

Papilomavírus humano: uma revisão narrativa da literatura

Human papillomavirus: a narrative review of literature

Amanda Larissa Bagatini Dos Santos¹, Caroline Medine Monteiro¹, Fabiane Andrade Vargas²

¹Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Santo Ângelo, RS, Brasil; ²Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

O objetivo do estudo foi descrever sobre o *Papilomavírus humano* e o câncer do colo do útero. Foi realizada uma revisão narrativa, abordando de forma interdisciplinar os aspectos epidemiológicos, bioquímicos, genéticos, imunológicos e farmacológicos. O trabalho desenvolvido aborda as disciplinas do quarto semestre do curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus de Santo Ângelo. Concluímos que é possível relacionar diferentes disciplinas para descrever e desta forma construir o conhecimento sobre um assunto.

Descritores: Interdisciplinaridade; *Papilomavírus humano*; Verrugas genitais; Neoplasia cervical; Vacinação; Teste de Papanicolaou.

ABSTRACT

The aim of this study was to describe the Human Papillomavirus and cervical cancer. We made a narrative review, in an interdisciplinary mode which was based on epidemiological, biochemical, genetic, immunological and pharmacological aspects. The work developed addresses the discipline of the fourth semester of the Pharmacy course of the Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus de Santo Ângelo. We concluded that it is possible to correlate different disciplines to describe and to build knowledge about a HPV.

Descriptors: : Interdisciplinarity; Human papillomavirus; Genital warts; Cervical neoplasia; Vaccination; Papanicolaou test.

INTRODUÇÃO

O *Papilomavírus humano* (HPV) é um vírus que causa uma das infecções sexualmente transmissível (DST) mais comuns no mundo. Atualmente, está bem estabelecido que a infecção com certos tipos de HPV pode causar câncer do colo do útero ^{1,2}. Existem mais de 150 tipos de HPV, sendo em torno de 30 os que infectam o trato anogenital. Os HPV

de baixo risco estão associados a tumores benignos, como verrugas e condilomas, e os HPV de alto risco estão associados a tumores malignos, como o câncer de colo de útero, vulva, ânus e pênis ^{3,4}. Mas, essa relação não é exata, sendo a relação hospedeiro/vírus extremamente importante para a evolução ou não da doença. Esse vírus infecta as células basais do tecido epitelial, que possuem atividade mitótica, em locais

que apresentam micro traumatismos ou rupturas no epitélio da pele ou da mucosa⁵.

A prevenção contra a infecção do HPV pode ser classificada como prevenção primária, evitando o contato e vacinando os não expostos; em prevenção secundária, que inclui a detecção das lesões precursoras e em prevenção terciária que tem como foco principal prevenir a volta dessa infecção^{6,7}.

O diagnóstico pode ser realizado pelos exames clínicos, citológicos, colposcópico e/ou peniscópico e histopatológicos⁸. O tratamento das lesões provocadas pelo HPV consiste na remoção das verrugas genitais pelo uso de agentes citotóxicos, métodos cirúrgicos, eletrocauterização, crioterapia, remoção com laser e terapias imunomoduladoras, além de tratamentos alternativos como a fitoterapia e homeopatia⁹.

Com o objetivo de descrever o *Papilomavírus humano* e o câncer do colo do útero, foi realizado um estudo de forma interdisciplinar englobando as disciplinas de bioquímica, farmacognosia, genética, imunologia, farmacotécnica, farmacologia e homeopatia, do quarto semestre do curso de graduação em farmácia.

MÉTODO

Foi realizado um estudo de revisão narrativa de forma interdisciplinar, com a coleta de dados realizada em fontes secundárias, por meio de artigos de 2002 até o ano de 2017, sobre o *Papilomavírus humano*. As bases de dados utilizadas foram: SciELO - *Scientific Electronic Library Online*; PUBMED - *National Library of*

Medicine National Institutes of Health e LILACS - *Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe*. Na pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores: *Papilomavírus humano*; HPV; câncer de colo do útero; neoplasia cervical; vacina contra o HPV; prevenção; diagnóstico; tratamento farmacológico e vacinas contra HPV.

O trabalho desenvolvido possui os conteúdos de todas as disciplinas do quarto semestre do curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus de Santo Ângelo, englobando as disciplinas de Bioquímica II, Farmacognosia IV, Genética Humana, Imunologia Básica, Práticas Profissionais II, Farmacotécnica Magistral e Industrial IV, Farmacologia C e Farmacotécnica Homeopática.

A pesquisa começou abordando os aspectos epidemiológicos do câncer do colo do útero no mundo, no Brasil, na região sul e transmissão; sobre o *Papilomavírus humano*, sua biologia molecular e aspectos oncogênicos; métodos de prevenções primária e secundária e o diagnóstico. Na sequência do trabalho, foi revisada, na literatura, sobre o tratamento, no momento em que foram incluídas as disciplinas de imunologia, farmacologia, farmacognosia e homeopatia.

