CAPÍTULO 42

PAPILOMAVÍRUS HUMANO - HPV

Doi: 10.59290/978-65-6029-186-7.42

MACHADO, Mateus Junqueira[1]; FELIZ, Maria Fernanda Gonçalves[1];
VELEDA, Rebeca Barreira[1]; SOUSA, Emillen Cristina Pessoa de[1];
LISBOA, Thássia Mirelly Xavier de Castro[1]; FERREIRA, Ingridy Maria Oliveira[1];
GONÇALVES, Aline Belle Moraes[1]; FERRARONI, Natasha Rebouças[1];
FERREIRA, Ingridy Maria Oliveira[2]; GONÇALVES, Aline Belle Moraes[2].

Orientadora: Dra. Natasha Rebouças Ferraroni
Filiações: 1 - Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ASBAI - DF
2 - Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Palavras-Chave: Papilomavírus Humano; Pediatria; Infectologia.

INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV), pertencente à família Papovavírus, é um vírus de DNA de fita dupla com predileção pelo epitélio escamoso estratificado, podendo se manifestar nos lábios, região perianal, glande do pênis, vulva e no introito vaginal (CASTRO *et al.,* 2004).

As proteínas virais sintetizadas pela célula hospedeira possuem a capacidade de interferir no ciclo celular, na diferenciação celular e na apoptose, o que leva à rápida proliferação desordenada das células epiteliais infectadas, resultando no surgimento das lesões verrucosas típicas do HPV.

Mais de 100 subtipos do HPV já foram identificados, sendo alguns considerados altamente oncogênicos e estão fortemente associados a tumores epiteliais malignos. Além disso, os subtipos do HPV também afetam a forma como a doença é manifestada e o local de infecção, havendo, por exemplo, diferentes subtipos associados às verrugas vulvares, verrugas genitais e verrugas planas (CAMARA *et al.,* 2008).

A transmissão do HPV ocorre principalmente por contato sexual direto, mas também pode acontecer de forma não sexual. A transmissão vertical da mãe para o recém-nascido pode ocorrer por via transplacentária ou pela exposição às lesões cervicais ou genitais durante o parto. A autoinoculação nas manifestações orais também é comum. Algumas evidências indicam a possibilidade de propagação do vírus por fômites através do uso de bidês, toalhas compartilhadas e roupas íntimas, mas ainda não há consenso definitivo sobre essa forma de contágio (EICHENFIELD, 2016; MUZIO *et al.,* 2021).

Em adultos, a infecção é mais prevalente entre 15 e 29 anos, atingindo seu pico entre 20 e 24 anos. Um estudo epidemiológico brasileiro revelou uma alta prevalência de HPV (53.5%), especialmente de subtipos de alto risco (35.2%), com uma distribuição semelhante entre os sexos e uma maior prevalência de HPV de alto risco entre as mulheres (WENDLAND *et al.,* 2020). Já no contexto pediátrico, as lesões associadas ao HPV raramente estão presentes ao nascimento, manifestando-se geralmente entre 6 meses e 2 anos de idade. Acredita-se que as lesões manifestadas nessa faixa etária resultem de uma infecção perinatal, com um longo período de latência antes do aparecimento clínico. Em crianças menores de 13 anos, são observadas manifestações anogenitais e laríngeas com uma média de idade de 4,5 anos (EICHENFIELD, 2016).

As verrugas anogenitais, conhecidas também como condiloma acuminado, geralmente aparecem

após os dois anos de idade. Anteriormente consideradas patognomônicas de abuso sexual, atualmente, a maioria das ocorrências está associada à transmissão vertical e à inoculação acidental. No entanto, a suspeita de abuso deve ser considerada se houver achados adicionais, como hemorragia local, ruptura do hímen, lacerações genitais, alterações comportamentais e presença de outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) (RIVITTI-MACHADO, 2022).

