

INFECÇÃO GENITAL POR HPV (*HUMAN PAPILOM VÍRUS*) EM GESTANTES

Darlenne Galdino Camilo¹; Kauê Kemiatic Santos¹; Judson Bandeira Filgueira da Costa²; Rayane Michele de Andrade Cavalcante³; Orientador: Ezymar Gomes Cayana⁴

¹*Acadêmicos de Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande – PB; darlenegaldino@hotmail.com; kauekemiatic123@gmail.com*

²*Nutricionista pela Universidade Potiguar (UnP), Natal – RN e acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande – PB, judsonbandeira@hotmail.com;*

³*Farmacêutica pela Faculdade Santa Maria (FSM), Cajazeiras-PB e Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande-PB, rayanemichele@hotmail.com;*

⁴*Orientador e Docente da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande-PB, egcayana@gmail.com*

Resumo: A incidência de câncer no colo do útero ocasionado pelo vírus HPV é muito frequente, ao qual uma única contaminação por exposição já é suficiente. O contato com a pele e mucosas dos indivíduos infectados, como também relações sexuais são as principais formas de transmissão. Aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV, sendo que 32% estão infectadas pelos tipos 16, 18 ou ambos. Esses dados são de 20 de Setembro de 2017. Comparando-se esse dado com a incidência anual que chega a 500 mil casos de câncer de colo do útero, sendo considerado o segundo tipo de câncer mais comum. A associação entre a elevação dos níveis hormonais e a imunossupressão, o risco de infecção pelo HPV é mais elevado durante a gravidez, causando graves danos à saúde da gestante e do feto. A pesquisa objetivou realizar uma revisão bibliográfica avaliando a associação e os fatores de riscos para o câncer de colo uterino e as lesões cervicais causadas por Papiloma vírus Humanos.

Palavras-chave: HPV, Gravidez, Mulheres.

Introdução

No contexto da saúde da mulher, o câncer cervical é uma doença grave, que atinge indistintamente as mulheres, com alta incidência e considerável índice de mortalidade. Apresenta-se como um processo de crescimento anormal, praticamente autônomo, que excede os tecidos normais, formando tumores malignos que, por sua vez, são classificáveis mediante o seu aspecto e sua suposta origem histogenética.

Pesquisadores do mundo inteiro vem desenvolvendo estudos específicos acerca do câncer cervical e muitas descobertas têm possibilitado o diagnóstico precoce e promovido estratégias terapêuticas bastante eficientes. Ressalte-se que a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu desde 1992 o Vírus do Papiloma Humano (HPV) como o principal responsável pelo câncer do colo do útero. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2018), o câncer de colo do útero é o terceiro tumor mais frequente na população feminina, atrás do câncer de mama e do colorretal, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil; o Instituto ainda estima 16.370 casos novos de câncer por HPV para este ano de 2018.

Na década de 1990, 70% dos casos diagnosticados eram da doença invasiva, ou seja, o estágio mais agressivo da doença. Atualmente 44% dos casos são de lesão precursora do câncer, chamada *in situ*, que é a lesão localizada (INCA, 2018).

A infecção genital pelo HPV é considerada a doença sexualmente transmissível (DST) mais frequente em todo o mundo, representando importante problema de saúde pública devido à sua alta prevalência e transmissibilidade (CARTER, 2000). O Papilomavirus humano (HPV) é um vírus composto por dupla fita de DNA de conformação circular, com comprimento de 7.900 kilobases que pertence à família Papovaviridae, com aproximadamente 90 subtipos, dos quais 25 têm a capacidade de infectar a região anogenital (ZUR; VILLIERS, 1994). Este vírus não apresenta envelope estando o seu genoma envolto por um capsídeo de forma icosaédrica, com 72 capsômeros.

Estima-se que o número de mulheres portadoras do DNA do vírus HPV em todo o mundo chega a 291 milhões, e cerca de 105 milhões de mulheres no mundo inteiro pode vir a contrair essa infecção pelo HPV 16 ou 18 pelo menos uma vez na vida (BURCHELL, 2006). Os HPV são classificados, de acordo com seu potencial de induzir alterações fenotípicas nas células, em grupos de baixo e alto risco oncogênicos. Ambos os tipos podem levar a um crescimento celular anormal, mas apenas aqueles classificados como sendo de alto risco levam ao surgimento de carcinomas (CARTER, 2000).

No Brasil, estudos nacionais registraram um perfil de prevalência da infecção por HPV de alto risco semelhante ao dos países subdesenvolvidos: 17,8% a 27%, com uma prevalência maior nas mulheres na faixa etária abaixo de 35 anos, e a partir dos 35 até 65 anos, as taxas permanecem de 12 a 15% (RAMA, 2008).

