

Infecção pelo papiloma vírus humano (HPV)

Paulo Naud¹, Jean Carlos de Matos¹, Luciano Hammes¹,
Janete Vettorazzi¹

A infecção pelo HPV é extremamente prevalente e transformou-se em queixa freqüente tanto na prática ginecológica como em outras especialidades, como dermatologia, urologia e proctologia. O objetivo deste trabalho é esclarecer sobre este agente viral. A compreensão de sua importância é fundamental tanto para o controle e erradicação de outras doenças sexualmente transmissíveis, entre as quais a infecção pelo HIV, quanto para o controle do câncer de colo uterino, uma neoplasia freqüente, principalmente em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil.

Unitermos: HPV; DST; controle; câncer.

Infection by the human papillomavirus (HPV)

Infection by the human papillomavirus (HPV) is a prevalent case of infection and is frequently the reason for complaints in Gynecology services as well as in those of other branches of specialization, such as Dermatology, Urology, and Proctology. The objective of this study is to contribute to the understanding of this viral agent, which is fundamental for both the control and eradication of other sexually transmitted diseases, including infection by the HIV, and the control of collum cancer, a common neoplasia, especially in developing countries such as Brazil.

Key-words: HPV; STD; control, cancer.

Revista HCPA 2000;20(2):138-42

Introdução

A infecção pelo HPV é extremamente prevalente e transformou-se em queixa freqüente tanto na prática ginecológica quanto em outras especialidades, como dermatologia, urologia e proctologia. A compreensão da importância deste agente viral é fundamental tanto para o controle e erradicação de outras doenças sexualmente transmissíveis, entre as quais a infecção pelo HIV, como para o controle do câncer de colo uterino, uma neoplasia freqüente, principalmente em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil.

O HPV é um vírus DNA pertencente ao grupo papovavírus que apresenta tropismo pelo epitélio escamoso, mas acomete também o epitélio cilíndrico. Apresenta uma infectividade que varia entre 25 a 65%. O período de incubação é extremamente variável, de 2 semanas até cerca de 8 meses, com média de 3 meses. Em alguns casos, o período de latência pode chegar a anos ou indefinidamente.

Atualmente, são reconhecidos cerca de 100 sorotipos diferentes e cerca de 1/3 infectam o trato genital. A Organização Mundial da Saúde estima cerca de 30 milhões de novos casos/ano no mundo.

¹ Programa de detecção precoce e prevenção do câncer de colo uterino, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Estima-se que as taxas de incidência de infecção para o HPV possam alcançar cerca de 30-40% em pacientes abaixo dos 20 anos; depois dos 35 anos, a prevalência diminui para cerca de 10%, e a de infecção para HPV de alto risco (oncogênicos) para cerca de 5% (1).

Enquanto a infecção pelo HPV diminui com a idade, a incidência do câncer cervical aumenta, sugerindo que a persistência da infecção é necessária para produzir lesões de alto grau. O pico de incidência do câncer de colo uterino ocorre 5 a 10 anos após a infecção pelo HPV. Estes dados reforçam a importância do controle desta infecção para que se consiga uma redução no número de casos de câncer de colo do útero (2,3).

Naud et al. (4) demonstraram em estudo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com 1.790 pacientes que 10,6% das mulheres que procuraram o ambulatório de ginecologia para realizarem o exame citopatológico do colo uterino são portadoras de HPV oncogênico (dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), detectados através de testes de captura híbrida para o HPV (2,3,5).

Para Ferenczy (5), podemos afirmar que não existe câncer de colo do útero sem infecção pelo HPV e que em mais de 97% dos casos de câncer de colo do útero é possível identificar a presença de infecção por HPV oncogênico (capacidade de DNA do HPV se integrar no cromossoma das células infectadas), resultando na inibição e eventual degradação do p53 e PRB, genes supressores e controladores da reprodução celular.

Alguns fatores podem estimular o crescimento das lesões condilomatosas: vaginites, má higiene, gravidez, anticoncepcional oral, alteração imune, tabagismo, umidade genital. A associação do HPV ao HSV parece aumentar o risco de displasias (6,7).

Classificação

Podemos classificar os tipos virais pela capacidade do vírus de se integrar ao genoma celular, separando-os nos seguintes sub-grupos:

- baixo risco (condiloma acuminado): 6, 11, 42, 43, 44;

- risco intermediário: 30, 34, 40, 57;
- alto risco (lesões pré-neoplásicas): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56;
- risco indeterminado: 53, 54, 55, 58.

Formas clínicas

As formas clínicas da infecção pelo HPV são atualmente classificadas em três categorias:

1. Clínica: é a forma evidenciável a olho nu (condiloma acuminado, plano). Representa apenas 2 a 3% dos casos;
2. subclínica: diagnóstico através do exame colposcópico ou microscópico (citologia ou histologia). Representa 60% do HPV anogenital externo e 95% do HPV cervical;
3. latente: diagnóstico apenas através das técnicas de hibridização do DNA viral em indivíduos com clínica e cito/histologia normal.

