

Uma revisão sobre a patogenia, aspectos imunológicos e tratamentos do HPV

A review on the pathogeny, immunological aspects and treatments of HPV

DOI:10.34119/bjhrv5n5-306

Recebimento dos originais: 26/09/2022

Aceitação para publicação: 26/10/2022

Thalya Cristina Casseb Galvão

Acadêmica do Curso de Medicina

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho, CEP: 75832-009, Mineiros - GO

E-mail: thalyacasseb@gmail.com

Danielle Pereira Silva

Mestre em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho, CEP: 75832-009, Mineiros - GO

E-mail: daniellepereira@fampfaculdade.com.br

RESUMO

As infecções causadas pelo vírus HPV tratam-se de infecções sexualmente transmissível (ISTs) mais comum do mundo, com uma prevalência de 11,7% da população mundial. Assim, estima-se que 75% das mulheres brasileiras entrarão em contato com o vírus até os 25 anos de idade. Há ainda, um alto índice de mortalidade no Brasil que chega a ser 18 vezes maior se comparado a países desenvolvidos. O estudo em questão tem por objetivo elucidar de forma esclarecedora à população, a patogenia, os fatores de riscos em ambos os sexos, mecanismos imunológicos, diagnóstico, tratamento e principalmente, a relação do HPV com o câncer de colo do útero. Diante desse cenário, realizou-se uma revisão integrativa a respeito do tema proposto nas seguintes plataformas: *Scielo*, *Pubmed*, *Google acadêmico*, e ainda, em bases de pesquisa da área da saúde, especificamente, da mulher. O vírus papiloma é um microrganismo de DNA capaz de infectar pele e mucosa, em sua forma ativa desencadeia lesões em forma de verrugas (condiloma) vistas nos órgãos genitais, e são de alta transmissão. Nos casos de pior prognóstico, há a relação das lesões externas com aparição no colo uterino, local de difícil observação, na maioria das vezes, evoluindo para câncer do colo de útero. Deste modo, este estudo é essencial para demonstrar a importância da prevenção do mesmo, juntamente com a vacinação e o exame colpocitopatológico, que deve ser realizado todo ano após a primeira relação sexual para o rastreamento de possíveis lesões iniciais. O sistema imune inato atua como primeira linha de defesa contra o HPV, através da ativação de genes da resposta do interferon tipo I. Já a imunidade humoral, se manifesta por intermédio de anticorpos do tipo IgA e IgG que combatem frações antigênicas do muco cervical, além da erradicação do HPV quando há interação de células TCD4+ com o antígeno E2. A vacina é um dos métodos profiláticos para essa infecção, sendo que a vacina bivalente previne contra infecção e neoplasias cervicais pelos sorotipos 16 e 18 presentes na vacina; já as vacinas tetravalentes que possuem as partículas virais 6, 11, 16 e 18 protegem contra infecções, lesões vulvares e vaginais. Logo, com atividade de uma equipe multidisciplinar equilibrada e mais estudos pertinentes ao tema buscou-se exibir formas de prevenção e controle para a comunidade, com a finalidade de diminuir número de casos e possível agravos dessa doença.

Palavras-chave: Papiloma vírus, Câncer de colo uterino, condiloma acuminado.

ABSTRACT

Infections caused by the HPV virus are the most common sexually transmitted infections (STIs) in the world, with a prevalence of 11.7% of the world population. In addition, it is estimated that 75% of Brazilian women will come into contact with the virus by the age of 25. There is also a high mortality rate in Brazil that is 18 times higher compared to developed countries. The study in question aims to elucidate in an enlightening way to the population, the pathogenesis, the risk factors in both sexes, immunological mechanisms, diagnosis, treatment and especially the relationship between HPV and cervical cancer. For this, an integrative review on the subject was necessary on the platforms: Scielo, Pubmed, Google academic and research bases on women's health, in order to collect relevant information on the subject. Regarding the papilloma virus, it is a DNA microorganism capable of infecting skin and mucosa, triggering in the active form lesions in the form of warts (condyloma), seen in Organs genital organs being of high transmission. In cases with a worse prognosis, there is a relationship between external lesions and the appearance of the cervix, a place that is difficult to observe in most cases, progressing to cervical cancer. Thus, the study is essential to demonstrate the importance of prevention together with vaccination and Pap smear, which should be done every year after the first sexual intercourse to screen for possible initial lesions. The innate immune system acts as the first line of defense against HPV, through the activation of interferon type I genes. In addition to the eradication of HPV when there is interaction of TCD4+ cells with the E2 antigen. The vaccine is one of the prophylactic methods for this infection, and the bivalent vaccine prevents infection and cervical neoplasms by serotypes 16 and 18 present in the vaccine; tetravalent vaccines that contain viral particles 6, 11, 16 and 18 protect against infections, vulvar and vaginal lesions. Therefore, with the activity of a balanced multidisciplinary team and studies relevant to the topic, an excellent job can be developed by showing forms of prevention and control for the community, with the purpose of reducing the number of cases and possible aggravations of the disease.

