

HPV - ABORDAGEM GERAL

HPV - GENERAL APPROACH

MARILIN ALESSANDRA MONASTERIO **ZAMBRANA**¹, WASHINGTON RODRIGUES **CAMARGO**^{2*}

1. Acadêmica do curso de graduação em Odontologia da Faculdade INGA; 2. Cirurgião-dentista, Doutor pela Faculdade de Odontologia de Bauru-USP, docente do curso de graduação em Odontologia na Faculdade INGA.

* Avenida Morangueira, 6114, saída para Astorga, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87035-510. washington@uninga.br

Recebido em 05/08/2014. Aceito para publicação em 11/09/2014

RESUMO

Aborda-se o que é relatado na literatura sobre o HPV (*Papillomavirus humano*), que tem como objetivo informar a população sobre os tipos de HPV de alto e de baixo risco, a transmissão deste vírus, como é feito e os tipos de diagnósticos que existem e quais são os problemas que causam, principalmente para as mulheres. A vacina é importante para a prevenção do HPV, existem dois tipos de vacinas, a quadrivalente e a bivalente, antes, o custo da vacina era elevado, mas hoje em dia ela é gratuita, mas é limitada para certa idade, apenas para meninas de 11 a 13 anos. É importante que seja tomada todas as doses da vacina. Relata-se sobre a Campanha de Vacinação na cidade de Maringá – Pr.

PALAVRAS-CHAVE: HPV, infecção, vacinas.

ABSTRACT

We discuss what is reported in the literature on HPV (human papillomavirus), which aims to inform the public about the types of HPV of high and low risk, the transmission of this virus, how it is made and the types of diagnoses that exist, and the problems they cause, especially for women. The vaccine is important for the prevention of HPV, there are two types of vaccines, the bivalent and quadrivalent ones, some time ago the vaccine cost was high, but nowadays it is free, but still limited to a certain age, just for girls 11-13 years old. It is important to take all doses of the vaccine. The vaccination campaign in the city of Maringá – PR is also reported in this article.

KEYWORDS: HPV, infection, vaccines

1. INTRODUÇÃO

O *Papillomavirus humano* (HPV)^{1,2,3}, um vírus de 55nm de diâmetro⁴, pertencente à família *Papillomaviridae*², tem como forma de ação, tropismo pelo tecido epitelial e mucoso, infectando-os com mais facilidade e induzindo hiperplasias ou neoplasias³. O que torna ter relevado cuidado com o contágio pelo HPV, é que alguns dos seus subtipos, estão relacionados com neoplasias malignas, e são apontados como o principal fator etiológico de câncer do colo de útero, perineo, vulva, vagina e região anal, pênis, uretra e saco escrotal^{5,6}.

Foram identificados cerca de 100 tipos de HPV, os quais então divididos em dois grupos conforme o potencial virulento: No primeiro Grupo estão inseridos os vírus com baixo potencial patogênico causando apenas crescimento tecidual. Já o segundo são os vírus relacionados com as neoplasias malignas e está dividido em dois subgrupos, os de baixo risco, que são do tipo 6, 11, 42, 43 e 44 e os de alto risco, dos tipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70, dentre estes o de mais elevado poder patogênico são os tipos 16 e 18^{1,2,3}, o HPV - 16 isoladamente responde a 60% dos casos de câncer cervical e o HPV-18 responde pelos outros 10%¹.

O HPV ativa o ciclo celular, interferindo na função do Rb e o p53, que são dois genes importantes supressores tumorais¹. As proteínas do vírus, E6 e E7 podem comprometer o ciclo celular pela ligação do RB e suprarregulação de ciclina E (E7), interrompendo a apoptose celular pela ligação ao p53 (E6), induzir a duplicação de centrôssomos e a instabilidade (E6; E7)¹. A proteína E6 do HPV induz a degradação rápida do p53 por proteólise, reduzindo os níveis de p53 de duas a três vezes¹.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia aplicada para o desenvolvimento do trabalho, foi a literatura científica, livros clássicos, periódicos de revistas nacionais e internacionais e dados estatísticos, noticiários de órgãos televisivos e informativos como jornais e revistas.

3. DESENVOLVIMENTO

Abordagem do problema

A prevalência do HPV na cavidade bucal e na orofaringe está associada a outras lesões bucais⁷, já confirmado através do estudo microscópico, imuno-histoquímica e pelos testes de biologia molecular o carcinoma espinocelular⁷.

