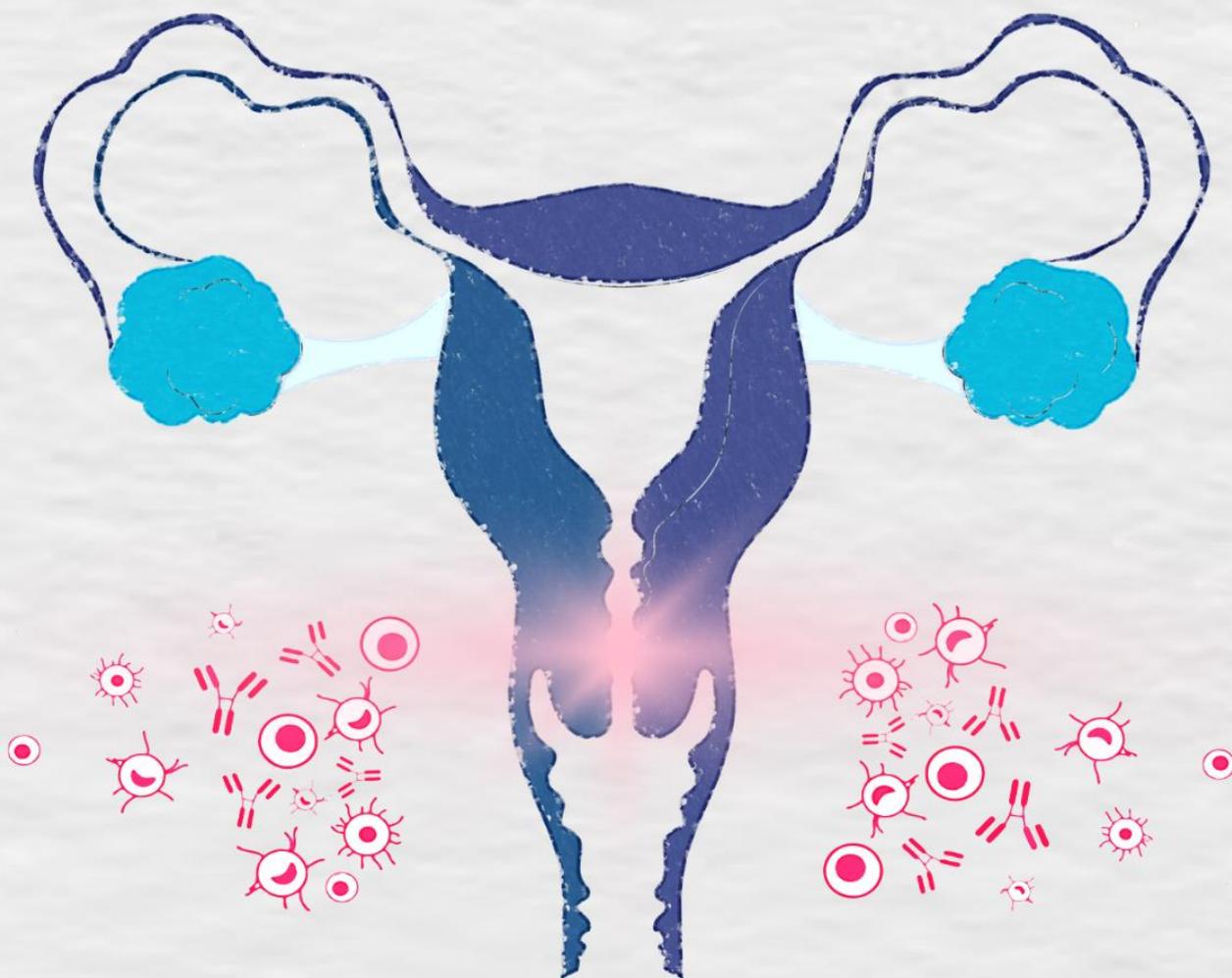


**GUIA
ILUSTRADO**



**DO PERFIL IMUNOLÓGICO Th1, Th2 E Th17
NA INFECÇÃO DO COLO DO ÚTERO
PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)**



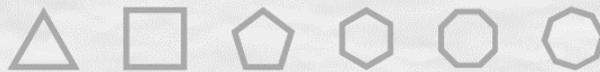
**FERNANDO AUGUSTO MIRANDA DA COSTA
TINARA LEILA DE SOUZA AARÃO
LAURA FERNANDA DE ALMEIDA SOUSA**

**Paula Félix da Silva Souza
Lana Beatriz dos Reis Ferreira
(Colaboradoras)**

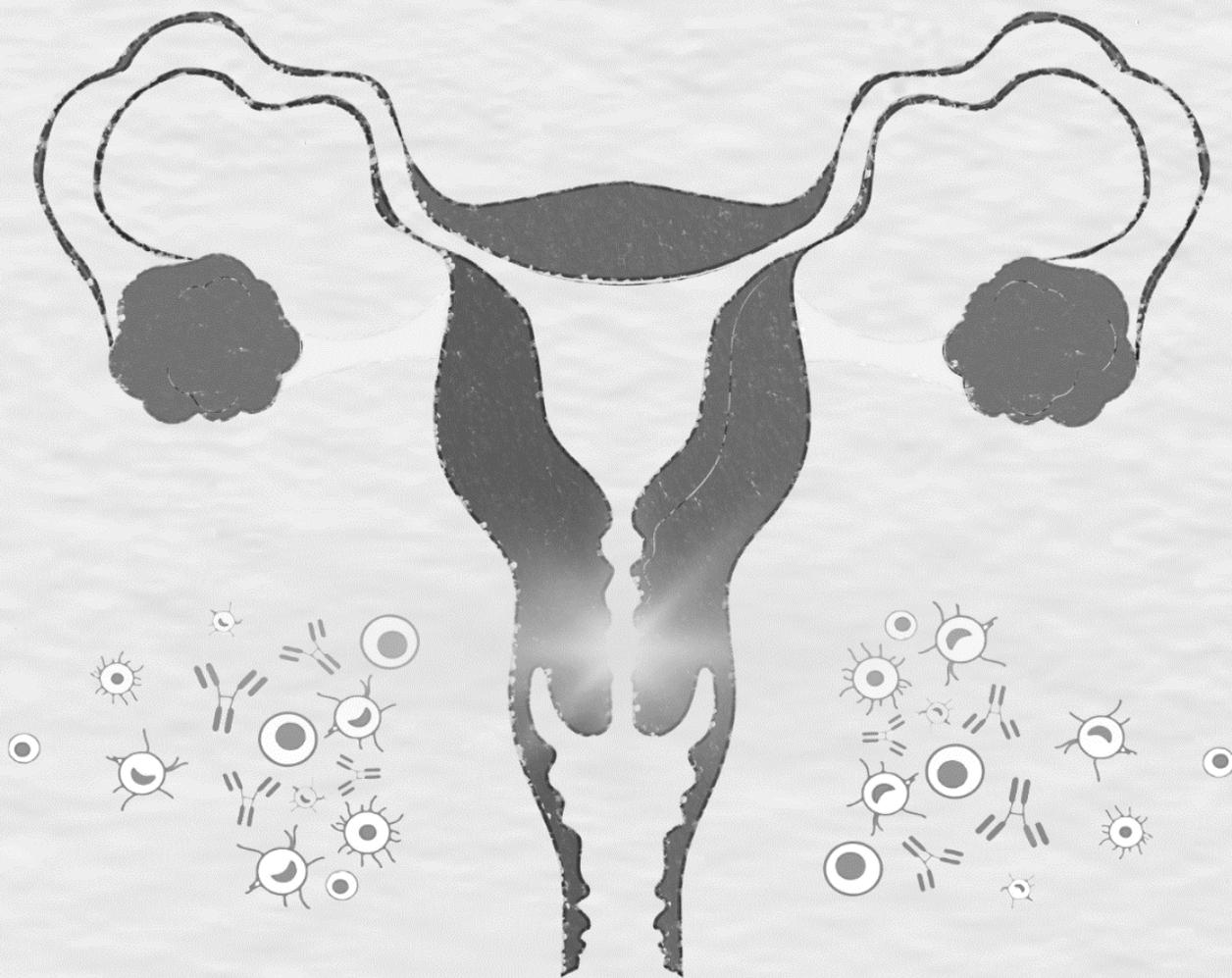
ABDORAL
EDITORA

2024

**GUIA
ILUSTRADO**



**DO PERFIL IMUNOLÓGICO Th1, Th2 E Th17
NA INFECÇÃO DO COLO DO ÚTERO
PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)**



**FERNANDO AUGUSTO MIRANDA DA COSTA
TINARA LEILA DE SOUZA AARÃO
LAURA FERNANDA DE ALMEIDA SOUSA**

**Paula Félix da Silva Souza
Lana Beatriz dos Reis Ferreira
(Colaboradoras)**

ABDORAL
EDITORA

2024

Laura Fernanda de Almeida Sousa
Prof. Dr. Fernando Augusto Miranda da Costa
Profa. Dr. Tinara Leila de Souza Aarão
[Autores]

Paula Félix da Silva Souza
Lana Beatriz dos Reis Ferreira
[Colaboradoras]

**GUIA ILUSTRADO DO PERFIL IMUNOLÓGICO TH1, TH2 E TH17 NA INFECÇÃO
DO COLO DO ÚTERO PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)**



Belém-PA
2024

CORPO EDITORIAL

Editor-Chefe

Prof. Patrick Roberto Gomes Abdoral

Editor-Técnico

Pedro Henrique dos Santos Fernandes

Editor-Executivo

Prof. Dr. Antônio Rafael Quadros Gome

Bibliotecária

Janaina Ramos

Assistente editorial

Paloma Cristina Gomes Abdoral

Representante do conselho editorial de

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Ademir Ferreira da Silva Júnior

Edição de arte

Prof. Patrick Roberto Gomes Abdoral

Conselho Editorial Ciências Biológicas e da Saúde

Dr. Ademir Ferreira da Silva Júnior

Licenciatura em Ciências Biológicas (2007), Mestrado. Doutorado em Neurociências e Biologia Celular pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Pós-Doutorado pela Universidade do Estado do Pará em Parceria com Instituto Evandro Chagas (IEC) e University of Dubai. Professor e Pesquisador do Núcleo de Medicina Tropical. Coordenador do Programa de Educação Permanente em saúde (PEPS), Professor da Faculdade de Medicina da UFPA. Pará, Brasil.

Dr. Ronaldo Correia da Silva

Ronaldo Correia é graduado em Fisioterapia pela Universidade da Amazônia (UNAMA), Mestre em Genética e Biologia Molecular e Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Participou de estudos no Instituto Evandro Chagas e no Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos (UFPA), sendo monitor da disciplina de Modelagem de proteínas, do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (UFPA-2015). Possui experiência e linhas de pesquisa em anatomia e fisiologia humana, planejamento de fármacos, modelagem de moléculas e sistemas biológicos por simulação computacional e prototipagem rápida (impressão 3D). Foi professor adjunto I da Universidade da Amazônia (UNAMA), Centro Universitário Brasil Amazônia, Escola Superior Madre Celeste (ESMAC) e Faculdade Cosmopolita, coordenando projetos de iniciação científica e compondo o Núcleo Docente Estruturante – NDE do curso de fisioterapia. Atualmente é coordenador do Laboratório e Museu de Anatomia Humana do ICB Prof. Dr. Manuel da Silva Braga, professor permanente de Anatomia Humana do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, coordenador de projetos de pesquisa (SARS-COV-2) e extensão (prototipagem rápida) em modelagem de sistemas biológicos e pós graduando em Acupuntura Integrativa pela Faculdade Inspirar.

Dr. Heliton Patrick Brigido

Doutor em Inovação Farmacêutica pela Universidade Federal do Pará (PPGIF-UFPA, 2017), na área de Fármacos e Medicamentos, linha de pesquisa: Planejamento, Pesquisa, Síntese e Avaliação de Produtos Naturais e Moléculas Bioativas. Graduado em Farmácia pelo Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA, 2014). Especialista em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica (CESUPA, 2016). Mestre em Ciências Farmacêuticas (PPGCF-UFPA, 2016). Foi professor na Universidade do Estado do Pará (UEPA) dos cursos de Medicina (Tutoria e Morfofuncional) e Biomedicina; e professor na Faculdade Cosmopolita, na área de Fisiologia, Farmacologia e Farmácia Clínica. Atualmente é docente do Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), na área de Farmacologia, dos cursos de Medicina e Biomedicina.

Dr^a. Charliana Aragão Damasceno

Graduada em Farmácia/Bioquímica pelo Centro Universitário do Pará (2003), Mestrado (2005) e Doutorado (2012) em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará – UFPA. Especialização em Saúde Pública pela Universidade do Estado do Pará – UEPA (2007). Especialização em Farmácia homeopática e Cuidado Farmacêutico em Homeopatia – Instituto Racine (2022 – atual). Farmacêutica-bioquímica da Secretaria de Saúde Pública do Estado do Pará – SESPA, desenvolvendo atividades em Vigilância em Saúde da transmissão vertical da Sífilis. Docente na Faculdade Cosmopolita.

Dr^a. Ilka Lorena de Oliveira Farias

Docente do Eixo Prática de Integração Ensino, Serviço e Comunidade da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará Campus Altamira. Mestre em Gestão e Saúde na Amazônia pela Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA). Possui graduação em Enfermagem pela Universidade do Estado do Pará e tem atuado na Assessoria Técnica de Programas de Saúde da Atenção Primária e Vigilância em Saúde. Especialista em Gestão da Atenção Primária em Saúde pela Universidade do Estado do Pará e em Processos Educacionais em Saúde com ênfase em Aprendizagem Significativa e Avaliação de Competências pelo Instituto de Ensino e Pesquisa Hospital Sírio Libanês (SP). Tem experiência com Metodologias Ativas de Ensino Aprendizagem sendo Facilitadora dos Cursos Especialização em Gestão da Clínica e Vigilância em Saúde pelo Instituto de Ensino e Pesquisa Hospital Sírio Libanês e Docente Colaborador da Escola

Técnica do SUS do Pará “Dr. Manuel Ayres”. Participa de Grupo de Pesquisa intitulado “Gestão em Saúde na Amazônia” se propõe a publicizar e disseminar informações nacionais e internacionais sobre Gestão em Saúde na Amazônia, a partir da produção de artigos e produtos dos pesquisadores que fazem parte do Mestrado Profissional, bem como, Residência Médica e Multiprofissional de Hospitais de Ensino e Universidades.