Keywords: Papilloma virus, cervical Cancer, culminated condyloma.

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavirus Humano (HPV) é um vírus de DNA circular com dupla-fita em associação com as histonas, de simetria icosaédrica de 55 nanômetros, com semelhança à cromatina; e é abrigado por capsídeo composto por 72 capsômeros. É pertencente à família *Papovaviridae*, com capacidade para desencadear transmissão sexual (CAIXETA, 2012). Ademais, dos 120 tipos, 36 são capazes de gerar infecção no trato ano-genital, sendo a principal causa de câncer cervical, de pênis, de orofaringe e verrugas genitais (PANOBIANCO et al., 2013). Não obstante, é dividido de acordo com o potencial oncogênico, com baixo risco 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, 81 e os de alto risco são 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 (CAIXETA, 2012).

Também pode ser chamado de condiloma acuminado pela presença de verrugas que se assemelham a cristas de galo, com caráter infeccioso, a transmissão ocorre principalmente pelo

contato sexual de pele ou mucosa infectada, ou seja, mesmo que o contato tenha sido oral-genital ou manual-genital a contaminação ainda sim, pode acontecer. Ademais, por mais que baixa, há a transmissão vertical da mãe para o recém-nascido, que acontece durante parto natural ou cesáreo, devido o tempo entre a ruptura da bolsa amniótica e o parto (INCA, 2001).

O HPV é a infecção sexualmente transmissível (ISTs) mais comum no mundo, com uma prevalência de 11,7% da população mundial. Além do mais, estima-se que 75% das mulheres brasileiras entrarão em contato com o vírus até os 25 anos de idade. Há ainda, um alto índice de mortalidade no Brasil que chega a ser 18 vezes maior se comparado a países desenvolvidos. Por fim, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) a nível mundial, de 100 mil mulheres tem-se 4,70 óbitos, sendo que 35% dos casos se manifestam de forma silenciosa (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021).

De encontro a esta reflexão, a prevenção através da vacinação é eficiente para o combate do câncer no colo do útero. Há dois tipos de vacina, a quadrivalente que protege contra HPV 6, 11, 16 e 18 e a bivalente que protege contra HPV 16 e 18. O Ministério da Saúde implementou no Sistema Único de Saúde em 2014, na vacinação de meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos com a quadrivalente. Por fim, a melhor prevenção associada com a vacinação, ainda é a realização do exame colpocitopatológico anualmente, no período após a 1ª relação sexual para o rastreio de possíveis lesões iniciais (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021).

O diagnóstico do HPV é realizado através de exames clínicos e laboratoriais. Onde os laboratoriais são citopatológico, usado para rastreamento de possíveis lesões, possibilitando o tratamento precoce; e o histopatológico, realizado através de biópsia, levando-se em conta o tipo e o grau de lesão que o paciente apresente. Por fim, avalia-se a presença ou não de verrugas, e no caso de não serem visíveis, solicita-se peniscopia e colposcopia, para homens e mulheres, respectivamente e anuscopia em ambos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021).

No que se refere ao tratamento, não há objetivo curativo, mas sim, de proporcionar uma melhora clínica desses pacientes e evitar novas transmissões (NAUD, 2000). Posteriormente é feita a remoção dessas lesões considerando a extensão, o local e a quantidade delas. A remoção é feita através de ácido tricloroacético, cauterização ou laser no local das verrugas. (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021).

Por fim, o rastreio contínuo do HPV auxilia como prevenção de reinfecções advindas tanto do não cuidado de ambos os sexos quanto por decorrência do extenso grupo de vírus. Para além do mais, o HPV pode comprometer a reprodução, podendo ocasionar astenozoospermia no homem e ruptura prematura de membranas ovulares, falha na implantação endometrial e trabalho de parto prematuro na mulher (FRANÇOZO; HADDAD; SAMAMA).

A presente revisão objetiva evidenciar aspectos patogênicos, a atuação do sistema imunológico tanto inato quanto adaptativo frente ao HPV. Além de discutir possíveis tratamentos para a doença e manifestações da mesma. Para tal, foram utilizados alguns bancos de dados de pesquisa científica na área médica como *Pubmed*, *Google Acadêmico*, *Scielo* e ainda, sites governamentais. Buscou-se, por meio de uma abordagem minuciosa, saber quanto as particularidades de cada etapa, células e mecanismos envolvidos pode ser encontrado a seguir.