DESENVOLVIMENTO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E TRANSMISSÃO

O *Papilomavírus humano* (HPV) pode causar câncer de colo do útero, vagina, vulva, pênis e ânus, bem como alguns cânceres da cabeça e pescoço, verrugas anogenitais e recorrentes papilomatose. Conforme a Organização Mundial da Saúde, em 2012, no mundo, foi

estimada 528 mil casos novos de câncer do colo do útero e 266 mil mortes, 80% afetam mulheres entre 15 e 45 anos que vivem em países em desenvolvimento, e correspondendo a 7,5% de todas as mortes por câncer em mulheres ¹⁰. Para o Brasil, foi estimado 16.370 casos novos de câncer do colo do útero para 2018, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero, na Região Sul é o quarto tipo mais incidente ¹¹.

O vírus do HPV pode ser transmitido por contato dos órgãos genitais durante a prática sexual, por relações anais e por sexo oral. A via sexual é considerada o principal modo de transmissão do HPV, pelo contato direto com a pele e mucosas de indivíduos infectados ¹². No entanto, a transmissão vertical do HPV é corroborada pela ocorrência de papilomatose recorrente de laringe em crianças com menos de dois anos de idade, e por relatos de casos de RN com condiloma genital ao nascimento ¹³. Já, a transmissão por fômites (toalhas,

roupas e objetos íntimos) ainda é controversa e raramente relatada ⁹.

PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O HPV, pertencente à família *Papillomaviridae*, é um pequeno vírus de DNA dupla fita e circular, não envelopado, que possui um genoma de aproximadamente 8.000 pares de bases. O DNA viral é composto por uma região reguladora (LCR – long control region), que contém a origem de replicação e a maioria dos promotores de transcrição; por regiões codificadoras denominadas de precoce (E – early), que codifica as proteínas envolvidas na replicação viral e transformação celular, e tardia que codifica as proteínas do capsídeo (L – late) ^{4, 14, 15}.

Na região E estão os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7, em que os genes E1 e E2 codificam proteínas responsáveis pela replicação do HPV, sendo o E2 também responsável pela transcrição do DNA. A proteína codificada no gene E4 tem função na maturação e a liberação das partículas do vírus. Os genes E5, E6 e E7 codificam proteínas envolvidas na transformação celular (Figura 1) ^{3, 4, 16, 17}.

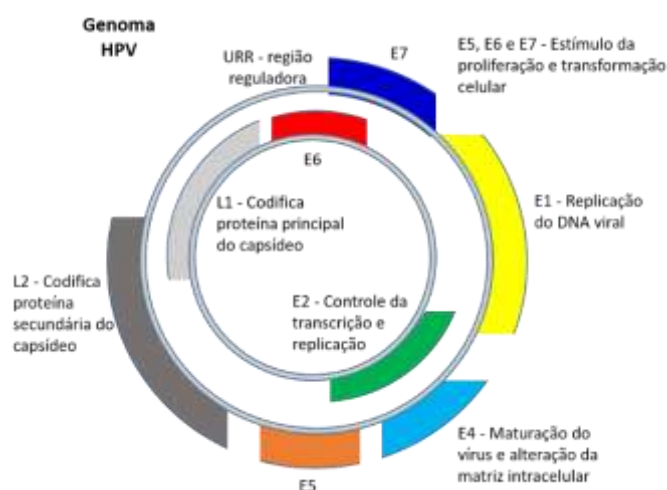


Figura 1: Desenho esquemático do genoma viral circular de dupla fita do HPV 16, com a localização dos genes e funções das proteínas codificadas por esses ^{3, 17}.

Os genes L1 e L2 da região L são responsáveis pela formação do capsídeo que envolve o DNA do vírus HPV (Figura 1). O capsídeo consiste em 360 cópias da proteína principal capsídica, L1, organizada como 72 pentâmeros em uma rede icosaédrica e 12 cópias da proteína capsidial menor L2 ¹⁸.

O HPV infecta as células basais do tecido epitelial, a partir de pequenas rupturas na pele ou mucosa, pelo processo de endocitose. Essas células basais possuem capacidade mitótica e são responsáveis pela renovação epitelial. Quando o vírus infecta a célula epitelial em condições normais, pode ocasionar uma infecção latente, produtiva ou transformante. Na infecção latente, o DNA viral permanece na forma circular epissomal, apresentando um baixo número de cópias, que se duplicam dentro das células basais do hospedeiro. A infecção produtiva ocorre com o surgimento de lesões clínicas ou subclínicas, que pode ser detectada pelas alterações nas células epiteliais provocadas pela replicação e formação de milhares de vírions. Já, na infecção transformadora, não há formação de partículas virais infectantes e o DNA viral integra-se ao genoma do hospedeiro, podendo desenvolver o câncer ⁵.

Existem mais de 150 tipos de HPV, sendo que destes, 40 infectam o trato anogenital, e são classificados conforme o seu grau de risco em HPV de alto risco e HPV de baixo risco. Os HPV de baixo risco causam, em geral, tumores benignos, como condilomas e verrugas comuns, sendo que os tipos 6 e 11 estão associados com até 90% dessas lesões. Já, os HPV de alto risco provocam, em geral, tumores malignos, como o câncer do colo do útero, vulva, ânus e pênis, sendo os tipos 16 e 18 os mais incidentes no mundo, responsáveis em cerca de 70% dos casos de câncer cervical ⁴.