FISIOPATOLOGIA

Os papilomas vírus são vírus não envelopados, de DNA circular de fita dupla e um nucleocapsídeo icosaédrico. Seu Genoma possui 2 diferentes tipos de genes: os tardios e os precoces. Estes são responsáveis, principalmente, pela síntese de mRNA viral, bem como pela replicação do genoma. Já os tardios, fazem parte da codificação das proteínas estruturais da progênie viral.

No que tange ao processo carcinogênico, os tipos E6 e E7 codificam as proteínas que irão inativar as proteínas codificadas pelos genes supressores de tumor em célula humana, por exemplo, o gene p53 e o gene da retinoblastoma (RB) (KUMAR *et al.,* 2023). Nesse contexto, após a adsorção e o desnudamento, o genoma de DNA viral move-se para o núcleo da célula hospedeira. A partir de então, inicia-se o processo de transcrição do mRNA viral, tendo a proteína precoce (E1) atuando como a helicase da fita de DNA viral, e a E2 como um ativador transcricional. Após esse processo, a DNA-polimerase da célula hospedeira dá início ao processo de formação da progênie viral (KUMAR *et al.,* 2023). Após esse processo de formação do genoma inicial, dar-se-á a formação das proteínas estruturais: L1 e L2. A L1 vai formar o capsídeo, e a L2 vai auxiliar no empacotamento viral e no desnudamento do genoma no processo infeccioso.

Ainda nessa perspectiva, a replicação do papiloma vírus se inicia nas células basais da pele, em seguida, a síntese proteica precoce ocorre, bem como a formação do genoma da progênie. As proteínas tardias, então, são produzidas, permitindo que os vírions recém formados possam ser liberados, na superfície da pele, pelas células escamosas (LEVINSON *et al.,* 2021).

Por fim, o processo de malignização celular envolve a integração do DNA viral ao DNA da célula humana infectada, ao passo que na forma benigna o genoma do HPV se mantém na forma episssomal não integrado. E como já mencionado, a produção das proteínas E6 e E7 vão inibir a atuação das proteínas supressoras de tumor p53 e RB, respectivamente, e a célula, então, torna-se malignizada, não mais produzindo as proteínas tardias e a progênie viral. Aqui, é importante ressaltar que as proteínas precoces (E6 e E7) do HPV-16 têm o potencial de se ligar mais fortemente às proteínas p53 e RB, fato que explica o poder oncongênico deste tipo viral (LEVINSON *et al.,* 2021).

QUADRO CLÍNICO

Na maioria dos casos, a infecção pelo HPV não produz qualquer manifestação clínica ou subclínica, porém, a manifestação clínica mais comum é a presença de verrugas com lesões localizadas na região vulvoperitonial das pacientes, sendo estas polimórficas, podendo ser pontiagudas (condiloma acuminado), espiculadas, com circunvoluções ou planas, tendo seus tamanhos variados de um milímetro a vários centímetros. Além disso, podem ser únicas ou múltiplas, achatadas ou papulosas, sendo na maioria dos casos papilomatosas. Ademais essas verrugas são, em suma, assintomáticas, podendo, entretanto, apresentar-se como dolorosas, friáveis ou sangrantes (CARVALHO *et al.,* 2021).

Ademais, relacionados aos tipos de HPV de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81), tem-se, quando apresentadas manifestações clínicas, a presença de lesões benignas e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau. Já relacionados aos de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68, 73 e 82), tem-se a presença de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau além dos carcinomas (REHME *et al.,* 1998).

DIAGNÓSTICO

SEMIOLOGIA

No exame clínico, é possível realizar o diagnóstico das lesões cutâneas e mucosas que são visíveis. O uso de dermatoscópios ou outros instrumentos médicos de ampliação, bem como a aplicação de ácido acético (teste *Acetowhite*) ou corantes, como o lugol, são recursos que podem ser empregados para melhor avaliação (COSTA-SILVA *et al.,* 2017). Para investigação da fonte de infecção deve-se pesquisar evidências físicas e comportamentais de abuso sexual. A anamnese deve ser dirigida para obtenção do máximo de informações referentes ao surgimento da lesão, à história médica pregressa e à história de detecções antecedentes na família (COSTA-SILVA *et al.,* 2017; DÁVILA TORRES & PACHECO LUDEÑA, 2023).