Dr^a. Hilma Solange Lopes Souza

Possui Graduação em enfermagem e obstetrícia com habilitação em Saúde Pública pela Universidade Federal do Para-UFPA (1985) Mestrado em Doenças Tropicais no Núcleo de Doenças Tropicais-NMT da UFPA (2013). Licenciatura em Enfermagem -UFPA, Especialização em Administração da Assistência de Enfermagem nos Serviços de Saúde e MBA em Auditoria de Serviços de Saúde. Atualmente é docente da Classe C Nível 3 Adjunto na Faculdade de Enfermagem/UFPA) . Integrante da Comissão para Integração Ensino-Serviço das Faculdades do Instituto de Ciências da Saúde Port. N0 428/ 2015-ICS-UFPA.; Coordenadora Acadêmica da Unidade Básica de Saúde do Guamá/PA como parte do convenio de cooperação técnica entre a Secretaria Municipal de Saúde e UFPA; Membro do NDE da residência em enfermagem em Clinicas Integradas -UFPA Tutora das Residência multiprofissional em clinica Integrada e de Saúde da Mulher e da Criança no HSAMZ-UFPA , Coordenadora de projeto de extensão – PROEX – UFPA . Tem interesse nas seguintes áreas: Saúde coletiva, Gestão de serviços de saúde, doenças Transmissíveis como Hanseníase e Tuberculose.

Dr^a. Tinara Leila de Souza Aarão

Biomédica formada pela Universidade Federal do Pará (2003), possui mestrado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará (2005) e doutorado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará (2012). Realizou pós-doutorado no Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Especialista em Educação na Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Atualmente, é pesquisadora colaboradora do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA do Laboratório de Imunopatologia. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA) campus Altamira. Associada da ABBM (Associação Brasileira de Biomedicina). Membro do Conselho Regional de Biomedicina da 4^o Região (CRBM-4). Membro Imortal da Academia Paraense de Biomedicina, ocupando a cadeira de número 6. Tem experiência na área de Ciências Biológicas, com ênfase em Doenças Infecciosas e Parasitárias, atuando principalmente nos seguintes temas: Parasitologia, Imunologia, Microbiologia, Imunohistoquímica, Imunopatologia e Docência em ensino superior com ênfase em metodologias ativas de ensino.

Dr^a. Márcia Cristina Freitas da Silva

Possui graduação em Biomedicina pela UFPA, mestrado em Morfologia pela UFRJ e doutorado em Neurociência e Biologia Celular pela UFPA. Professora da Universidade Federal do Pará atuando no ensino através de metodologias ativas na Faculdade de Medicina. Colabora no desenvolvimento de estudos sobre a vulnerabilidade de populações ao mercúrio e bioquímica oxidativa associada a doenças tropicais com ações voltadas para prevenção e prestação de serviços na área de assistência à saúde para comunidades ribeirinhas. Tem colaboração com o Programa de Educação permanente em Saúde. E, é Membro da Academia Paraense de Biomedicina.

Dr^a. Mônica Barbosa de Sousa Freitas

Bacharelado em Fisioterapia pela FAESF-Floriano-PI, especialização em reabilitação com ênfase em neuropediatria pela FACET-Teresina-PI, especialização em Educação global-UNIFUTURO-PB, MBA em Gestão Hospitalar pela Faculdade Metropolitana SP, mestrado em Gestão em Saúde pela Florida Christian University-FCU-EUA, Doutoranda em Gestão em Saúde pela Florida Christian University-FCU-EUA.

Me. Débora Damasceno Carvalho Fernandes

Bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal do Pará (UFPA), Instituto de Ciências Biológicas (ICB), habilitada em Patologia Clínica – Análises Clínicas. Mestre em Virologia pelo Programa de Pós-graduação em Virologia (PPGV) do Instituto Evandro Chagas (IEC), PA. Possui experiência em técnicas de sorologia, biologia molecular, histopatologia e imuno-histoquímica para a pesquisa, detecção e estudo de arbovírus. Atualmente é docente de ensino superior na Faculdade Cosmopolita, ministrando disciplinas de imunologia, parasitologia, microbiologia e virologia para cursos da área da saúde como biomedicina, farmácia, enfermagem e fisioterapia.

Me. Gabriel Mesquita da Conceição Bahia

Graduado em Biomedicina pela Universidade do Estado do Pará (2018), mestre em Neurociências e Biologia Celular pelo Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular da Universidade Federal do Pará (2021), Doutorando no Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular da Universidade Federal do Pará. Tem experiência na área de Divulgação Científica, atuando principalmente nos seguintes temas: neurodegeneração, citoproteção, doença de parkinson, óleo-resina de copaíba e epidemiologia. Experiência nas áreas de pesquisa de: neuroproteção, neuroplasticidade e doenças neurodegenerativas.

Me. Paula Sousa da Silva Rocha

Enfermeira graduada pela Universidade do Estado do Pará (2009), especialista em Pediatria e Neonatologia pela Escola Superior da Amazônia (2010) e em Cuidado Pré-Natal pela Universidade Federal de São Paulo (2015); mestra em Saúde Coletiva na área de concentração: Socioantropologia, Política, Planejamento e Gestão em Saúde na Amazônia (UFPA), Doutoranda em Biologia Parasitária na Amazônia pela Universidade do Pará e Instituto Evandro Chagas; tutora do método Canguru pelo Ministério da Saúde. Docente do curso de graduação em enfermagem (Universidade do Estado do Pará – UEPA e Centro Universitário do Pará – CESUPA), Coordenadora do programa de residência Multiprofissional em Atenção Básica e Saúde da Família (CESUPA); Bolsista do programa PET SAÚDE/CESUPA/SESMA/MS.

Prof^a Brenda Beatriz Silva Monteiro

Fisioterapeuta formada pela Universidade do Estado do Pará. Pós graduação em Terapia Intensiva pelo CESUPA. Pós graduanda em Fisioterapia Pélvica Uroginecológica Funcional pela Inspirar. Especialização pela modalidade Residência Multiprofissional em Hematologia e Hemoterapia pela Uepa. Residente em Atenção Básica/Estratégia Saúde da Família pelo CESUPA. Mestranda em Ensino em Saúde na Amazônia – Linha de pesquisa: Fundamentos e Metodologias de Ensino em Saúde, pela UEPA.

Prof. Maikon César Cardoso Pinto

Licenciado e Bacharel em Educação Física. Especialista em Fisiologia do Exercício pela faculdade Metropolitana do Estado de São Paulo. Especialista em Anatomia e Fisiologia humana pelo Centro Universitário Celso Lisboa – Rio de Janeiro. Devidamente registrado no Conselho Federal e Regional de Educação Física. Professor pesquisador do Movimento Humano, Docente e coordenador do departamento de estágios da Universidade Paulista-UNIP no curso de Bacharelado em Educação Física e Bacharelado em Fisioterapia. Com ampla experiência nas disciplinas de Projeto Técnico Científico (Pré-Projeto de TCC), Trabalhos de Conclusão de Curso, Anatomia e Fisiologia humana, Biomecânica do movimento humano, Neurociências do Movimento Humano, Treinamento Físico com foco na saúde, qualidade de vida, performance e prevenção de lesão, baseado em evidências científicas.

Prof. Marcos Vinícius da Conceição Furtado

Fisioterapeuta, professor universitário e orientador da Liga Acadêmica de Fisioterapia em Terapia Intensiva do Estado do Pará - LAFITI-PA. Coursou residência multiprofissional em urgência e emergência no trauma pela universidade estadual do Pará vinculado ao hospital metropolitano, nos anos 2022 a 2024.

GUIA ILUSTRADO DO PERFIL IMUNOLÓGICO TH1, TH2 E TH17 NA INFECÇÃO DO COLO DO ÚTERO PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G943

Guia ilustrado do perfil imunológico th1, th2 e th17 na infecção do colo do útero pelo PapilomaVirus Humano (HPV) / Organização de Patrick Roberto Gomes Abdoral. – Belém: Abdoral, 2024.

Autores: Laura Fernanda de Almeida Sousa, Fernando Augusto Miranda da Costa, Tinara Leila de Souza Aarão.

Colaboradoras: Paula Félix da Silva Souza, Lana Beatriz dos Reis Ferreira.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-983088-1-0

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.11214900>

1. Imunologia humana. 2. Infecção do colo do útero. 3. Papilomavirus humano. I. Abdoral, Patrick Roberto Gomes (Organizador). II. Título.

CDD 616.079

Índice para catálogo sistemático

I. Imunologia humana

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166



CC BY-NC 4.0

Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International

BY: Credit must be given to you, the creator.

NC: Only noncommercial use of your work is permitted.

Noncommercial means not primarily intended for or directed towards commercial advantage or monetary compensation.

ND: No derivatives or adaptations of your work are permitted.

Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons.

Os dados e o conteúdo dos artigos, em sua estrutura, precisão e confiabilidade, são de total responsabilidade dos escritores, e não refletem necessariamente a visão oficial da Abdoral Editora. É permitido baixar a obra e compartilhá-la, desde que sejam concedidos créditos aos escritores, mas sem a possibilidade de modificá-la de qualquer maneira ou usá-la para propósitos comerciais.



FERNANDO AUGUSTO MIRANDA DA COSTA

Biomédico, Doutor em ciências da Saúde com ênfase em Microbiologia e Imunologia pela Universidade de São Paulo (USP). Professor Adjunto do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará ministrando a disciplina de Bacteriologia. É avaliador - BASIS do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira - INEP. Atualmente é diretor da Faculdade de Biomedicina da Universidade Federal do Pará e tem como linha de pesquisa, estudos envolvendo Epidemiologia de Infecções Sexualmente Transmissíveis de origem bacteriana e análise de Plantas Medicinais com propriedades antimicrobianas aplicadas a bactérias resistentes. **Link do Lattes:** lattes.cnpq.br/9877268458046088



TINARA LEILA DE SOUZA AARÃO

Biomédica, Doutora em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários com ênfase em Imunopatologia pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, campus Altamira. Membro permanente do Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia, UEPA/IEC, pesquisadora colaboradora do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA e do Laboratório de Imunopatologia. Sua experiência abrange Doenças Infecciosas e Parasitárias, com especial interesse em estudos de interação patógeno/hospedeiro, focados em doenças infecciosas emergentes e reemergentes na Amazônia. É membro da Academia Paraense Biomedicina (APBM). **Link do Lattes:** lattes.cnpq.br/2279476304238678



LAURA FERNANDA DE ALMEIDA SOUSA

Biomédica formada pelo Centro Universitário FIBRA, acupunturista especialista na área de saúde da mulher, especialista em Hematologia Clínica com ênfase em citologia hematológica. **Link do lates:** lattes.cnpq.br/6720200613653771

APRESENTAÇÃO

É Este guia prático foi elaborado a partir de uma pesquisa bibliográfica na obtenção de trabalho de conclusão de curso, pela Faculdade Integrada Brasil Amazônia (FIBRA) elaborada com figuras obtidas no programa BioRender, fundado no Canadá, que é uma plataforma didática indicada para o manuseio de figuras científicas, através de recursos visuais, capazes de melhorar vias de conhecimento e transmitir o mesmo em formato mais prático.

O tema abordado implica a atuação do sistema imunológico diante a presença do HPV especificamente com estudos sobre os subgrupos celulares de células TCD4+ auxiliares com perfil imune Th1, Th2 e Th17, em resposta a infecção causada pelo vírus, no colo do útero.

Este guia ilustrado apresenta as células imunológicas atuantes no processo da infecção viral, e sua ação contra os antígenos virais, neste caso o HPV. E então introduz-se a forma mais específica do guia, explicando a ideia da ativação celular para o combate ao patógeno, e logo em seguida, a citação de outros autores em cada situação de estudo.

Estas construções visuais foram feitas de acordo com os resultados de estudos de cada autor e posteriormente, detalhando todo o processo na construção da imagem, com o objetivo de repassar ao leitor um melhor entendimento além de agregar conhecimento sobre o tema proposto.

Prefácio	10
1. Componentes celulares e proteicos da resposta Inata e Adaptativa	11
2. Papilomavirus Humano (HPV)	17
3. Ativação de células TCD4+ por uma célula dendrítica (APC)	18
4. Perfil Th1, Th2 e Th17, em resposta ao (HPV)	9
5. Células Th17, em resposta ao HPV no microambiente cervical	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31

PREFÁCIO

O Papilomavírus Humano (HPV) é caracterizado por ser um vírus de DNA fita dupla que compreende aproximadamente 8000 pares de bases (pb), pertencente à família papillomaviridae gênero Papillomavirus, espécie Human papillomavirus, caracterizado como uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST). Tem capacidade de invadir células intraepiteliais e replicar seu material genético, e se persistente pode evoluir para câncer cervical.

As lesões causadas pelo vírus passam por estágios, denominadas como neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs), classificadas em NIC I, quando há uma lesão leve, NIC II, quando é moderada e quando se torna uma lesão grave é designada NIC III.

O sistema imunológico do indivíduo atua com o intuito de proteger o corpo contra esses agentes patogênicos. Possui células e estruturas com funções específicas capazes de identificar e eliminar um organismo vivo destruindo e assim induzindo uma resposta imune. O Sistema imune atua através de 2 etapas, a imunidade inata ou natural, considerada inespecífica, onde não possui uma memória imunológica, com a presença de barreiras físicas, químicas e celulares, sendo barreiras químicas aquelas consideradas fluidos ácidos, proteínas antimicrobianas, alojadas perto das barreiras físicas ou mecânicas. As barreiras celulares são células fagocíticas como neutrófilos, monócito, macrófagos, células NK (natural Killer), células dendríticas (DCs) que atuam como células apresentadoras de antígenos.

