

Ginecologia e Obstetrícia

Edição 12

Capítulo 5

HPV

RAFAELA NEVES SILVA¹
ARTHUR AUGUSTO SA ANACLETO¹
SAULO HENRIQUE NASCIMENTO CLÁUDIO¹
BÁRBARA GARIBALDI LEMES¹

1. Discente - Medicina na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Palavras Chave: Mulher; HPV; Ginecologia.

INTRODUÇÃO

Desde sua descoberta na década de 1950, o Papilomavírus Humano (HPV) tem sido objeto de intensa pesquisa devido à sua associação com uma variedade de condições, desde verrugas genitais até cânceres graves. Foi identificado pela primeira vez quando pesquisadores observaram estruturas celulares semelhantes a verrugas em culturas de células cervicais. Foi somente na década de 1980 que as técnicas de biologia molecular permitiram a identificação do vírus como a causa principal de verrugas genitais e lesões cervicais pré-cancerosas. Desde então, o HPV foi classificado em diferentes tipos com base em suas propriedades genéticas e seu potencial oncogênico. Mais de 100 tipos foram identificados, dos quais cerca de 40 são transmitidos sexualmente e podem infectar as regiões genital e anal.

O HPV é um dos agentes infecciosos mais comuns transmitidos sexualmente em todo o mundo, representando um desafio significativo para a saúde pública. Cerca de 85% das mulheres e 95% dos homens ativos sexualmente são infectados com o HPV. A grande maioria dos casos de cancro do colo do útero, cancro anal e uma parcela das doenças não malignas cervicais, tais como cancros vaginais, penianos, vulvares e orofaríngeos, também são causados pelo HPV. Taxas mais altas de infecção são prevalentes na Índia, Europa Oriental, América Latina e África Subsaariana (JAIN *et al.*, 2023).

Uma compreensão abrangente das variantes do HPV é crucial para enfrentar seus desafios à saúde pública. Classificado em diferentes tipos com base em suas propriedades genéticas, o HPV apresenta uma gama diversificada de variantes, cada uma com seu próprio perfil de risco e impacto na saúde. Estas variantes podem variar em sua oncogenicidade, ou seja, sua capacidade de causar câncer, e também em sua

propensão a causar verrugas genitais ou outras lesões.

Algumas cepas de HPV são consideradas de alto risco, como os tipos 16 e 18, que estão associados a uma proporção significativa de casos de câncer cervical e outros cânceres anogenitais. Por outro lado, existem cepas de baixo risco, como os tipos 6 e 11, que são mais frequentemente associados a verrugas genitais, mas têm um risco muito menor de causar câncer. Compreender a distribuição e prevalência dessas variantes é essencial para orientar estratégias de prevenção e controle.

Além da diversidade genética do HPV, existem disparidades significativas na incidência e no impacto das infecções por HPV em diferentes grupos populacionais. Jovens sexualmente ativos, especialmente aqueles que iniciam a atividade sexual em uma idade precoce, estão em maior risco de contrair o HPV devido à maior probabilidade de exposição ao vírus. Além disso, fatores socioeconômicos, acesso limitado aos serviços de saúde e falta de educação sexual adequada podem contribuir para taxas mais altas de infecção em comunidades carentes.

Regiões geográficas também podem apresentar variações na prevalência do HPV, com áreas em desenvolvimento muitas vezes enfrentando uma carga mais pesada da doença devido à falta de recursos e infraestrutura de saúde. As disparidades raciais e étnicas também podem desempenhar um papel, com certos grupos étnicos enfrentando maior risco de infecção e complicações relacionadas ao HPV devido a uma variedade de fatores, incluindo acesso desigual aos cuidados de saúde e desigualdades sociais mais amplas.

História natural da infecção por HPV

A história natural da infecção pelo HPV é complexa e varia consideravelmente entre os

indivíduos. A infecção pelo HPV é geralmente adquirida através do contato sexual e pode afetar tanto a pele quanto as mucosas das regiões anogenitais e orofaríngeas. Uma vez que o vírus entra em contato com a célula epitelial, ele pode iniciar uma infecção que pode ser transitória ou persistente.

Progressão da Infecção:

1. Infecção Inicial:

- Após a exposição ao HPV, o vírus infecta as células basais do epitélio através de microabrasões na pele ou mucosa. Este processo é facilitado pelo contato direto, muitas vezes durante a atividade sexual (STANLEY *et al.*, 2012).

2. Estágio de Latência:

- Em muitos casos, o HPV pode permanecer em um estado latente, onde o vírus está presente, mas não provoca sintomas ou lesões visíveis. Este período pode durar meses ou até anos (STANLEY *et al.*, 2012). Durante esse tempo, o sistema imunológico do hospedeiro pode eventualmente eliminar o vírus, resultando em uma infecção transitória.