2 O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E EPIDEMIOLOGIA

O papilomavirus humano faz parte da família Papilomaviridae e consequentemente, aos gêneros Alphapapillomavirus. Conhecido por acometer a mucosa oral e anogenital, Betapapillomavirus, Gammapapillomavirus, Nupapillomavirus e Mupapapillomavirus que acometem a pele. Possuem envelope viral, são compostos por molécula de DNA circular de dupla-fita de associação com as histonas e se inserem no capsídeo, que é formado por subunidades proteicas denominadas capsômeros. Este capsídeo possui simetria icosaédrica medindo 55 nanômetros de diâmetro. O HPV possui subdivisões de espécies que estão descritas posteriormente (Tabela 1) (CAIXETA, 2012).

TABELA 1 – Características das espécies de HPVs

TIPOS	CLASSIFICAÇÃO	TIPO DE LESÃO
32, 42, 10, 3, 28, 29, 78 e 94	Baixo risco	Benigna
61, 72, 81, 83, 84	Muito baixo risco	Benigna
2, 27, 57	Baixo risco	Benigna
26, 51, 69, 82	Alto risco	Benigna
53, 30, 56, 66	Alto risco	Benigna
18, 39, 45, 59, 68, 70	Alto risco	Maligna
7, 40, 43	Baixo risco	Benigna
16, 31, 33, 35, 52, 58, 67	Alto risco	Maligna
6, 11, 13, 44, 74	Baixo risco	Benigna
34, 73	Alto risco	Maligna
54	Baixo risco	Benigna
71	Baixo risco	Benigna

Fonte: CAIXETA, 2012

Uma pesquisa feita entre Brasil e Chile evidenciou que a nível mundial, há 570 mil casos de câncer no colo do útero e desses, 311 mil mortes. Onde 90% dessas mortes ocorrem em países subdesenvolvidos. Em relação a prevenção, o Chile apresentou em 2019 para segunda dose da vacina contra o HPV, uma cobertura vacinal de meninas, de 79,6%. Enquanto o Brasil na mesma época, apresentou 47,9%. Por outro lado, se dá devido a obrigatoriedade da vacina

no Chile, que é ofertada nas escolas e da não obrigatoriedade no Brasil aliado ao preconceito da sociedade e sua desinformação (CLARO; LIMA; ALMEIDA, 2021).

Em relação ao sexo masculino, uma pesquisa feita no Brasil, México e Estados Unidos revelou uma positividade total de 51,3%, sendo que o Brasil possui maior prevalência, de 59,7%, seguido do México com 49,5% e Estados Unidos com menor prevalência, de 49,5%. Assim sendo, HPV dos tipos 62, 84, 16 e 51 foram os mais encontrados. Já em comparação com as mulheres, observou-se que há resposta imune maior em relação aos homens devido ao epitélio mucoso ser o mais comumente infectado nesse gênero e possuir maior probabilidade de produção de resposta imune, sendo assim anticorpos da vacina de HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18 foi maior em mulheres que em homens (CAIXETA, 2012).

3 PATOGÊNESE

O vírus HPV é transmitido tanto pelo contato direto quanto indireto com pessoas que possuem a lesão. A incubação ocorre de três semanas a oito meses, e normalmente, regride espontaneamente. Sendo assim, a infecção por HPV tem início quando o vírus atinge as células da camada basal, mantendo seu genoma. E posteriormente, tanto a fase replicativa quanto a síntese de proteínas, ocorrem nos queratinócitos ditos diferenciados, que estão presentes em camadas supra-basais. Há evidências de que o vírus seja latente, uma vez que permanece no hospedeiro por longos anos, sendo encontrado em diversos locais da pele (LETO, JÚNIOR, PORRO et al, 2011).

Somado a essa realidade, tem-se as verrugas que são as principais manifestações clínicas do HPV. Essas verrugas são tumores que se originam a partir dos vírus pleomórficos (Tabela 2). Apresentam características histopatológicas, ou seja, de papilomatose, hiperkeratose acompanhada de parakeratose, hipergranulose e acantose. Assim, há correlação entre o número de partículas virais detectadas e o seu tempo de evolução, ou seja, em verrugas recentes há maior quantidade viral que em verrugas antigas e, portanto, verrugas plantares tem uma carga viral mais elevada quando comparadas as verrugas vulgares. Dessa forma, a replicação do genoma viral ocorre fora do cromossomo nas lesões benignas; enquanto que em lesões malignas, ocorrem integrada aos cromossomos das células. As verrugas podem se manifestar em todas as fases do desenvolvimento humano, porém, apresentam maior incidência na fase na adolescência e na juventude (LETO, JÚNIOR, PORRO et al, 2011).

