>E7</i> dos tipo de alto risco HPVs 16 e 18.
<i>E8</i>	Sem função conhecida (presente apenas em uma minoria dos papilomas vírus).
<i>L1</i>	Proteína maior do capsídio (expressão tardia, <i>Late</i> ).
<i>L2</i>	Proteína menor do capsídio.

Tabela 1: Funções dos genes do papiloma vírus humano (RIVOIRE et al, 2006).

Os diferentes tipos de vírus HPV podem infectar tecidos cutâneos e mucosas, sendo classificados em cutaneotrópicos e mucosotrópicos, respectivamente. Os diferentes tipos de vírus HPV são classificados de acordo com o risco oncogênico. Os HPVs 6, 11, 40, 42, 43,

44, 54, 61, 70, 72 e 81 são classificados como de baixo risco enquanto os HPV's 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 e 73 são de alto risco. Os HPV's 6 e 11 são os tipos mais comuns de baixo risco, associados a verrugas anogenitais. Os tipos 16 e 18 são os mais comuns de alto risco (ou oncogênicos), mais associados a displasia moderada ou acentuada, carcinoma *in situ* e carcinoma invasor e presentes em 70% dos casos de câncer de colo de útero no mundo todo (MUÑOZ, 2003; DE VILLIERS, 2004; SOUTO et al, 2005).

Conforme relatado, o vírus HPV possui oncogenes com potencial de transformação maligna: E6 e E7. O grau de expressão de E6 e E7 está diretamente relacionado ao grau da lesão cervical. Em lesões de baixo grau, o DNA do HPV é encontrado de forma episossomal, ou seja, permanece circular no núcleo da célula; enquanto que em lesões de alto grau, o DNA do vírus se integra ao DNA da célula hospedeira. A integração do DNA viral ao cromossomo hospedeiro afeta a expressão de genes tanto do vírus quanto do hospedeiro. No HPV, a expressão de genes é regulada por ativadores e supressores virais e celulares. Contudo, essa regulação normal é alterada devido à integração do DNA viral ao cromossomo celular, levando à expressão contínua das proteínas E6 e E7 e, conseqüentemente, à proliferação celular. A contínua expressão destas proteínas pode levar ao acúmulo de mutações no DNA celular, o que promove a conversão maligna (VILLA, 2006; ZARDO et al, 2013).

Nesse contexto, para induzir a replicação do DNA de células hospedeiras, é necessário haver reativação do ciclo mitótico celular e para isso, o vírus altera a função das proteínas supressoras de tumor p53, responsável pela checagem do ciclo celular e Rb, principal reguladora do ciclo celular. (KUMAR et al, 2010).

Fatores das células hospedeiras interagem com a LCR do genoma viral, o que dá início à transcrição das proteínas dos genes E6 e E7. Estas proteínas desregulam o ciclo celular por meio de interação e inativação de proteínas de genes supressores de tumor, ciclinas e cinases dependentes de ciclinas. Também alteram o microambiente celular e as vias regulatórias de proliferação celular, facilitando a replicação do vírus. A proteína viral E6 de HPV's de alto risco se liga a proteína celular p53, induzindo sua degradação rápida nos proteassomos. Como a p53 é responsável por inspecionar e controlar a progressão do ciclo celular, reduzindo-o por estimular a apoptose e favorecer o reparo de DNA, estas funções são inativadas (RIVOIRE, 2006; FILHO, 2012).

A proteína viral E7 liga-se à proteína celular do retinoblastoma (Rb). Esta ligação modifica o complexo existente entre a pRb e o fator de transcrição E2F, sendo este último liberado. A liberação do E2F estimula a transcrição de genes cujos produtos são necessários para que as células entrem na fase S do ciclo celular. Assim, ocorre estímulo da síntese de DNA e aumento da proliferação celular (FERENCZI et al, 2016).

Em resumo, o aumento de E6 e E7 inibe a ação de p53 e pRb, aumentando a replicação celular. Consequentemente, são acumulados danos celulares e estes não são reparados. Somando-se isso às mutações que ocorrem por acaso e ao aumento da expressão de telomerase induzida por E6, reduzindo a senescência celular, há o favorecimento da transformação celular maligna. A progressão para o câncer pode levar de 10 a 20 anos, mas há casos em que as lesões evoluem mais rapidamente, em 1 ou 2 anos (VILLA, 2006; FILHO, 2012).

### 2.3 Evolução das Lesões Precursoras de Acordo com os Tipos Virais de HPV

Os HPVs classificados como de baixo risco, como por exemplo os mais comuns desta categoria, os tipos 6 e 11, são a causa dos condilomas acuminados - verrugas visíveis macroscopicamente - na região vulvar, perineal e perianal. Também induzem as alterações nas células escamosas do epitélio da cérvix uterina classificadas na Citopatologia pelo sistema de Bethesda como compatíveis com Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL) (NAYAR; WILBUR, 2015) e, de acordo com uma nomenclatura de classificação histológica, de Richart (1967), Neoplasia Intraepitelial Cervical, grau 1 (NIC 1).