As papilomatoses respiratórias não são visíveis, seu diagnóstico exige a realização de uma endoscopia do trato aéreo superior para adequada visualização das lesões e coleta de amostras de biópsia. E, a investigação deve ser realizada em quadros nos quais há queixa de disfonia persistente e progressiva, sem períodos de voz normal; estridor inspiratório; e histórico médico pregresso de outros sintomas respiratórios progressivos que não melhoram com tratamento convencional (PERRONE *et al.,* 2020; ZHU *et al.,* 2022).

EXAMES COMPLEMENTARES

A realização da biópsia para exame anatomopatológico e a genotipagem do HPV é reservada para confirmar e solucionar os casos que são suspeitos, por razão de incerteza ou suspeita de malignidade (GAMA *et al.,* 2021). Dentro dessa recomendação, a biópsia excisional (remoção completa da lesão) é indicada para lesões pequenas e bem delimitadas, ou seja, potencialmente benignas; e a biópsia incisional (remoção parcial da lesão) diante de suspeita clínica de malignidade (RAMÔA PIRES & MIRANDA, 2011).

A partir do estudo histológico é possível diagnosticar se as lesões estão associadas ao HPV. Os diagnósticos diferenciais incluem hiperplasia epitelial multifocal (HEM), condiloma oral (CO), condiloma plano da sífilis secundária, molusco contagioso, pênfigo benigno crônico, histiocitose X, neurofibromatose e rabdomiossarcoma (sarcoma bostricoide) (DÁVILA TORRES & PACHECO LUDEÑA, 2023). Por outro lado, os ensaios moleculares de reação em cadeia da DNA polimerase (PCR), imunohistoquímica p16 (IHC) e hibridização in situ (HIS) são empregados para testagem de um pool de sequências específicas de DNA (e/ou RNA no caso de HIS) dos tipos de HPV de alto risco (HR) para identificação dos subtipos de HPV associados ao aparecimento de neoplasias (ARAÚJO *et al.,* 2021; COSTA-SILVA *et al.,* 2017).

TRATAMENTO

Se o sistema imunológico estiver saudável, o HPV é frequentemente controlado e eliminado. A infecção latente geralmente não requer tratamento. Após oito meses, metade das pessoas se livra da infecção, enquanto menos de 10% têm a infecção por mais de dois anos (ZHU *et al.,* 2022).

Os pacientes que serão submetidos a qualquer forma de tratamento para o papilomavírus humano devem ser informadas de que pode ser necessário mais de um tipo de terapia, e que mesmo com sucesso evidente, não é sempre possível erradicar o vírus (ZHU *et al.,* 2022).

A vacinação contra o HPV é atualmente recomendada para meninos e meninas de 9 a 14 anos, seguindo um esquema de duas doses com intervalo de seis meses entre elas. As vacinas são oferecidas nos postos de saúde da rede pública e protegem contra os tipos mais comuns de HPV (6, 11, 16 e 18), que estão associados a cânceres de colo do útero, vagina, vulva, ânus e pênis, além de verrugas genitais (ZUGAIB, 2023).

Há uma falsa crença de que vacinar crianças contra infecções sexualmente transmissíveis pode levar a um início precoce da vida sexual; no entanto, a razão para vacinar crianças é biológica: elas respondem melhor às vacinas, especialmente antes de terem contato com o vírus (ZUGAIB, 2023).

O exame Papanicolau é um teste ginecológico preventivo que detecta lesões que podem evoluir para câncer de colo do útero, identificando células anormais para tratamento precoce. Embora o exame não identifique o vírus HPV, é o método mais eficaz para identificar câncer de colo do útero e suas lesões precursoras (ZUGAIB, 2023).