Tabela 2 – Características das verrugas do HPV

TIPO	CARACTERÍSTICAS	TIPO DE HPV
Verruga vulgar	Nódulos individualizados, com lesões múltiplas ou únicas, de tamanhos diferentes; e assintomáticas; apresentam coilocitos, fileiras de paraceratose e focos de grânulos de querato-hialina	2, 27, 57, 4 e 1
Verruga plantar	Quando profunda, são ditas mimércia sendo dolorosas e quando em desenvolvimento superficial são ditas placas hiperkeratóticas, e são menos dolorosas	2 e 4
Verruga plana	Elevadas, acastanhadas, hiperkeratose e acantose	3 e 10
Verruga filiforme	Pedunculadas, isoladas ou múltiplas	2
Verruga pigmentada	Cinza ou castanhas-enebrecidas	4, 60 e 65

Fonte: LETO, JÚNIOR, PORRO et al, 2011

3.1 CÂNCER RELACIONADO AO HPV

A Doença de Bowen (DB) genital e extragenital é um carcinoma *in situ* de crescimento lento, o qual apresenta integridade de membrana basal quando em epiderme. Pode chegar a evoluir para carcinoma epidermóide invasivo. Apresenta placas eritematosas bem delimitadas, com possíveis exulcerações, hiperpigmentação ou hipopigmentação e são descamativas. Pode apresentar ainda, sintomas como prurido e sangramento. O tratamento indicado é a remoção cirúrgica, contudo, podem ser utilizadas terapia fotodinâmica, laser de argônio, crioterapia ou ainda, quimioterapia com 5-fluoracil (NETTO et al, 2009).

Além disso, pode ser desenvolvido o carcinoma espinocelular e basocelular ou lesões mucosas benignas, como a hiperplasia epitelial focal e o condiloma acuminado. A DB apresenta o HPV tipo 16 presente, o câncer vulvar que advém do carcinoma cervical, os tipos 16, 18, 21, 31, 33 e 34 são encontrados nas lesões, o câncer peniano é caracterizado por lesões erosivas com superfície de textura verrucosa têm-se o tipo 16. No câncer anal é possível detectar os tipos 16, 18 e 33 e o câncer cervical, os tipos 16, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 e 58 (LETO, JÚNIOR, PORRO et al, 2011).

4 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DO HPV

4.1 RESPOSTA IMUNE HUMORAL E ADAPTATIVA CONTRA VÍRUS

O vírus adentra ao organismo do hospedeiro através de vias aéreas, trato gastrointestinal e urogenital. Posteriormente, instala uma partícula viral, o vírion. Após essa invasão celular

ocorre a replicação viral, e assim, a célula iniciará a produção das proteínas do vírus, que torna essas células, infectadas, as ditas células alvo (MACHADO et al, 2005).

A primeira linha de defesa contra o vírus advém da resposta imune inata, no qual, o interferon tipo I através do bloqueio da replicação viral fará a inibição da infecção. Ademais, há também a ação das células Natural Killer que atuam na identificação do antígeno e posteriormente liberam grânulos para o combate da célula infectada. O IFN-g atuará ainda, ativando macrófagos e as células citotóxicas naturais (NK) que destruirão células infectadas através da liberação de granzina e perforina (MACHADO et al, 2005).

Ainda sobre a resposta imune inata, há os receptores tipo Toll (TLR) de variações específicas para DNA ou RNA, que possuem a capacidade de promover a ativação de células e promover a potencialização da resposta imune, uma vez que o TLR 9, por exemplo, faz o reconhecimento dos ácidos nucleicos contidos no vírus (LORENZI et al, 2011).

A segunda linha de defesa advém da resposta imune adaptativa, e esta, é a mediada pelos linfócitos B e T. Essa resposta possui alta especificidade e diversidade, pois, ocorre o reconhecimento pelos linfócitos de porções antigênicas, conhecidas como epítopos. Ademais, há tanto a seleção clonal quanto a expansão clonal que auxilia para a formação de clones de linfócitos, mesmo que diferentes, sejam capazes de reconhecer e combater antígenos estranhos (AYRES, 2017).

Ainda sobre a resposta da imunidade adaptativa há a memória, ou seja, quando o sistema imune combate um antígeno estranho, uma segunda exposição culminará em uma segunda resposta mais rápida, mais efetiva e de maior resolutividade que a primeira resposta, pois há maior número de células de memória em comparação com linfócitos naive, devido ao acúmulo em decorrência da primeira exposição (MESQUITA et al, 2010).