Em lesões de pele benignas associadas a HPV, o DNA viral encontra-se separado do DNA da célula do hospedeiro e não integrado a ele. Se apresenta como plasmídeo extra-cromossômico e interage com o DNA celular de maneira episomal (RIVOIRE et al, 2006). Sendo assim, nas LSIL, não há rupturas ou alterações significativas no ciclo da célula hospedeira (KUMAR, 2010). Estes tipos provocam somente a infecção e levam à morte celular. Não são capazes de induzir a imortalização das células (RIVOIRE et al, 2006).

Uma publicação do INCA, no ano de 2000 apresentava ainda um antigo conceito no que diz respeito à progressão das lesões para câncer cervical. Afirmava-se que as lesões se apresentam em “graus evolutivos”, dando-se a entender a obrigatoriedade da progressão de LSIL (NIC 1) para HSIL e por fim câncer invasivo. A mesma publicação dizia que todas NICs deveriam ser consideradas lesões significativas (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2000).

Baseman e Koutsky, em seu estudo de 2005, relatam haver pouco tempo antes uma teoria amplamente aceita na época de que mulheres que desenvolviam câncer cervical obrigatoriamente passavam por todos os estágios, desde lesão de baixo grau (NIC 1/displasia leve), passando por lesão de alto grau (NIC 2/ displasia moderada) até NIC 3/ displasia acentuada e por fim adquirindo a forma invasiva da doença, o câncer cervical propriamente dito.

Contudo, estudos sobre a história natural das infecções por HPV e a relação do vírus com a carcinogênese levou os pesquisadores a concluir que as lesões de baixo e alto grau são ocasionadas por processos distintos de infecção por HPV (BASEMAN; KOUTSKY, 2005).

Zeferino e Bastos (2014) afirmam que a Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 1 (NIC 1) não é considerada uma lesão precursora do câncer do colo uterino, mas apenas expressão de uma infecção por HPV, visto que esta lesão apresenta alta probabilidade de regressão. Nayar e Wilbur (2015) apresentam apenas duas divisões conceituais: a infecção pelo HPV e o verdadeiro pré-câncer. As infecções transitórias geralmente regridem ao longo de um a dois anos, e as lesões com persistência do HPV estão associadas a um risco aumentado de desenvolver um câncer precursor (pré-câncer) ou invasivo.

Atualmente, parece haver concordância entre autores de que as LSILs (NIC 1) se limitam a lesões benignas. Apesar de haver algum potencial para malignidade, não se espera que as NIC 1, que acometem apenas o terço inferior do epitélio, apresentem progressão para lesões de alto grau e câncer cervical (MARQUES; GONÇALVES, 2014). Em 75% dos casos de em que é detectada uma LSIL (NIC I), o resultado não é confirmado no segundo exame, mesmo quando não foi realizado tratamento (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2000).

As LSILs se comportam como uma infecção viral transitória, provocando no epitélio infectado que foi diferenciado e sofreu maturação, apenas alterações e anormalidades celulares mínimas ou como lesões hiperproliferativas benignas. Isto se dá porque, em geral, as infecções por HPVs de baixo risco são autolimitadas e eliminadas pelo sistema imune do hospedeiro, devido a seu menor impacto como agentes carcinogênicos. (EGAWA; DOORBAR, 2017).

Outras diferenças consistem em que lesões de baixo grau tendem a se localizar mais distantes do canal cervical, enquanto lesões de alto grau tendem a ser mais próxima desta região anatômica. A lesão de baixo grau pode se estabelecer antes da lesão de alto grau, simultaneamente a ela ou na sua ausência (BASEMAN; KOUTSKY, 2005).

Assim, apenas as HSILs são consideradas as verdadeiras precursoras do câncer do colo do útero e ocorrem quando a infecção pelo HPV impede a maturação e diferenciação do epitélio e leva à contínua replicação de células imaturas e acúmulo de anormalidades genéticas que podem por fim levar à clonagem de células cancerígenas (BASEMAN; KOUTSKY, 2005). Portanto, são elas que apresentam maior risco para progressão maligna e evolução para o carcinoma invasor do colo do útero quando em comparação às lesões de baixo grau (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2002).

Atualmente, é bem conhecido que, para se chegar ao câncer cervical invasivo, não é necessário que ocorram todas as etapas de lesões intraepiteliais. Cerca de 60% das mulheres com LSIL / NIC I vão apresentar regressão espontânea, 30% podem apresentar persistência da lesão como tal em uma segunda visita de acompanhamento, e das demais, menos de 10% irão evoluir para NIC III, sendo a progressão para o câncer invasor estimada em cerca de 1%. Sabe-se também que os HPVs oncogênicos são importantes na persistência e na progressão da infecção, especialmente o HPV16, seguido pelo HPV18 (ROSA et al, 2009).