Transmissão

A infecção pelo vírus ocorre quando este penetra no

novo hospedeiro, através de microtraumatismos⁷, mas para que ocorra a progressão da fase ativa do vírus irá depender de três fatores: da permissividade celular, do tipo de vírus e do estado imunológico do hospedeiro⁷.

A transmissão mais comum do vírus é sexualmente, causando assim em mulheres o câncer do colo de útero⁸. Levando ao ponto de se tornar um problema de saúde publica⁹.

Diagnóstico

Os métodos utilizados para detecção do DNA do HPV podem variar, pois irá depender de sua sensibilidade e especificidade⁷. Os métodos para detecção do HPV podem ser feitos através do exame clínico da lesão, citologia¹⁰, peniscopia¹⁰, histopatologia¹⁰, imuno-histoquímica e hibridização in situ^{4,7,10} quando este é de baixa sensibilidade^{4,7}, hibridização Southern blot^{4,7}, dotblot^{4,7} quando a sensibilidade é moderada, PCR a sensibilidade é muito alta^{7,10} e Captura híbrida sensibilidade é alta¹⁰.

1. Técnica molecular

- Hibridização Southern blot esta técnica é específica e sensível para detectar o DNA viral, é utilizado fragmentos da biopsia ou esfoliação celular, mas a sua desvantagem é que consome muito tempo e o seu custo é elevado¹⁰.
- Dotblot é uma técnica utilizada não somente para detecção do DNA, mas também o RNA viral, é rápido, tem baixo custo, pode utilizar fragmentos de biopsia ou esfoliado celular, mas pode possuir resultados falso-positivos e não distingue o subtipo viral⁸.
- Hibridização in situ utiliza fragmentos de tecidos, parafinados ou esfregaços fixados em lâminas e os resultados são analisados em microscópio¹⁰.
- PCR (reação em cadeia polimerase) tem grande sensibilidade, a técnica mostra a amplificação de amostras pequenas de DNA e RNA, assim tornando o método susceptível à contaminação por material nucleico exógeno ou amplificado de outra amostra¹⁰. Em homens e as mulheres pode ser realizado o raspado da região perianal, cavidade bucal ou qualquer área de suspeita da lesão (específica pelo médico solicitante) da mucosa e pele¹⁰.
- Captura híbrida este é um teste fácil a ser realizado, por tempo curto, o material utilizado é o esfoliado celular, possui 18 sondas virais e este teste pode detectar os dois grupos de DNA do HPV os de alto e baixo risco¹⁰.

O material poderá ser coletado tanto no consultório ou nos laboratórios de diagnóstico. A coleta feita pelo laboratório segue os seguintes passos a paciente deverá ter uma solicitação de encaminhamento para que seja feito exame Captura Híbrida para HPV, é necessário que a paciente esteja em abstinência sexual por 3 dias e não

deve estar menstruada¹¹ e devem ser colhidas amostras cervicais no Cervical Sampler da DIGENE (material utilizado que proporciona a coleta da amostra cervical), este material é o indicado, pois se for utilizado outro meio de coleta o resultado poderá ser falso¹².

O laboratório deverá fornecer um kit especial para a coleta do material para que a coleta possa ser realizada no consultório. Um tubete com 1 mililitro de solução Tampão conservadora rotulado para anotar a data da coleta e os dados de identificação do médico(a) e do(a) paciente, utilizar uma escova e formulário de solicitação¹².

A coleta é realizada no Colo uterino ou na vagina e as instruções são: não efetuar exame digital (toque), colposcopia ou assepsia prévia, a presença de sangue (não menstrual) ou de conteúdo vaginal alterado, não altera o resultado, se houver necessidade da coleta de citologia na mesma consulta, esta deve ser realizada em primeiro lugar, remover, com algodão ou gaze, o excesso de muco ao redor do orifício externo e da ectocérvix, introduzir 1 a 1,5 cm da escova no canal cervical e rodá-la 3 vezes no sentido horário. A seguir, escovar a ectocérvix e, se desejar, as paredes vaginais, imediatamente após a coleta, inserir a escova no tubete, dentro da solução tampão, quebrar a haste da escova, fechar o tubete, agitá-lo durante aproximadamente 30 segundos para homogeneizar a amostra e identificar corretamente o tubete e preencher corretamente a ficha de solicitação¹².

