Capítulo 19

HPV NA GESTAÇÃO

CAMILA SALLES DOS SANTOS[1]
GABRIELLY CAPONI HANSEN[1]
MARINA FROSI AMARAL[1]
RAFAELA ZELL[1]

1. *Discente - Medicina na Universidade Luterana do Brasil.*

Palavras-chave: *Gestação; HPV; Transmissão.*

INTRODUÇÃO

A presença e impacto do Papilomavírus humano (HPV) durante a gestação e no período neonatal representam desafios significativos para a saúde pública e a medicina obstétrica. Conforme definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o HPV, um vírus de DNA não envelopado, é reconhecido como o principal agente causador de lesões pré-malignas no colo do útero, acarretando complicações sérias tanto para a mãe quanto para o recém-nascido (RN).

A transmissão vertical do vírus durante o parto é uma preocupação fundamental, uma vez que estudos indicam que nem o parto cesáreo nem o tratamento das lesões prévias ao parto garantem proteção eficaz contra a infecção do HPV pelo RN.

A relação entre o HPV e complicações gestacionais, como abortos, anomalias genéticas fetais e parto prematuro, é notável, acrescentando complexidade ao panorama obstétrico. A compreensão da dinâmica da infecção por HPV durante a gravidez, incluindo a suscetibilidade das gestantes, a necessidade de triagem cervical e a escolha adequada de tratamentos, é crucial para mitigar os riscos à saúde materno-infantil. Neste contexto, este artigo explora a influência do HPV na gestação, destacando as implicações clínicas, as estratégias de prevenção e o manejo terapêutico das lesões HPV-relacionadas durante o período gestacional.

O HPV

A infecção pelo vírus do HPV é considerada a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum em todo o mundo, representando importante problema de saúde pública devido à sua alta prevalência e transmissibilidade (CARTER, 2000).

A infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) é caracterizada por uma dinâmica complexa e variável, estreitamente relacionada ao DNA viral e à resposta do sistema imunológico do hospedeiro. Desde lesões intraepiteliais de baixo grau (LIEBG) até lesões intraepiteliais de alto grau (LIEAG) e, potencialmente, câncer cervical, as células podem manifestar uma ampla gama de alterações citopatológicas em resposta à presença do vírus. A evolução de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) para carcinoma invasor é variada, com o possível retrocesso das lesões, estagnação por períodos prolongados, ou progressão para estágios invasivos.

O tipo de genótipo viral, a carga viral, as variações moleculares e fatores específicos do sistema imunológico do hospedeiro desempenham papéis fundamentais na persistência e progressão da infecção, influenciando as alterações epiteliais na cérvice que podem culminar em conversão maligna (MENDONÇA *et al.,* 2010).

O vírus é classificado em dois grupos segundo seu potencial oncogênico: tipos 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, 81 CP6 e 108 com baixa capacidade de mutação maligna evoluindo com condilomas e lesões de baixo grau; tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 são tidos como de alto risco de mutação, podendo evoluir para uma neoplasia intraepitelial cervical (RODRIGUES *et al.,* 2021). As lesões induzidas pelo HPV podem entrar em remissão espontânea em até dois anos, principalmente as de baixo grau. Apesar disso, a imunidade humoral pode não prevenir contra novas infecções uma vez que os níveis de anticorpos produzidos são baixos e podem se negativar. As lesões de vagina, neoplasias intraepiteliais vaginais

(NIVA) e vulva (NIV), são menos frequentes que as lesões de colo, mas também são induzidas pelos HPV de alto risco

A **Figura 19.1** ilustra os três estágios da lesão intraepitelial. A LIEBG é caracterizada por alterações displásicas no terço inferior do epitélio escamoso e alterações coilocitóticas nas camadas superficiais do epitélio. Na LIEAG (NIC II), a displasia se estende para o terço médio do epitélio exibindo variações na forma das células e no tamanho dos núcleos, heterogeneidade da cromatina nuclear e presença de mitoses, sendo algumas atípicas, acima da camada basal até o terço médio do epitélio. Na NIC II, a camada superficial de células ainda mostra diferenciação e alterações coilocitóticas ocasionais. A LIEAG (NIC III) é marcada pela perda de diferenciação quase completa, variação ainda maior no tamanho da célula e do núcleo, heterogeneidade da cromatina, orientação desordenada das células e mitoses anormais; alterações que afetam praticamente todas as camadas do epitélio. A alteração coilocitótica geralmente está ausente (ROBBINS, 2018).