Em relação aos vírus, na resposta imune adquirida há duas subdivisões, sendo a celular e a humoral. Sendo que na resposta celular haverá atuação do linfócito TCD8 que reconhecerá antígenos apresentados pelo MHC de classe I (complexo principal de histocompatibilidade), e assim e atuará liberando compostos citotóxicos, que induzirão a apoptose celular. E na resposta imune humoral haverá a atuação dos anticorpos que neutralizarão dificultando a disseminação (AYRES, 2017).

As células dendríticas tipo Langerhans presente no epitélio farão a captura de partículas virais sem se infectar e posteriormente se deslocará para os vasos linfáticos até os linfonodos. E assim, essa APC (célula apresentadora de antígeno) fará a apresentação de peptídeos virais às moléculas de MHC II e interagirão com os linfócitos T auxiliares (Th1), que é um perfil mais inflamatório (MESQUITA et al, 2010). Assim sendo, na resposta imune celular os linfócitos

Th1 liberarão a interleucina 2 e esta ativará tanto o linfócito T citotóxico quanto a célula Natural Killer (NK). Já para haver a resposta imune humoral, os linfócitos T auxiliares (Th2) liberarão as citocinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 que ativarão os linfócitos B responsáveis pela produção dos anticorpos, dando origem as células B de memória (LORENZI et al, 2011).

4.2 SISTEMA IMUNE E HPV

O HPV pode fazer com que o sistema imune não consiga identificá-lo, pois seu ciclo de vida é intraepitelial, e nesses casos, não há lise celular, não causa viremia relevante e consequentemente não alerta o sistema imune inato de que há um patógeno a ser combatido (LUCENA et al, 2011).

A imunidade inata começa a atuar quando queratinócitos indiferenciados presentes nas camadas basais entram em contato com a infecção do HPV. Os queratinócitos são responsáveis pelo reconhecimento de patógenos, como o receptor TLR9, que faz ligação com o DNA viral e o TLR3 que reconhece RNA simples e de dupla fita. Assim sendo, essa ligação aos receptores de reconhecimento desses patógenos culminará na superexpressão de citocinas pró-inflamatórias e na ativação de genes de resposta do interferon tipo I, a partir da ativação de NFK- β (LIMBERGER et al, 2012).

A imunidade humoral acontece por intermédio das imunoglobulinas IgA e IgG secretadas da endocérvice que irão combater frações antigênicas do muco cervical em pacientes neoplásicos, com predomínio de IgG. Ademais, quando conjunto, as células TCD4 e o antígeno E2, houve eliminação do HPV (ABRANTES, 2016).

Além disso, na imunidade tumoral as células TCD8 positivas farão a eliminação das células tumorais. Já as células TCD4 auxiliam a potencialização da resposta humoral mediada pelos linfócitos B, e a intensidade e durabilidade da resposta das células TCD8 pela síntese de citocinas (ACHRAF et al, 2021).

As células T regulatórias (Tregs) desempenham um papel importante no amortecimento da resposta imune do hospedeiro em doenças autoimunes e infecções virais. Por exemplo, um alto número de Tregs foi identificado em neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) e cânceres cervicais, e a frequência dessas células foi correlacionada com a gravidade da doença e a imunidade ao HPV. O qual, ainda é apoiado por estudos que demonstram que as Tregs infiltrantes de tumores em pacientes com câncer do colo do útero apresentam especificidade para antígenos de HPV. Linfócitos auxiliares CD4+ podem expressar um fenótipo regulatório com baixa resposta proliferativa e são encontrados no sítio primário, metástases linfonodais e

sangue periférico em pacientes com câncer cervical, sugerindo que a indução de tolerância imunológica é sistêmica e pode promover disseminação metastática (ACHRAF et al, 2021).

Vale destacar ainda, há vacinas que agem como medida profilática para o HPV, sendo elas a bivalente e tetravalentes, que possuem como funções por medidas terapêuticas promover regressão de lesões pré-cancerosas e remissão de câncer invasivo. Ademais, é possível detectar anticorpos de cada genótipo de HPV a partir da terceira dose da vacina em mulheres de 15 a 26 anos (SILVA et al, 2009).

A vacina bivalente é composta por Virus Like Particles (VLP) dos tipos de HPV 16 e 18. Assim sendo, possui capacidade de promover proteção contra infecção por sorotipos inclusos na vacina e prevenir contra lesões neoplásicas cervicais. Enquanto na tetravalente há VLP dos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18. Esse tipo de vacina gera proteção contra infecções e lesões vulvares e vaginais, assim como prevenção de verrugas genitais (SILVA et al, 2009).