As lesões clínicas da vulva e região anogenital são representadas principalmente pelo condiloma acuminado ou pequenas pápulas lisas, que podem ser pigmentadas ou não. São mais frequentes em áreas úmidas, tais como o intróito e os lábios. Algumas lesões podem regredir espontaneamente, enquanto outras persistem ou progridem para lesões extensas (tumor de Buschke-Lowenstein). O condiloma acuminado de vagina pode ser detectado por um exame cuidadoso em mais de 1/3 das mulheres com condiloma vulvar. Geralmente são assintomáticos, mas pode ocorrer secreção vaginal, prurido, dispareunia e sinusorragia.

As lesões acuminadas do colo (pouco frequentes) são geralmente detectadas dentro da zona de transformação (ZT). Comumente, encontramos as lesões planas (condiloma plano). A presença da lesão acuminada cervical representa um marcador das infecções pelos HPVs de alto risco (20% apresentam lesões intra-epiteliais associadas).

Cerca de 75% dos companheiros de mulheres com HPV também apresentam o vírus. Há duas formas clínicas de apresentação do HPV peniano: as lesões exofíticas ou acuminadas (em qualquer área genital) e as lesões papulares, geralmente na face externa do prepúcio (7).

As lesões subclínicas da vulva e região perianal podem determinar sintomas incômodos como prurido, ardência e vulvodínea. Geralmente são lesões macropapilares ou micropapulares, que só são evidenciáveis após exposição ao ácido acético 5%. O diagnóstico definitivo deve ser estabelecido histologicamente, pois a micropapilomatose vulvar (micropapilas na face interna dos pequenos lábios) é idêntica a condilomatose micropapilar, mas é uma condição fisiológica ou secundária à vulvovaginite comum (8).

A vagina é menos receptiva à infecção pelo HPV, mas pode conter lesões subclínicas do tipo micropapilar ou espicular.

A maioria das infecções cervicais é subclínica e se caracteriza por uma área acetobranca com margens irregulares e lesões satélites além da ZT. A colpíte micropapilar é a forma mais freqüente, mas as lesões mosaiciformes e leucoplásicas também podem ser visualizadas através da colposcopia. Os efeitos citopáticos da infecção são encontrados em cerca de 3% dos esfregaços de rotina.

As formas subclínicas penianas aparecem com maior freqüência como lesões maculares (similares à vulva) e micropapilares. As lesões do tipo dedilhado podem aparecer na margem coronal da glândula (papiloma hirsutóide), cujo diagnóstico diferencial com hirsutismo papilar, que é uma situação fisiológica, nem sempre é fácil. Essas lesões são diagnosticadas através da peniscopia, utilizando-se ácido acético a 5%, azul de toluidina 1% e lugol 2% (uretra).

As formas latentes não possuem importância epidemiológica, provavelmente por não serem transmissíveis.

Diagnóstico

1. Clínica: diagnóstico das formas clínicas;
2. inspeção visual com ácido acético a 5% e iugol;
3. colposcopia, vaginoscopia, vulvoscopia, perineoscopia, peniscopia: diagnóstico das lesões subclínicas, utilizando substâncias reveladoras;
4. microcolpoisteroscopia: diagnóstico *in vivo* das alterações celulares;

5. citologia: detecta apenas 15% dos casos de infecção pelo HPV quando comparado com as técnicas de hibridização;

6. histologia: presença de coilocitose (patognomônico), papilomatose, hiperqueratose e parakeratose;

7. hibridização molecular: método que sorotipa os vírus de alta sensibilidade e especificidade. Várias técnicas (Southern-blot invertido, Northern-blot, Dot blot, hibridização *in situ*, PCR) têm sido utilizadas;

8. captura híbrida do DNA: método que associa a hibridização molecular com anticorpos monoclonais. Sensibilidade alta (igual ao PCR), rápido (resultado em 6 horas), detecta qualitativamente (14 sorotipos) e quantitativamente (inócuo: importante fator de agressividade viral);

9. imunológico: identifica antígenos do capsídeo. Baixa sensibilidade nas lesões intra-epiteliais de alto grau.

Tratamento

Fundamentos:

- Nenhum tratamento erradica o HPV;
- objetivo do tratamento é a remoção da lesão, melhora clínica e evitar transmissão;
- não existe tratamento ideal;
- recidiva alta: 25% em 3 meses, independente do tipo de tratamento;
- regressão espontânea: 20 a 30% em 3 meses, 60% em 1 ano;
- infectividade das lesões subclínicas duvidosas e das latentes desconhecidas.

Medidas gerais

- Higiene local;
- tratar infecções associadas;
- eliminar fumo e anticoncepcional (se possível);
- uso de preservativo durante tratamento;
- avaliar parceiro quando se opta por tratar a infecção.