Neste contexto, o reconhecimento da importância do HPV e dos agravos associados emerge como um desafio no âmbito da saúde pública, levando em conta as especificidades das formas de transmissão e de manifestação ao longo da vida principalmente durante a gravidez.

Portanto a pesquisa objetiva apresentar uma revisão de literatura sobre o HPV na gestação e sua forma de transmissão, prevenção e agravos da doença, que acarreta ao câncer de colo uterino, podendo levar à morte e contaminação do recém-nato. O desenvolvimento desta revisão pode contribuir para mulheres gestantes, que realizam o pré-natal na rede pública de saúde. Atribuindo assim, a coleta de dados específicos para melhor orientação, prevenção e tratamento.

Câncer cervical

O útero é um órgão do aparelho reprodutor feminino que está localizado no abdome inferior, por trás da bexiga e na frente do reto e é dividido em corpo e colo. O colo é a porção inferior do

útero e se localiza dentro do canal vaginal. É constituído por uma parte interna, chamado de endocérvice, que é revestido por células cilíndricas de epitélio colunar simples que produz muco, a parte externa é chamada de ectocérvice e é revestida por várias camadas de células planas do epitélio escamoso e estratificado. Entre a ecto e a endocérvice está localizada a junção escamocolunar (JEC), que é uma linha em que se localizam mais de 90% das lesões cancerosas do colo do útero (BRASIL, 2001).

De acordo com o Manual de Condutas Médicas (BRASIL, 2005), o câncer de colo do útero é um tumor que apresenta um desenvolvimento lento e progressivo ao longo de muitos anos, e somente apresenta sintomas característicos quando a doença já se encontra em forma avançada. Nessa fase, uma em cada três mulheres morre da doença.

O quadro clínico de pacientes portadoras de câncer de colo uterino pode variar desde ausência de sintomas (tumor detectado no exame ginecológico periódico), verrugas, também conhecidas como “crista de galo”, que aparecem nas regiões genitais de homens e mulheres até quadros de sangramento vaginal após a relação sexual, sangramento vaginal intermitente, secreção vaginal de odor fétido e dor abdominal associada com queixas urinárias ou intestinais nos casos mais avançados da doença (BRASIL, 2006).

Cerca de nove a cada dez casos de câncer de útero tem ligação com a presença do vírus HPV no organismo. (BRASIL, 2010). Há consenso em considerar que a infecção pelo HPV é essencial, mas não suficiente para a evolução do câncer (BRASIL, 2006). Uma vez que, para o seu desenvolvimento, manutenção e progressão das lesões precursoras do câncer uterino faz-se necessária, além da persistência do HPV, a sua associação com os outros fatores de risco (BRASIL, 2010).

Os fatores de risco que elevam o número de casos de câncer de colo uterino entre as mulheres são a multiplicidade de parceiros, a história de infecções sexualmente transmitidas da mulher e de seu parceiro, principalmente por vírus papiloma humano (HPV), a idade precoce na primeira relação sexual, a multiparidade, o tabagismo, a alimentação pobre em alguns micronutrientes, principalmente vitamina C, beta caroteno e folato, bem como o uso de anticoncepcionais (BRASIL, 2010).

O HPV é um vírus que afeta exclusivamente as células epiteliais e sua replicação está relacionada ao processo de diferenciação dessas células no hospedeiro (FELLER et al., p. 16, 2009).

O vírus do HPV penetra na célula por meio da membrana basal, provavelmente pela formação de microporos, e inicia sua replicação no núcleo da célula infectada, enquanto que a

produção de vírus maduros ocorre na membrana suprabasal. O genoma viral, mantido nessas células sob a forma de plasmídeo (LEHOUX et al., p. 80, 2009; FELLER et al., p. 16, 2009), apresenta uma região regulatória (LCR), uma região envolvida na resistência e replicação viral, a qual é expressa precocemente (E), e outra que se expressa tardiamente (L) formadora do capsídeo viral (BOCCARDO et al, p.37, 2007). Entre as proteínas da região (E), somente E6 e E7 são constitutivamente expressas em uma progressão maligna, sendo essenciais para a manutenção do fenótipo alterado e para o ciclo de vida viral (SIMA et al., p. 81, 2008).

A expressão desses genes instituem em fibroblastos e queratinócitos, características de células imortais graças à capacidade do vírus de interação com algumas proteínas celulares. Estudos demonstram que a proteína codificada pela região E6 é capaz de se ligar e promover a degradação da p53 (fator de supressão tumoral) e outros fatores celulares como a telomerase que são responsáveis pela transdução de sinais, estímulo à apoptose e regulação da transcrição. Já a oncoproteína E7 age degradando a proteína do retinoblastoma e interfere em fatores que regulam a proliferação celular (especialmente no período compreendido entre as fases G1 e S - período de síntese e duplicação de DNA) conferindo à célula características de imortalidade (BOCCARDO et al., p.37, 2007; CID-ARREGUI et al., p. 67-83, 2009; STERLINKO et al., p.85, 2009).

