

## **A INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

**Michelly Karlla de Lima<sup>1</sup>**

**Neusa Mariana Costa Dias<sup>2</sup>**

### **RESUMO**

O papiloma vírus humano (HPV) é considerado um dos principais agentes infecciosos causador de doenças sexuais do mundo. Ele está relacionado com as alterações de aspectos de lesões variável, haja vista que, pode ser diferenciado como baixo risco oncogénico e alto risco oncogénico. Cerca de 1% (um por cento) dos indivíduos sexualmente ativos nos Estados Unidos da América – EUA e na Europa, entre 15 e 45 anos de idade, tem verrugas anogenitais. É uma infecção que também tem relação com outras infecções a Clamídia. Sua resposta imune exige investigações entre a ativação do Sistema imune e a composição genérica do hospedeiro, assim como com a associação entre anticorpos contra proteínas do HPV. Este vírus está relacionado com um número cada vez maior de lesões. Suas principais alterações estão relacionadas com alterações nucleadas com o aumento do volume, do número, da hiper cromasia, a discerlatose e principalmente com a loicitose. No tratamento do HPV são usados cáusticos, antitumorais e até mesmo procedimentos cirúrgicos, dentre outros. Mas também já existe vacinas, onde estão sendo bem aceitas e bem-vindas para auxiliar na redução de incidência de infecções por HPV.

**PALAVRAS-CHAVE:** HPV. Epidemiologia. Alterações. Tratamento.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Biomedicina da Faculdade União de Goyazes

<sup>2</sup> Orientador: Prof. Neusa Mariana Costa Dias, Faculdade União de Goyazes.

## ABSTRACT

The human papilloma virus (HPV) is considered one of the main infectious agents causing sexually transmitted diseases in the world. It is related to the changes of variable aspects of injury, given that it can be differentiated as low oncogenic risk and high oncogenic risk. About 1% (one percent) of sexually active individuals in the United States - the US and Europe, between 15 and 45 years old, have anogenital warts. It is an infection that also relates to other infections Chlamydia. His investigations immune response requires the activation of the immune system and general composition of the host, as well as the association between antibodies against HPV proteins. This virus is associated with an increased number of injuries. Its main changes are related to changes nucleated with increasing volume, number, hiercromasia the discerlatose and especially with loilicitose. In the treatment of HPV are used caustic, antiblastic and even surgical procedures, among others. But already exists vaccines, which are being well accepted and welcome to assist in reducing incidence of HPV infections.

**KEY- WORDS:** HPV. Epidemiology . Changes. Treatment.

## INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é responsável pela infecção do trato genital humano mais comum no mundo, seu resultado é o surgimento de verrugas ou condiloma acuminado, que tem sido identificada por mais de 2.000 anos. Ciuddo em 1.907 demonstrou a etiologia destas verrugas, que induziu a sua transmissão através de um filtrado livre de células. Em 1.954 essas verrugas foram classificadas como sexualmente transmissível, após serem observadas seu surgimento em mulheres que tiveram relação sexual com seus maridos quando eles retornaram das guerras naquele período (ARAP, BARACAT, MONTELLATO, 2.000).

Os papilomasvírus (PVs) são pequenos vírus de DNA que pertencem à família *Papoviridae* – do gênero Papilomavírus, sendo um vírus envelopado, que apresenta um genoma de aproximadamente 8.000 (oito mil) pares de base de DNA dupla fita e circular. Além disso, apresenta um tamanho pequeno, mais sua biologia molecular é bastante complexa. O seu DNA tem uma associação com proteínas estruturais, semelhantes a histonas, envoltas por 72 capsômeros constituídas por duas proteínas estruturais, L1 e L2. Este vírus tem uma grande capacidade de infectar seres humanos, mais também algumas espécies de animais como gatos, coelhos, haja vista que seu principal hospedeiro estudado são os seres humanos (LETO et. al, 2.011).

Alguns estudos existentes vêm tentando explicar a fisiopatologia e o modelo de infecção pelo HPV de alto risco, quando descrito, no epitélio cervical, durante micro traumatismo nas relações sexuais permitindo que assim seja possível a entrada do vírus na camada basal, camada esta que é a mais profunda do epitélio cervical (SILVA et.al, 2.013). Em alguns grupos de pessoas existe a presença de defeitos imunes que é capaz de favorecer as manifestações clinica precoce, o crescimento de proliferação infiltrante e, nas estirpes de indução do cancro, para potenciar a transformação maligna das lesões (TCHERNEV, 2.009).

George Papanicolau foi o patologista mentor do exame Papanicolau (PAP). Esse exame permite identificar alterações pré-malignas, podendo assim, observar uma

associação entre a atividade sexual e o desenvolvimento do câncer do colo do útero, mostrando que a infecção pelo vírus HPV é causa necessária para o desenvolvimento do carcinoma invasivo, porém, não é suficiente para desenvolver a doença (NAKAGAWA et.al, 2.010).

Homens e mulheres podem estar infectados pelo vírus e não apresentar sintomas. Habitualmente as infecções pelo HPV apresentam-se como lesões microscópicas ou nem produzem lesões, o que caracteriza uma infecção latente. O fato da lesão não ser visível não significa que a infecção pelo HPV não esteja presente, mas apenas que ela não está produzindo doença (INCA, 2.015).

A infecção pelo HPV é muito frequente, porém passageira, regredindo espontaneamente na maioria das vezes. Em um número pequenos de casos em que a infecção persiste e, especialmente, é causada por um tipo oncogênico, podendo assim causar o desenvolvimento de lesões precursoras, que se não identificadas e tratadas podem progredir para um câncer, principalmente no colo do útero, mas também na vagina, vulva, ânus, pênis, orofaringe e boca (INCA, 2.015).

A prevalência da infecção pelo HPV é elevada. Este motivo estimulou a realização desta revisão, tendo como objetivo abordar a infecção pelo HPV, suas conhecidas vias de transmissão, distribuição na população em geral e os métodos de diagnóstico e tratamento da enfermidade.

## METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva baseada na literatura especializada entre os anos de 2.000 a 2.015, através de consulta a artigos científicos e artigos de revisão selecionados por buscas nos seguintes bancos de dados: Scielo, Google acadêmico e o Instituto Nacional do Câncer (INCA). Além disso, foram utilizados os seguintes descritores: HPV, epidemiologia, alterações citológicas e tratamento.