A coleta na vulva segue as seguintes instruções: material do intróito vulvar, região de semi-mucosa, pode ser obtido diretamente com a escova e, após a coleta, seguir os mesmos passos de armazenamento do material feita da coleta de colo uterino ou vagina. Nas outras regiões da vulva, pele, deve-se umedecer a área com soro fisiológico e efetuar um raspado com lâmina de bisturi. A seguir, com auxílio do Brush, coloca-se o material no interior do tubo e seguir os passos de armazenamentos já descritos¹².

A Biópsia não deve ter mais de 5 mm de diâmetro. Caso o material não seja entregue ao laboratório após 24 horas de sua coleta, ele deve ser congelado (-20 o C) e assim encaminhado para análise¹².

O envio do material que foi colhido por escovagem, este deverá ser enviado ao laboratório o mais rápido possível. À temperatura ambiente seu tempo é de 15 dias. Quando o tempo decorrido entre a coleta e a chegada ao laboratório for superior a esse período, o material deverá ser conservado em geladeira. (2 a 8 C)¹².

2. Citologia

É feito com esfregaços de amostras de secreções uretrais, da mucosa do pênis e raspados de lesões cutâneas e mucosas, quando é encontrada alteração morfológica em células infectadas pelo vírus, é sugestivo de HPV¹⁰.

3. Peniscopia

Antigamente era utilizada a técnica de colposcópicas

(aparelho que aumenta a visibilidade dos tecidos), mas no início da década 1980 surgiu a peniscopia. A realização da técnica é a colocação de ácido acético a 5% durante 10 minutos no local de interesse. É utilizado o ácido acético, pois este como principal efeito a coagulação das proteínas nucleares e citoplasmáticas do epitélio, tornando – o local branco – opaco. A coagulação que é causada pelo ácido acético somente será visível se a quantidade de proteínas nas células for em grande quantidade¹⁰.

Este exame pode mostrar: lesões acuminadas verrucosas clássicas, incluindo lesões mínimas, lesões papulares que podem aparecer, além do aspecto papular, pontilhados vasculares visíveis em graus variáveis e lesões planas e lesões acetopositivas¹⁰.

4. Histopatologia

É realizado através de biopsias, que é retirada de um pequeno fragmento do tecido, logo depois é realizado o método de coloração do tecido e depois este tecido é visualizado com ajuda do microscópio¹⁰.

5. Imuno-histoquímica

Está técnica pode detectar o revestimento proteico das partículas virais do HPV sendo observado na microscopia óptica pelo patologista, o material deve estar envolvido em parafina ou em preparados citológicos, assim utilizando anticorpos policlonais contra antígeno específico aos vários tipos de HPV¹⁰.

No caso de exames específicos para a detecção do tipo de HPV, é realizado o exame de Captura híbrida, pode ser realizada na cidade de São Paulo no laboratório Schmilvitch Diagnóstico que é feito nas unidades de Angélica, Tatuapé Santana, Sumaré e Santo Amaro¹¹. Outro laboratório que também realiza os exames é Laboratório Oswaldo Cruz, situado na cidade de São José dos Campos – SP¹².

Prevenção

Atualmente as vacinas contra o HPV, cobrem os sorotipos 16 e 18, e no caso da vacina quadrivalente, cobre também o 6 e 11¹⁴.

A vacina é recomendada para mulheres que ainda não iniciaram atividades sexuais, a idade ideal para vacinação é de 11 e 12 anos, podendo ter início a partir dos 9 anos¹².

São aplicadas três doses intramusculares, tendo um intervalo de dois e seis meses após a primeira vacinação. As mulheres mais velhas que não tenham a prática da atividade sexual, também podem ser beneficiadas com a vacina¹⁴. Existe comprovação da imunogenicidade e segurança da vacina em meninos de 9 a 15 anos, mas não existe comprovação para da eficácia da vacina nas demais idades, mas a vacina não é recomendada para o sexo masculino¹⁴.

Vacinas Anti-HPV: existem dois grupos de vacinas contra o HPV, que são as profiláticas e as vacinas terapêuticas. A vacina profilática é baseada da estimulação da resposta imunológica humoral. As proteínas L1 do capsídeo viral são utilizadas para estimular a produção de anticorpos, esta proteína é produzida por tecnologia recombinante de engenharia genética, são chamadas de VLP (*virus like particle* ou partículas semelhantes ao vírus) que são semelhantes aos vírions de HPV, não há risco de infecção com as VLP, pois não contém material genético viral. Logo a vacina terapêutica, irá estimular o desenvolvimento da resposta imune celular, pois sensibiliza células imunocompetentes para atuar no combate à infecção viral. A vacina terapêutica visa reduzir que as células sejam infectadas pelo HPV, mas ainda encontra – se em fases de investigação, pois os resultados da sua eficácia ainda não são muito animadores para o uso de terapêutica primária. Mas vários estudos apontam bons resultados sobre o papel da vacina profilática na redução do câncer de colo de útero¹⁵.