Por outro lado, tem-se a presença de células da imunidade adaptativa ou adquirida, onde a mesma possui uma resposta específica ao antígeno, sendo viral ou bacteriano, capaz de obter memória imunológica que pode ser classificada em imunidade humoral e imunidade celular. A imunidade humoral é mediada por linfócitos B, secretoras de anticorpos como IgA, IgG, IgD, IgM e IgE.

Enquanto a imunidade celular, é caracterizada por mediar linfócitos T, no qual apresentam-se diferenciados em linfócitos TCD4+ e TCD8+, onde as células TCD4+ são classificadas em células T auxiliares, subdividindo-se principalmente em Th1, Th2, Th17, e Treg, enquanto que TCD8+ são consideradas citotóxicas.

Os perfis Th1 e Th2 são subpopulações características de células TCD4+ que atuam durante a infecção pelo HPV. As células Th1 secretam citocinas como, IL-2, IL12, IL-15, IL-18 Fator de Necrose Tumoral (TNF-alfa) e IFN- γ . Enquanto que o perfil Th2 tem capacidade de induzir a resposta imune humoral, estimulando desenvolvimento de células B e posteriormente produção de anticorpos, além de ativarem eosinófilos pois está envolvida em processos alérgicos e proteção contra agentes parasitários, a exemplo de helmintos. Também são responsáveis por secretar citocinas como IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. As células Th17 estão presentes em mucosas como intestino, pulmões e pele principalmente e também evidenciadas em respostas autoimunes presentes em doenças como psoríase, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, vitiligo e lupus sendo crucial na proteção de agentes patogênicos como bactérias e fungos. Estas quando presentes secretam citocinas como IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, IL-26.

O guia apresentado foi feito por figuras ilustrativas criadas por intermédio do programa Biorender, com o intuito de apresentar os componentes atuantes do sistema imunológico mediante ao antígeno viral, mas especificamente as células da imunidade adaptativa TCD4+, como os subgrupos celulares Th1, Th2 e Th17, e a expressão de suas citocinas mediante as neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs), ocasionada pelo Papilomavirus Humano (HPV).

1. Componentes celulares e proteicos da resposta Inata e Adaptativa

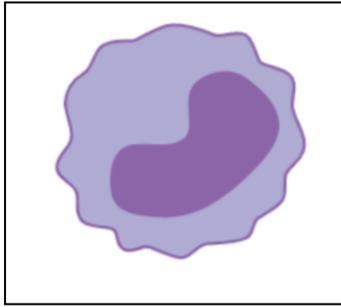


Figura 1

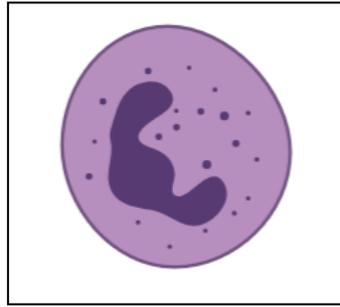


Figura 2

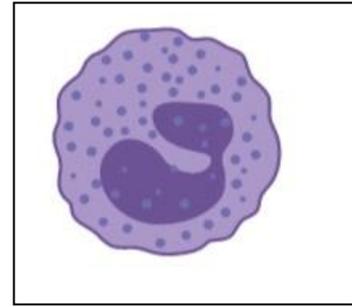


Figura 3

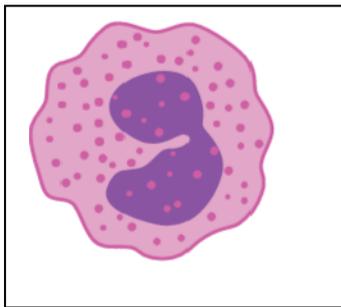


Figura 4

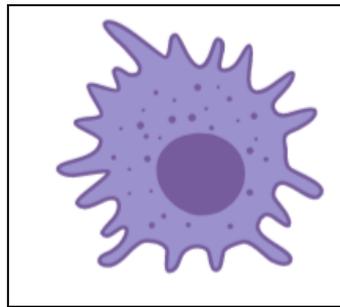


Figura 5

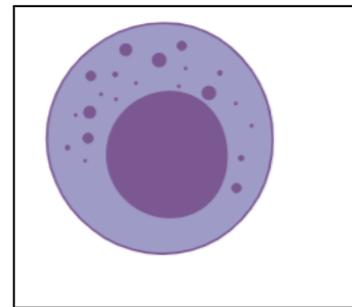


Figura 6

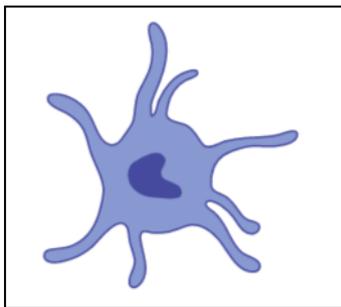


Figura 7

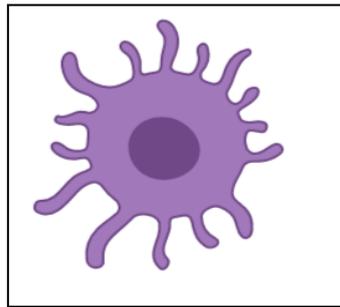


Figura 8

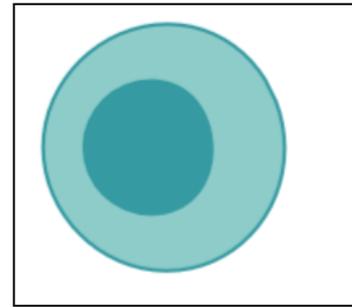


Figura 9

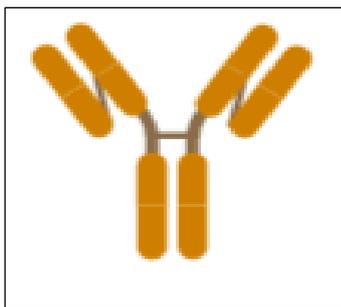


Figura 10

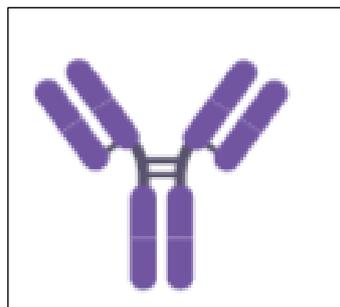


Figura 11

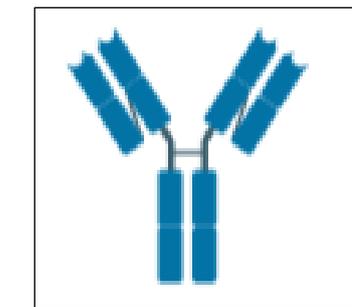


Figura 12

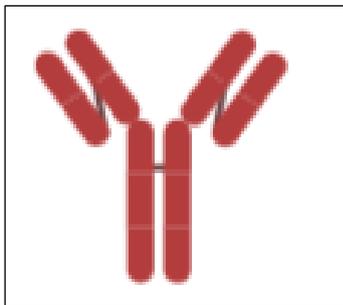


Figura 13

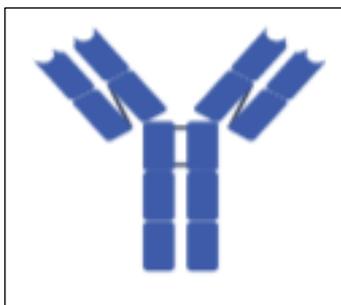


Figura 14

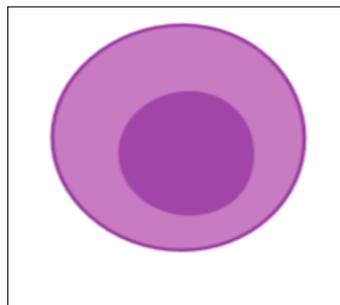


Figura 15

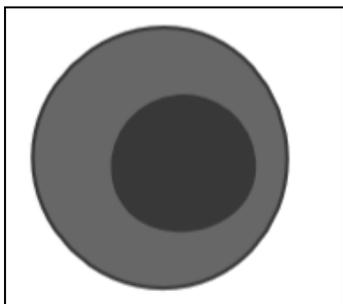


Figura 16

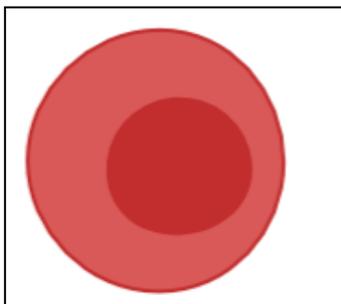


Figura 17

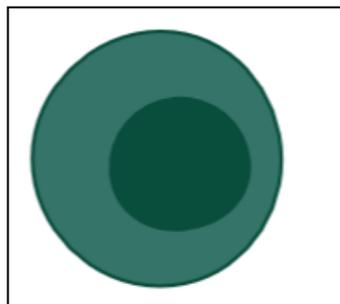


Figura 18

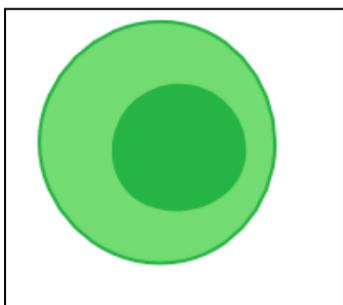


Figura 19

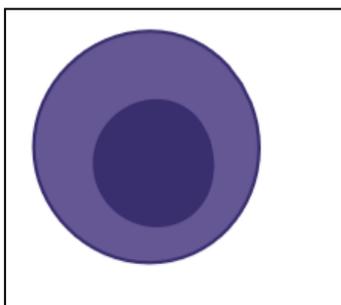


Figura 20

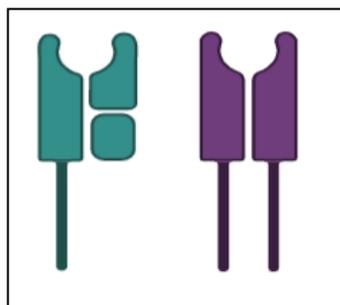


Figura 21

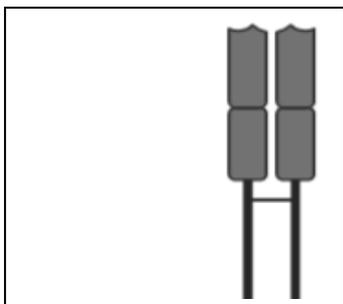


Figura 22

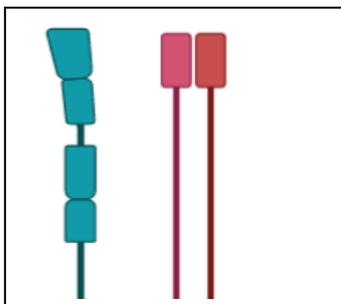


Figura 23

Figura 1- Monócito

Os monócitos são um grupo de células do sistema imunológico presente na imunidade inata que tem a função de defender o organismo de corpos estranhos, como vírus e bactérias. São produzidos na medula óssea e ficam poucas horas na circulação, e seguem para outros tecidos, onde sofrem processo de diferenciação, recebendo o nome de macrófago (inflamação).

Figura 2 - Neutrófilo

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no sangue periférico, tem um importante papel nas fases precoces das reações inflamatórias e sensíveis a agentes quimiotáticos.

Figura 3 - Basófilo

São granulócitos derivados de progenitores na medula óssea, onde amadurecem, constituindo menos de 1% dos leucócitos do sangue periférico.

Figura 4 - Eosinófilo

São células importantes no combate a infecções, sendo sua ação antiparasitária (helmintos) uma das mais potentes e eficazes do organismo. São também importantes nas reações alérgicas e asma.

Figura 5 - Macrófago

Os macrófagos são considerados essenciais para o funcionamento da resposta imune, produzem e liberam substâncias que induzem a produção de células envolvidas em processos inflamatórios, sua principal função é realizar fagocitose, pois faz esse papel em células danificadas e envelhecidas, restos celulares, agentes estranhos e partículas inertes.

Figura 6 - Célula NK (Natural Killer)

São uma importante linha de defesa inespecífica, reconhecendo e lisando células infectadas por vírus, bactérias e protozoários, bem como células tumorais, além de ter o papel de recrutamento de neutrófilos e macrófagos, ativando as Células Dendríticas e linfócitos T e B.

Figura 7 - Célula de Langerhans

São um tipo de células dendríticas, realizando a função de células apresentadoras de antígenos encontradas em tecidos linfóides e não linfóides. Nesses últimos, são especializados na defesa e processamento de antígenos estranhos. Assim, apresentam função imunológica vital que envolve apresentação do antígeno e estimulação da resposta imunitária mediada por linfócitos T.

Figura 8 - Célula Dendrítica

Células especializadas na captura e apresentação de antígenos para os linfócitos por isso podem ser denominadas como Células Apresentadoras de Antígenos (APCs), e consideradas uma ponte entre a imunidade inata e a adaptativa, por serem atraídas e ativadas por elementos da resposta inata e viabilizarem a sensibilização de Linfócito T(LTs) da resposta imune adaptativa. Residem em tecidos periféricos, como pele, fígado e intestino, onde capturam antígenos e se tornam ativadas, migrando para os linfonodos regionais, nos quais processam e apresentam antígenos protéicos ou lipídicos aos LTs.

Figura 9 - Célula B ou Linfócito B

Os linfócitos B são células que fazem parte de 5 a 15% dos linfócitos circulantes, se originam na medula óssea e se desenvolvem nos órgãos linfóides Linfócitos B têm como função própria a produção de anticorpos (imunoglobulinas).