O uso de preservativos masculinos ou femininos nas relações sexuais é uma forma importante de prevenir o HPV, embora não ofereça proteção completa contra o vírus, pois as lesões podem ocorrer em áreas não cobertas pelo preservativo (ZUGAIB, 2023).

Caso o HPV seja identificado em adolescentes, os parceiros sexuais também devem ser examinados e tratados para verrugas e outras ISTs, além de realizar exames regulares para o HPV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, M.G. *et al.* Update on human papillomavirus – Part II: complementary diagnosis, treatment and prophylaxis. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 96, n. 2, p. 125–138, 2021. Doi: 10.1016/j.abd.2020.11.005.

CAMARA, G.N.N.L. *et al.* Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. Universitas: Ciências da Saúde, v. 1, n. 1, 24 mar. 2008. Doi: 10.5102/ucs.v1i1.502.

CARVALHO, N.S. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 30, n. spe1, 2021. Doi: 10.1590/S1679-4974202100014.esp1

CASTRO, T.M.P.G. *et al*. Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (hpv) conceitos atuais: revisão bibliográfica. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, v. 70, n. 4, p. 546–550, ago. 2004. Doi: 10.1590/S0034-72992004000400017.

COSTA-SILVA, M. *et al.* Anogenital warts in pediatric population. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 92, n. 5, p. 675–681, out. 2017. Doi: 10.1590/abd1806-4841.201756411

DÁVILA TORRES, R.F. & PACHECO LUDEÑA, J.E. Condilomatosis oral en niña de 9 años. Reporte de un caso clínico. Odontoestomatología, v. 24, n. 40, 15 mar. 2023. Doi: 10.22592/ode2022n40e411.

EICHENFIELD, L.F. Dermatologia Neonatal e Infantil. 3° ed. São Paulo: Grupo GEN, 2016.

GAMA, A. R. *et al*. HPV detection in oral mucosa samples in pediatric patients. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 57, 2021. Doi: 10.5935/1676-2444.20210005.

KUMAR, V. *et al*. Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 10° ed. [s.l: s.n.].

LEVINSON, W. *et al.* Microbiologia Médica e Imunologia: um manual clínico para doenças infecciosas. 15a ed ed. [s.l.] Artmed, 2021.

MUZIO, L. *et al*. Overview of Candida albicans and Human Papillomavirus (HPV) Infection Agents and their Biomolecular Mechanisms in Promoting Oral Cancer in Pediatric Patients. BioMed Research International, v. 2021, p. 1–11, 2 nov. 2021. Doi: 10.1155/2021/7312611.

PERRONE, M. *et al.* Papilomatosis respiratoria: un reto diagnóstico y terapéutico. A propósito de un caso. Arch Pediatr Urug , v. 91, n. 3, p. 155–160, 2020. Doi: 10.31134/ap.91.3.5.

RAMÔA PIRES, F. & MIRANDA, M.M.A.Á. Protocolo Clínico para a Realização de Biópsia CRO-RJ. CRO-RJ, 2011.

REHME, M.F.B. *et al*. Condiloma Acuminado em Crianças e Adolescentes. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 20, n. 7, p. 377–380, ago. 1998. Doi: 10.1590/S0100-72031998000700002.

RIVITTI-MACHADO, M.C.D.M. Dermatologia pediátrica. (Coleção Pediatria do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). 3° ed. São Paulo: Editora Manole, 2022.

WENDLAND, E.M. *et al.* Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: The POP-Brazil Study. Scientific Reports, v. 10, n. 1, p. 4920, 18 mar. 2020. Doi: 10.1038/s41598-020-61582-2.

ZHU, P. *et al*. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of cutaneous warts (2022). Journal of Evidence-Based Medicine, v. 15, n. 3, p. 284–301, 18 set. 2022. Doi: 10.1111/jebm.12494.