Após o levantamento dos artigos realizou-se, inicialmente, uma leitura exploratória, por meio da análise dos títulos e resumos para a escolha dos de interesse.

Em seguida foi realizada a leitura seletiva dos artigos previamente selecionados na íntegra, para efetuar-se uma nova seleção, identificando-se os artigos de maior relevância para o assunto, os quais foram submetidos à leitura interpretativa. Foram encontradas 56 (cinquenta e seis) publicações, todas estavam disponíveis, destes foram utilizadas 20 (vinte) na elaboração deste estudo.

Foram utilizados como critério de inclusão artigos que abordavam alterações do HPV, epidemiologia, resposta imune, aspectos clínicos, patogênese e tratamento, publicações escritas em português e inglês. E como critério de exclusão: artigos anteriores ao ano de 2.000 e artigos em língua diferente ao inglês e português.

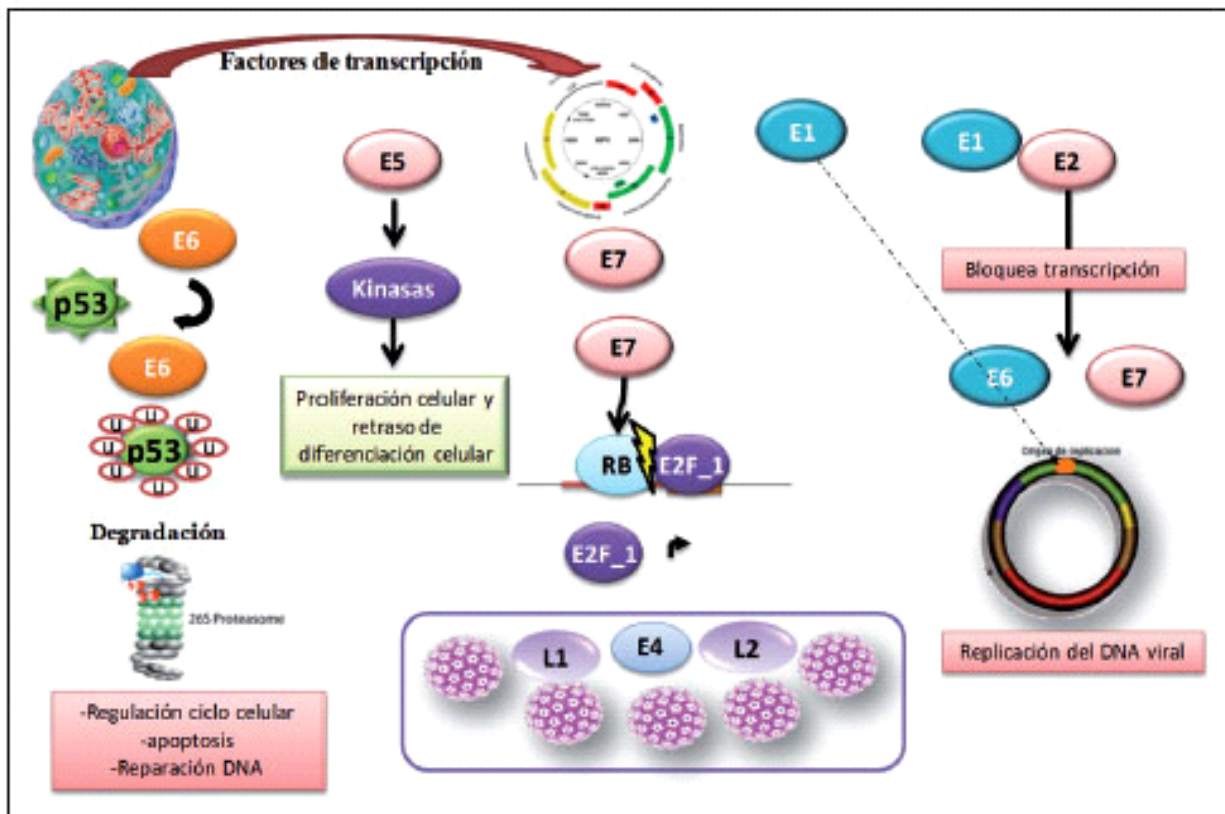
# 1 A INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

## 1.1 Patogênese

A identificação de lesões intra-epiteliais tumorais é associada com diferentes tipos de PVs de potencial oncogênico (RIVERA Z., AGUILERA T., LARRAIN H., 2.002). Pequenas feridas na região anogenital causadas durante o ato sexual facilitam a invasão do vírus do papiloma na camada basal da epiderme e seu período de incubação pode variar de 3 semanas à 8 meses ou anos. Com a ativação de algumas proteínas virais, após um período latente específico conduz a atividade proliferativa, intensificando as células afetadas. A integração de proteínas virais em células humanas perturba a homeostasia celular (TCHERNEV, 2.009).

A variação das ações que codificam as proteínas do HPV começa a se replicar depois que elas são infectadas por fatores de transcrição da célula hospedeira e da E1. A proteína do retinoblastoma E7 vai se ligar liberando o fator de transcrição E2F que permitirá a ativação de genes que aumenta a proliferação celular. A E6 é uma oncoproteína capaz de induzir ubiquinização e em seguida a degradação de p53. Assim as oncoproteínas E6 e E7 vão ter a transcrição regulada pela E2. Já a E5 vai aumentar a ação celular da quinase que promove a proliferação e diferenciação das células. A E4 vai montar o auxílio da L1 e L2 para a embalagem dos vírus do HPV (figura 01) (SILVA et. al, 2.013) e além disso, produz uma queda na matriz citoqueratina que, vai levar a cavitação perinuclear, que é uma das características clínicas ou subclínicas da infecção por HPV (YAMAMOTO et. al, 2.004).

Figura 01 – Patogênese na infecção por HPV



(Fonte: SILVA et. al, 2.013).