Figura 10 - Anticorpo IgA

Estão presentes nas superfícies da mucosa, tal como no intestino e trato respiratório, urogenital, saliva, suor e leite materno

Figura 11 - Anticorpo IgG

Pode ser considerada o principal anticorpo, pois tem alta capacidade de cruzar a barreira placentária e conceder imunidade ao feto.

Figura 12 - Anticorpo IgD

Presente em baixa quantidade no soro e modulações da resposta imune.

Figura 13 - Anticorpo IgM

Reconhece e destrói os patógenos, logo no início da proteção imune.

Figura 14 - Anticorpo IgE

Presentes em reações de hipersensibilidade e infecções parasitárias.

Figura 15 - Linfócito T CD4

Linfócitos T auxiliares exercem papel central no controle e desenvolvimento da resposta imune. Estas células podem ser ativadas pelo reconhecimento antígenos apresentados por células apresentadoras de antígenos.

Figura 16 - Célula Th1

São subgrupos celulares advindos de células TCD4: tem como função crucial na resposta a patógenos intracelulares na capacidade citotóxica das células TCD8+, além de proporcionar o crescimento das funções celulares e no controle do tumor.

Figura 17 - Célula Th2

São subgrupos celulares advindos de células TCD4: e indução a resposta imune humoral, estimulando desenvolvimento de células B e posteriormente produção de anticorpos, além de ativarem eosinófilos pois está envolvida em processos alérgicos e proteção contra agentes parasitários.

Figura 18 - Célula Th17

São subgrupos celulares advindos de células TCD4: presentes em mucosas como intestino, pulmões e pele principalmente e também evidenciadas em respostas autoimunes.

Figura 19 - Células Treg

São subgrupos celulares advindos de células TCD4 denominadas T regulatórias.

Figura 20 - Linfócito T CD8

Os linfócitos T citotóxicos são importantes no combate à infecção viral, uma vez que têm a capacidade de reconhecer e destruir células infectadas por vírus respectivamente.

Figura 21 - Moléculas de MHC Classe I e II

São consideradas proteínas de superfície localizadas em APCs que apresentam antígenos virais as células T.

Figura 22 – TCR (Receptor de células) T

Chamados de proteínas de superfície de células T.

Figura 23 - Receptores CD4 e CD8

São denominados receptores de células T CD4 e T CD8.

2. Papilomavirus Humano (HPV)

O Papilomavírus Humano (HPV) é caracterizado por ser um vírus de DNA fita dupla que compreende aproximadamente 8000 pares de bases (pb), pertencente à família *papillomaviridae* gênero *Papillomavirus*, espécie *Human papillomavirus*, considerada uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) (VELOSO, 2013). É classificado, em subtipos de alto, médio e baixo risco, para o câncer, sendo os de alto risco, os HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 59, com possibilidade maior de desenvolver uma lesão cervical, além dos riscos considerados menores como tipo 6, 11, 40, 44, 57, 61, 70, 72, 81, 83 e 89 (CARVALHO, 2016; BYUN et al., 2018; MIN et al., 2018; WANG, 2018) (Figura 24).

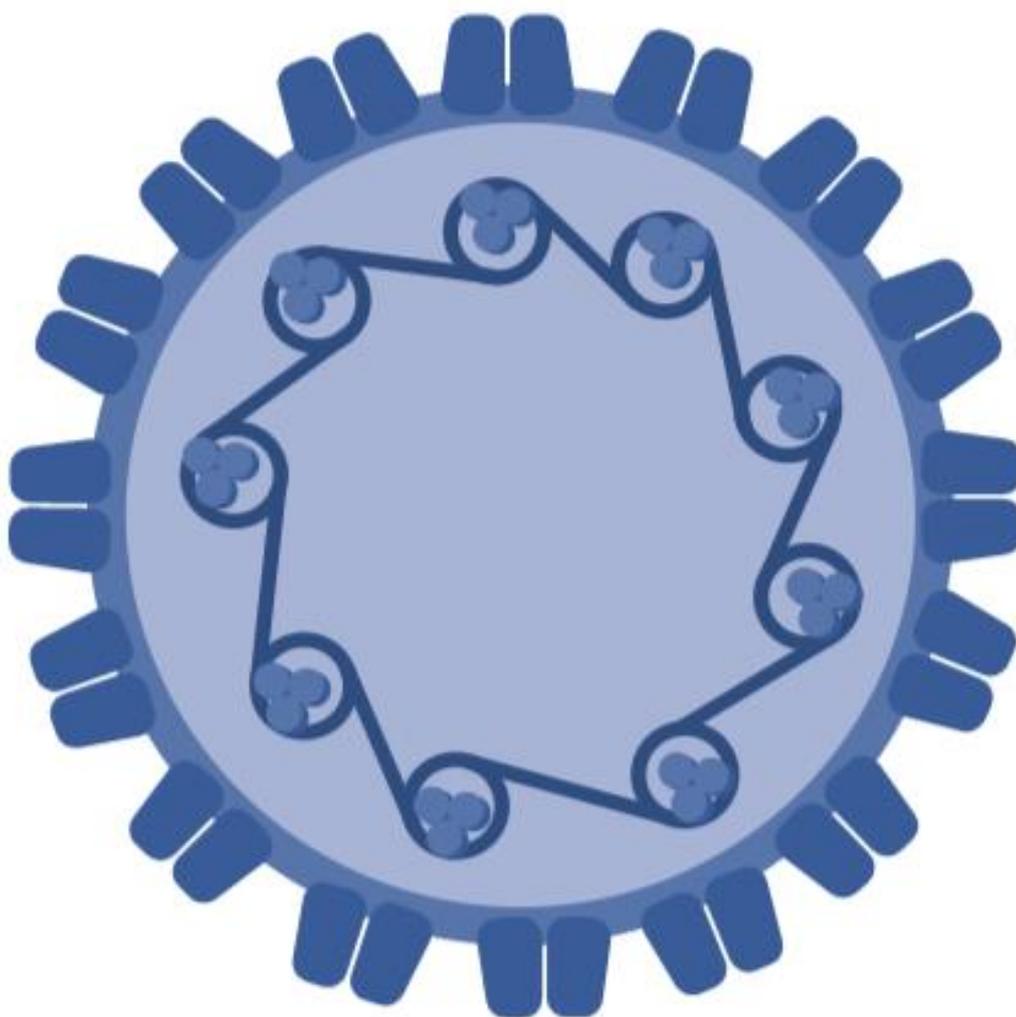


Figura 24 - Papilomavirus Humano (HPV).

3. Ativação de células TCD4+ por uma célula dendrítica (APC)

Quando os antígenos virais são apresentados, através das células dendríticas (APCs), por meio das moléculas de MHCII, ocorre uma indução de sinais co-estimulatórios para a apresentação a receptores das células T, neste caso das células TCD4+, este processo ocorre primeiramente pela ligação de MHCII com TCR e posteriormente o receptor co-estimulatório denominado CD28, presente nas células T, ligando-se a moléculas co-estimuladoras CD80 (B7-1) e CD86 (B7-2) advindos da APC, onde a diferenciação de células T acontece depois da ação de citocinas, apresentando um papel importante na divisão dessas células, sendo determinado de acordo com sua condição ambiental (LEE *et al.*,2016;XU *et al.*, 2016) (Figura 25).

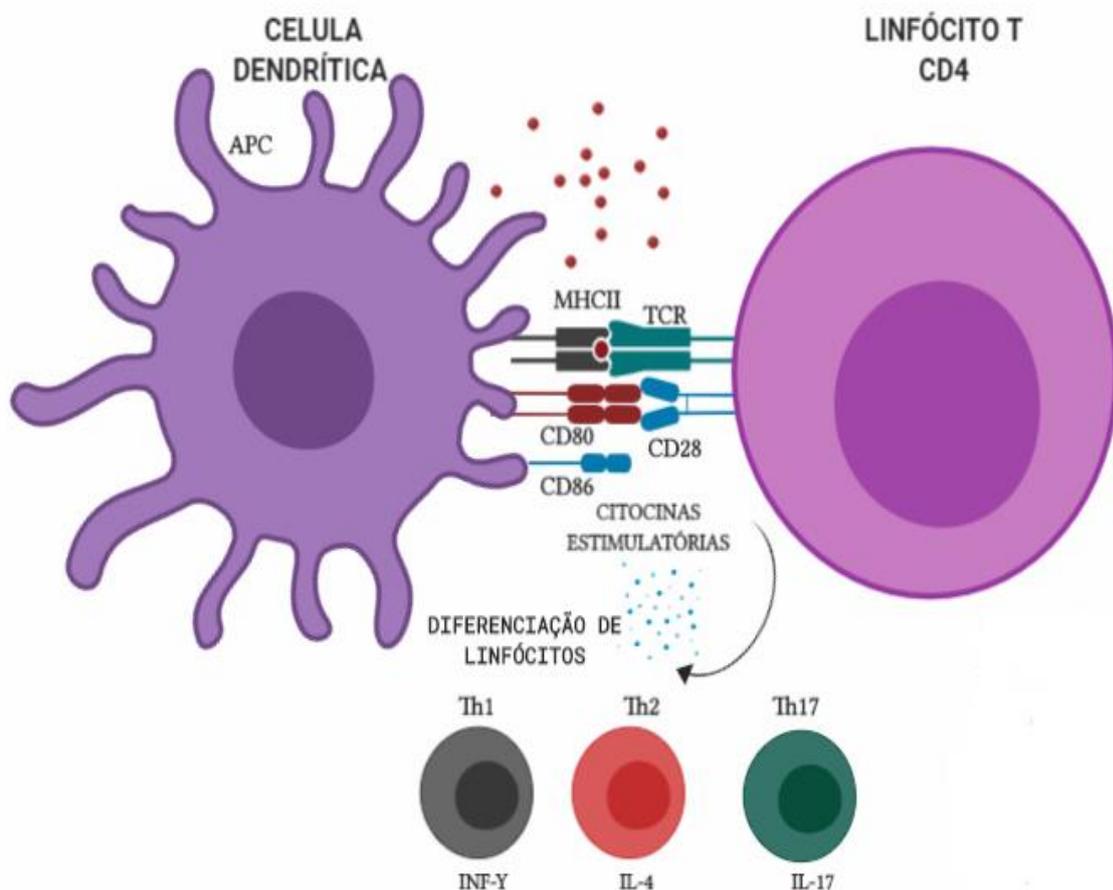


Figura 25 - Demonstração de uma célula dendrítica (APC), apresentando antígenos virais, às células específicas como as células TCD4+ auxiliares, por intermédio da molécula principal de histocompatibilidade do tipo II (MHC II), que repassa esse antígeno aos receptores de superfície de células T (TCR), logo, o receptor coestimulatório CD28 presentes nas células T, liga-se as moléculas co-estimuladoras CD80 e CD86 localizados na APC, criando a sobrevivência e a propagação de células T, em seguida, por meio de citocinas ocorre diferenciações celulares, subdivididas em Th1, Th2 e Th17, e suas principais citocinas, tal como INF- γ , para Th1, IL-4, mediante as células Th2, e IL-17 as Th17.

4. Perfil Th1, Th2 e Th17, em resposta ao HPV

Chen et al., 2013, em uma coleta de sangue periférico buscou avaliar expressão de citocinas dos perfis imunes das células TCD4, como TGF-B, IL-6 e IL-10, de Th2, IFN-y referente ao perfil Th1, e IL-17 e IL-23, liberadas por Th17, em pacientes com Câncer do colo do útero (CCU), e neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

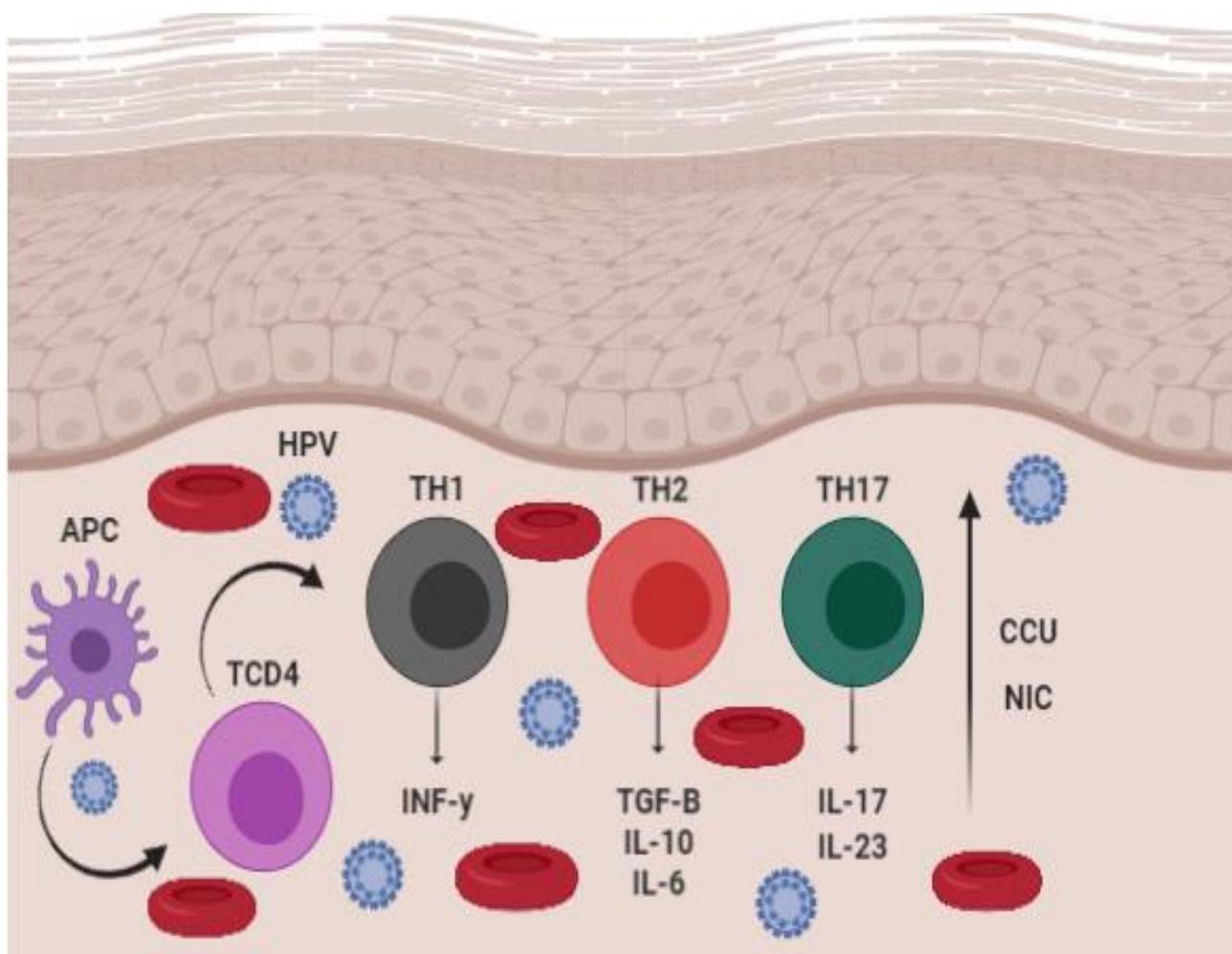


Figura 26 - A imagem mostra a apresentação do HPV através de uma APC, a célula TCD4 naive, que posteriormente subdivide-se em perfis Th1, Th2 e Th17, demonstrando liberação de citocinas como INF-y, TGF-B, IL-10, IL-6, IL-17 e IL-23, caracterizando maior progressão do Câncer, também como um aumento em relação a NIC.