Quando os vírus de baixo risco (HPV 6, 11) entram no núcleo da célula, esses permanecem habitualmente em sua forma circular epissomal e não causam maiores danos ao DNA do hospedeiro. Porém, quando os vírus de alto risco (HPV 16, 18) infectam a célula, ocorre quebrar no DNA, na região E2, linearizando-o, e iniciando a expressão das proteínas E6 e E7, responsáveis pela transformação da célula. As proteínas E6 e E7 se ligam as proteínas supressoras de tumor da célula hospedeira, p53 e pRb, respectivamente, e as encaminham para a degradação, via proteossoma (Figura 2) ^{16, 19}.

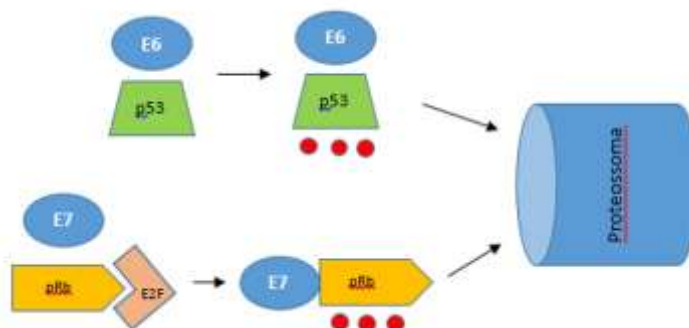


Figura 2: Desenho esquemático das proteínas E6 e E7 encaminhando as proteínas p53 e pRb, respectivamente, para a degradação, via proteossoma ¹⁹.

PREVENÇÃO

Os métodos preventivos contra a infecção ocasionada pelo vírus do HPV são subdivididos em prevenção primária, que tem como objetivo evitar os fatores de risco que podem levar a ocorrência da doença; em prevenção secundária, que envolve a detecção de doenças antecipadamente (período pré-clínico ou assintomático), para que um tratamento precoce, adequado seja iniciado, e uma diminuição no desenvolvimento da infecção ou um restabelecimento da saúde do indivíduo; e em prevenção terciária, que tem como foco principal prevenir a volta da infecção, ou seja, previne que haja uma reinfecção ou reativação do vírus no indivíduo ^{6,7}.

Prevenção Primária

A prevenção primária inclui o uso de preservativo, imunização e adoção de estilo de vida saudáveis ^{6,7}. O preservativo reduz em cerca de 70% a 80% o risco da infecção pelo HPV, já que não protege todas as regiões possíveis de serem infectadas, como a vulva, a região pubiana, perineal, perianal e a bolsa escrotal. Além desse método de prevenção, foram desenvolvidas vacinas contra o *Papilomavírus humano* ²⁰.

Atualmente, três vacinas contra HPV estão disponíveis no mercado: a vacina

bivalente contra HPV, produzida por GlaxoSmithKline, a vacina quadrivalente contra HPV e a vacina nonavalente contra HPV produzidas pela *Merck Sharp and Dohme*. Essas vacinas são produzidas a partir da proteína L1 do capsídeo viral, por tecnologia de DNA recombinante, resultando em partículas semelhantes aos vírus ou VLP (*virus-like particles*). As VLPs são partículas ocas, não possuem DNA e não provocam infecção, porém induzem a produção de anticorpos contra os tipos específicos de HPV contidos na vacina, gerando uma resposta imunológica específica de memória baseada em anticorpos neutralizantes contra as proteínas L1 do capsídeo viral. A persistência dos níveis de anticorpos é de 4,5 a 5 anos. Porém, a proteção contra a infecção vai depender da quantidade de anticorpos produzidos, a presença dos anticorpos no local da infecção e a sua persistência durante um longo período de tempo ^{21,22}.

A vacina Cervarix[®] (bivalente) contém antígenos na forma VLP dos tipos de HPV 16 e 18, que são os responsáveis pelas lesões genitais pré-cancerosas de alto grau do colo do útero e câncer do colo do útero, e ainda é um adjuvante para aumentar a sua imunogenicidade (Figura 3) ²¹.

<i>Vacina Papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)</i>	
<i>Forma Farmacêutica</i>	Suspensão injetável intramuscular
<i>Apresentação</i>	Frasco-ampola com 1 dose de 0,5 ml
<i>Composição</i>	20 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 16 20 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 18 Excipientes: adjuvante ASO ₄ que contém Lípido A 3-O-desacilo 4-monofosforilo (50 microgramas), adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado (Al(OH) ₃) (0,5 miligramas Al ³⁺), proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus (VLPs) não infecciosas produzidas por tecnologia de DNA recombinante e água para injetáveis, cloreto de sódio (NaCl), fosfato monossódico di-hidratado (NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O).

Figura 3: Forma farmacêutica, apresentação e composição por dose da vacina bivalente contra o HPV Cervarix[®] ²³.

A vacina quadrivalente Gardasil contém antígenos dos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 e um adjuvante para aumentar a sua imunogenicidade (Figura 4). Essa vacina é administrada em duas ou três doses, dependendo da idade da paciente, sendo que quando são duas doses o intervalo entre elas é de seis meses e quando são três doses a primeira é na data que o paciente

escolher, a segunda é aplicada dois meses depois que a primeira, e a terceira, seis meses depois que a primeira dose, sendo recomendada a aplicação para indivíduos do sexo feminino dos 9 aos 26 anos e masculino de 11 a 26 anos. Essa vacina está disponível no sistema público de saúde, no Brasil, sendo recomendada no calendário vacinal oficial do país ^{21, 24}.