Os genes E6 e E7 apresentam uma expressão que levam a imortalização de queratinócitos e estimula a proliferação celular simultânea, assim a diferenciação celular e o envelhecimento são interrompidos ou retardados. A diferenciação associada com algumas lesões clínicas com estirpes virais, como por exemplos os condilomas acuminados com o HPV 6 e HPV 11, ou pelo HPV 16 ou 18, como o carcinoma do colo do útero, se correlaciona até certo ponto com as diferentes atividades do gene E6 e E7, que são produtos oncogênicos. Quanto mais o seu processo de diferenciação aumenta, mais a expressão das proteínas virais é reforçada e, conseqüentemente, formam as partículas virais. Os núcleos das células da camada epidérmica contem partículas altamente concentradas, partículas estas que após a separação com o tecido, são altamente infecciosos. Mais ainda não foi totalmente esclarecido até que ponto os

fatores externos desempenham um papel auxiliar na manifestação clínica de certas lesões associadas ao HPV (TCHERNEV, 2.009).

## 1.2 Resposta Imune

Existem investigações referentes aos cofatores do HPV que avançam a respeito do seu entendimento, mecanismo de atuação e interação com elementos virais, e alguns estudos vêm demonstrando uma relação entre a oncogênese e à progressão neoplásica, o qual está associado ao HPV e o sistema imunológico (PINTO, TULIO, CRUZ, 2.002).

A presença de células mononucleares, CD4 e macrófagos vêm sendo demonstradas em papilomas em regressão. Estudos de imunohistoquímica para marcadores como CD4, CD8 e CD45RO no estroma da cérvix uterina (que é a porção que faz a sustentação do órgão), demonstram maior densidade de marcação em pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical de baixo grau (NIC I), que não tiveram progressão da lesão, do que pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (NIC III) ou câncer invasivo (ALVES et. al, 2.010).

Diversos estudos vêm fazendo associações entre anticorpos contra o HPV e suas doenças, baseando-se em antígenos sintéticos ou recombinantes que se assemelham, na função e imunogenicidade, as proteínas autênticas de expressão tardia (não estruturais) e precoce (estruturais) do HPV, no qual foram detectadas por alguns experimentos, incluindo ELISA (teste imunoenzimático), Western blotting e mais recentemente imunoprecipitação. Foram utilizados neste estudo, proteínas recombinantes de expressão tardia do HPV, que compõem o capsídeo do vírus, que apesar de apresentar uma sensibilidade baixa vem encontrando anticorpos contra os capsídeos do vírus e contra algumas proteínas virais de expressão precoce em uma proporção significativa em relação à doenças benignas e malignas ligadas ao HPV (PINTO, TULIO, CRUZ, 2.002).

Mas também existem os pacientes no qual não foi possível detectar anticorpos, este fato pode estar relacionado às diferenças na apresentação do antígeno



durante o curso da infecção ou a outros fatores de significado biológico desconhecido, ainda a serem esclarecidos futuramente (PINTO, TULIO, CRUZ, 2.002).

### 1.3 Aspectos Clínicos

A localização das lesões clínicas associadas ao HPV anogenital podem variar e os locais mais predispostos são genital e áreas adjacentes. É difícil definir diferenças entre lesões benignas e malignas durante um exame clínico de curso normal de rotina, sendo necessária uma análise citológica e histológica mais detalhada (TCHERNEV, 2.009). Então podemos classificar os tipos de HPV de acordo com a localização da lesão que causam, sendo mais frequentes: cutâneos, mucosas (genitais), cutâneas e/ou mucosas e cutâneas associadas à epidermodisplasia verruciforme, conforme a tabela 01 (LETO et. al, 2.011).

Tabela 01: Tipos de HPV e localização da lesão.

<b>Localização</b>	<b>Tipos de HPV</b>
<b>Cutânea</b>	1, 4, 41, 48, 60, 63, 65, 76, 77, 88, 95
<b>Mucosa</b>	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 89
<b>Cutânea e ou mucosa</b>	2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62, 78, 91, 94, 101, 103
<b>Cutânea associada à Epidermodisplasia Verruciforme</b>	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20/46*, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 50, 80, 75, 92, 93, 96, 107

(Fonte: LETO et. al, 2.011).

As manifestações clínicas mais comuns e características da infecção pelo HPV são as verrugas, elas são tumores induzidos por vírus pleomórficos, que vão acometer várias regiões como a pele de extremidades, mucosa, pele genital e mucosa oral e laríngea (LETO et. al, 2.011). Seu diagnóstico tem que ser buscado antes do seu planejamento terapêutico, onde a realização da biópsia e a análise histopatológica pode ser decisiva para definição, já que a epidermização e a ceratinização tem relação direta com o tipo de lesão (FERRARO et. al, 2.011).

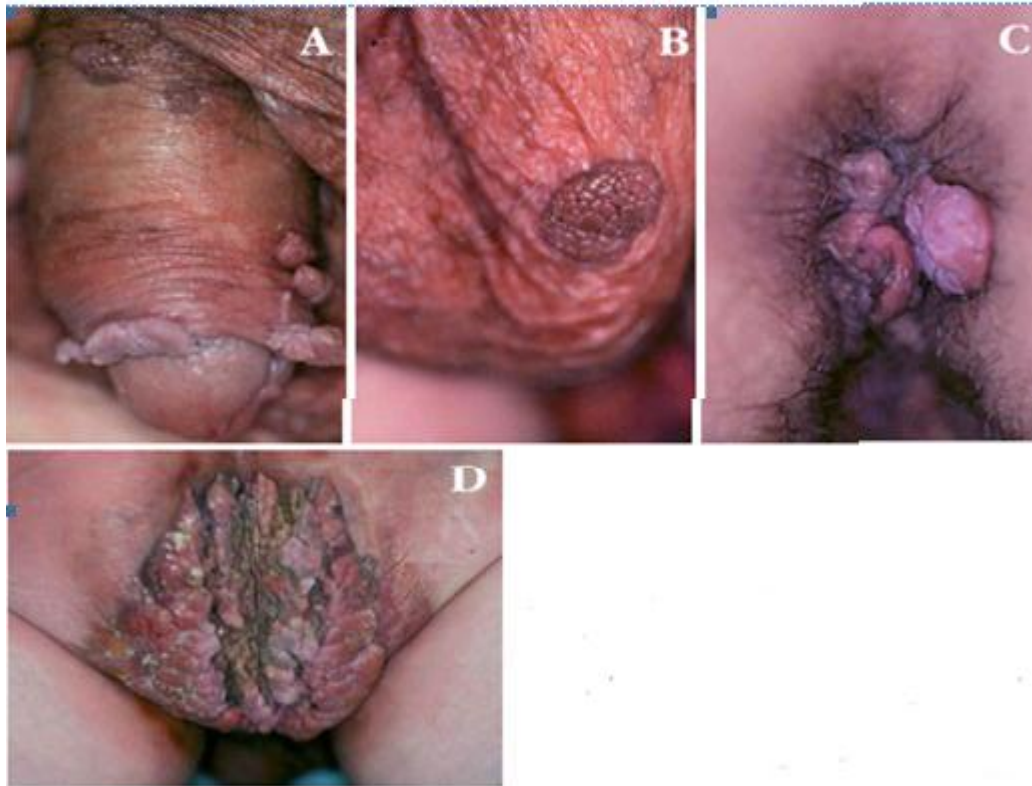
O grau de ceratinização tem característica maior nas verrugas vulgares e menor nos papilomas e na hiperplasia epitelial focal, na verruga vulgar a exuberância da camada granular chamam atenção por grandes grânulos ceratohialinos, e a presença de inclusão intranuclear de corpos eosinófilicos e basofílicos, de um modo geral, nas verrugas vulgares, a papilomatose predomina sobre a acantose, enquanto, os condilomas acuminados, a acantose predomina sobre a papilomatose, já nos papiloma, há relação de 1 para 1 e na hiperplasia epitelial focal, há predomínio significativo da acantose. Nas verrugas vulgares podemos observar as projeções epiteliais interpapilares que são alongadas e nas margens se curvam apontando radialmente o centro das lesões. Já os condilomas acuminados vão apresentar projeções epiteliais mais largas que o papiloma escamoso e a verruga vulgar. Na hiperplasia epitelial focal, as características das cristas epiteliais são frequentemente confluentes, largas e, algumas vezes, em forma de “talco de golfe”. As papilas conjuntivas exibem aspecto frouxo, comumente com edema, congestão e infiltrado inflamatório de grau variável. A presença de infiltrado conjuntivo e células polimorfonucleares denunciam áreas de infecção secundária e/ou candidíase (FERRARO et.al, 2.011).