Yang *et al.*, 2013 em seus estudos com amostras de exsudatos cervicais, buscou avaliar os níveis de citocinas dos perfis imunes Th1, e Th2 no rastreamento das mesmas sobre a presença do vírus HPV e NIC (Figura 27).

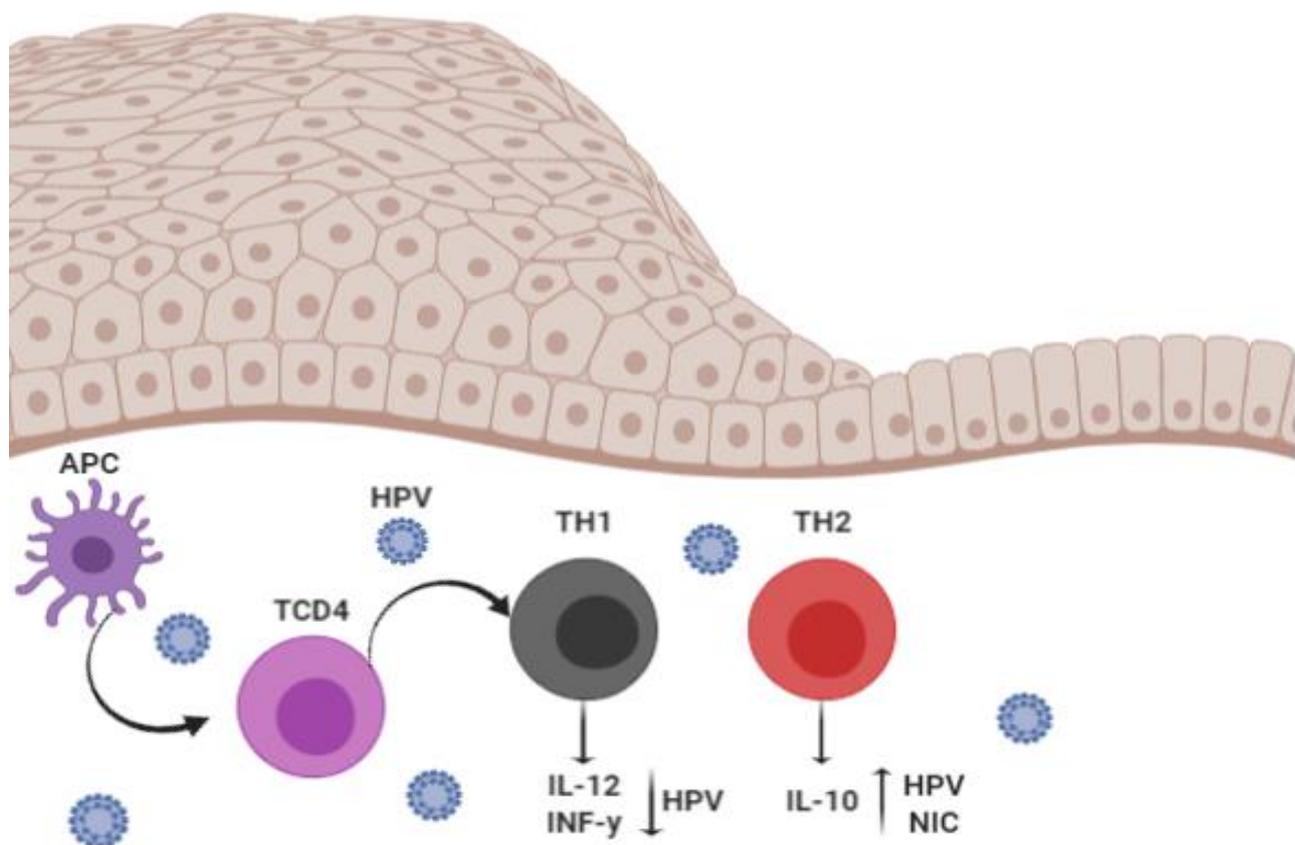


Figura 27 - A imagem demonstra a diferenciação dos subgrupos celulares de TCD4, Th1 e Th2, em amostras de exsudatos cervicais, na busca de avaliação de citocinas liberadas por estas células, onde ocorre uma redução de citocinas como INF- γ , e IL-12, do perfil Th1, e um aumento do nível de IL-10 do perfil Th2, associada a infecção pelo HPV e no aumento de grau referente a NIC.

Zang *et al.*, 2015 analisou em amostras de sangue periférico, a presença dos perfis Th1 e Th17, em pacientes que apresentavam a formação do CCU e de pacientes com NIC, mais precisamente do estágio NICIII (**Figura 28**).

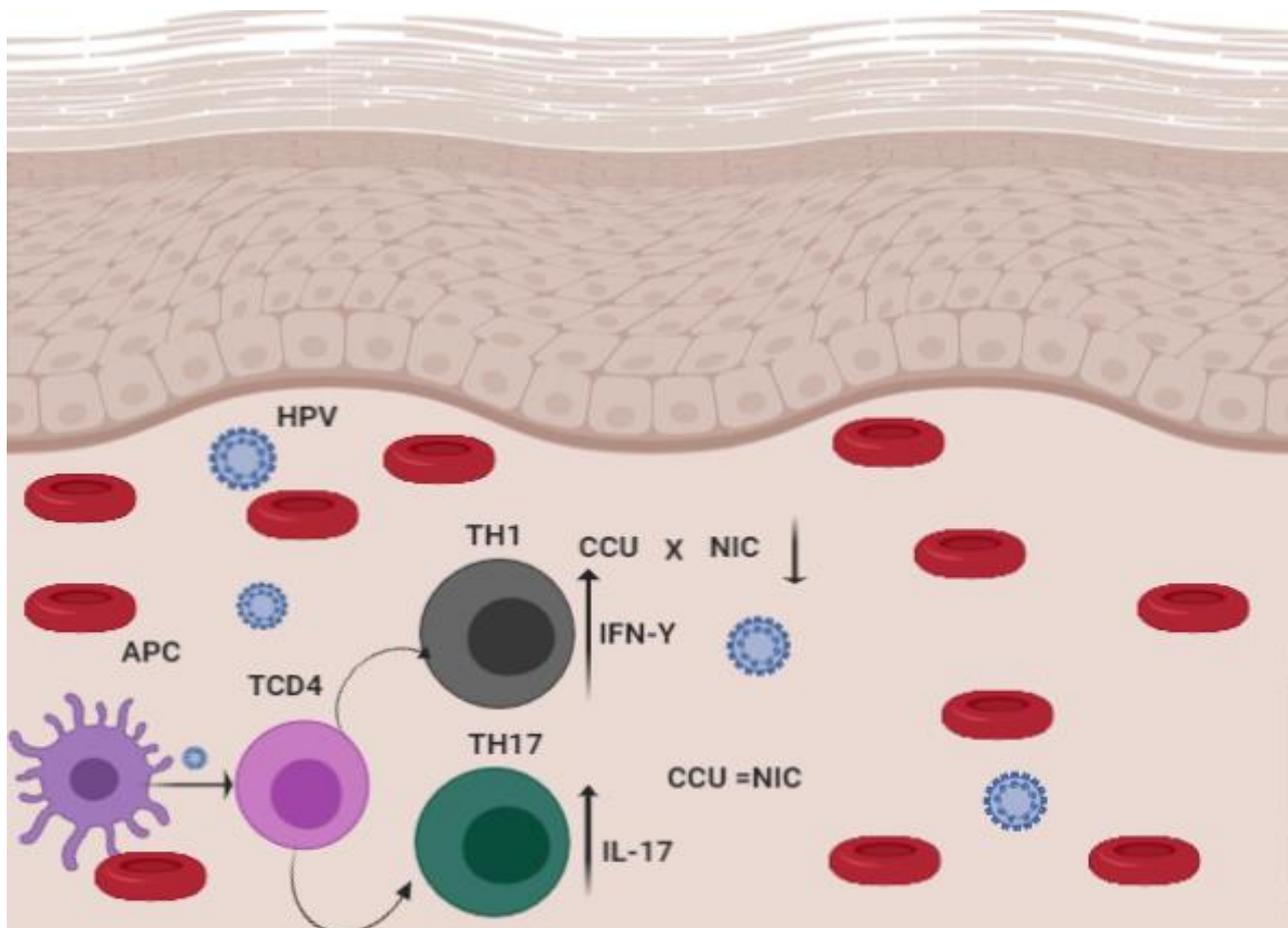


Figura 28 - A imagem representa a diferenciação celular das células TCD4 em perfis Th1 e Th17 e suas principais citocinas como IFN-γ de Th1, e IL-17, do perfil Th17. A imagem refere-se a um aumento do perfil Th1 em pacientes com CCU, comparadas a NIC, enquanto que foi analisado um aumento de perfil Th17 em pacientes tanto com CCU quanto com NIC.

Paaso *et al.*, 2015 avaliou em amostras cervicais a presença de citocinas dos perfis Th1, Th2 e Th17 em mulheres com NIC em teste para verificação da presença do HPV (Figura 29).

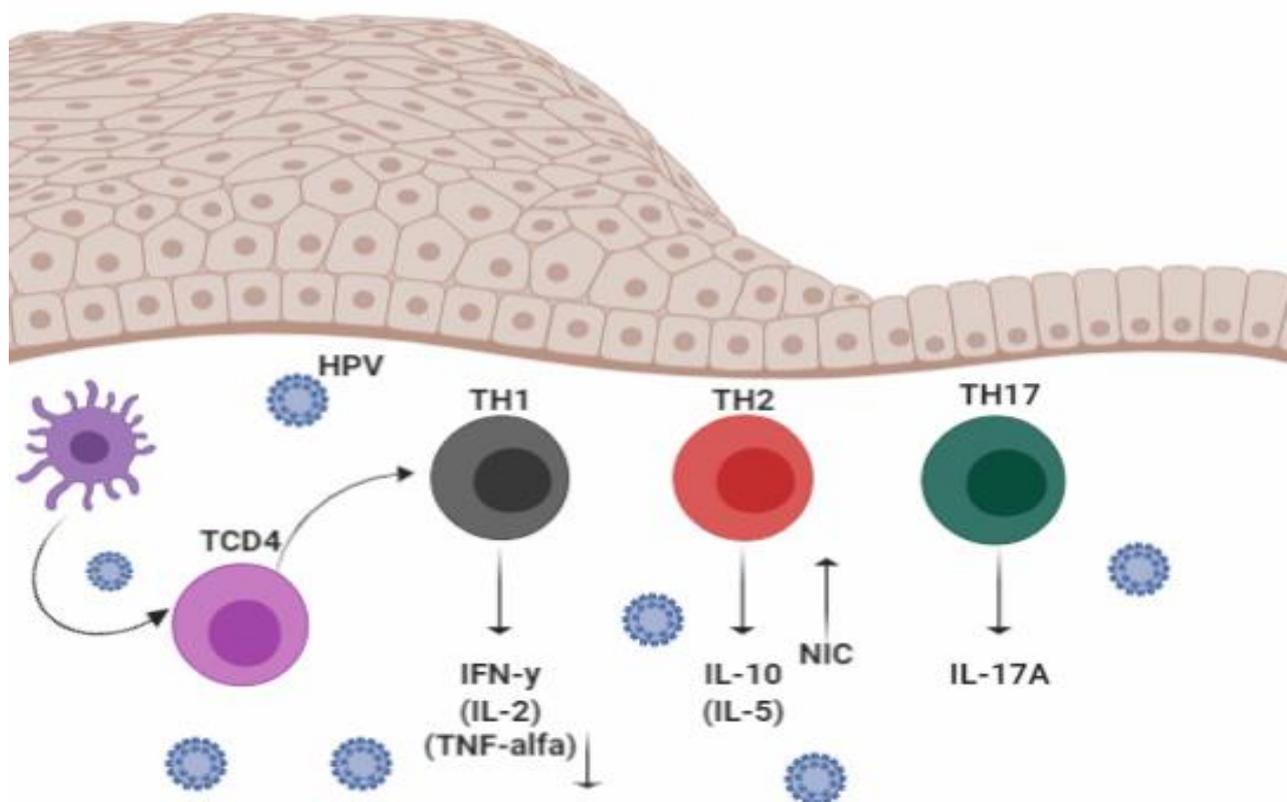


Figura 29 - A imagem representa a diferenciação das células TCD4 em subgrupos celulares, dos perfis Th1, Th2 e Th17, onde apresentou-se aumento de IL-10 do perfil Th2 em todas as mulheres com NIC, seguida por IFN-γ do perfil Th1 e IL-17 A, do perfil Th17, sendo IL-2 de Th1, e IL-5, de Th2, secretadas logo em seguida. Já o TNF-alfa, de Th1, sendo a citocina menos encontrada no estudo.