3. Infecção Persistente:

- Em uma porcentagem menor de casos, a infecção por HPV não é eliminada pelo sistema imunológico e se torna persistente. As infecções persistentes são particularmente preocupantes, pois estão associadas a um risco maior de progressão para lesões pré-cancerosas e, eventualmente, câncer invasivo (SCHIFFMAN *et al.*, 2007).

4. Lesões Pré-Cancerosas:

- As infecções persistentes por tipos de HPV de alto risco, como HPV 16 e 18, podem levar ao desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). Essas lesões são classificadas em graus, com NIC 1 indicando lesões de baixo grau e NIC 2 e 3 indicando lesões de alto grau, que têm maior potencial de progressão para câncer (SCHIFFMAN *et al.*, 2007).

Desenvolvimento de Câncer:

Sem tratamento, as lesões de alto grau podem progredir para câncer invasivo. O câncer cervical é o tipo mais comumente associado ao HPV, mas o vírus também pode causar câncer anal, vulvar, vaginal, peniano e orofaríngeo (SCHIFFMAN *et al.*, 2007).

Resolução Espontânea:

A maioria das infecções por HPV são transitórias e se resolvem espontaneamente. Estima-se que cerca de 90% das infecções por HPV se resolvem dentro de dois anos sem intervenção médica (STANLEY *et al.*, 2012). A resolução espontânea é mediada pela resposta imunológica do hospedeiro, que é capaz de reconhecer e eliminar as células infectadas.

Fatores de Risco para Progressão:

Diversos fatores podem influenciar a progressão da infecção por HPV para lesões pré-cancerosas e câncer. Esses incluem:

- **Imunossupressão:** Indivíduos com sistemas imunológicos comprometidos, como aqueles com HIV, têm maior risco de infecções persistentes e progressão para câncer.

- **Tabagismo:** O tabagismo é um fator de risco significativo, pois pode prejudicar a resposta imunológica local no trato genital (Schiffman *et al.*, 2007).

- **Coinfecção com outras ISTs:** Infecções concomitantes podem aumentar a inflamação e o risco de persistência do HPV (STANLEY *et al.*, 2012).

Epidemiologia e impacto na saúde

A infecção por HPV é altamente prevalente, afetando milhões de pessoas em todo o mundo anualmente, especialmente jovens sexualmente ativos (SATTERWHITE *et al.*, 2008). Estima-se que mais de 80% da população sexualmente ativa será infectada pelo menos uma vez na vida. As taxas de infecção são particularmente altas em países em desenvolvimento, onde a

falta de acesso a serviços de saúde adequados contribui para a disseminação do vírus.

O HPV está associado a uma série de complicações de saúde, incluindo verrugas genitais e vários tipos de câncer (SCHIFFMAN, 2016). Entre eles, o câncer cervical é o mais preocupante, sendo a quarta causa mais comum de câncer em mulheres em todo o mundo. Além disso, o HPV também está implicado no desenvolvimento de cânceres anogenitais, como câncer anal, vulvar e vaginal, bem como câncer de orofaringe em homens e mulheres.

Além dos impactos físicos da infecção por HPV, como verrugas genitais e câncer, há também um impacto significativo no bem-estar psicológico e social dos indivíduos afetados. A infecção por HPV durante a gestação e o tratamento de lesões cervicais pré-cancerosas podem ter significativos impactos psicossociais nas mulheres. Pesquisas indicam que o estigma associado ao HPV e suas complicações pode levar a sentimentos de ansiedade, depressão e isolamento social (WALLER *et al.*, 2017). Portanto, é essencial que os profissionais de saúde ofereçam apoio emocional e psicológico adequado às pacientes, garantindo que elas se sintam apoiadas e capacitadas durante todo o processo.

Para as mulheres em particular, o diagnóstico de lesões cervicais pré-cancerosas ou câncer cervical pode ter ramificações emocionais significativas, afetando a autoestima, relacionamentos pessoais e até mesmo escolhas reprodutivas. O suporte psicológico e emocional, juntamente com a educação e o empoderamento dos pacientes, são fundamentais para lidar com esses aspectos não apenas da infecção por HPV, mas também de suas consequências emocionais e sociais.

O Papilomavírus Humano (HPV) é uma preocupação significativa em ginecologia e obstetrícia devido aos seus impactos na saúde

reprodutiva das mulheres. Estudos demonstraram que o HPV pode influenciar negativamente a fertilidade feminina, aumentando o risco de infertilidade devido à sua associação com distúrbios da função ovulatória (HOSSEINI *et al.*, 2020). Além disso, a infecção por HPV durante a gravidez pode ter repercussões obstétricas, incluindo um possível aumento do risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer. Portanto, é crucial que as mulheres em idade fértil sejam educadas sobre os riscos associados ao HPV e que os profissionais de saúde forneçam orientações adequadas durante a gestação para garantir a saúde materno-fetal.