<i>Vacina Papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)</i>	
<i>Forma Farmacêutica</i>	Suspensão injetável intramuscular
<i>Apresentação</i>	Frasco-ampola com 1 dose de 0,5 ml
<i>Composição</i>	20 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 6 40 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 11 40 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 16 20 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 18 Excipientes: adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (225 microgramas de Al), cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis.

Figura 4: Quadro com a forma farmacêutica, apresentação e composição por dose da vacina quadrivalente contra o HPV ²⁵.

A vacina contra o HPV nonavalente (Gardasil[®]) contém antígenos dos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (Figura 5). Essa nova vacina ampliou a proteção contra o HPV, pois inclui cinco novos subtipos na proteção com o

HPV ²², reduzindo, segundo dados do fabricante, em aproximadamente 90% o risco de desenvolvimento de câncer do colo uterino. Até a publicação desse estudo ainda não estava disponível no Brasil ²⁶.

<i>Vacina Papilomavírus humano 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (recombinante)</i>	
<i>Forma Farmacêutica</i>	Suspensão injetável intramuscular
<i>Apresentação</i>	Frasco-ampola com 1 dose de 0,5 ml
<i>Composição</i>	30 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 6 40 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 11 60 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 16 40 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 18 20 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 31 20 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 33 20 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 45 20 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 52 20 microgramas Proteína L1 do <i>Papilomavírus humano</i> Tipo 58 Excipientes: adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (225 microgramas de Al), cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis.

Figura 5: Quadro com a forma farmacêutica, apresentação e composição por dose da vacina nonavalente contra o HPV ²⁶.

As partículas dessas vacinas, quando injetadas por via intramuscular, são reconhecidas como estranhas pelas células do sistema imune, incluindo as APCs (Células Apresentadoras de Antígeno) que as assimilam e são transportadas pelo sistema linfático até os gânglios linfáticos. O antígeno é apresentado aos linfócitos T helper, ativando os linfócitos T e os linfócitos B. Os linfócitos B se diferenciam em plasmócitos, e produzem anticorpos específicos aos antígenos apresentados pela vacina. Os anticorpos possuem a capacidade de neutralizar o HPV, e são transportados pela corrente sanguínea por todo o corpo, até chegar ao epitélio basal do colo do útero, vulva, vagina e ânus. No trato genital inferior estes interceptam, ligam-se e neutralizam o vírus, prevenindo a infecção e facilitando a eliminação do vírus pela ação dos macrófagos. Após a imunização pelas vacinas, é estabelecida uma memória imunitária pelos linfócitos B memória, ocorrendo um aumento significativo na produção de anticorpos contra o vírus, caso ocorra um contato posterior com o HPV ²⁷.

Prevenção Secundária

Na prevenção secundária é realizado o exame preventivo de câncer do colo do útero ou exame de Papanicolaou, e os exames de colposcopia e peniscopia. O exame de Papanicolaou pode identificar a presença de células anormais no trato genital, sendo usado para diagnóstico e acompanhamento da paciente desde o período pré-clínico da infecção. O exame de colposcopia é realizado para a identificação de lesões no colo do útero e na vagina da paciente, com indicações específicas de acordo com idade e estado imunológico da paciente. Bem como, a peniscopia é

realizada em homens com os mesmos fins ⁶.

Prevenção Terciária

Na prevenção terciária da infecção por HPV, pode ser utilizada a suplementação com vitaminas antioxidantes (A, C e E) que restringem lesões intracelulares originados por radicais livres e impedem a multiplicação do DNA viral e a persistência do HPV. Também, o exame de Papanicolaou deve ser realizado, pois caso haja uma reativação do vírus, a paciente terá o acompanhamento com o profissional desde a fase de latência da infecção ^{6, 7, 28}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das lesões provocadas pelo HPV pode ser realizado pelos exames clínicos, citológicos, colposcópico e/ou peniscópico e histopatológicos. O diagnóstico molecular da presença do vírus pode ser feito por captura híbrida ou reação em cadeia da polimerase (PCR) ^{8, 22}.

Periodicamente, em mulheres, são realizados exames preventivos citopatológicos do colo uterino ou exame de Papanicolaou, para a detecção de anormalidades presentes no trato genital. Ele é feito por meio da coleta de amostras das células que descamam o colo do útero. O esfregaço é preparado, corado e examinado por um especialista, que indicará a presença ou ausência de células atípicas ²⁹.

Havendo a necessidade de aumentar a sensibilidade dos métodos para a identificação de lesões pelo HPV, efetuam-se os exames de colposcopia e peniscopia. O exame de colposcopia identifica lesões no colo do útero, na vagina, na vulva e região perianal a partir do colposcópico, aparelho ótico

que amplia a imagem em até 40 vezes. Para identificar regiões anormais são empregadas soluções reagentes como o ácido acético em concentrações de 2% a 5% e a solução de lugol. Identificadas áreas anormais direcionam-se biópsias para diagnóstico histológico ²⁹.