Os homens não circuncidado que são infectados pelo HPV tem verrugas localizadas no pênis e na glande (figura 02 – A), porém as manifestações escrotal, inguinal, perianal não são frequentes (figura 02 – B, C e D) (TCHERNEV, 2.009).

As formas mais graves de alterações neoplásicas na área da mucosa intersticial genitoanal são a doença de Bowen e a eritoplasia de Queyrat, mas não podemos desconsiderar a papulose Bowenoide. Os homens que apresentam maior

frequência de verrugas intra-uretral, também vão apresentar verrugas genitais externas e infecção intra-uretral (figura 02 – A e B). Seu crescimento destrutivo não só exofílico, mas também parcial no local é uma característica relacionada a algumas lesões associadas ao HPV (figura 02 – D) (TCHERNEV, 2.009).

Figura 02 - A – Um paciente com condiloma acuminado genital HPV 6 e 11 positivo, presença de papulose Bowenóide na forma de endofítica crescente, placa como tumores com cor marrom na base do pênis: HPV tipos 16, 18 ou 31. B – forma inicial de tumor de Buschke Lowenstein na região escrotal em paciente homossexual HIV positivo. C – Carcinoma verruciforme, paciente do sexo feminino 48 anos HIV negativo: espessura do tumos de 6,5 mm, HPV 6 E 11. D – Tumor perianal de Busehke com expressao de crescimento infiltrante.



(Fonte: TCHERNEV, 2.009).

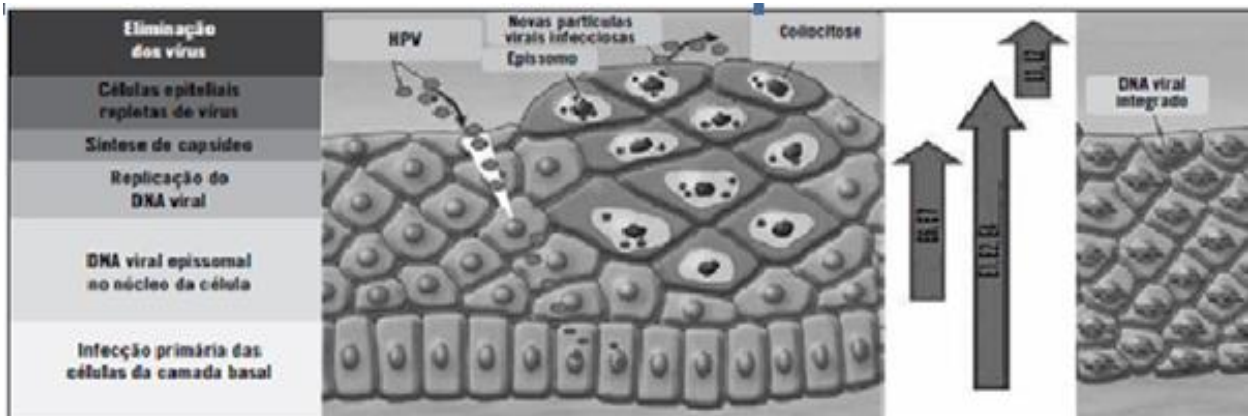
Os condilomas gigantes do tipo Buschke Lowenstein, em estágios progressivos são observados crescimento de tumor infiltrado. Este fenômeno em grande parte não é determinado pelo tamanho, mas sim pelo tipo de crescimento do

vírus, pelo local anatômico da lesão e estado imunitário do paciente. Frequentemente seu quadro histológico mostra dilatação epidérmica, ou seja, acantose e papilomatose. Podem também ser encontradas na parte superior do estrato granuloso e espinhoso, células grandes, vacuolizada com partículas nucleares. Devido às verrugas anogenitais induzirem alterações histopatológicas, sob a forma de coilócitos, o espécime histológico/citológicas é o primeiro passo de importância primária para se chegar ao diagnóstico (TCHERNEV, 2.009).