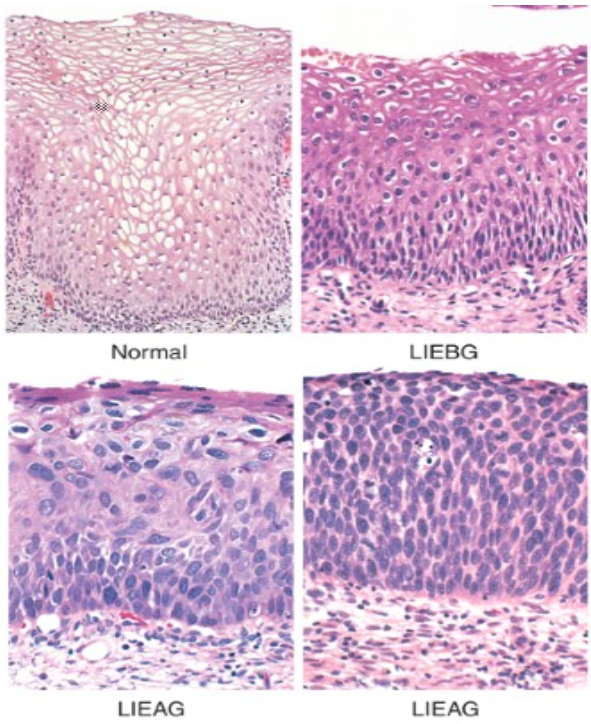
A infecção pelo HPV pode manifestar-se nas formas clínica, subclínica e latente, sendo as formas subclínica e assintomática mais típicas entre os homens. Desse modo, eles são considerados os disseminadores do vírus, fato que não exclui a possibilidade de desenvolverem a doença.

A forma mais prevalente da infecção, entre as mulheres, é subclínica e clínica, e mais de 90,0% das infecções regridem espontaneamente, Fatores como estado imunológico, tabagismo, herança genética, hábitos sexuais e uso prolongado do contraceptivo oral influenciam na progressão para lesões intraepiteliais e dificultam a sua recuperação (COSTA, 2013).

Nesse contexto, a principal explicação para o grupo feminino ser o mais acometido entre os dois sexos, está intimamente relacionado às diferenças anatômicas e a histológicas dos seus corpos. O epitélio do colo do útero é menos resistente do que pênis do homem e durante o ato sexual, podem acontecer lesões no epitélio vaginal, provocando uma maior vulnerabilidade à infecção por HPV.

Algumas oncoproteínas virais são responsáveis pelo aparecimento dos tumores e pela supressão das células de defesa que evitariam o surgimento das células oncogênicas. Nesse viés, as oncoproteínas E6 e E7 são responsáveis por sequestrar e degradar as p53 e pRb, respectivamente, que garantem a supressão dos tumores (RODRIGUES, 2015).

Figura 19.1 Ilustração do espectro das lesões intraepiteliais escamosas. Epitélio escamoso normal comparativo; LIEBG com atipia coilocitótica; LIEAG com atipia progressiva em todas as camadas epiteliais; LIEAG com atipia difusa (carcinoma in situ, imagem à direita)



Fonte: (ROBBINS, 2018).

Diagnóstico

Caso haja algum tipo de lesão cervical é facilmente vista através do exame citopatológico do colo do útero, também conhecido como Papanicolau, exame de rastreio. Se diagnosticada precocemente, a neoplasia é passível de tratamento (BRASIL, 2013).

O exame consiste em uma análise das células da ectocérvice e da endocérvice, através da inserção de um espéculo no canal vaginal. No caso de gestantes, esse exame pode ser realizado a qualquer momento durante a gravidez. Entretanto, a coleta dessas pacientes é feita apenas com a espátula de *Ayres*, evitando recolher material endocervical (BRASIL, 2013).

Durante a gravidez, há uma oportunidade crucial para identificar precocemente alguma alteração celular do colo do útero, pois as mulheres grávidas estão sob cuidado médico regular, incluindo exames ginecológicos de inspeção, palpação e citologia, que são parte essencial do pré-natal (VAN CALSTEREN *et al.,* 2005). No caso de lesões clínicas que se apresentam como verrugas na região genital e no ânus (denominadas tecnicamente de condilomas acuminados) são diagnosticadas em consulta ginecológica.

Além disso, a detecção do HPV, com a utilização de métodos mais atuais, é determinada através de uma técnica denominada de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), metodologia essa, que faz o uso de uma tecnologia que amplifica uma região específica do DNA, possibilitando realizar uma grande quantidade de cópias de pequenas porções de DNA que deseja ser estudado. Essa técnica, detecta o material genético do vírus HPV, através da amostra qualitativas cervicais, anteriormente coletadas em consultório pelo médico responsável. Através de um mesmo viés estudado, foi reforçada a importância da determinação quantitativa do DNA viral como ferramenta relevante para o diagnóstico clínico potencial (ROTONDO, 2020).