A solução de ácido acético 2% a 5% utilizado para o diagnóstico das lesões do HPV, é preparado conforme o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (Figura 6) ³⁰.

<i>Componentes</i>	<i>Quantidade</i>
Ácido acético glacial	2 g a 5 g
Água purificada qsp	100 mL

Figura 6: Quadro apresentando os componentes e quantidades para o preparo de ácido acético 2% a 5% ³⁰.

No preparo dessa solução, transfere-se o ácido acético glacial para um recipiente contendo 30 mL de água purificada e completa-se o volume, lentamente, com o mesmo diluente, homogeneizando-o com posterior filtração ³⁰.

A solução de lugol também utilizada para esse exame diagnóstico, é preparada conforme o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (Figura 7) ³⁰.

<i>Componentes</i>	<i>Quantidade</i>
Iodo ressublinado	5 g
Iodeto de potássio	10 g
Água purificada qsp	100 mL

Figura 7: Quadro com os componentes e quantidades para o preparo de lugol ³⁰.

Para o preparo do Lugol, tritura-se o iodo ressublinado e o iodeto de potássio, e se acrescenta 10 mL de água purificada, para que ocorra a dispersão até uma completa dissolução. Transfere-se para um recipiente de vidro, completando o volume com água, e por fim homogeneiza-se e filtra-se ³⁰.

Outros métodos complementares e auxiliares de diagnósticos são os de detecção do DNA do HPV, entre eles, a captura híbrida (CH) e a reação em

cadeia da polimerase (PCR). Esses métodos auxiliam na programação do tratamento e no seguimento, especialmente após o tratamento das lesões de alto grau. A captura híbrida é um teste de biologia molecular qualitativa, que investiga a presença de um grupo de HPV de alto ou baixo risco, realizado em amostras de material genital ou anal. No método PCR, segmentos de DNA são amplificados (feitas várias cópias) em até um milhão de vezes,

tornando as partículas de DNA viral fáceis de serem detectadas. Na reação em cadeia da polimerase (PCR) é identificado o DNA do HPV ^{31, 32}.

No homem, o diagnóstico é realizado pelo exame clínico, pelo exame de peniscopia e histopatologia, que raramente é necessária. A peniscopia possui os mesmos princípios da colposcopia, sendo feita na genitália masculina e região perianal. Após a detecção de regiões com indícios de infecção, remove-se um fragmento do tecido para a biópsia quando há dúvida quanto ao potencial oncogênico da lesão, porém nos homens, na maioria das vezes, são empregados métodos destrutivos sem necessidade de amostra para exame anatomopatológico ^{9, 29, 33}.

TRATAMENTO

O tratamento das lesões provocadas pelo HPV consiste na remoção das verrugas genitais pelo uso de agentes citotóxicos, métodos cirúrgicos com o uso de anestésicos locais, eletrocauterização, crioterapia, remoção com laser e terapias imunomoduladoras, além de tratamentos alternativos como a fitoterapia e a homeopatia ^{9, 29, 33}.

Agentes Citotóxicos

O ácido tricloroacético é utilizado em soluções de 80% a 90%, possuindo efeito cáustico, eliminando as verrugas por coagulação das proteínas e destruição do DNA viral. Ocasionalmente causa necrose total na verruga onde é aplicado, provocando a descamação. Essa solução não ocasiona efeito sistêmico e pode ser aplicada durante a gestação. As aplicações são realizadas de forma tópica em pele e mucosas (vulva, vagina e colo do útero) ^{33, 34}.

O 5-Fluorouracil a 5%, menos usado atualmente, é um antagonista pirimídico (subunidade de ácido nucleico), que interfere na síntese de DNA, inibindo a enzima timidilato-sintetase que catalisa a conversão do ácido deoxiuridílico em ácido timidílico, precursor do DNA. Além disso, pode se inserir ao RNA, impedindo a síntese proteica, levando a destruição da lesão. É indicado em algumas lesões extensas na vagina, uretra e ânus, porém é contraindicado para gestantes, por seu efeito teratogênico. Porém, pelo risco de ulceração em tecido sadio e seus outros efeitos colaterais locais, é pouco utilizado atualmente ^{33, 34, 35}.

Métodos Cirúrgicos, eletrocauterização, procedimentos com alça de alta frequência, crioterapia e laser de CO₂

Os procedimentos cirúrgicos e o uso de alça de alta frequência podem requerer a utilização de anestésicos locais ou outros tipos de anestesia. A excisão local é utilizada para remover quantidades pequenas de lesões. Já, a eletrocauterização com alça de alta frequência utiliza um eletrocautério que aquece os tecidos e destrói as verrugas ^{33, 34}.

A crioterapia, método praticamente abandonado atualmente, possui efeito de destruição que ocorre por lesão celular, causada pelo frio do nitrogênio líquido ou CO₂, e pela anóxia tecidual, devido a modificações microcirculatórias. O procedimento com laser de CO₂ ocasiona danos locais com rápida cicatrização, possuindo um controle de profundidade desses danos. Causa dor, necessitando de anestesia durante o procedimento ^{33, 34}.

