

MÉTODOS TERAPÊUTICOS DA INFECÇÃO PELO HPV

Data de aceite: 27/03/2023

Bruna Lopes Bezerra
Jaqueline Diniz Pinho
José de Ribamar Ross

risco, além disso, as oncoproteínas E6 e E7, juntas com a p53 contribuem para o processo de carcinogênese nestas cepas. (BOCCHI et al., 2021).

A instalação do vírus no hospedeiro ocorre em locais com pequenas lesões ao longo do trato genital, habitualmente no decorrer das relações sexuais com parceiros já infectados. No momento da manifestação viral ocorre a maturação e crescimento celular no estado de latência, podendo evoluir como lesão subclínica ou clínica no próprio indivíduo. Na forma sintomática é observado a presença de verrugas com prurido (papilomas) geralmente da cor da pele. As faixas etárias com mais prevalência de infecção são na população entre 18 e 28 anos. Acomete a população sexualmente ativa apresentando índices de 10 a 20%. (AYRES et al., 2017).

Este vírus apresenta um processo inflamatório discreto, que provocar poucos estímulos no sistema imunológico, inibindo a imunogenicidade do hospedeiro. A atividade

INTRODUÇÃO

A infecção pelo Papiloma vírus humano (HPV) se caracteriza como um problema de saúde pública. É frequentemente transmitido por via sexual, aproximadamente 75% da população em geral irá contrair o vírus em algum momento do ciclo vital. A infecção se apresenta de forma assintomática e sintomática. O HPV compreende uma diversidade de afecções, devido as inúmeras variações genotípicas, variantes moleculares, carga viral e resposta do sistema imune do hospedeiro. Existem mais de 150 tipos de HPV presentes na natureza que podem ser classificados quanto a capacidade de desenvolvimento neoplásico. A infecção pelo HPV podem ser de alto e de baixo

mantida pelo vírus por um longo período poderá levar a lesões percussoras e as neoplasias no trato genital, entretanto, um sistema imune eficaz pode interromper a evolução ou até mesmo curar as lesões percussoras, através da imunidade celular. Fisiologicamente, após a infecção causada pelo HPV, a imunidade humoral deve produzir proteção, porém, os níveis de produção de anticorpos são em geral muito baixos podendo ser negativado. (DE LUIZA; NAUD, 2017).

Os tipos de HPV oncogênicos comumente encontrados são os HPV-16 e 18, estes dois tipos têm relação persistente com o processo oncológico no trato genital feminino, o câncer de colo de útero ocupa o quarto lugar no ranking de causas de neoplasias no público feminino (OLIVEIRA et al., 2021). A estratégia executada mundialmente para rastreamento precoce das lesões pré-invasivas, é o exame de esfregaço cervical citológico. Estima-se que mundialmente 600.000 casos de neoplasias sejam causadas pelo papiloma vírus humano, anualmente, este patógeno é classificado como um importante fator de risco para a etiologia do câncer de colo de útero, vagina, vulva, pênis, ânus e orofaringe. (DE LUIZA, 2017)

O tratamento tem a finalidade de erradicar as verrugas anogenitais e as lesões visíveis (condilomas). As lesões podem sumir, permanecer inalteradas ou aumentar em número e volume, mesmo diante do tratamento, o desaparecimento das verrugas não elimina a infecção por HPV (CARVALHO et al., 2020).

TRATAMENTO DAS VERRUGAS ANOGENITAIS

Os condilomas acuminados (verrugas anogenitais) são um do tipo de doença sexualmente transmissível muito comum mundialmente, presente em aproximadamente 1% da população ativa sexualmente. São decorrentes da infecção pelo HPV dos subtipos de baixo risco, como HPV6 e HPV11, existem mais 30 subtipos de HPV que podem resultar em verrugas genitais, estes dois são responsáveis por mais de 90% dos casos em humanos. Notoriamente, o desenvolvimento natural das verrugas, relaciona-se ao crescimento em número e tamanho, ou sofrer uma redução espontânea, esta regressão ocorre, em geral especificamente em 30% dos casos, nos quatro primeiros meses. O diagnóstico das verrugas, em geral é clínico, devido a aparência macroscópica das lesões. (JIANWEI et al., 2018).