### 3 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que os HPVs de baixo risco oncogênico, como o 6 e o 11, estão presentes nos condilomas acuminados nas regiões genitais e também em Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau (LSIL/NIC 1), oferecendo baixíssima chance de progressão maligna (1%).

Observou-se assim então que o câncer cervical invasivo não necessariamente progride de lesões de baixo grau que evoluem para lesões de alto grau, mas sim diretamente de lesões de alto grau, que são as verdadeiras lesões pré-malignas. As LSILs e HSILs se originam de processos virais diferentes.

A dificuldade de encontrar em bases de dados virtuais artigos acadêmicos completos datados de mais de 20 anos atrás foi uma limitação deste estudo. A atualização dos conceitos apresentados sobre progressão das lesões cervicais de acordo com os tipos virais de HPV é importante para o estudo e ensino da Citopatologia.

## REFERÊNCIAS

- AYRES, A.; SILVA, G. **Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática.** Rev. Saúde Pública, 44 (5): 963-74. 2010.
- BASEMAN, J. G., KOUTSKY, L. A. **The epidemiology of human papillomavirus infections.** Journal of Clinical Virology, 32S, S16–S24. 2005.
- DE VILLIERS, E-M. et al. **Classification of papillomaviruses.** Virology 324, 17-27. New York: Elsevier, 2004.
- DOORBAR, J. et al. **The biology and life-cycle of human papillomaviruses.** Vaccine 30 S, F55– F70. 2012.
- EGAWA, N.; DOORBAR, J. **The low-risk papillomaviruses.** Virus Research, 231:119-127. 2017.
- FERENCZI, A. et al. **Phylogenetic and functional analysis of sequence variation of human papillomavirus type 31 E6 and E7 oncoproteins.** Infection, Genetics and Evolution. Volume 43, 94–100. 2016.
- FILHO, G. B. **Bogliolo Patologia.** 8ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- FILHO, R. C. Neoplasia Intraepitelial do colo uterino. In: GONÇALVES, W. J. **Ginecologia Oncológica.** 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2014. p 53-116.
- GIACCIO, C. M. et al. **Evolução das lesões intraepiteliais de colo uterino de baixo grau em uma coorte de pacientes acompanhadas por 18 meses.** Diagn Tratamento, 2010;15(4):170-3.
- HAEDICKE, J; IFTNER, T. **Human papillomaviruses and cancer.** Radiotherapy and Oncology 108, 397–402. 2013.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Neoplasia intra-epitelial cervical – NIC. **Revista Brasileira de Cancerologia,** 46(4): 355-57; Rio de Janeiro, 2000.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Falando sobre câncer do colo do útero.** Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 3ª Edição. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Manual de elaboração e apresentação de trabalhos acadêmicos** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; Shirley Moreira Burburan (coordenadora). – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Câncer do colo do útero**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-uterio>. 2018.

KUMAR, V. et al. **Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

MARQUES, R. M.; GONÇALVES, W. J. Neoplasia invasora do colo uterino. In: GONÇALVES, W. J. **Ginecologia Oncológica**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2014. p 53-116.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica**/ André Luiz de Souza Barros, Daisy Nunes de Oliveira Lima, Michelle Dantas Azevedo, Micheline de Lucena Oliveira – Brasília: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012.

MUÑOZ, N. et al. **Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer**. N Engl J Med; 348:518-527. 2003.

NAKAGAWA, J.T.T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. **Vírus HPV e câncer de colo de útero**. Rev Bras Enferm, mar-abr; 63(2): 307-11. Brasília, 2010.

NAYAR R.; WILBUR, D. C. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes**. Springer, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **The Global Cancer Observatory**. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/home>. 2018.

RIVOIRE, W. A. et al. **Biologia molecular do câncer cervical**. Rev. Bras. Saúde Matern Infant. Recife, 6 (4): 447-451, out./dez., 2006.

ROSA, M. I et al. **Papilomavírus humano e neoplasia cervical**. Cad. Saúde Publica, Rio de Janeiro, 25(5):953-964, mai, 2009.

SANO, D.; ORIDATE, N. **The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma**. Int J Clin Oncol, 2016.

SOLOMON D et al. **The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology**. JAMA. 287(16):2114-9; 2002.

SOUTO, R. et al. **O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias**. Revista Brasileira de Cancerologia, 51(2): 155-160. 2005.

VILLA, L. L. **Biology of genital human papillomaviruses**. International Journal of Gynecology and Obstetrics 94, Supplement 1, S3 - S7. 2006.

WANG, X.; HUANG, X.; ZHANG, Y. **Involvement of human papillomaviruses in cervical cancer**. Frontiers in Microbiology, Volume 9, Article 2896. November, 2018.

ZARDO, G. et al. **Vacina como agente de imunização contra o HPV**. Ciência & Saúde Coletiva, Set 2014, Volume 19 N° 9 Páginas 3799 – 3808. 2014.

ZEFERINO, L. C.; BASTOS, J. F. Estratégias em rastreamento populacional. In: GONÇALVES, W. J. **Ginecologia Oncológica**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2014. p 43-51.