A coloração específica para certos antigênos através de imunohistoquímica prova a presença ou ausência de vírus na amostra e assim determina os passos para o diagnóstico, seu resultado positivo na coloração deve ser obrigatoriamente acompanhada por uma determinação exata do tipo da espécie do vírus (TCHERNEV, 2.009). Seu efeito citoplástico viral mais conhecido é a coilocitose considerada “critério maior” na infecção pelo HPV do ponto de vista histopatológico (XAVIER, FILHO, LANCELOTTE, 2.005). Nas lesões orais associadas ao HPV, as coilocitoses não costumam ser numerosas, exceto em pacientes imunocomprometidos, são raras nas verrugas vulgares e mais frequentes nos condilomas acuminados. No papiloma escamoso oral geralmente são vistos poucos grupos de coilocitoses, mais comumente localizadas nos topos das projeções digitiformes, e são sugestivos da presença de HPV. Na maioria dos casos de verruga vulgar, são encontrados coilócitos nas camadas espinhosa e granular. Os condilomas acuminados menos ceratinizados apresentam alterações virais mais proeminente que as verrugas e papiloma escamoso (FERRARO et. al, 2.011)

Nesta figura é possível observar o momento da entrada do HPV na célula e também a formação das coilocitoses (figura 03):

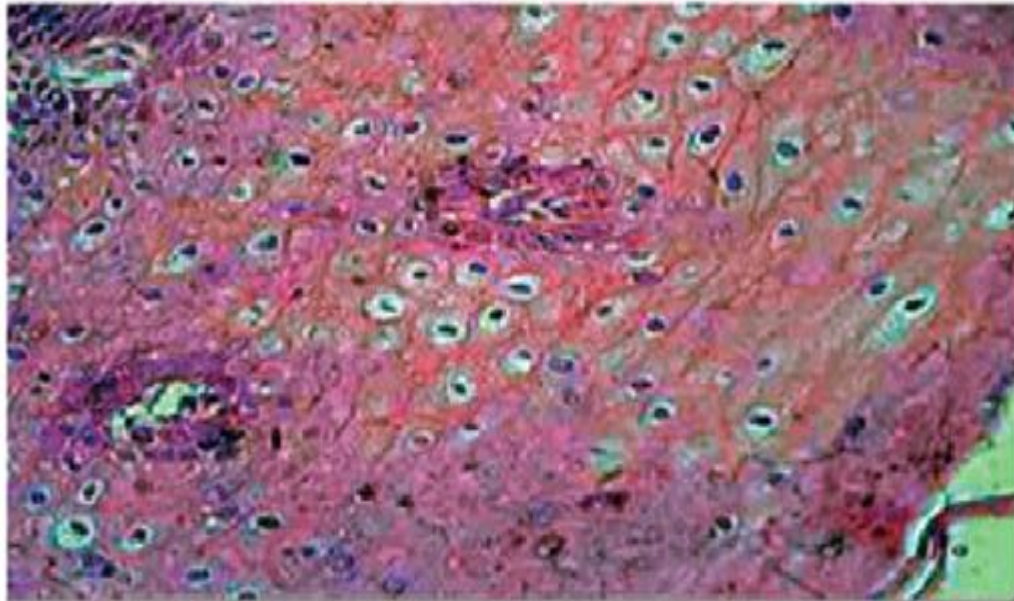
FIGURA 03 – Infecção pelo HPV e integração do HPV ao DNA da célula hospedeira infectada.



(Fonte: Adaptado de Goodman e Wilbur).

As alterações principais relacionadas com a infecção pelo HPV são as nucleares como o aumento do volume, do número, hipercromasia (discariose), disceratoze, que são células espalhadas ou em grupos tridimensionais e/ou aumento de tamanho e atipia nuclear (JORDÃO et. al, 2.003) e, principalmente, a coilocitose, que se caracteriza pela grande presença de vacúolos perinucleares. Um estudo feito através da detecção do DNA do vírus revelou o DNA do HPV em 89% dos tecidos com as características citadas (ANTUNES et. al, 2.004). Sua forma de manifestação mais comum é a subclínica, com localização predominante no ânus, vulva, vagina, colo uterino, pênis e cavidade oral, e seu diagnóstico é feito através do exame anatômico patológico, quando encontramos atípicas coilocitóticas, caracterizadas por células superficiais ou escamosas com uma cavitação grande, de bordos bem demarcados em torno de um núcleo atípico, sendo comum a binucleação ou multinucleação, cromatina nuclear densa e opaca ou granular, sempre hiper cromática, citoplasma condensado em uma faixa na periferia celular, apresentando uma coloração variando de eosinofilia a basófilia (figura 04) (MAGI et. al, 2.004).

Figura 04 - Lâmina corada por hematoxilina - eosina mostrando coilocitose.



(Fonte: XAVIER, BUSSOLOTI FILHO, LANCELLOTTI, 2.005).

#### 1.4 Epidemiologia

Muitos estudos vêm demonstrando mundialmente que a infecção por HPV genital é necessária para o desenvolvimento do carcinoma cervical (SIJVARGER et. al, 2.006). O número de novos vírus do HPV associados a infecção na área ano genital atinge cerca de 1 (um) milhão de casos por ano, com maior prevalência em mulheres (TCHERNEV, 2.009).

O genótipo viral é considerado um dos fatores de risco associados com a infecção, com papel determinante na progressão maligna das lesões cervicais. Cerca de 40 (quarenta) diferentes tipos de HPV foram identificados só no trato ano genital humana, que podem ser subdivididas em dois grupos: "baixo risco oncogénico" (HPV-BR), que são encontrados em verrugas genitais e neoplasia intra-epitelial de baixo grau com mínimo risco de progressão maligna (principalmente os tipos 6, 11 e 42), e o de "alto risco oncogénico" (HPV-AR), na neoplasia intra-epitelial de alto grau e invasiva (principalmente os tipos 16, 18, 31 e 45) (SIJVARGER et. al, 2.006).

Sendo que sua maior prevalência de alto risco está associada com a África e a América Latina, relacionadas aos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59. O tipo 16, por exemplo, é o mais comum mundialmente, exceto na Indonésia e na Argélia onde o tipo 18 prevalece já o tipo 45 está relacionado com a África Ocidental e o 33, 39 e 59 com a América do Sul (RIVERA Z., AGUILERA T., LARRAÍN H., 2.002).