Terapias Imunomoduladoras

O Interferon é uma proteína imunoreguladora, originada a partir dos linfócitos T, macrófagos, fibroblastos e outras células, após sofrerem a estimulação por um antígeno. Como medicamento, o Interferon pode ser dividido em alfa, beta e gama, que podem induzir certas enzimas, suprir a proliferação celular, reforçar a capacidade de fagocitose dos macrófagos, elevar a citotoxicidade dos linfócitos para as células alvos e inibir a multiplicação do vírus nas células atingidas^{33, 34, 35}.

O Interferon é utilizado no tratamento de verrugas, sendo aplicado de modo local na forma de gel ou pomada. Existem ainda as preparações injetáveis feitas dentro da lesão (intralesionais) e aplicações tópicas ou de forma sistêmica, utilizado como injeções subcutâneas e intramusculares (uso parenteral)^{29, 33}.

O Imiquimod é um agente imunomodulador, sob a forma de gel, sendo administrado por via tópica. Ele é utilizado no tratamento de verrugas anogenitais, onde seu potencial de ação auxilia na maior produção de interferons, induzindo assim a resposta imune do indivíduo contra as células modificadas pelo vírus. Além disso, possui efeito antiviral, antitumoral e não permite a proliferação do vírus. Este medicamento não destrói as lesões ocasionadas pelo HPV, mas contribui para que haja a estimulação de citocinas, favorecendo assim a eliminação dessas lesões pelo sistema imunológico do paciente infectado. Durante o tratamento, o contato sexual deve ser evitado enquanto houver a presença do gel sobre a pele, sendo que a administração do gel com o uso de preservativos também deve ser evitada³³.

Terapias Alternativas

Fitoterapia

A Podofilina é um extrato alcoólico impuro retirado das raízes e rizomas de espécies do gênero *Podophyllum*, como a *Podophyllum peltatum* e *Podophyllum emodi*. Apresenta ação antimitótica, que impede a mitose das células do tecido epitelial em divisão, porém também apresenta efeito corrosivo no tecido normal^{33, 34}.

No entanto, há diversos problemas com a padronização das formulações de Podofilina, como por exemplo, o risco de toxicidade sistêmica. Então, é substituída pela Podofilotoxina, que é um extrato purificado, mais estável e com baixa absorção sistêmica, sendo anti-mitótico, que inibe a metáfase das células epiteliais em divisão, ligando-se a tubulina, evitando a polimerização da mesma, para a formação dos microtúbulos, suspendendo a mitose^{33, 34, 36}.

A Podofilina apresenta-se nas formas farmacêuticas de solução a 0,5% ou de gel e creme a 0,15%, que devem ser aplicados 2 vezes ao dia durante 3 dias, seguido por 4 a 7 dias sem tratamento. Esse ciclo pode ser repetido, se necessário, por até 4 vezes. Os efeitos adversos locais são leves, como irritação e sensibilização do local da aplicação com o começo da necrose da verruga, prurido e ardor. Porém, essa formulação é pouco utilizada atualmente³³.

Outra substância utilizada como terapia é extraída do Barbatimão. Em um estudo de 12 anos, foi demonstrado o potencial do extrato das suas cascas avermelhadas do caule, da espécie *Stryphnodendron adstringens*, que então foram utilizadas no desenvolvimento de uma pomada para tratamento das verrugas causadas pelo HPV. O princípio ativo extraído dessa

planta são os taninos, com ação cicatrizante e antimicrobiana^{37, 38, 39}.

Homeopatia

A homeopatia se trata de um método sistematizado por Christian Friedrich Samuel Hahnemann, com o princípio dos semelhantes, onde o medicamento possui efeito semelhante ao do sintoma causado pela doença, ao contrário da alopatia, que segue o princípio dos opostos, onde o medicamento tem efeito contrário ao do sintoma da doença. As patogenesias são os efeitos dos preparados homeopáticos nos organismos considerados saudáveis, sendo expressas na forma de sintomas visíveis. A homeopatia se fundamenta na experimentação que é um dos seus princípios. A similitude (semelhante equilibra semelhante), as doses mínimas (uso de soluções altamente diluídas e dinamizadas) e os preparados únicos (medicamentos únicos que são estudados individualmente visando conhecer sua patogenesia)^{40, 41}.

Esse tratamento homeopático tem como característica a dinamização, como sendo o processo de preparo de todos os medicamentos, que envolve diluições seguidas de uma agitação vigorosa, que diminui o efeito tóxico do composto e potencializa o efeito terapêutico, cuja energia foi despertada no momento das dinamizações. Além disso, os medicamentos homeopáticos possuem origem nos diferentes reinos da natureza: animal, vegetal e mineral⁴¹.

O *Nitricum acidum* 4CH é utilizado para o tratamento das verrugas originadas pelo HPV, o qual possui o ponto de partida do ácido nítrico, utilizando como insumo inerte água purificada, realizando as dinamizações até chegar a potência desejada,

segundo os métodos de preparo, E impregnar a glóbulos, ou seja, infiltrar o ativo, e por fim, armazenar em um recipiente de vidro neutro, inativado (sem energias), âmbar e bem fechado. É recomendado administrar por via oral 3 glóbulos, 3 vezes ao dia^{41, 42}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *Papilomavírus humano* é o agente causador da doença sexualmente transmissível denominada HPV, que se tem difundido cada vez mais mundialmente. A infecção provocada por esse vírus, ocasiona o aparecimento de verrugas nas regiões genitais, sendo essa a principal forma de diagnóstico, porém, pode apresentar-se de forma assintomática. O tratamento adequado consiste na eliminação das lesões, porém a sua efetividade depende de fatores como: O tipo de HPV, o local em que as verrugas se encontram e o estágio em que a infecção foi diagnosticada, além do status imunológico da paciente.