Riscos na gestação

Gestantes infectadas pelo HPV podem transmitir o vírus para o recém-nascido (RN) durante o parto e na gestação. Estudos sugerem que nem a cesariana nem o tratamento das lesões antes do parto protegerão contra a aquisição do HPV pelo RN. O vírus contribui para abortos, anormalidades genéticas fetais e parto prematuro. O tempo entre a ruptura da bolsa amniótica e o parto parece ser um fator crítico na transmissão; pode-se sugerir que, quanto maior o tempo de ruptura, maior a exposição ao vírus e maior a contaminação dos RNs. Entretanto, os RNs positivos para o HPV devem ser considerados contaminados e não infectados, visto que o vírus é eliminado pelo sistema imunológico alguns meses após o parto (DE CAMPOS, 2016).

Outro fator relevante para a infecção por HPV na gestação são as alterações hormonais e imunológicas que propiciam o seu desenvolvimento. Na mulher, o estradiol, a progesterona e o cortisol manifestam-se em níveis mais elevados, provocando efeitos imunológicos que auxiliam no crescimento e na estabilidade fetal. Essas alterações estimulam o sistema imunológico inato e a redução das atividades desempenhadas pelo sistema imunológico adaptativo, esse processo da atividade inflamatória reduzida diminui a ação das células T *helper* tipo 1 (Th1) em detrimento das células T *helper* tipo 2 (Th2) evitam a rejeição do feto pela mãe. Desse modo, o HPV pode provocar retardo no crescimento fetal e pré-eclâmpsia (ROSS, 2023).

Vias de transmissão

A transmissão do Papilomavírus humano (HPV) ocorre principalmente por meio do contato direto com a pele contaminada, sendo a transmissão por via sexual a mais comum, e estabelecendo o HPV como a infecção sexualmente transmissível (IST) viral mais comum no mundo, afetando principalmente a faixa etária entre 18 e 28 anos (BRASIL, 2017).

Os fatores de risco associados ao HPV estão relacionados ao comportamento sexual, ao número de parceiros, ao tabagismo e a alterações na imunidade celular. Apesar de raro, o vírus também pode se disseminar por meio do contato com as mãos, a pele, objetos, toalhas, roupas íntimas e até mesmo pelo uso compartilhado do vaso sanitário. Apesar de menos comum que a transmissão sexual, a transmissão perinatal também ocorre, gestantes infectadas pelo HPV podem transmitir o vírus para o feto durante a gestação ou no momento do parto (INSTITUTO DO HPV, 2013).

As principais vias de transmissão do HPV da mãe para o RN são: parto vaginal, cesárea e durante a gestação. Outras formas de menor incidência identificadas foram no manejo da mãe com o RN (amamentação, fômites) e ainda abuso sexual (DE CAMPOS, 2016).

Complicações no RN

Apesar de os neonatos estarem sob menor risco de exposição ao HPV com a cesárea, a taxa de infecção pelo HPV por esta via é alta e o parto cesáreo pode não ser eficaz na proteção. (DE CAMPOS, 2016). A principal complicação no RN é a papilomatose recorrente juvenil ou papilomatose respiratória recorrente juvenil (PJ). A PJ indica a presença de uma neoplasia benigna da laringe, clinicamente caracterizada por disfonia, dispneia, estridor, infecções respiratórias recorrentes do trato aéreo superior, pneumonias, disfagias e deficiências no crescimento em crianças, associada aos tipos 6 e 11 do HPV (XIMENES FILHO, 2003).

Além da PJ, a infecção do RN pelo vírus do HPV pode resultar em complicações de menor gravidade, como o surgimento de lesões verrugosas no RN, também podendo ocasionar um trabalho de parto precoce e aborto. As lesões papilomatosas são de maior relevância nas regiões anogenital e conjuntivas do RN (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Incidência e prevalência

A maior incidência de contaminação pelo HPV acontece na população jovem e menos instruída com o ensino médio, geralmente, incompleto. Essa população afirma utilizar métodos contraceptivos, contudo, fica evidente que a proteção é utilizada inadequadamente, uma vez que parcela teve uma gestação indesejada na mesma época que adquiriram a IST.