Estudo feito no Estado de São Paulo pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) apresentou uma maior prevalência de HPV cervical em uma faixa etária entre os 20 e 25 anos de idade, sendo que cerca de 10% a 20% são mulheres com HPV positivo que apresentam anomalias citológicas e 20% mulheres jovens que ainda não tem uma vida sexual ativa que apresentam HPV no colo do útero. Já mulheres com Papanicolau negativo (exame que permite verificar alterações nas células do colo do útero) apresentam uma prevalência de HPV, variando de 3,7% a 47,9% pelo método de população estudada, já 40% a 60% dos homens cujas suas parceiras têm HPV ou clínica de lesão cervical vão apresentar subclínica e cerca de 50% dos homens que cujas suas parceiras têm verrugas genitais tem lesões visíveis, com adicional de 25% de lesões subclínicas (RIVERA Z., AGUILERA T., LARRAÍN H., 2.002). Mas não podemos deixar de mencionar que o HPV também é encontrado em mulheres na pós-menopausa em cerca de 10% a 29% (YAMAMOTO et. al, 2.004).

Cerca de 1% dos indivíduos que são sexualmente ativos nos Estados Unidos da América - EUA e na Europa entre 15 e 45 anos vão apresentar verrugas anogenitais, com frequência entre 20 e 25 anos, esta infecção também acomete recém nascidos podendo causar uma laringe papilomatosa, as manifestações clínicas de verrugas anogenitais em recém nascidos é considerado um sinal alarmante por poder estar relacionado com possíveis abusos sexuais em cerca de 43% dos casos (RIVERA Z., AGUILERA T., LARRAÍN H., 2.002).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no ano de 2.008 o Brasil foi responsável por cerca de 18.680 novos casos de câncer do colo do útero, com um risco estimado de 19 casos a cada 100.000 cem mil mulheres, já em 2013 esse numero mudou para uma estimativa de 17.540, com um risco de 17 casos a cada 100.000 mil mulheres. (INCA, 2.015).

## 1.5 Diagnósticos Laboratorial

Koss & Durfee em 1.956 descreveram células com a expressão citopática, utilizando o termo coilocitose para os halos característicos existentes nas lesões. Em 1.960, Ayre denominou pela primeira vez a etiologia viral para a coilocitose, sendo o termo utilizado até hoje. Existe hoje uma preocupação grande em torno da melhoria do diagnóstico citopatológico, pois a triagem citológica vem falhando muito em países em desenvolvimento o objetivo desta preocupação é o interesse em promover a redução na incidência de câncer cervical. Com isto, têm-se estudado a introdução de novos critérios morfológicos, chamados não clássicos ou secundários para o diagnóstico citológico de HPV em adição aos critérios morfológicos ditos clássicos, ou seja, coilocitose e disqueratose. O intuito disto é ampliar a sensibilidade do método, aproximando a da obtida em amostras histopatológicas e nos métodos diagnósticos mais sensíveis e específicos, tais como a detecção do DNA viral por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (KANESHIMA ET. AL, 2.005).

A PCR é uma técnica que vem revolucionando a virologia, pela a sua sensibilidade alta, caracterizada pela amplificação de quantidade de sequência de DNA, alvo em milhões de vezes, é um processo de três etapas, a desnaturação onde a fita dupla de DNA é separada em simples, o anelamento onde os indicadores anelam especificamente com as suas sequências complementares de DNA alvo fita simples, e a extensão do indicador onde vai ser gerado fitas filhas de DNA, que atravessam a região entre dois indicadores. Então é a partir daí que duplas fitas recém geradas servem como modelos para o ciclo de PCR subsequente. (CASTRO, BUSSOLOTI FILHO, 2.006).

A detecção por PCR é geralmente realizada utilizando iniciadores consensus, o MY09 – MY ou o GP5/GP6, permitindo a avaliação profunda dos dados epidemiológico, incluindo a prevalência de infecções subclínicas ou latentes. Mas ela, entretanto, apresenta algumas desvantagens como o aumento de quantidade minúsculas de DNA de HPV contaminantes que podem levar a resultados falsos positivos (CASTRO, BUSSOLOTI FILHO, 2.006).



A investigação diagnóstica referente às manifestações clínicas e subclínicas da infecção latente do HPV só podem atualmente ser realizada por meio de exames de biologia molecular, que é o exame que permite detectar o DNA do vírus. Entretanto o indicado é procurar suas manifestações clínicas, porém não sendo possível detectar quando uma pessoa foi infectada pelo vírus, pelo fato que os sintomas podem aparecer meses ou até anos depois do contato. O vírus pode também ficar adormecido no organismo por meses ou até anos, sem manifestar as verrugas (INCA, 2.015).

A infecção por HPV pode se apresentar por clínica que, são as lesões visíveis, subclínica diagnosticada pelo exame PAP e colposcopia ou a latente diagnosticada por testes de biologia molecular, mas na maioria das vezes a infecção regride espontaneamente de 12 a 24 meses. Quando há ausência de lesões com resultado do exame de rotina dentro da normalidade não há exames adicionais (INCA, 2.015).

O diagnóstico pode ser suscitado através de exames clínicos da lesão, citologia e biópsia, caracterizando-se por dois critérios:

a) Critérios maiores: colócitos clássicos, halos citoplasmáticos perinucleares e displasia nuclear.

b) Critérios menores: disceratócitos, metaplasia imatura atípica, macrócitos e binucleação. Este método tem sensibilidade limitada e não especifica o tipo do HPV (CASTRO, BUSSOLOTI FILHO, 2.006).

Na detecção do DNA do HPV são utilizados métodos que variam amplamente na sua sensibilidade e especificidade. E são divididos em três categorias: baixa sensibilidade, que são imunohistoquímica e hibridização *in situ*, por só detectarem o vírus quando presente em mais de 10 cópias do DNA viral por célula. Os de sensibilidade moderada, que compreendem hibridização Southern blot, dot blot e hibridização dot reversa, por só detectarem o vírus quando de 1 a 10 cópias do DNA viral por célula e o de sensibilidade alta, a PCR, por detectar o vírus em menos de 1 cópia do DNA viral por célula (CASTRO, BUSSOLOTI FILHO, 2.006) .

O revestimento proteico das partículas virais do HPV que se encontram nas lesões vistas na microscopia óptica em material incluído em parafina ou em preparados citológicos, sendo utilizados anticorpos policlonais contra antígenos específicos a vários

tipos de HPV pode ser detectado através de imunohistoquímica. Mas essa técnica é prejudicada pela disponibilidade limitada de anticorpos contra tipos de HPV específicos, devido à falta de propagação do vírus *in vitro*. Comercialmente são disponíveis anticorpos originados contra antígenos do capsídeo de papilomavírus de bovino, com reação cruzada para HPVs (CASTRO, BUSSOLOTI FILHO, 2.006).