Pensar em HPV, hoje, é pensar em prevenção primária e secundária, com o objetivo de diminuir morbimortalidade. Estimular o uso de preservativos e a vacinação DE pessoas do sexo feminino de 9 a 26 anos e do sexo masculino de 11 a 26 anos é fundamental. Em países onde a vacinação já está implementada há anos, atingindo a faixa etária recomendada, vide exemplo australiano, os índices de redução de verrugas anogenitais e de lesões de alto grau do colo uterino e anogenitais são extremamente altos e animadores. Quanto a prevenção secundária, devemos estimular campanhas de coleta de citopatológico regular, como ocorre por exemplo na Inglaterra, com

busca ativa das mulheres. Essa estratégia também se mostrou muito eficaz em reduzir os casos de câncer de colo uterino.

Num país de dimensões continentais como o Brasil, frente a tantas opções

preventivas, precisamos agir para mudarmos o panorama atual, sob pena de continuarmos a figurar entre os países onde o HPV mais causa mortes.

REFERÊNCIAS

1. [Sanjosé S](#), [Diaz M](#), [Castellsagué X](#), [Clifford G](#), [Bruni L](#), [Muñoz N](#), [Bosch FX](#). Prevalência mundial e distribuição genotípica do DNA do papilomavírus humano cervical em mulheres com citologia normal: uma meta-análise. [Lancet Infect Dis](#). 2007; 7 (7): 453-9.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology* 2009; 384:260–265.
3. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342-50.
4. Leto MGP, Santos Júnior GF, Porro MA, Tomimori J. Infecção por Papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *A. Bras. Dermatol*. 2011; 86 (2) 306-317.
5. Ferraro CTL, Canedo NHS, Oliveira SP, Carvalho MGC, Dias EP. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 2011; 47 (4): 451-459.
6. Fletcher RH & Fletcher SW. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
7. Demarzo MMP. Reorganização dos sistemas de saúde. Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde (UMA-SUS) e Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Disponível em: <http://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/2/unidade_s_conteudos/unidade02/unidade02.pdf>. Acesso em: 28 out. 2015.
8. Nobuyoshi KE, Suzuki LE, Taguti IMM, Yoshida CS, Francieli MSS, Lopes CME. Importância da aplicação de critérios morfológicos não-clássicos para o diagnóstico citopatológico de Papillomavirus humano (HPV) previamente detectado por PCR. *Acta bioquím. clín. latinoam*. 2005; 39 (1): 61-68.
9. Santos IM, Maioral MF, Haas P. Infecção por HPV em homens: Importância na transmissão, tratamento e prevenção do vírus. *Estud Biol*. 2011;32/33(76-81):111-18
10. *Ferlay J*, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2013. *Rev. Int. J. Cancer*. 2014;136:E359–86. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/p>

- ubmed/25220842. Acesso em: 31 mai. 2017.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer Jose Alencar Gomes da Silva. Coordenacao de Prevencao e Vigilancia. Estimativa 2018: incidencia de cancer no Brasil / Instituto Nacional de Cancer Jose Alencar Gomes da Silva. Coordenacao de Prevencao e Vigilancia. – Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>. Acesso em: 25 abril 2018.
 12. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, Scott DR, Sherman ME, Kurman RJ, Wacholder S, Stanton CK, Manos MM: Epidemiologic Evidence Showing That Human Papillomavirus Infection Causes Most Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1993, 85:958-964.
 13. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology*. 2009;6:83-94.
 14. de Villiers EM, [Fauquet C](#), [Broker TR](#), [Bernard HU](#), [zur Hausen H](#). Classification of papillomaviruses. *Virology*; p.17-27, 2004.
 15. Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Cad. Saúde Pública.* 2009; 25(5): 953-964.
 16. Gómez DT & Santos JL. Human papillomavirus infection and cervical cancer: pathogenesis and epidemiology. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology.* 2007:680-688. Disponível em: <http://www.formatex.org/microbio/pdf/pages680-688.pdf>. Acesso em: 04 mai 2018.
 17. Souto R, Falhari JPB, Cruz AD. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. *Rev Bras Cancerol.* 2005; 51(2): 155-160.
 18. Finnen [RL](#), Erickson [KD](#), Chen [XS](#) e Garcea [RL](#). Interações entre as proteínas capsídicas do papilomavírus L1 e L2. [J Virology](#). Abril de 2003; 77 (8): 4818-4826.
 19. Ruttkay-Nedecky B, Jimenez AMJ, Nejd L, Chudobova D, Gumulec J, Masarik M, Adam V & Kizek R. Relevance of infection with human papillomavirus: The role of the p53 tumor suppressor protein and E6/E7 zinc finger proteins (Review). *International Journal Of Oncology* 2013; 43: 1754-1762.
 20. Costa LA & Goldenberg P. Papilomavírus Humano (HPV) entre Jovens: um sinal de alerta. *Saúde Soc. São Paulo*, v.22, n.1, p.249-261, 2013.
 21. Angioli R, Lopez S, Aloisi A, Terranova C, Cicco C, Scaletta G, Capriglione S, Miranda A, Luvero D, Ricciardi R, Montera R, Plotti F. Ten years of HPV vaccines: State of art and controversies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016;102:65–72.
 22. Andrade VRM, Santos AV, Staudt KJ, Mallmann CW.