Segundo Robbins et al. (2001), as lesões que aparecem no colo do útero são classificadas de acordo com o grau de maturidade epitelial e com a forma de distribuição da atípica citologia como: Neoplasia intra-epitelial (NIC I) é uma alteração celular que acomete as camadas mais basais do epitélio estratificado do colo do útero (displasia leve - anormalidades do epitélio no 1/3 proximal da membrana). Cerca de 80 % das mulheres com esse tipo de lesão apresentarão regressão espontânea. Neoplasia intra-epitelial (NIC II) é a existência de desarranjo celular em até três quartos da espessura do epitélio, preservando as camadas mais superficiais (displasia moderada). Neoplasia intra-epitelial (NIC III) é a observação do desarranjo em todas as camadas do epitélio (displasia acentuada e carcinoma in situ), sem invasão do tecido conjuntivo subjacente.

Metodologia

O estudo caracterizou-se como uma revisão ampliada descritiva, com abordagem qualitativa, contemplando 12 artigos em base de dados SCIELO, ao qual buscou identificar estudos publicados sobre HPV, com o objetivo de conhecer aspectos da infecção do vírus HPV, e as evidências que estas levaram no desenvolvimento das lesões precursoras e da neoplasia cervical. O tema é de suma importância para os profissionais de enfermagem, principalmente aqueles que atuam diretamente no

campo da prevenção e combate do câncer de colo de útero. Identificam-se também, neste texto, aspectos epidemiológicos tais como a distribuição da infecção e do carcinoma cervical em algumas partes do mundo, buscando as bases literárias mais importantes publicadas nas três últimas décadas. Essas referências contribuíram com o estado atual de conhecimento e com a tecnologia disponível hoje para o combate à doença e à infecção, em especial a vacina contra os principais tipos do vírus.

Utilizou-se como as seguintes palavras-chave: HPV e diagnósticos em mulheres gestantes, HPV e Tratamentos, HPV e Prevenção, HPV e Biologia usadas em combinações. No processo de seleção, primeiro foi realizada a leitura do título do resumo, para verificar se os artigos reuniam critérios de elegibilidade predeterminados. Em seguida, verificou-se, no corpo dos resumos, presença de informações disponíveis sobre faixa etária da população em estudo, qual método diagnóstico havia sido empregado na pesquisa, tratamentos realizados, meios de prevenção ou estrutura viral.

Resultados e Discussão

Como mostra a tabela abaixo são mostrados diversos fatores que podem desencadear a HPV em mulheres gestantes:

Tabela 1 - Diversos fatores que desencadeiam o HPV

Existem aproximadamente 100 tipos diferentes de HPV, 1,2 dos quais aproximadamente 35 tipos infectam a mucosa anogenital.	(FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2002)
Os demais tipos são considerados de baixo risco, causando basicamente verrugas genitais, lesões de caráter benigno e transitório. O HPV do tipo 16, 18, 31 e 45 é responsável por mais de 80% dos casos de câncer do colo do útero. Outros tipos, como o HPV 6 e 11, causam apenas verrugas genitais.	(FRANCO et al., 2005)
Cerca de 100% dos casos de câncer do colo do útero estão associados aos tipos de HPV oncogênicos.	(HARPER, et al. , 2004)
Quinze tipos de HPV são considerados oncogênicos, isto é, podem causar câncer.	(GIANNINI et al., 2006)
Os exames preventivos devem ser realizados, principalmente entre as mulheres sexualmente ativas.	(CAMPOS, 2003; BRASIL, 2006a)

Dentre eles, o exame citopatológico, também conhecido como Papanicolau, que deve ser realizado anualmente. Outras formas de detecção da doença podem ser através de exames, imuno histoquímicos, de microscopia eletrônica pelo reconhecimento do tipo de DNA do HPV.	
A vacina é recomendada para a faixa etária de 9 a 26 anos de idade em três doses e sua duração é em torno de cinco anos e meio. Protege contra quatro tipos de HPV (6, 11, 16 e 18), causadores de verrugas e câncer cervical.	(OLIVEIRA, 2008)
Entre os meios de prevenção os mais comuns é o uso de preservativos. Valendo ressaltar que, a abstinência de qualquer prática sexual, é o meio mais seguro de prevenção.	(NADAL, L; NADALS; 2008)

O Ministério da Saúde adotou a vacina quadrivalente desde 2014, que visa proteger contra o HPV de baixo risco (tipos 6 e 11, que causam verrugas anogenitais) e de alto risco (tipos 16 e 18, que causam câncer de colo uterino). A população-alvo prioritária da vacina HPV é a de meninas na faixa etária de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos, que receberão duas doses (0 e 6 meses) com intervalo de seis meses, e mulheres vivendo com HIV na faixa etária de 9 a 26 anos, que receberão três doses (0, 2 e 6 meses).