Abrantes, 2016 analisou a expressão de citocinas dos perfis Th1, Th2 e Th17, mais precisamente IFN- γ , TNF- α , IL-10, e IL-17, em amostras de mulheres que possuíam lesão, e que não tinham lesão, porém infectadas pelo HPV (**Figura 30**).

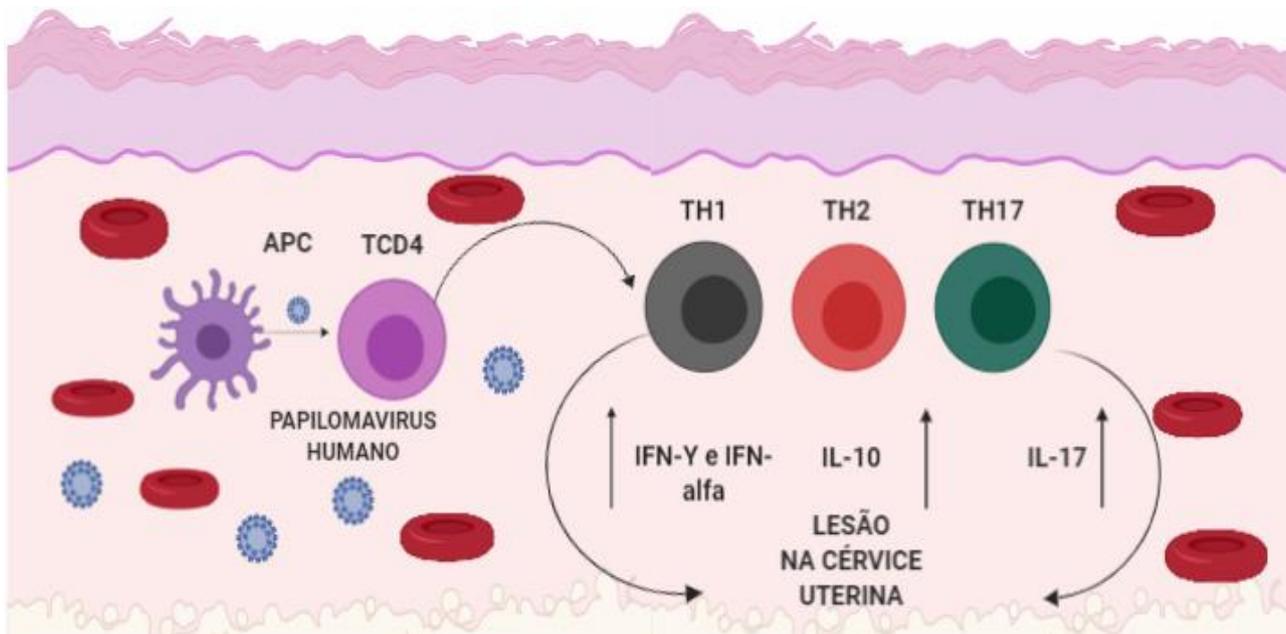


Figura 30 - A imagem representa a diferenciação das células TCD4, em perfis imunes Th1, Th2 e Th17, expressando suas principais citocinas como IFN- γ , e IFN- α do perfil Th1, IL-10, do perfil Th2, e IL-17 do perfil Th17, e todas estas citocinas caracterizaram-se por um aumento em sua expressão em pacientes com HPV positiva que apresentavam lesão.

Poveda, 2016, avaliou níveis séricos do perfil Th2, de citocinas como IL-4, IL-10, IL-6 e TGF-B em pacientes que já apresentavam CCU (Figura 31).

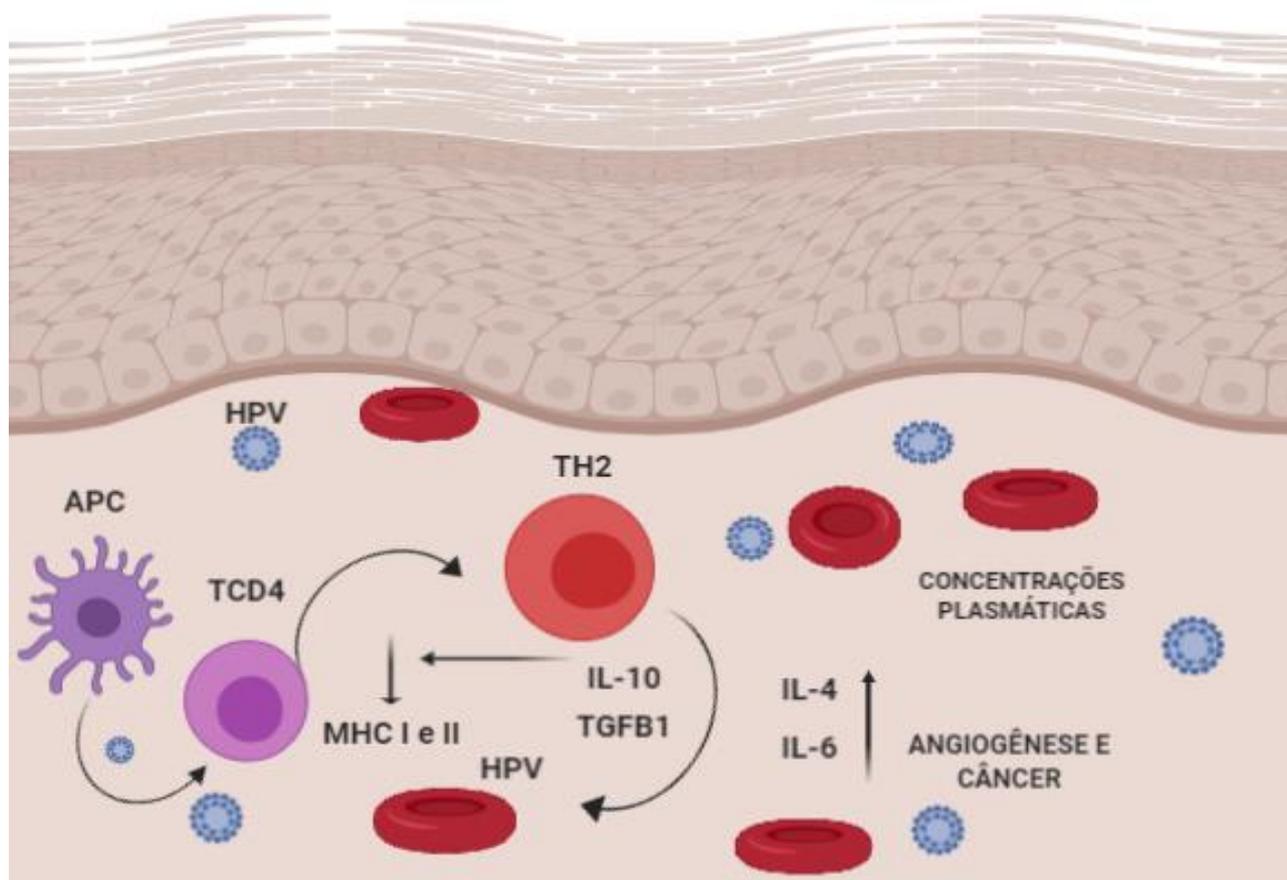


Figura 31 - A imagem representa o perfil Th2, advindo da diferenciação de células TCD4, onde permite visualizar o aumento de IL-4, em concentrações plasmáticas, e IL-6 promotora de angiogênese e câncer. Níveis séricos de IL-10, encontrados no desenvolvimento de tumores, suprimindo a expressão das moléculas de MHC, classe II e II. O TGFβ1 em conjunto com a IL-10 tem estado imunossupressor em mulheres com CCU.

Rosa, 2018 em um rastreamento de citocinas dos perfis Th1 como a INF- γ , e TNF- α , e do perfil Th2 como IL-4, TGF-B e IL-10 em secreções endocervicais e soro periférico, na avaliação de lesões de baixo grau (LSIL) (**Figura 32**).

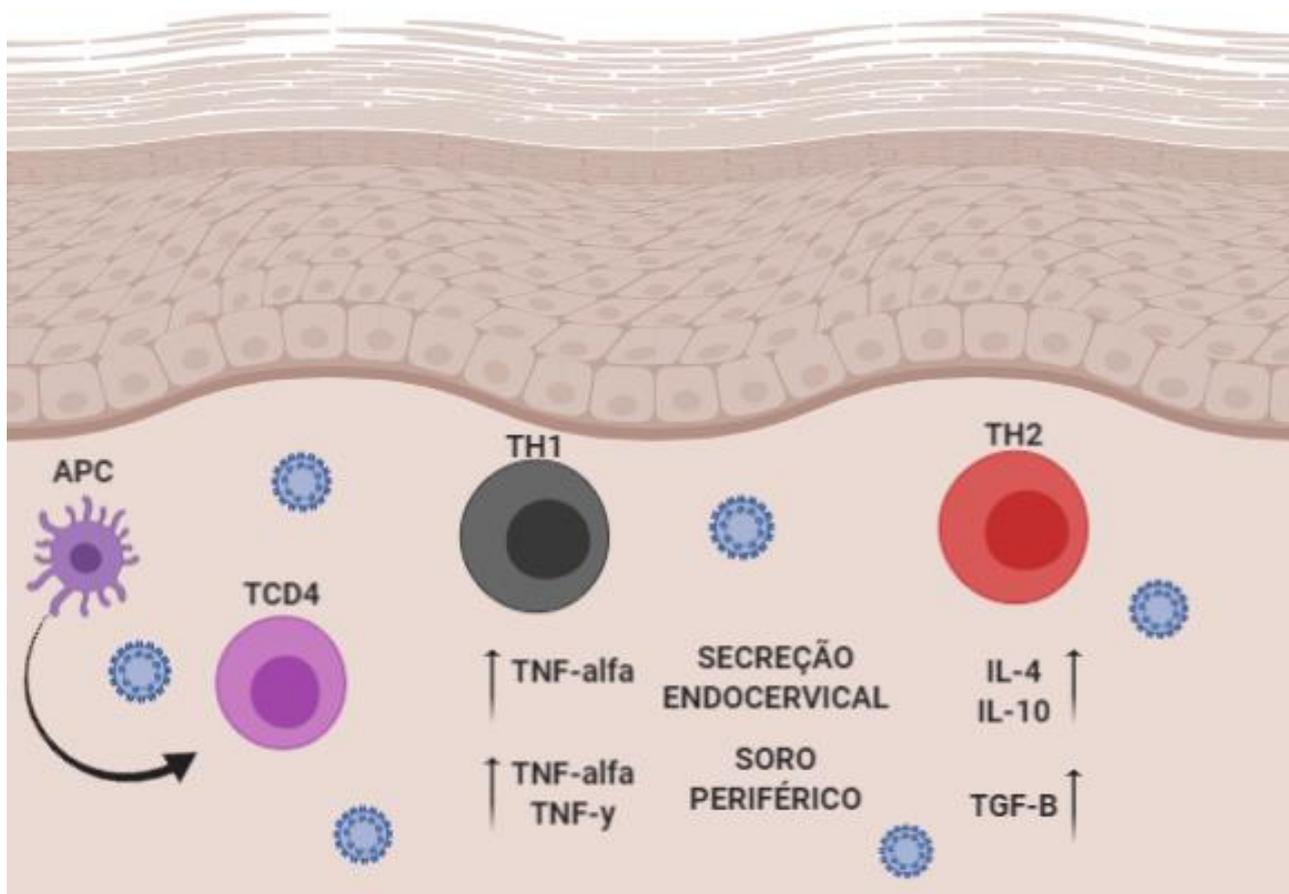


Figura 32 - A imagem representa a diferenciação de células TCD4 em perfis Th1 e Th2, onde na análise endocervical, houve um aumento de IL-4 e IL-10 do perfil Th2, e um aumento de TNF- α do perfil Th1. Já em soro periférico apresentou um aumento de TGF-B, do perfil Th2, além de TNF- α e TNF- γ do perfil Th1.

5. Células Th17 em resposta ao HPV no microambiente cervical

Gosmann *et al.*, 2014 avaliou biopsia de mulheres apresentando lesões NIC II e NIC III, e tecido cervical normal (**Figura 33**).