5 DIAGNÓSTICO E FATORES DE RISCO

O diagnóstico do HPV é realizado inicialmente a partir de suas manifestações, seguido por exames da biologia molecular que tem o intuito de evidenciar o DNA do vírus e assim entrar com o melhor tratamento. O exame de Papanicolau tem-se mostrado eficiente na redução de cerca de 70% da mortalidade em decorrência da possibilidade do diagnóstico precoce da presença do vírus e em alguns casos, do câncer no útero. Ele é realizado a partir de material celular retirado do colo uterino e encaminhado para avaliação patológica, para investigação de possíveis células cancerígenas, contudo esse exame não detecta a forma latente da infecção pelo papilomavírus (NETO; FOCCHI; BARACAT, 2001).

Uma das técnicas utilizadas, é a da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). É realizada quando o DNA disponível está em quantidade reduzida. Assim sendo, essa técnica tem início com a coleta do material genético, posteriormente é adicionado a esse material desoxirribonucleotídeos trifosfatos, oligonucleotídeos, enzima de DNA polimerase e solução tampão. Adiante, a mistura é colocada num termociclador que fará a desnaturação, o anelamento e a extensão (NETO; FOCCHI; BARACAT, 2001).

Após a técnica de PCR ser realizada faz-se outra técnica para a identificação do tipo de HPV. Para essa identificação pode-se usar uma das técnicas de hibridização, podendo ser a Southern blot que possibilita maior estimativa quanto a quantidade do vírus presente na lesão, porém apresenta limitação no que tange ao reconhecimento de DNA em sequencias virais desconhecidas; a Dot blot que apresenta exatidão; a Hibridização in situ, que reconhece o DNA do vírus tanto em células quanto em tecidos a partir de sondas radiomarcadas; a restrição

enzimática e o sequenciamento. Ademais, em relação as técnicas de hibridização há ainda a Captura hídrica, que tem grande relevância no que se refere as lesões mucosas (LETO, JÚNIOR, PORRO et al, 2011).

Há ainda fatores de riscos como pacientes com multiparidade, com muitos parceiros sexuais atrelado ao início da vida sexual precoce, ter menos de 25 anos de idade, ter higiene precária e alimentação não balanceada. Ademais, o tabagismo também é um fator de risco, uma vez que pacientes tabagistas e que tem HPV oncogênico, possuem maior predisposição para desenvolvimento de câncer cervical, pois o tabaco possui metabólitos carcinogênicos que quando em contato com as secreções cervicais, fazem com que o vírus persista (CARVALHO, 2017).

6 TRATAMENTO

Para se fazer o tratamento do HPV primeiramente há de se considerar o tamanho, número, extensão e local das lesões. Dito isso, o tratamento se baseará na remoção das verrugas, porém a retirada não tem relação com a erradicação delas nem com a diminuição de sua infecção. Há ainda o fato de que a não remoção desses condilomas, pode fazer com que desapareçam, não alterem ou aumentem tanto de tamanho quanto de número. Ademais, como opções de tratamento há a remoção cirúrgica e tratamento realizados a partir de métodos químicos (INCA, 2001).

Há ainda, a necessidade de se fazer uma avaliação no decorrer das aplicações sobre a eficiência e o risco do tipo de tratamento escolhido, a fim de se evitar uma superexposição a um tratamento que não esteja sendo benéfico para o paciente. Devendo haver adequada orientação ao paciente, em que o médico deixará explícito as opções disponíveis e possivelmente eficientes para o tipo de lesão daquele paciente, ou seja, relatar que o paciente provavelmente passará por mais de uma sessão terapêutica e que caso não haja efetividade após três ou caso não aconteça o desaparecimento das verrugas após seis sessões, a terapia será alterada (VEIGA et al, 2006).

6.1 TRATAMENTOS QUÍMICOS E NÃO QUÍMICOS

No que se refere ao tratamento químico, é realizado preferencialmente em lesões menores e como opções medicamentosas há a podofilina que erradica 85% das verrugas, a podofilotoxina que se sobressai com menor toxicidade, ácido bitricloroacéticos, 5-fluorouracil (5-FU), imiquimode e o cidoforvir. Já em relação ao tratamento físico, há necessidade de haver anestesia, realizado a partir de técnicas dolorosas que queimam as lesões e assim fazem com

que sejam retiradas. Para esse tipo de tratamento tem-se disponibilizada a eletrocauterização, a conização, o laser e a crioterapia. Por fim, lesões intra-epiteliais de caráter não invasivo são tratadas com crioterapia e vaporização com laser (FIQUEIREDO *et al.*, 2013; SANTOS, 2012).