A indicação de tratamento das lesões clínicas exofíticas deve ser feita principalmente para a prevenção da disseminação de DSTs, como também por motivos estéticos.

As lesões sub-clínicas cervicais, que estão intimamente relacionadas com o câncer de colo uterino, devem ser encaradas com

cuidado, tanto para evitar um tratamento agressivo demais como também evitar condutas que permitam a progressão das lesões, principalmente em pacientes de risco.

Dividiremos as pacientes como portadoras de lesões de baixo e alto grau. Todas as pacientes com lesões de alto grau devem receber tratamento imediato, já que a chance de remissão espontânea é pequena. Devemos sempre confirmar o achado citológico, correlacionando com análise histológica. A indicação da realização de uma conização uterina é formal; em nosso serviço orientamos a indicação da utilização do bisturi a frio ou do CAF, dependendo da profundidade da lesão. Preconizamos a realização de cones a frio para lesões mais profundas. O cone será tanto diagnóstico como terapêutico e definirá a conduta a ser seguida. Para o seguimento das pacientes nas quais o cone foi adequado, orientamos o controle colposcópico em 3, 6, 9 e 12 meses após o procedimento, e citológico 3 e 12 meses após a conização (8,9).

Em relação às lesões de baixo grau podemos individualizar o acompanhamento. Pacientes jovens (< 35 anos), sem doenças imunossupressoras, que possuam condições de terem um seguimento adequado podem ser acompanhadas com exame colposcópico em 3 e 6 meses. Se a lesão progrediu no 3º mês ou persistiu na avaliação do 6º mês, indicamos a realização de uma biópsia da lesão e o tratamento adequado. Em pacientes de risco,

indicamos a avaliação histológica e tratamento após o resultado da biópsia.

A tabela 1 apresenta alternativas de tratamento para lesões clínicas e para lesões sub-clínicas.

A utilização do 5 Fluorouracil caiu em desuso pelos efeitos adversos provocados pela droga (7), tais como irritação das mucosas, aderências e adenoses vaginais de difícil tratamento.

Novas drogas estão em teste para o tratamento de lesões exofíticas, como o Imiquimod (estimula a produção de interferon endógeno). Sua resposta clínica é boa, mas o custo ainda é excessivo. A droga pode ser uma alternativa para o tratamento de pacientes imunossuprimidos que possuem altas taxas de recorrência.

Vacinas contra os subtipos 16 e 18 ainda estão em fase de teste e espera-se que possam ser utilizadas brevemente para a prevenção da infecção pelo HPV. Atualmente tem-se dado preferência para o tratamento com ressecção da lesão (material para reavaliação pelo patologista) em vez do tratamento destrutivo, que deve ser feito depois da avaliação histológica.

Lembramos que pacientes com infecções pelo HPV podem ter outras DSTs associadas. Especialmente em pacientes com lesões muito agressivas temos a obrigação de investigar uma possível infecção pelo vírus do HIV (6-9).

Tabela 1. Métodos e indicações terapêuticas para a infecção HPV

Localização	Lesão	1ª escolha	2ª escolha
Colo	Clínica	CAF	DTC/CRIO/ATA
	Subclínica	Nenhum	Nenhum
Vagina	Clínica	CAF/ ATA	
	Difusa	ATA/Imuno/FITO	
	Subclínica	Nenhum	
Vulva	Clínica	CAF/ ATA	
	Subclínica	ATA	
Uretra	Clínica	CAF/ATA	

CAF = cirurgia de alta freqüência; DTC = Diatermocoagulação (eletrocauterização); CRIO = criocauterização; ATA = ácido tricloro-acético; IMUNO = imunoterapia.

Referências

1. Schiffman MH. Latest HPV findings: some clinical implications. *Contemp Ob/Gyn* 1993;27-41.
2. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Nat Cancer Inst* 1993;85:958-64.
3. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: Overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1099-104.
4. Naud P, Matos JC, Hammes L. Apresentado em Barcelona, Espanha em julho de 2000.
5. Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condyloma acuminada. *Am J Obstet Gynecol* 1995.
6. Marte C, et al. Papanicolaou smear abnormalities in ambulatory care sites for woman infect with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:(4)1232-7.
7. Naud P, Matos JC, et al. Doenças Sexualmente Transmissíveis. Em *Tratado de Ginecologia-Febrasgo*. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Rewinter; 2000. p. 731-44.
8. Naud P, et al. Doenças Sexualmente Transmissíveis. In Freitas F, editor. *Rotinas em Ginecologia*. 3ª Edição. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
9. Center for Disease Control. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 47(RR-1) 1998.
10. Kraus SJ, Stone KM. Management of genital infection caused by human papillomavirus. *Reviews Infect Dis* 1990;12(56):5620.