Patogênese

O HPV é um vírus de DNA que infecta células epiteliais da pele e mucosas. Sua patogênese envolve uma interação complexa entre o vírus e o hospedeiro, resultando na replicação viral e, potencialmente, na transformação celular (DOORBAR, 2006). A infecção pelo HPV geralmente ocorre por contato direto de pele a pele durante atividades sexuais, facilitando a entrada do vírus em células vulneráveis.

Uma vez dentro da célula, o HPV pode permanecer latente por períodos prolongados antes de iniciar a replicação viral ativa. Durante esse tempo, os fatores de risco, como o tabagismo e a imunossupressão, podem influenciar a progressão da infecção para lesões pré-cancerosas e câncer invasivo. A expressão de proteínas virais específicas desempenha um papel crucial na carcinogênese associada ao HPV, interferindo nos mecanismos de regulação do ciclo celular e na resposta imune do hospedeiro.

As proteínas virais E6 e E7 são particularmente importantes nesse processo. A proteína E6 tem a capacidade de ligar-se à proteína supressora de tumor p53, levando à sua degradação e evitando a apoptose das células infectadas

(MÜNGER *et al.*, 1989). Enquanto isso, a proteína E7 interage com a proteína supressora de tumor retinoblastoma (pRb), promovendo a liberação de fatores de transcrição que estimulam a proliferação celular e a progressão do ciclo celular (MÜNGER *et al.*, 2001).

Além disso, o HPV pode interagir com fatores do microambiente tumoral, como citocinas e fatores de crescimento, para promover a sobrevivência e a expansão das células infectadas. Essa interação complexa entre o vírus e o hospedeiro é crucial para entender a patogênese do HPV e o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e câncer associado.

A resposta imune do hospedeiro desempenha um papel fundamental na eliminação do HPV e na prevenção da progressão para doença clínica (TRIMBLE & FRAZER, 2009). No entanto, a evasão das respostas imunes pelo HPV, por meio de mecanismos como a *downregulation* de moléculas de superfície celular envolvidas na apresentação de antígenos, pode permitir que a infecção persista e progrida para lesões malignas.

Diagnóstico e Triagem

O diagnóstico do HPV geralmente é baseado na observação clínica de lesões visíveis, como verrugas genitais, durante um exame físico (**Figura 5.1**) (JUNG *et al.*, 2015).

Para lesões intraepiteliais, como aquelas no colo do útero, o diagnóstico pode exigir exames adicionais, como o exame de Papanicolaou (Pap) ou a colposcopia, para identificar alterações celulares sugestivas de infecção por HPV.

Além disso, testes moleculares, como o teste de DNA do HPV, estão disponíveis para identificar a presença do vírus em amostras de células cervicais ou genitais (ARBYN, 2012). Esses testes são frequentemente usados como parte do rastreamento de rotina em mulheres com 30 anos ou mais, para auxiliar na triagem

de infecções persistentes por HPV e identificar indivíduos com maior risco de desenvolver câncer cervical.

É importante ressaltar que, embora o diagnóstico de infecção por HPV seja importante para orientar o tratamento e o manejo clínico, nem todas as infecções requerem intervenção. Muitas infecções por HPV são transitórias e resolvem-se espontaneamente sem causar complicações.

Figura 5.1 Imagem de verruga anogenital



Legenda: Imagens obtidas no mês de maio.

Fonte: Charles *et al.*, 2015.

Prevenção e tratamento

A prevenção do HPV é multifacetada e envolve estratégias comportamentais, educacionais e médicas. A abordagem multidisciplinar é fundamental para lidar eficazmente com o HPV em um contexto ginecológico e obstétrico. Estudos têm enfatizado a importância da colaboração entre ginecologistas, obstetras, infectologistas e outros profissionais de saúde na prevenção, diagnóstico e tratamento do HPV. Essa abordagem holística permite uma avaliação abrangente dos riscos e necessidades de cada

paciente, garantindo uma prestação de cuidados integrados e personalizados. Uma das medidas mais eficazes é a vacinação contra o HPV, disponível para meninas e meninos na adolescência, antes do início da atividade sexual (MARKOWITZ *et al.*, 2007). As vacinas protegem contra as cepas virais mais oncogênicas, reduzindo significativamente o risco de infecção e suas consequências, como verrugas genitais e câncer.

Além da vacinação, a educação sobre comportamentos sexuais seguros, como o uso de preservativos, é essencial para prevenir a transmissão do HPV e outras infecções sexualmente transmissíveis. Os preservativos podem reduzir, mas não eliminar completamente, o risco de infecção pelo HPV, pois nem todas as áreas infectadas podem ser cobertas.