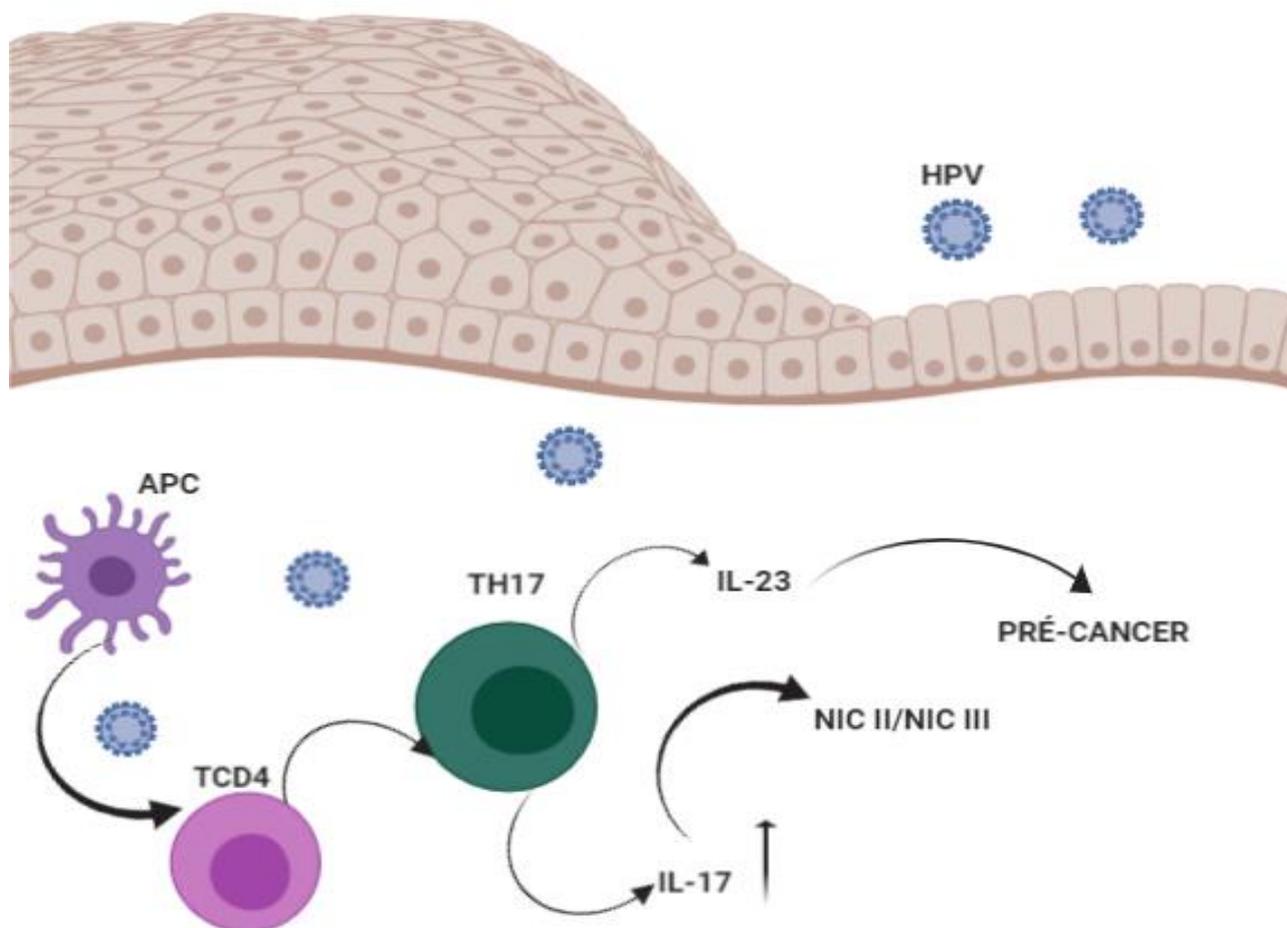


Figura 33 - A imagem mostra o subgrupo células de TCD4, o perfil Th17, no microambiente cervical, onde o mesmo apresenta a liberação de duas de suas citocinas a IL-17 e a IL-23. Sendo a IL-23, observada na presença de amostras pré-cancerosas, e a IL-17 em alta expressão presentes em NIC II e NIC III.

Miranda *et al.*, 2015 avaliou a presença de IL-17, presentes no perfil Th17, no microambiente cervical em achados clínicos patológicos, em pacientes com CCU e NIC I (**Figura 34**).

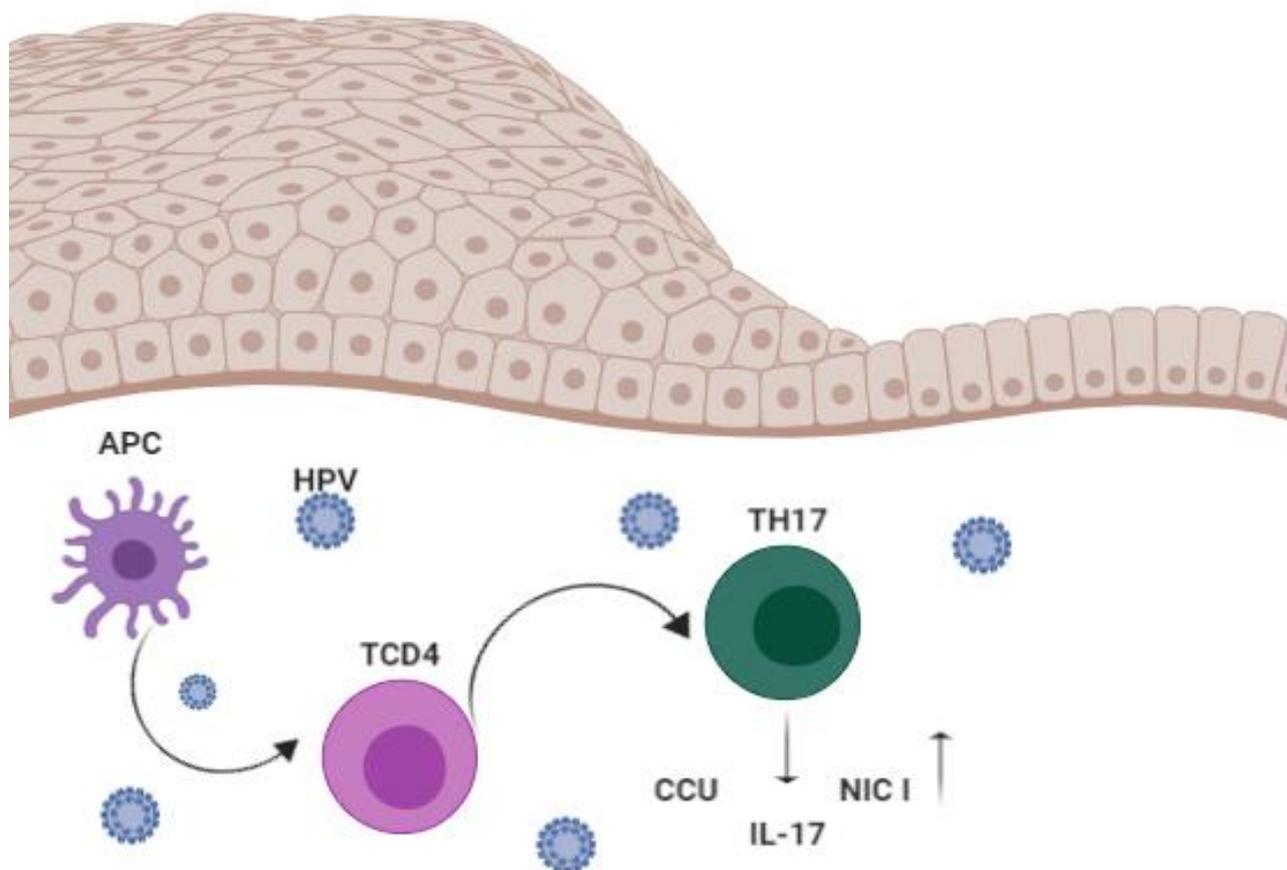


Figura 34 - A imagem apresenta a produção de IL-17 do perfil Th17, em amostra feitas no microambiente cervical na presença do Papilomavírus, e demonstrou um aumento da expressão dessa citocina em paciente com NIC I, comparado as que apresentavam CCU.

Alves *et al.*,2018 estudou o comportamento dos perfis de Th17 e sua citocina mais expressa, IL-17, no ambiente cervical já com a presença do tumor (**Figura 35**).

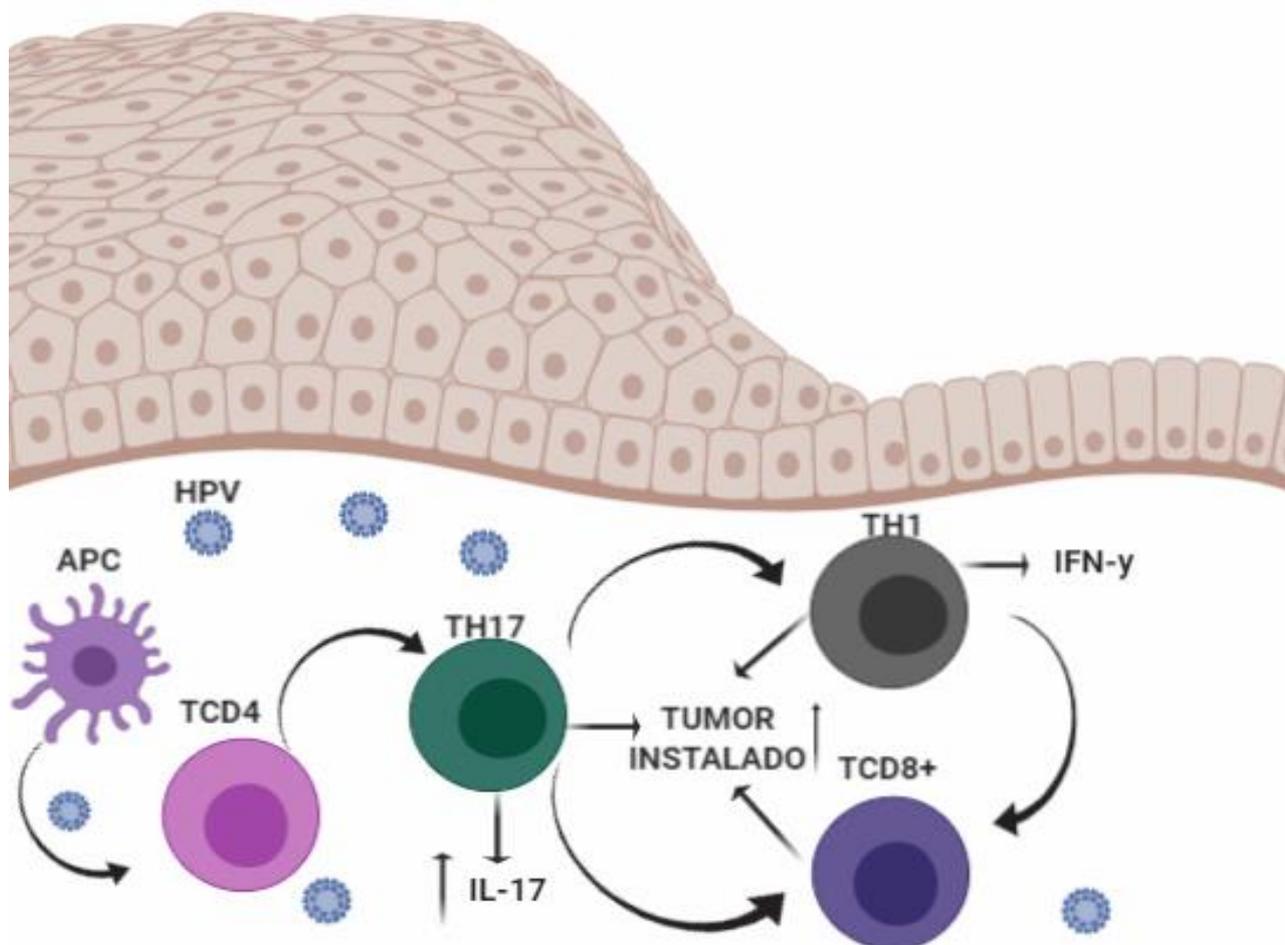


Figura 35 - A imagem mostra apresentação da APC, ativando células TCD4, a se subdividir em perfil Th17 e expressar IL-17. Este perfil Th17, apresenta dois lados de suas ações, participando o crescimento do tumor, e exercer função imunossupressora, porém, mostra a presença na indução de células TCD8+ contra o tumor, além fazer a conversão para o perfil Th1, onde o mesmo expressa IFN-y, ativando mais a produção de linfócitos TCD8+

Xue *et al.*, 2018 buscou verificar a participação da IL-17 do perfil imune Th17 em NIC e CCU sob a presença do HPV (Figura 36).

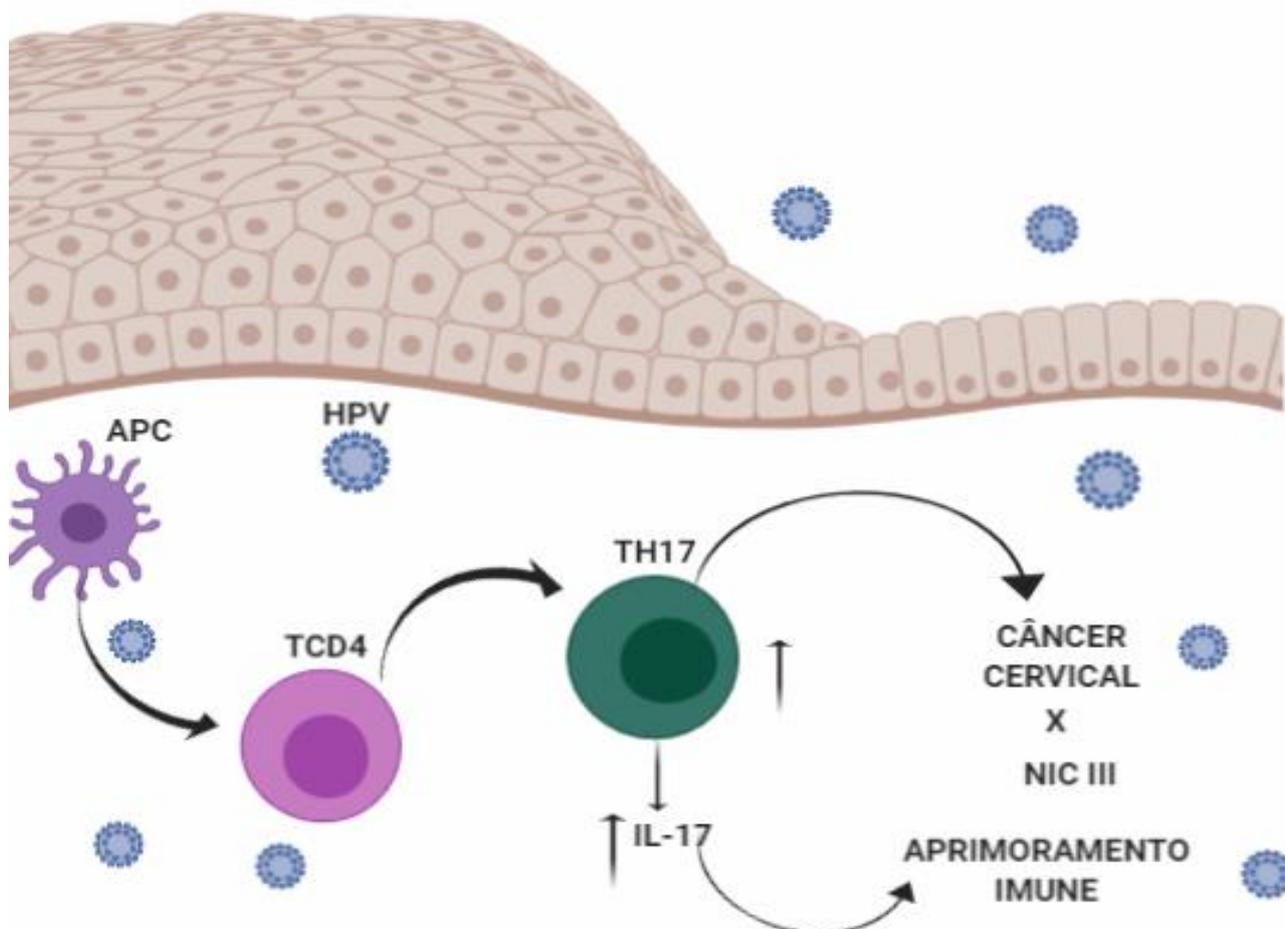


Figura 36 - A figura demonstra a apresentação de uma APC para célula TCD4, e diferenciando em perfil Th17, e sua citocina a IL17-. Mostrou também que em câncer cervical houve um crescimento superior desse perfil, comparadas a NIC III além de apresentar o aprimoramento imune desse perfil na presença da lesão e infecção pelo HPV.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O guia prático é parte de um processo formativo, que visa ter um grande impacto na relação docente – discente, sendo assim viabilizando um reforço na importância do aprendizado em questão.