I. Vacina Bivalente Anti-HPV: esta vacina irá prevenir dois tipos de HPV 16 e 18, também é produzida através da tecnologia recombinante para obtenção das VLP 16 e 18¹⁵.

II. Vacina Quadrivalente Anti-HPV: esta vacina é composta por mistura de quatro tipos de VLP, que são derivadas da proteína L1 do capsídeo dos HPV 6, 11, 16 e 18¹⁵.

III. A vacina Quadrivalente Recombinante contra o Papiloma Virus Humano (6, 11, 16 e 18) da Merck Sharp & Dohne (MSD), foram regulamentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2006, para a comercialização¹⁵.

• Custo da Vacina

Até março de 2010, a vacina tinha custo de fábrica por R\$ 229,33, que é comercializada pelo Laboratório britânico GlaxoSmithKline (GSK). No final do mês de março o laboratório anunciou redução de 50% do custo, logo o novo valor da vacina será de R\$ 114,67. Mas há de levar em conta que as clínicas vacinação do País, irá impor um acréscimo referente a outros impostos, custos de conservação, aplicação e serviços médicos¹⁶.

Atualmente têm sido criadas várias campanhas de prevenção contra o HPV, tendo um exemplo, a Campanha de vacinação na cidade de Maringá, Paraná. Brasil. A vacina é gratuita e é realizada pela secretaria de saúde municipal, destinada a um segmento da população feminina especificamente como método de prevenção¹⁸.

Mas para a população que não se encaixa no objetivo da campanha, existe clínicas particulares onde estas pessoas podem ser submetidas a prevenção, pois a Agência Nacional de Vigilância Sanitária autorizou que mulheres de todas as faixas etárias pode receber a vacina contra o HPV¹⁷.

Campanha de vacinação em Maringá

No dia 10 de março de 2014, foi realizado na Secretaria da Saúde na cidade de Maringá – PR a Campanha de Vacinação contra o HPV, onde a população alvo era do sexo feminino e a faixa etária era de 11 a 13 anos¹⁸.

A meta no Brasil é vacinar 80% da população alvo, onde na cidade de Maringá- PR concentra 7.352 meninas de 11 a 13 anos^{18,20}.

Está Campanha foi induzida neste ano no calendário Nacional de Vacinação, como estratégia de saúde pública, tendo como objetivo de reforçar as atuais ações de prevenção do câncer de colo de útero^{18,21}.

A vacina adotada foi a quadrivalente onde está vacinal previne quatro tipos de HPV os de baixo risco HPV 6 – 11 e os de alto risco HPV 16 – 18^{20,21}.

A vacinação ocorrerá em três intervalos, pois para que ocorra a prevenção são necessárias três doses da vacina, a segunda dose é após seis meses da primeira dose e a terceira dose é cinco anos após a primeira dose²¹. A vacina poderá causar alguns efeitos adversos como febre, cefaleia e anafilaxia, mas ocorre raramente²¹.

Em Maringá a segunda dose ocorrerá no dia 1º de setembro de 2014. A partir de 2015 a vacina será oferecida para as meninas de 9 a 13 anos e em 2016 será apenas para meninas de nove anos^{16,18,19}.

Até o dia 19 de março de 2014 foram vacinadas 40 mil meninas no Paraná e na cidade de Maringá foram 2.500 meninas¹⁹.

4. CONCLUSÃO

O *Papilomavírus humano* (HPV), agente do Papiloma, tornou-se problema de Saúde Pública, baseado nas Campanhas municipais, estaduais e nacionais em favor da vacinação como método preventivo.

Mister se faz, que haja o conhecimento de como identificar os quatro vírus, tipo 6-11-16-18, aos que não tiveram o benefício da Campanha de Vacinação Pública, tornando público que existem técnicas para identificação destes tipos de vírus e também Laboratórios que tratam especificamente do diagnóstico da lesão.