- Interdisciplinaridade como instrumento educativo em saúde: um estudo sobre o câncer de colo do útero. RBAC. 2017;49(2):189-94.
23. European Medicines Agency. Characteristics Cervarix. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf. Acesso em: 28 out. 2015.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Informe técnico sobre a vacina contra o Papilomavírus humano (HPV) na atenção básica. Programa Estadual de Imunizações – RS. 2015. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/PDF/2015/junho/26/Informe-T--cnico-Vacina-HPV-2015-FINAL.PDF>. Acesso em: 25 abril 2018.
25. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. GARDASIL® vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante). Disponível em: www.msdonline.com.br. Acesso em: 04 mai 2018.
26. Agência Europeia de Medicamentos. Folheto informativo: informação para o utilizador. Gardasil 9, suspensão injetável em seringa pré-cheia Vacina contra o Papilomavírus Humano, nonavalente (Recombinante, adsorvida). 2017. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu>. Acesso em: 04 mai 2018.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV Vaccine. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/vac-faqs.htm>. Acesso em 3 out. 2015.
28. Sampaio LC, Almeida CF. Vitaminas Antioxidantes na Prevenção do Câncer do Colo Uterino. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_55/v03/pdf/93_revisao_literatura4.pdf. Acesso em: 6 nov. 2015.
29. Havrechak GC. O Papiloma Vírus Humano (HPV) e a sua influência no Câncer do Colo do Útero. Monografia - Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília - Licenciado em Ciências Biológicas. Disponível em: <http://repositorio.uniceub.br/bitstream/123456789/2382/2/9409047.pdf>. Acesso em: 15 out. 2015.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2012. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/arquivos/2012/FNFB%202_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf. Acesso em: 27 out. 2015.
31. Concha RM. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. Rev. chil. infectol. Santiago. 2007; 24 (3):209-214.
32. Instituto do HPV. Guia do HPV. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavírus humano. Disponível em: <http://www.incthpv.org.br/upl/fckUploads/file/Guia%20do%2>

- OHPV%20Julho%202013_2.pdf>. Acesso em: 21 out. 2015.
33. Figueirêdo CBM, Alves LDS, Silva CCAR, Soares MFLR, Luz CCM, Figueirêdo TG, Ferreira PA & Rolim Neto PJ. Abordagem terapêutica para o Papilomavírus humano (HPV). Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2013-94-1-1.pdf>>. Acesso em: 6 nov. 2015.
34. Brás F, Sardinha R, Pacheco. Modalidades terapêuticas no tratamento dos condilomas acuminados. Acta Obstet Ginecol Port. 2015; 9(5): 383-392.
35. Passos MRL, Almeida G, Giraldo PC, Cavalcanti SMB, Côrtes Jr JC, Bravo RS, Varella RQ, Fialho SCA, Val ICC. PAPILOMAVIROSE HUMANA EM GENITAL, PARTE I. DST – J Bras Doenças Sex Transm 2008; 20(2): 108-124.
36. Medrado HHS, David JM, David JP & Brandão HN. Distribuição, atividade biológica, síntese e métodos de purificação de podofilotoxina e seus derivados. Quim. Nova, 2015; 38 (2):243-258.
37. Rudder EA, Maury C. Guia compacto das plantas medicinais. São Paulo: Rideel, 2002.
38. Maury EA. Guia compacto das plantas medicinais. São Paulo: Rideel. 2002. p. 380-381.
39. Brasil. Ministério Da Saúde, SUS. Monografia da espécie *Stryphnodendron adstringens* (MART.) COVILLE (BARBATIMÃO). 2014. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/30/II-snpmfaf-stryphnodendron.pdf>>. Acesso em: 6 nov. 2015.
40. Armond C, Casali VWD, Cecon PR, Reis EL, Filho LNC, Lisboa SP, Arruda VM, Duarte ESM, Moreira AM, Silva CV, Brandão MGL. Teor de óleo essencial e compostos antimaláricos em plantas de *Bidens pilosa* L. tratadas com a homeopatia China. Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu, 2005; 7 (3):18-24.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Homeopática Brasileira. 2011. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/3a_edicao.pdf>. Acesso em 9 nov. 2015.
42. Voisin H. Terapêutica e repertório homeopáticos do clínico. São Paulo: Organização Andrei Editora LTDA, 1982. p. 626.

Autor Correspondente: Caroline Medine Monteiro

Endereço: Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI –
Campus de Santo Ângelo.

E-mail: carol_kk96@hotmail.com

Recebido: 06 de maio de 2018

Aprovado: 27 de julho de 2018