A triagem regular para lesões pré-cancerosas do colo do útero por meio do exame de Papanicolaou é uma parte fundamental do programa de prevenção do câncer cervical (MEITES *et al.*, 2016). Esse exame permite a detecção precoce de lesões precursoras, que podem ser tratadas antes que se tornem cancerosas. Mulheres com resultados anormais podem ser encaminhadas para exames adicionais, como colposcopia e biópsia, para avaliar a presença de lesões mais graves.

Para as lesões causadas pelo HPV, o tratamento varia dependendo da gravidade e localização das lesões. Para verrugas genitais, opções

de tratamento incluem medicamentos tópicos, como o ácido tricloroacético, ou procedimentos físicos, como crioterapia e eletrocauterização (CDC, 2020). Para lesões pré-cancerosas do colo do útero, os tratamentos podem incluir procedimentos cirúrgicos, como a excisão eletrocirúrgica de alças (LEEP) ou a cirurgia a laser, para remover o tecido anormal.

As diretrizes e recomendações atuais de organizações de saúde, como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), desempenham um papel crucial na orientação das práticas clínicas relacionadas ao HPV. As recomendações incluem a vacinação contra o HPV para adolescentes, triagem regular para lesões pré-cancerosas do colo do útero e tratamento adequado de verrugas genitais e lesões cervicais (World Health Organization, 2020; Centers for Disease Control and Prevention, 2021). Seguir essas diretrizes ajuda a garantir a eficácia das intervenções e a melhorar os resultados de saúde para as mulheres afetadas pelo HPV.

É importante ressaltar que o tratamento das lesões causadas pelo HPV não elimina a infecção subjacente e não previne a recorrência. Portanto, a prevenção primária por meio da vacinação e a detecção precoce por meio da triagem são os pilares fundamentais da estratégia de controle do HPV e suas complicações associadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARBYN, M. *et al.* Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F88-99. Doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095.
- CHARLES, R. HIAE. Fotos de HPV Genital. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://hpvinfo.com.br/pdf/Fotos-HPV-Genital-2015.pdf>. Acesso em: 14 maio. 2024.
- DOORBAR, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2006 May;110(5):525-41. Doi: 10.1042/CS20050369.
- DOORBAR, J. & GRIFFIN, H. Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. *Papillomavirus Res*. 2019 Jun;7:176-179. doi: 10.1016/j.pvr.2019.04.005. Epub 2019 Apr 8.
- JAIN, M. *et al.* Epidemiology, Molecular Pathogenesis, Immuno-Pathogenesis, Immune Escape Mechanisms and Vaccine Evaluation for HPV-Associated Carcinogenesis. *Pathogens*. 2023 Nov 23;12(12):1380. Doi: 10.3390/pathogens12121380.
- JUNG, H.S. *et al.* Human Papillomavirus: Current and Future RNAi Therapeutic Strategies for Cervical Cancer. *J Clin Med*. 2015;4(5):1126-1155. Published 2015 May 21. Doi:10.3390/jcm4051126
- MARKOWITZ, L.E. *et al.* Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007 Mar 23;56(RR-2):1-24.
- MEITES, E. *et al.* Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Dec 16;65(49):1405-1408. Doi: 10.15585/mmwr.mm6549a5.
- MÜNGER, K.B. *et al.* Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol*. 2004 Nov;78(21):11451-60. Doi: 10.1128/JVI.78.21.11451-11460.2004.
- MÜNGER, K. *et al.* Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene*. 2001 Nov 26;20(54):7888-98. Doi: 10.1038/sj.onc.1204860.
- MÜNGER, K. *et al.* The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol*. 1989;63(10):4417-4421. Doi:10.1128/JVI.63.10.4417-4421.1989
- SATTERWHITE, C.L. *et al.* Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis*. 2013 Mar;40(3):187-93. Doi: 10.1097/OLQ.0b013e318286bb53.
- SCHIFFMAN, M. *et al.* Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):890-907. Doi: 10.1016/S0140-6736(07)61416-0.
- SCHIFFMAN, M. *et al.* Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 1;2:16086. Doi: 10.1038/nrdp.2016.86.
- STANLEY, M. *et al.* Human papillomavirus vaccines--immune responses. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F83-7. Doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.106.
- TRIMBLE, C.L. & FRAZER, I.H. Development of therapeutic HPV vaccines. *Lancet Oncol*. 2009;10(10):975-980. Doi:10.1016/S1470-2045(09)70227-X

WALLER, J. *et al.* The association between knowledge of HPV and feelings of stigma, shame and anxiety. *Sex Transm Infect.* 2007;83(2):155-159. Doi:10.1136/sti.2006.023333

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human papillomavirus and cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>.