Hoje são métodos de escolha para detecção de DNA ou RNA do HPV os testes de hibridização, em esfregaços ou amostras de tecidos. São realizados diretamente ou após a amplificação do DNA e RNA pela PCR, seu princípio básico é a formação dupla entre a fita única de DNA ou moléculas de RNA ou fita dupla de DNA desnaturado derivado de tipos de HPV clonados e a molécula de ácido nucléico viral presente na célula, que representa o alvo do teste de hibridização (CASTRO, BUSSOLOTI FILHO, 2.006).

É utilizada para detecção do DNA do HPV no DNA de biópsias a hibridização de Southern blot que é considerada como "padrão ouro" para detecção do genoma do HPV. É um teste altamente específico e sensível, consistindo num valioso instrumento de pesquisa, mas não tem aplicação para testes de rotina clínica por ser demorado e trabalhoso (CASTRO, BUSSOLOTI FILHO, 2.006).

Outro método de hibridização desenvolvida recentemente é a captura híbrida (HCA), que não distingue entre os tipos específicos de HPV e a sua aplicabilidade como método de pesquisa é limitado, mas pode representar um bom teste para o uso clínico de rotina (CASTRO, BUSSOLOTI FILHO, 2.006).

## **1.6 Prevenção e controle**

Existem duas vacinas profiláticas em uso devidamente aprovada e registrada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e que estão sendo comercialmente disponíveis: a quadrivalente denominada Gardasil, que está relacionada ao HPV 6, 11, 16, e 18, e a bivalente denominada Cervarix, que corresponde ao HPV 16 e 18, sendo que estas vacinas são preventivas com o intuito de evitar a infecção pelos tipos de HPV nelas contidos (INCA, 2.015).

As vacinas são muito bem vindas, pois ajudam a reduzir a incidência do câncer cervical uterino, mas para que haja tais benefícios, é indispensável que ela seja realmente aceita pelos grupos de pessoas aos quais ela será indicada (ALIGIERI, 2.007).

A vacina quadrivalente está aprovada no Brasil para a prevenção de lesões genitais pré-cancerosas de colo do útero, vulva e vagina e câncer do colo do útero em mulheres e verrugas genitais em homens e mulheres, já a bivalente está associada com lesões genitais pré-cancerosas do colo do útero e câncer do colo do útero relacionadas ao HPV 16 e 18 (INCA, 2.015).

Sua aplicação é através de injeção intramuscular, onde a quadrivalente é aplicada em três doses, sendo a segunda e a terceira de 2 a 6 meses após a primeira e a bivalente de 1 a 6 meses da dose inicial. Lembrando que estas vacinas não são terapêuticas, ou seja, não há eficácia contra lesões já existentes. A prevenção contra esta infecção é muito importante e tem que tratar de uma estratégia de controle da transmissão do HPV e promoção do diagnóstico precoce. Sendo que são necessárias atividades educativas capazes de promover a percepção dos fatores de risco associados, em especial, os relacionamentos com o comportamento sexual, além das medidas preventivas de caráter pessoal (CASTRO et. al, 2.004).

## **1.7 Tratamento**

O tratamento clínico é feito através da administração de agentes cáusticos como o ácido tricloacético a 50 a 90% uma vez por semana, por 4 semanas, podofilina a 25%, em solução alcoólica ou a 0,5% em gel aplicada na lesão de 2 a 3 vezes por semanas (PONTES et. al, 2.009).

Existem também os antiblásticos, como 5-fluoracil que tem seu uso restrito por causar irritação, o cidofovir que é utilizado como tratamento da Papilomatose laríngea recorrente, podofilina aplicada 2 vezes ao dia durante 3 dias com intervalo de 4 a 7 dias, podofilotoxina a 0,5% usados em pacientes do sexo masculino com verrugas anogenitais (TCHERNEV, 2.009).

Mas também tem os tratamentos cirúrgicos como excisão cirúrgica, elétrica ou a laser. A eletrocauterização ou crioterápica são alternativas, porém dolorosas no caso de lesões grandes e em lugares inervados como a vulva, vagina e períneo. Enfim a profilaxia consiste em uma orientação clínica adequada, esclarecendo que mesmo após o tratamento o vírus permanece na mucosa, com isso exames periódicos e uso de preservativos são fundamentais (CASTRO et. al, 2.004).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos observar que o HPV é responsável por um número grande de infecções, causando diversos problemas como lesões de gravidade variável. A população jovem, por sua vez, está relacionada diretamente com esses índices, sendo que cerca de 1% da população jovem vão ter contato com algum tipo do vírus do HPV em algum momento de sua vida, haja vista que, o sistema imunológico nem sempre vai ter uma boa resposta referente a estas infecções.

Com o presente estudo podemos observar que o HPV apresenta mecanismos específicos de causar infecção e a doença mais grave manifestará principalmente em pacientes imunossuprimidos.

O HPV está relacionado com várias doenças, inclusive com o câncer de pênis, e acomete também em animais como gatos e coelhos, mais seu principal hospedeiro é o ser humano.

Então, é muito importante que a população tenha um conhecimento maior em relação ao HPV, utilizando de todos os métodos de prevenção, como exames de rotina e o uso de preservativos, enfatizando que a principal via de contaminação é a via sexual.

Hoje temos a disponibilidade de uso de técnicas para a detecção do vírus, facilitando assim a identificação do vírus e um diagnóstico preciso, sendo assim, o tratamento desta infecção apresenta bons resultados, mas não deixando de lado o principal que é a prevenção.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ALIGIERI, Paulo. **Pais e médicos precisam conhecer e recomendar as vacinas contra HPV. Rev. assoc. med. bras.** São Paulo, 2.007, v. 53, n. 4.
  
- 2 ALVES, Daniella Borges; TOZETTI, Inês Aparecida; GATTO, Flávia Almeida; CASSANDRI, Fernanda; FERREIRA, Alda Maria Teixeira; FERNANDES, Carlos Eurico dos Santos; FALCÃO, Gustavo Ribeiro; SCAPULATEMPO, Ilzia Doraci Lins; PADOVANI, Cacilda Tezelli Junqueira; ABDO, Maria Auxiliadora Gomes Sandim. **Linfócitos CD4, CD8 e células NK no estroma da cérvix uterina de mulheres infectadas pelo papiloma vírus humano. Rev. soc. bras. med. trop.** Uberaba, 2.010, v. 43, n. 4.
  