Tendo como base toda uma estruturação referente ao aprimoramento do aprendizado na área da saúde, principalmente, como base ilustrar da forma mais didática os processos e as fases complementares sobre o sistema imunológico a uma infecção pelo HPV, no qual abrange desde o primeiro contato do vírus com a região cervical até as respostas imunes mais específicas, mostrando também que a infecção pode sim evoluir para uma neoplasia intraepitelial cervical e, possivelmente, câncer. As respostas imunológicas foram abordadas de forma sucinta e clara para facilitar mais o entendimento do leitor.

Desta forma, é importante relatar que, além de fazer parte de um processo formativo, é esperado que tais contribuições possam fomentar e incentivar as atividades sobre as formas de ensino na saúde, e também um olhar mais atento sobre os altos índices de mortalidades pela infecção causada pelo HPV de modo a evitar a persistência da doença e uma possível evolução para o CCU.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.K.; Lichtman, A. H.; Pillai, S. **Imunologia celular e molecular**. 8.ed. Elsevier Editora Ltda. 2015. 2 e 3 p.
- ABRANTES, Jayra Juliana Paiva Alves. **Avaliação do perfil da resposta imune presente na mucosa da cérvix uterina de mulheres infectadas pelo HPV**. 2016. Dissertação de Mestrado. Brasil.
- ALVES, A. J. P. *et al.* **Th17 response in patients with cervical cancer**. ONCOLOGY LETTERS 16: 6215-6227, 2018.
- ALMEIDA, Z. G.; FARIAS, L. R. Identificação de microrganismos que causam câncer. **Revista brasileira de pesquisa em ciências da saúde**, 2016.
- BYUN, JUNG, M. *et al.* Persistent HPV-16 infection leads to re currence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. **Medicine**. Republico f Korea, 24 Dec. 2018.
- CARVALHO, O. O. M. **Identificação da presença de células de langerhans e ativação de linfócitos T nos diferentes estágios das lesões do colo uterino associada a infecção causada pelo papiloma humano**. 88f. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas) - Fundação Osvaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2016.
- CHEN, Z. *et al.* The Th17/ Treg balance and the expression of related Cytokines in Uygur cervical câncer patients. **Diagnostic pathology**. v. 8, n. 1, p. 8-61, 2013.
- CORDEIRO, Juliana Cochenksi. SNPS da região controladora de locus (LCR) na região reguladora 5' do gene HLA-G em mulheres com neoplasia intraepitelial cervical. 2013. Dissertação (Mestrado em Genética) – Universidade do Paraná, Curitiba. 2013.
- GARCÍA, M. L. M; GARCÍA, M. A. Respuesta inmune en câncer cervicouterino. Estratégias para el desarrollo de vacunas terapêuticas. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, México, v. 53, n. 3, p. 206-211. 2015.
- GOSMANN, et al. IL-17 suppresses imune effector functions in HPV – associated epithelial hyperplasia. **Journal of immunology**, 1 sep, 2015.
- HERMANA, J. K.; CAPADONA, J. R.; Understanding the role of innate immunity in the response to intracortical microelectrodes. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, Cleveland, v. 46, p. 341-367, 2018.
- INESS, C. R. *et al.* Changs in human papillomavirus genotypes associated with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 lesions in cohort of yong women (2013-2016). **The papillomavirus research**. 01 Nov. 2018.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Colo do útero - estatísticas. Ministério da Saúde/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar da Silva- Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br /tipos-de- cancer/cancer-do-colo-do-uterio>>. Acesso em: 24 Março 2019.
- JANKOVIC, D; FENG, G. C. CD4+ T cell defferentiation in infection: amendments to the Th1/Th2 axiam. **Frontiers in immunology**, v.6, n.198, 29 April. 2015.
- KURTOVIC, N. O.; HALILOVIC, E. K. Serum concentration of interferon gamma (IFN- γ) with patients with psoriasis: correlation with clinical type and severity of the disease. **Medical Archives**, Bosnia, 12

oct, 2018.

LI, Y. C *et al.*, MicroRNA- mediated mechanism of vitamin D regulation of innate immune response. **The Journal of Steroid Biochemistry**, USA, october. 2014.

LEE, S. J. *et al.* Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research. **Journal of Gynecologic Oncology**. USA, 27 May, 2016.

MIN, Z; PU, X; GU, Z. Correlative analysis of the expression of IL-10 and Ki-67 in human cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasias and human papillomavirus infection. **Oncology Letters**. 28 Set. 2018.

MIRANDA, *et al.* Greater expression of the human leukocyte antigen-G (HLA-G) and interleukin-17 (IL-17) in cervical intraepithelial neoplasia: analytical cross-sectional study. **Medical Journal**, São Paulo, 28 Oct., 2015.

MORALES, B. H. V. *et al.* In vivo Antitumor Effect of the HPV- specific Promoter driving IL-12 Expression in an HPV 16-positive Murine Model of Cervical Cancer. **Journal of Cancer**. México, 27 sep. 2016, n. 14, p. 1950-1959.

NUNES, C. B. L.; ARRUDA, K. M.; PEREIRA, T. N. Apresentação da eficácia da vacina hpv distribuída pelo SUS a partir de 2014 com base nos estudos Future I, Future II, e Villa et al. **Acta Biomedica Brasiliensia**. v. 6, n

NUNES, R. D.; SIQUEIRA, I. R.; TRAEBERT, J. L. Associação entre contracepção oral com etinilestradiol e as lesões induzidas pelo hpv no colo uterino. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. v. 46, n. 4, p. 128-139, 2017. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/244/211>>. Acesso em: 23 Março 2019.

OLIVEIRA, A.P.R.; Características sociodemográficas e comportamento sexual como fatores de risco para infecção pelo papilomavirus humano (hpv) em mulheres quilombolas. São Paulo, 2016.

ORIGONI, *et al.* Prognostic Significance of Immuno-histochemical Phenotypes in Patients Treated for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. **BioMed Research International**, Italy, 2013.

PARELLADA, C.I.; PEREYRA, E.A.G. HPV Livro: 8 Novas Terapias, 2015.

PANADA, S.; DING, J. L. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity. **Journal of Immunology**. Poland, 31 Dec, 2018.

PELSMAEKER, S. *et al.* Porcine NK cells stimulate proliferation of pseudorabies virus- experienced CD8+ and CD4+ CD8+ cells. **Frontiers in Immunology**. United Kingdom, 17 January, 2018.

PALMA, J *et al.* Natural antibodies – facts known and unknown. **Central-European Journal of Immunology**. Vol. 43,4(2018):466-47.

PEIXOTO, C.L. **Desenvolvimento de um sistema condicional de ativação de linfócitos T baseados em CARs ativadores e inibitórios**. 88f. Tese (Doutorado em Oncologia)- Ministério da Saúde. Instituto

Nacional do Câncer, Rio de Janeiro , 2016.

PURNIMA, A; GANESAN, V; EISENLOHR, L. C. The elucidation of non-classical MHC class II antigen processing through the study of viral antigens. **Author manuscript**. 01 Feb. 2017.

PAASO, *et al.* Cell mediated immunity against HPV 16 E2, E6, and E7 peptides in woman with incidente CIN and in constantly HPV-negative woman followed-up for 10 years. **Journal of Translational Medicine**, Finland, 20 May, 2015.

POVEDA, T. K. *et al.* Risk allelic load in Th2 and Th3 cytokines genes as biomarker of susceptibility to HPV-16 positive cervical cancer: a case control study. **BMC Cancer**, México, v. 16, n. 1, p. 2-14, 2016.

PRATA, T. T. M. Caracterização fenotípica das células com função imunorregulatória em amostras de cérvix uterina. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina da UFMS, Campo Grande, 2015.

PUNT, S. *et al.* Th17 cells represent a beneficial response, while neutrophil IL-17 is associated with poor prognosis in squamous cervical cancer. **Oncoimmunology**, Holanda, v. 4, n. 1, fev, 2015. Disponível em:

<<https://doi.org/10.4161/2162402X.2014.984539>>. Acesso em: 26 março 2019.

RIBEIRO, A. L.; COADAGLIO, A. S.; SIQUEIRO, L. Regulation of HPV transcription. São Paulo, v. 73, Out 11, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322018000200327&lang=p>. Acesso em: 24 Março 2019.

ROSA, M. Perfil de citocinas na secreção endocervical e no soro periférico de pacientes com lesões precursoras e câncer cervical. Dissertação (Mestrado em Patologia Humana) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Minas Gerais, 2018.

RUBIRA, A. P.; NOGUEIRA, I. A. T.; ALMEIDA, L.C. Imunidade contra microorganismos. Uma análise em relação às defesas inatas e adquiridas. **Ciência Amazônia**, v., n.1, 2016.

SANTOS, Demitry Messias. Modelo não linear para resposta imunológica. 2017. 59f. Dissertação (Mestrado em Física). Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2017.

SONG, Dan *et at.*, Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer. **Oncology Letters**. v. 17, 2015.

SILVA, S. L. *et al.* Knowledge of medical students about HPV and cervical cancer. **Saúde**. Goiânia, v.43, n.2, p. 125-36, maio/dez. 2017.

SILVA, Y. K. *et al.* Papilomavirus Humano (HPV) em câncer cervical. In: Congrebio, 2017, João pessoa – PB. Anais do Congresso Brasileiro Nordeste de Biólogos. Rede Brasileira de Informações Biológicas – Rebibio, 2017, p. 312-318.

SKEY, M. S; *et al.* The role of dendritic cells in driving genital tract inflammation and HIV transmission risk: are there opportunities to intervene ?. **Sage Journals**, Soutl Africa, 26 november, 2013.

TRIPATHSI, S.; WHITE, M. R.; HARTSHOM, K. L. The amazing innate immune response to influenza A virus infection. **Sage Journals**, Boston, 11 November, 2013.

TÉO, F. H. *et al.* Characterization of CD4+ T cell subsets in patients with abdominal aortic aneurysms. **Mediators Inflammation**. São Paulo, 27 Dec, 2018.

VELOSO, L. *et al.*, HPV: percepção das portadoras em relação ao diagnóstico da doença. **Revista Interdisciplinar**, v.6, n.4, p. 1-10, 2013.

VARELA, C; *et al.* Circulation anti-B2- glycoprotein I antibodies of peripheral arterial disease patients trigger a genomic overexpression of toll-like receptor 4 in endotelial cells. **Journal of Vascular Sugery**, France, 2 june, 2013.

XUE, J. *et al.* Effects of Th17 cells and IL-17 in the progression of cervical carcinogenesis with high-risk human papillomavirus infection. **Cancer medicine**, v. 7, n.2,p. 297-306, 2018.

XU, Y. *et al.* The ER membraneanchored ubiquitin ligase urdi is a positive regulador of T-cell immunity. **Nature Communications**, 15 July. 2016.

WANG, J. Analysis of the application values of different combination schemes of liquid-based cytology and high-risk human papilloma virus test in the screening of high-grade cervical lesions. **Brazillian jornal of medical and biological researc**. Província de Shandong, China. 23 July. 2018.

WENNHOLD, K. *et al.* CD40- activated B cells induce anti-tumor immunity in vitro. **Oncotarget open access impact journal**. 25 Feb. 2016.

YU, Y. *et al.* High risk factors associated with HPV persistence after loop electrosurgical excision procedure in patients with intraepithelial neoplasia. **Int J Clin Exp Pathol**, Shanghai, 15 Feb. 2017.

YOUG, I .R. M. Th17 cells in protection from tumor or promotion of tumor progression. **J Clin Cell Immunol**, South Carolina, 21 July. 2016.

YANG, W. *et al.* Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia. **Journal Immunology**. Beijing China , 12 Mar. 2013.

ZARDO, G. P. *et al.*, Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde**, v.19, p. 3799-3808, 2014.

ZANG, W. *et al.* The existence of Th22, pure Th17 and Th1 cells in CIN and cervical câncer along with their frequency variation in different stages of cervical câncer. **BMC câncer**, China, v.15, n.1, 2-11, 16 Oct .20