Portanto, há ainda, o tratamento com o imunomodulador Imiquimode, que possui capacidade de erradicar as células afetadas pelo vírus, uma vez que tem ação de ativar tanto a imunidade inata quanto a celular; induzindo assim, a apoptose e levando à ativação dos linfócitos B. O que desencadeia a potencialização da resposta advinda do linfócito T, dos macrófagos e fibroblastos. Já em relação ao tratamento cirúrgico, faz-se necessário e bem mais resolutivo para grande número de lesões, extensa área e para aquelas lesões, que já foram tratadas anteriormente através de outros métodos, mas, que não surtiram resultados (INCA, 2001).

Há ainda, um grupo particular de pacientes, os imunodeficientes que tendem tanto a apresentarem piores e, realizados colaterais e complicações quanto maiores recidivas do vírus, além disso, tais pacientes, necessitam de um tempo maior de tratamento para a completa erradicação de lesões recidivas e extensas. Diante a isso, há também os ditos imunocompetentes, que são pacientes que apresentam uma resolução espontânea dessas lesões. Contudo, o atraso para o início do tratamento pode ser extremamente prejudicial para esses pacientes, pois assim como há a possibilidade de que as lesões desapareçam sozinhas, podem também se agravarem através do aumento de tamanho e extensão da área acometida (CARVALHO *et al.*, 2020).

Em se tratando de câncer, tanto a radioterapia quanto a quimioterapia não se mostram tão eficazes para o realizado curativo, mas podem ser usadas quando o paciente não é considerado apto para a cirurgia, uma vez que houve a recidiva do câncer ou em quando este paciente está em tratamento e cuidados paliativos. Os pacientes aptos para a cirurgia, fazem a penectomia parcial ou total associada com linfadenectomia inguinal bilateral (INCA, 2021).

O tratamento realizado para o câncer no colo do útero é realizado mediante o estadiamento da doença, tamanho do tumor, idade da paciente e opção por preservação da fertilidade ou não (INCA, 2000). Assim, cada estadiamento requer uma intervenção. Pra tanto, nos primeiros estádios, a remoção cirúrgica de caráter conservador é o mais indicado. Então, o uso de conização ou traquelectomia radical com linfadenectomia por laparoscopia são opções possíveis. Em lesões menores que 2 cm de caráter invasivo, são priorizadas cirurgias de caráter mais conservador. Em estádios IB2 e IIA com lesões maiores que 4 cm, IIB, IIIA, IIIB e IVA, o tratamento indicado é combinado com quimioterapia e radioterapia e após esses tratamentos, a braquiterapia (INCA, 2021).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção causada pelo HPV é muito frequente e inócua na maioria das pessoas. Deve-se levar em consideração que a maioria das mulheres em idade sexual ativa podem entrar em contato com algum tipo desse vírus antes dos 30 anos de idade. O conhecimento dos mecanismos de patogênese do vírus, do papel do sistema imunológico contra esse agressor vem de encontro ao entendimento do comportamento da doença que pode culminar em um câncer de colo uterino. Os métodos preventivos devem ser esclarecidos e divulgados em larga escala para reduzir os casos tanto em mulheres quanto em homens. Por fim, esta pesquisa buscou apresentar os métodos terapêuticos que são elucidados de acordo com o grau de acometimento e lesões.