Nesse viés, a infecção pelo HPV atinge jovens no início da atividade sexual, e em até 80% dos casos isto é transitório, existindo maior prevalência em mulheres com idade inferior a 25 anos. Nesse contexto, essa maior prevalência do HPV em gestantes adolescentes está também intimamente ligada à essa fase de desenvolvimento físico, na qual a atividade biológica cervical está em nível máximo; a replicação celular e as substâncias presentes no meio cervical facilitam a infecção pelo HPV. Outro fator que está vinculado a maior incidência do Papilomavírus humano nessa população é a quantidade de parceiros que a gestante possui (CIRINO, 2020).

A prevalência global do HPV foi de 41,2%, especificando a prevalência por sexo; 44,7% para mulheres acometidas e 32,6% para os homens. O HPV é a IST mais comum em todo mundo, e a principal causa do câncer cervical, condição essa, que é responsável pela morte de

aproximadamente 260.000 mulheres em todo o mundo anualmente. Aproximadamente, 82% dos casos de câncer de colo de útero invasivos são responsáveis por infecções persistentes com o HPV relacionado com a gênese oncogênica (BRUNI 2019. A gestação é um fator de risco para HPV, sendo as taxas de prevalência em gestantes correspondentes a 5,5% a 65% (MEDEIROS *et al.,* 2005). Este cenário foi descrito e estudado pelo Ministério da Saúde, apontando que a prevalência foi de 33,4% no grupo de gestantes das seis capitais estudadas (BRASIL, 2005).

Prevenção

As vacinas contra o Papilomavírus humano (HPV) desempenham uma função profilática, limitando a infecção pelo vírus e as doenças decorrentes, e uma função terapêutica, quando promovem a regressão de lesões precursoras e a remissão do câncer. Consideradas um instrumento crucial para a prevenção primária e intervenção terapêutica, as vacinas contra o HPV representam uma contribuição significativa para a saúde pública e o bem-estar dos indivíduos. Por ser uma medida essencial para prevenir a infecção, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza gratuitamente a vacina quadrivalente.

As orientações para a vacinação variam conforme a faixa etária e circunstâncias particulares, como vítimas de abuso sexual, adolescentes e pessoas com condições médicas, como HIV. A imunização desempenha um papel crucial, uma vez que visa proteger contra os tipos mais prevalentes de HPV, incluindo os tipos 6, 11, 16 e 18, que estão associados a muitos casos de infecção, sendo os tipos 16 e 18 os mais diretamente relacionados ao câncer cervical (BORSATTO, 2011).

A vacinação contra o HPV é contraindicada durante a gestação, e caso a mulher engravidar após receber a primeira dose da vacina HPV ou se receber inadvertidamente a vacina durante a gravidez, é recomendado suspender a administração das doses subsequentes. O esquema vacinal deve ser completado preferencialmente em até 45 dias após o parto, sem necessidade de intervenções adicionais além do acompanhamento do pré-natal. É importante destacar que mulheres que estão amamentando podem ser vacinadas com a vacina HPV sem restrições (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Para além da vacinação, o exame de Papanicolau representa uma ferramenta crucial na detecção precoce de lesões precursoras do câncer do colo do útero. Embora não detecte diretamente a presença do vírus HPV, o exame é altamente eficaz na identificação de células anormais que têm potencial de evoluir para câncer. O tratamento dessas alterações, quando identificadas em estágio inicial, é fundamental para prevenir o desenvolvimento do câncer cervical (ANDRADE, 2019).

A utilização de preservativos, tanto masculinos quanto femininos, durante as relações sexuais, é uma medida relevante na prevenção do HPV.

Embora não garanta uma proteção absoluta, o preservativo demonstra eficácia na redução do risco de infecção, especialmente quando utilizado de maneira correta e desde o início da relação sexual. A conscientização sobre a importância da vacinação, do exame de rastreamento precoce e do uso do preservativo é fundamental para a prevenção e controle do HPV, bem como de suas complicações (MENEZES, 2021).

Tratamento

No período gestacional o tratamento das lesões anogenitais deve ser realizado antes da trigésima quarta semana de gestação, visto que é necessário um tempo mínimo para ocorrer a cicatrização adequada no tecido antes do parto. A

podofilina, podofilotoxina (pomada antimitótica) e 5-fluoracil (quimioterápico) são contraindicados durante a gestação por ultrapassar a barreira placentária e exercer efeitos embriotóxicos. Os tratamentos físicos são preferidos, podendo ser utilizado eletrocauterização, criocauterização, laser e métodos de intervenção cirúrgicos. (ROSS, 2023). O ácido tricloroacético constitui terapia de primeira linha para lesões de pequeno porte, já que apresenta boas taxas curativas e não é absorvido sistemicamente (GOMES, 2006).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, C.S. & FERREIRA, R.S.F. HPV / Papanicolau: conhecimento de agentes comunitários de saúde e eficácia de uma intervenção educativa. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2019.