- 3 ANTUNES, Alberto Azoubel; LYRA, Ricardo; CALADO, Adriano Almeida; ANTUNES, Mabel Azoubel; FALCÃO, Evandro. **Prevalência de colicite em biópsias penianas de parceiros de mulheres com lesões genitais induzidas pelo HPV. Rev. bras. ginecol. obstet.** Rio de Janeiro, 2004, v. 26, n. 7.
  
- 4 ARAP, S.; BARACAT, F.; MONTELLATO. **Uroginecologia.** ed. única. São Paulo: Roca, 2.000, 102-11p.
  
- 5 CASTRO, Therezita M. P. G; NETO, Cícero E. R.; SCALA, Krysthiane A.; SCALA, Wanessa A.. **Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (hpv) conceitos atuais: revisão bibliográfica. Rev. bras. otorrinolaringol.** São Paulo, 2.004, v. 70, n. 4.
  
- 6 FERRARO, Cíntia Tereza Lima; CANEDO, Nathalie Henriques; OLIVEIRA, Silvia Paula; CARVALHO, Maria da Glória da Costa; DIAS, Eliane Pedra. **Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. J. bras. patol. med. lab.** Rio de Janeiro, 2.011, v. 47, n.4.

- 7 INCA (Instituto Nacional do Câncer). **HPV-perguntas e respostas mais frequentes**. Rio de Janeiro, 2.015. Disponível em: [http://www.inca.gov.br//conteudo\\_view.asp?id=327](http://www.inca.gov.br//conteudo_view.asp?id=327). Acessado em 30/05/2.015.
- 8 KANESHIMA, Edilson Nobuyoshi; SUZUKI, Linda Emiko; IRIE, Mary Mayumi Taguti; YOSHIDA, Celina Shizue; SILVA, Sônia Francieli Maia; CONSOLARO, Márcia Edilaine Lopes. **Importância da aplicação de critérios morfológicos não-clássicos para o diagnóstico citopatológico de Papilloma vírus humano (HPV) previamente detectado por PCR**. *Acta bioquím. clín. latinoam*. La Plata, 2.005, v. 39, n.1.
- 9 JORDÃO, Andréia Valderrama; RUGGERI, Léo Sérgio; CHIUCHETA, Giselle Itália Ruggeri; PIVA, Sérgio; CONSOLARO, Marcia Edilaine Lopes. **Importancia da aplicação de critérios morfológicos não-clássicos para o diagnóstico citológico de papilomavírus humano**. *J. bras. patol. Med. lab*. Rio de Janeiro, 2.003, v. 39, n. 1.
- 10 LETO, Maria das Graças Pereira; SANTOS JÚNIOR, Gildo Francisco; PORRO, Adriana Maria; TOMIMORI, Jane. **Infecção pelo papiloma vírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas**. *An. Bras. dermatol*. São Paulo, 2.011, v. 86, n. 2, pag. 306-317.
- 11 MAGI, João Carlos, RODRIGUES, Marcos Ricardo da Silva; MORENO, Wladimyr Dias; FRAGA, João Baptista de Paula; COSTA, Anderson da Costa Lima; FORMIGA, Galdino José Sitônio. **A importância da anoscopia de alta resolução para o diagnostico do papiloma vírus humano anorretal na forma subclínica, das lesões anais intraepiteliais e do carcinoma “in siutu” anal**. *Rev. col. bras. cir.*. Rio de Janeiro, 2.004, v.31, n.1.
- 12 NAKAGAWA, Janete Tamani Tomiyoshi; SCHIRMER, Janine; BARBIERI, Márcia. **Vírus HPV e câncer de colo de útero**. *Revista Brasileira de Enfermagem*. Brasília, 2.010, v. 63, n.2, p. 307-311.

- 13 PINTO, Álvaro P.; TULIO, Siumara; CRUZ, Olívia Russo. **Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. Rev. assoc. med. bras..** São Paulo, 2.002, v. 48, n. 1.
- 14 PONTES, Paulo; WECKX, Luc L. M.; PIGNATARI, Shirley S. N.; FUJITA, Reginaldo R.; AVELINO, Melissa A. G.; SATO, Juliana. **Aplicação local de cidofovir como tratamento adjuvante na papilomatose laríngea recorrente em crianças. Rev. assoc. med. bras..** São Paulo, 2.009, v. 55, n.5.
- 15 RIVERA Z., René; AGUILERA T., Jorge; LARRAÍN H., Angélica. **Epidemiologia do vírus papiloma humano (HPV). Rev. chil. obstet. Ginecol..** Santiago, 2.002, v. 67, n. 6.
- 16 SIJVARGER, C.C.; GONZÁLEZ, J.V.; PRIETO, A.; MESSMER, A. G.; MALLIMACI, M. C.; ALONIO, V. L.; TEYSSIÉ, A. R.; PICCONI, M. A. **Epidemiología de la infección cervical por virus Papiloma humano en Ushuaia, Argentina. Rev. Argent. Microbiol.** Buenos Aires, 2.006, v. 38, n. 1.
- 17 SILVA, Ramón; LEÓN, Daniela; BREBI, Priscila; ILI, Carmen; ROA, Juan C.; SÁNCHEZ, Raúl. **Diagnóstico da infecção por vírus papiloma humano no homem e Detection of human papilloma virus infection in men. Universidade de La Frontera.** Temuco, Chile, 2.013.
- 18 TCHERNEV, Georgi. **Sexually transmitted papillomavirus infections: epidemiology pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options. An. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, 2.009, v. 84, n. 4.
- 19 XAVIER, Sandra Doria; BUSSOLOTI FILHO, Ivo; LANCELOTTI, Carmem Lúcia Penteadó. **Prevalência de achados sugestivos de papiloma vírus humano (HPV) em biopsias de carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe: estudo preliminar. Rev. bras. otorrinolaringol.** São Paulo, 2.005, v. 71, n. 4.



20 YAMAMOTO, Luzia Setuko Umeda; ALVES, Venâncio Avancini Ferreira; MAEDA, Marina Yoshie Sakamoto; LONGATTO FILHO, Adehemar; UTEAGAWA, Maria Lucia; HELUF NETO, José. **Amorphological protocol and guide-list on uterine cervix cytology associated to Papillomavirus infection. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.** São Paulo, 2.004, v. 46, n. 4.