REFERÊNCIAS

- Abrantes, J. J. P. A. (2016). Avaliação do perfil da resposta imune presente na mucosa da cérvix uterina de mulheres infectadas pelo HPV (Master's thesis, Brasil).
- Achraf A. Shamseddine, Bharat Burman, Nancy Y. Lee, Dmitriy Zamarin, Nadeem Riaz; Imunidade Tumoral e Imunoterapia para Cânceres Relacionados ao HPV. *Câncer Descoberta* 1 de agosto de 2021; 11 (8): 1896-1912.
- Ayres, A. R. G. 9. Noções de imunologia: sistema imunológico, imunidade e imunização. *FUNDAMENTOS PARA A COMPREENSÃO DO TRABALHO*, 239.
- Brasil. INCA. Câncer de pênis – versão para profissionais de saúde. Brasil, 2021. INCA. Disponível em: <<http://www.inca.org.br>> Acesso em: 3 out. 2021.
- Brasil. INCA. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, 2001. INCA. Disponível em: <<http://www.inca.org.br>> Acesso em: 3 out. 2021.
- Caixeta, M. C. D. S. A. S. B. (2012). Epidemiologia dos tipos de HPV em exames de genotipagem, citologias cervicais e biópsias penianas: análise de banco de dados de um laboratório clínico do distrito federal.
- Carvalho, M. C. D. M. P., Queiroz, A. B. A., Moura, M. A. V., Marques, S. C., Vieira, B. D. G., & de Carvalho Ferreira, D. (2017). Fatores de risco de mulheres adolescentes e jovens frente ao Papilomavírus Humano [Human Papilloma Virus-related risk factors for adolescent and young women][Factores de riesgo para las adolescentes y jóvenes mujeres ante el Virus del Papiloma Humano]. *Revista Enfermagem UERJ*, 25, 25823.
- Carvalho, N. S. D., Silva, R. J. D. C. D., Val, I. C. D., Bazzo, M. L., & Silveira, M. F. D. (2021). Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30, e2020790.
- Claro, I. B., Lima, L. D. D., & Almeida, P. F. D. (2021). Diretrizes, estratégias de prevenção e rastreamento do câncer do colo do útero: as experiências do Brasil e do Chile. *Ciência & Saúde Coletiva*, 26, 4497-4509.
- Ferraro, C. T. L., Canedo, N. H. S., Oliveira, S. P. D., Carvalho, M. D. G. D. C., & Dias, E. P. (2011). Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial*, 47(4), 451-459.
- Figueirêdo, C. B. M., Alves, L. D. S., Silva, C. C. A. R., Soares, M. F. L. R., Luz, C. C. M., Figueirêdo, T. G., ... & Rolim Neto, P. J. (2013). Abordagem terapêutica para o Papilomavírus humano (HPV). *Rev Bras Farm*, 94(1), 4-17.
- Françoza, A. M.; Haddad M.; Samama M. HIV e infertilidade. São Paulo.
- Instituto Nacional do Câncer – INCA, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/existe-vacina-contra-o-hpv>> Acesso em: 14 de setembro de 2021

Instituto Nacional do Câncer – INCA, 2001. Estimativa da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil. Acesso em: 03 de outubro de 2021

Leto, M. D. G. P., Santos Júnior, G. F. D., Porro, A. M., & Tomimori, J. (2011). Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86, 306-317.

Limberger, A., de Oliveira, C. F., Correa, M. P., Reus, T. L., Oda, J. M. M., Carneiro, N. K., & Watanabe, M. A. E. (2012). Aspectos imunológicos da infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, 33(1), 111-122.

Lorenzi, J. C. C., & Coelho-Castelo, A. A. M. (2011). Resposta imune contra infecções virais. *Scire Salutis*, 1(2), 35-44.

Lucena, A. A. D. S., Michelin, M. A., Guimarães, M. V. M. B., Lodi, C. T. D. C., Miranda, M. I. L. D., Murta, E. F. C., & Melo, V. H. (2011). Resposta imune celular ao papilomavírus humano em mulheres infectadas e não infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. *Femina*.

Machado, P. R., Araújo, M. I. A., Carvalho, L., & Carvalho, E. M. (2004). Mecanismos de resposta imune às infecções. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 79, 647-662.

Mesquita Júnior, D., Araújo, J. A. P., Catelan, T. T. T., Souza, A. W. S. D., Cruvinel, W. D. M., Andrade, L. E. C., & Silva, N. P. D. (2010). Sistema imunitário-parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(5), 552-580.

Naud, P., Matos, J.C., Hammes, L., Vettorazzi, J. (2000). Infecção pelo papiloma vírus humano (HPV).

Panobianco, M. S., Lima, A. D. F. D., Oliveira, I. S. B., & Gozzo, T. D. O. (2013). O conhecimento sobre o HPV entre adolescentes estudantes de graduação em enfermagem. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 22, 201-207.

Peixoto Netto, L. P., Yamane, H., Castro Junior, P. C., Yamane, Y. D., Neves, A. S., & Paulo, F. L. (2009). Doença de Bowen Perianal-diagnóstico e tratamento: Relato de Caso. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, 29(1), 92-96.

Roberto Neto, A., Ribalta, J. C. L., Focchi, J., & Baracat, E. C. (2001). Avaliação dos métodos empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 23(4), 209-215.

Silva, M. J. P. M. D. A., Gonçalves, A. K. D. S., Giraldo, P. C., Pontes, A. C., Dantas, G. L., Silva, R. J. D. O., & Silva, L. G. P. D. (2009). A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. *Femina*.

Veiga, F. R. D., Russomano, F., Camargo, M. J. D., Monteiro, A. C. S., Reis, A., & Tristão, M. A. (2006). Prevalência das lesões intra-epiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 28, 75-80.