BORSATTO, A.Z. *et al*. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática. Revista Brasileira de Cancerologia, *[S. l.]*, v. 57, n. 1, p. 67–74, 2011. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2011v57n1.690.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico. 5a ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: http://bvsms.saude. gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco. pdf. Acesso em 1 de mar. 2024.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de normas e procedimentos para vacinação. Brasília. 2014:176p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf. Acesso em 2 de mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção À Saúde. Controle dos Cânceres do colo do útero e da mama. 2. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/ publicacoes/controle_canceres_colo_utero_2013.pdf. Acesso em 03 de mar. 2024.

BRUNI, L.B.R.L. *et al*. Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary report, v. 20140822, 2015. Disponível em:http://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf. Acesso em 03 de mar. de 2024.

CARTER, J.J. *et al*. comparison of human papillomavirus types 16, 18 and 6 capsid antibody responses following incident infection. J. Infectious Diseases, v.181, p.1911-1919, 2000.

CIRINO, E.S. & BARBOSA, M.C.L. Incidência do Papiloma Vírus Humano – HPV em gestantes: uma revisão integrativa / Incidência do Papiloma Vírus Humano – HPV em gestantes: uma revisão integrativa. Revista Brasileira de Revisão de Saúde , [S. l.] , v. 3, pág. 6727–6736, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n3-214.

COSTA, L.A. *et al*. Papilomavírus humano (HPV) entre jovens: um sinal de alerta. Saúde Sociedade São Paulo , [s. l.], p. 249-261, 2013. Disponível em: scielo.br. Acesso em: 11 mar. 2024.

DE CAMPOS, R.S.P., & SOUZAI, L.B.L.N. Gestação e papilomavírus humano (HPV): vias de transmissão e complicações. Aposente-se com mais tranquilidade para seu futuro, conte com o nosso serviço de assessoria INSS., 109, 2016.

INSTITUTO DO HPV. Guia do HPV: Entenda de vez os papilomavírus humanos, as doenças que causam e o que já é possível fazer para evitá-los. São Paulo; 2013.

MENDONÇA, V.G. *et al.* Infecção cervical por papilomavírus humano: genotipagem viral e fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo do útero. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia: Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 32, n. 10, p. 476–485, 2010.

MENEZES DA ROCHA, N. *et al.* PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E USO DO PRESERVATIVO: CONHECIMENTO DE JOVENS BRASILEIROS. Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - ALAGOAS, *[S. l.]*, v. 7, n. 1, p. 89, 2021. Disponível em: https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosaude/article/view/8144. Acesso em: 29 fev. 2024.

MESSIAS GOMES, C. *et al.* Como devem ser tratados os condilomas genitais durante a gestação? Revista da Associação Médica Brasileira , [*s. l.*], 6 dez. 2006.

KUMAR, V. *et al.* Patologia Básica. 10. ed. [s.l.] Elsevier Editora Ltda, 2018.

RODRIGUES, L. G. *et al*. Câncer de colo uterino e a infecção pelo HPV: consequências da não adesão aos métodos de prevenção. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 13, n. 4, p. 1-7, 2021.

RODRIGUES, A.F. *et al.* Papilomavírus humano: prevenção e diagnóstico. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção , [s. l.], 2015. Doi htt://Data.doi.org/10.17058/reci.v5i4.6043.

ROSS, J.R. *et al*. Métodos Terapêuticos da Infecção pelo HPV. In: Da história a infecção em grupos minoritários: variedades de um fardo global chamado HPV. [S. l.]: Atena, 2023. Cap. 6, p. 64-67. ISBN 978-65-258-1090-4. E-book.

ROTONDO, J.C. *et al*. Simultaneous detection and viral DNA load quantification of different human papillomavirus types in clinical specimens by the high analytical droplet digital PCR method. Frontiers in Microbiology, v. 11, p. 2818, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.34119/ bjhrv3n3-214. Acesso em: 03 de março de 2024.

VAN CALSTEREN, K. *et al*. Cervical neoplasia during pregnancy: Diagnosis, management and prognosis. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, v. 19, n. 4, p. 611–630, ago. 2005.

XIMENES FILHO, J.A. *et al*. Papilomatose laríngea recorrente: experiência de 10 anos. 2003. Disponível em:https://www.scielo.br/j/rboto/a/7zJyXRwBBTKwn5XKqpbpZXh/?lang=pt&format=pdf. Acesso em 1 de março de 2024.