REFERÊNCIAS

- [1] Kumar V, *et al.* Robbins e Cotran Patologia. Rio de Janeiro, 8. ed.: Ed. El, sevier, 2010.
- [2] Esquenazi DFBI, Carvalho CGM, Barros SF. A frequência do HPV na mucosa oral normal de indivíduos saudáveis por meio da PCR- Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 2010;76(1):78-84.
- [3] Castro GPMGT, Neto ERC, Scala AK, Scala AW. Manifestações orais associadas ao papilomavírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica, Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2004; 70(4):546-50.
- [4] Oliveira CM, Soares CR, Pinto PL, Costa LLA. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica, Rev Bras Otorrinolaringol. 2003; 69(4):553-9.
- [5] Santos OSN, Romanos VTM, Wigg DM. Introdução à virologia humana. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002.
- [6] Lindel K, Beer KT, Greiner RH., Aerbersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup or head and neck carcinoma. Câncer. 2001; 92(4).
- [7] Castro GPPT, Filho BI. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe, Revista Brasileira de Otorrinol. 2006; 72(2):272-82.
- [8] Nakagawa TTJ, Schirmer J, Barbieri M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. Rev Bras Enferm, Brasília 2010; 63(2):307-11.
- [9] Martins RMC, *et al.* Associação entre a idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007; 29(11):580-7.
- [10] Mendonça LM, Netto CAJ. Importância da infecção pelo papilomavírus humano em pacientes do sexo masculino-DST, J Bras Doenças Sex Transm. 2005; 17(4):306-10.
- [11] Schimillevitch Diagnóstico, São Paulo(SP): Schimillevitch Diagnóstico; 2012. [Acesso 27 ago. 2014]. Disponível em: <http://schimillevitch.com.br/preparo/detalhe/171>
- [12] Laboratório Oswaldo Cruz, São Paulo (SP): Laboratório Oswaldo Cruz; 2014. [acesso 27 ago. 2014]. Disponível em: http://www.oswaldocruz.com/exames/dietas/captura_hpv.htm
- [13] Fedrizzi NE. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV, Rev Bras Pat Trato GenInf. 2011;1(1):3-8.
- [14] Nadal MRL, Nadal RS. Indicações da Vacina Contra o Papilomavírus Humano, Rev Bras Coloproct. Janeiro/Março, 2008.
- [15] Giraldo CP, Silva PMAJM, Fedrizzi NE, Gonçalves SKA, Amaral GLR, Junior EJ. *et al.* Prevenção da Infecção por Hpv e Lesões Associadas com o uso de Vacinas, J bras Doenças Sex Transm, 2008; 20(2):132-40.
- [16] ANVISA aprova vacina contra HPV para mulheres de todas as idades no Brasil. Maringá (PR): IC Vacinas; 04/07/2013. [acesso 27/08/2014]. Disponível em: <http://www.icvacinas.com.br/ic-vacinas/anvisa-aprova-vacina-contrahpv-para-mulheres-de-todas-idades-no-brasil.html>
- [17] Pimenta e Vanda Munhoz. Vacinação em meninas contra HPV começa nesta segunda – feira em Maringá. Maringá (PR): O Diário. 10/03/2014. [acesso 27/08/2014]. Disponível em: <http://maringa.odiarario.com/maringa/noticia/815671/vacina-cao-em-meninas-contrahpv-comeca-nesta-segunda-feira>
- [18] Laboratório reduz preço da vacina contra HPV. Curitiba (PR): Bem Paraná; 20/03/2010. [acesso 27/08/2014]. Disponível em: <http://www.bemparana.com.br/noticia/139739/laboratorio-reduz-preco-de-vacina-contrahpv>
- [19] No Paraná, 40 mil meninas já receberam a primeira dose da vacina contra o HPV. Curitiba (PR): O Diário; 21/03/2014. [acesso 27/08/2014]. Disponível em: <http://londrina.odiarario.com/parana/noticia/818268/no-pr-40-mil-meninas-ja-receberam-a-1a-dose-da-vacina/>
- [20] Secretaria de Saúde vai vacinar meninas de 11 a 13 anos contra HPV. Maringá (PR): Prefeitura do Município de

Maringá; 07/03/2014. [acesso 27/08/2014]. Disponível em:
<http://www2.maringa.pr.gov.br/site/index.php?sessao=b9e702ec4755b9&id=22097>

- [21] Divisão de Vigilância do Programa Estadual de Imunização. Curitiba (PR): Secretaria da Saúde; 2014. [acesso 27/08/2014]. Disponível em:
http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/vacina_calendario_atualizado_correto.pdf