No período da gravidez adaptações fisiológicas acontecem em todo o sistema imunológico, pois na gravidez ocorre o crescimento do feto num ambiente estéril e isolado, podendo desenvolver respostas imune, mesmo que ainda seja imatura. Em razão dessa imaturidade, o feto pode contra infecções perante as administrações de vacinas, pois as vacinas contêm fragmentos ou até mesmo vírus enfraquecido, podendo assim, comportar riscos reais para o feto, portanto, é contraindicada na gravidez.

Os exames preventivos devem ser realizados, principalmente entre as mulheres sexualmente ativas. Dentre eles, o exame citopatológico, também conhecido como Papanicolau, que deve ser realizado anualmente.

Portanto, o diagnóstico precoce da infecção por HPV reveste-se de grande importância, visto que, permite prevenir ou diagnosticar precocemente o câncer. Podendo através deste conhecimento, evitar a contaminação de parceiros.

Conclusão

Orientar a população feminina quanto a importância na realização de exames preventivos e da detecção precoce da doença, esclarecendo suas possíveis dúvidas em relação ao câncer de colo do útero, seus fatores de risco e principalmente quanto ao exame Papanicolau são atividades de fundamental importância prevenção do câncer cervical. É imprescindível que as orientações relativas à prevenção do câncer de colo útero tenha suas diretrizes revistas em cada realidade. Enfim, a organização dos serviços de saúde e do processo de trabalho, na área de saúde da mulher, exige práticas consonantes com as políticas públicas e com as diretrizes do SUS.

Os programas de prevenção de câncer cervical podem ser eficazes em reduzir a incidência de doenças ocasionadas pela contaminação do vírus HPV, como também a mortalidade quando o diagnóstico é feito nos estágios iniciais da doença, porém estas medidas são de difícil implementação em locais com recursos escassos. Com isso, as vacinas profiláticas ganham espaço na luta contra o HPV, principalmente por terem sua eficácia comprovada nos países que já a implementaram.

Atualmente essa vacina aqui no Brasil esta disponível nos postos de saúde gratuitamente, em 2 a 3 doses, para meninos e meninas dos 9 aos 14 anos, ao qual torna relevante o papel da vacinação em mulheres, devendo ser dada atenção especial àquelas sexualmente ativas com até 25 anos, pois estas possuem maior risco de adquirirem novas infecções por HPV.

Referências Bibliográficas

[1] BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Manual de Condutas Médicas**. Programa Saúde da Família, 2005.

[2] BRASIL. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis DST**. 4. ed. Ministério da Saúde. Brasília-DF: 2006a.

[3] BRASIL. Ministério da Saúde. **Especialistas alertam sobre o HPV**. 2010. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=22444>. Acesso em: 02.04.2018.

[4] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. **Controle do câncer do colo do útero**: Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cancer_uterio.pdf>. Acesso em: 02.04 2018.

[5] BURCHELL, N.A., et al. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. **Vaccine**, v. 24, n.3, p. 52-61, 2006.

[6] CAMPBELL, U. **Nova vacina contra HPV**. 2008.

[7] CARTER, J.J. et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18 and 6 capsid antibody responses following incident infection. **J. Infectious Diseases**, v.181, p.1911-1919, 2000.

[8] FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Papilomavirus humano (HPV): diagnóstico e tratamento**. 2002. Disponível em: Acesso em: 29 Mar. 2018.

[9] FRANCO, E.L. et al. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. **Vaccine**, v.23, p.2388-94, 2005.

[10] GIANNINI, S.L. et al. Enhanced humoral and memory B cell immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. **Vaccine**, v.24, p.5937-49, 2006.

[11] HARPER, DM; et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. **Lancet**. V. 364: 1757-65, 2004.

[12] INCA. Colo do Útero. 2018. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao. Acesso em 15 abr.2018.

[13] NADAL, L. R. M; NADAL, S. R. Doenças Sexualmente Transmissíveis. Indicações da Vacina Contra o HPV. **Revbras.colo-proctol.**, Rio de Janeiro, v. 28, n.1, p. 124-125, 2008.

[14] OLIVEIRA, M. D. C. Vacina contra o câncer do colo do útero HPV. 2008.

[15] RAMA, C.H. et al. **Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para câncer cervical**, v.42, n.1, p. 123-130, 2008.

[16] ROBBINS, S. L.; et al.; **Patologia estrutural e funcional**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

[17] ZUR, H.; VILLIERS, E.M. Human papillomaviruses. **Ann Rev. Microbiol**, v.48, p.427-447, 1994.