Nas últimas décadas, ocorreu um avanço nas tecnologias de detecção do HPV por PRC (técnica mais sensível), que descreve a amplificação do DNA viral em todos os ciclos. Os condilomas existentes no trato genital feminino, podem ser diagnosticados através do exame de Papanicolau, avaliação com ácido acético a 5% e colposcopia, que não detecta as alterações causadas pelo vírus nas células cervicais. Na biópsia é fornecido o diagnóstico

histológico para lesões anogenitais. Os testes de hibridizações são divididos em: teste de hibridização molecular, é a técnica com maior sensibilidade de detecção da infecção, a hibridização in situ (ISH), que é detecção histológica do material genético do agente (DNA ou RNA), a técnica da captura híbrida, utiliza sondas de RNA e tem a capacidade de identificar 18 tipos de HPV, que comumente infectam o trato anogenital. (MENÊSES et al., 2019).

A finalidade do tratamento é a remoção das lesões clínicas visíveis, o alívio dos sintomas e a realização de medidas profiláticas contra recaídas. A escolha da medida assistencial é feita observando o quadro clínico sendo avaliado como baixo risco e alto risco de recorrência, de acordo com o tamanho e a quantidade das verrugas. Algumas dessas medidas geram desconforto, reações cutâneas e possibilidade de reinfecção, diante disso, devem ser escolhidas sempre mantendo uma boa comunicação com o paciente. Uma comunicação efetiva é importante, pois o diagnóstico gera um impacto psicológico, envolvendo angústia, ansiedade ou inaceitabilidade social para o paciente. A eficiência dos tipos de tratamento é avaliada através dos parâmetros de frequência de recorrências e eliminação das lesões. (DELMONTE et al., 2020).

O médico pode propor um tratamento conjunto entre a terapia tópica local e a terapia ablativa. Devem ser avaliados risco e benefícios destas opções. Todavia, as medidas terapêuticas precisam de especificidade do tecido local. Nesse contexto, levando em consideração as formas subclínicas e latentes da infecção por HPV no trato genital feminino, a intervenção nessas lesões são relativamente difíceis. Em 1990, a fotódia mediada por ácido 5-aminolevulínico terapia fotodinâmica (TFD) foi criada para a cura de cânceres de pele não melanoma, amplamente utilizado para o tratamento de condiloma acuminado. O interferon (IFN), substância que compõem a TFD, é responsável por executar uma ação antiviral e imunorregulatória. Desempenha papéis importantes na resposta inata imune contra infecções virais, inibindo a replicação do papiloma vírus humano, é eficaz nas formas latentes e sintomatológicas da doença. (SHI et al., 2018).

O tratamento com TFD apresenta uma significativa de eliminação do HPV. Ocorre a regressão das cargas virais após três rodadas de tratamento. A taxa de resultados negativos do teste de DNA do HPV foi observada em pacientes com infecções latentes ou subclínicas do que em pacientes com genitais verrugas após um ciclo de tratamento TFD. Diante disso reitera-se que a infecção latente tem maior eficácia no tratamento do que os casos assintomáticos. (HU et al., 2018).

O tratamento no início da lesão realizado pelo próprio cliente é comumente indicado, devido a privacidade do paciente. Entre os fármacos prescritos estão a imiquimod 5% creme e podophyl-lotoxina (encontrada como solução a 0,5% e creme a 0,15%). O ácido

tricloroacético (TCAA) e podofilina também são indicados porém com menos frequência. No entanto, o uso de podofilina passou não ser preconizado pela Associação Britânica para Saúde Sexual e HIV (BASHH). (BARTON et al., 2019).

O antiviral tópico creme de cidofovir (Vistide; Gilead), utilizado para tratar retinite por citomegalovírus, foi apontando como uma opção de tratamento fortemente potencial para pacientes imunocomprometidos com condilomas. Este fármaco apresenta três tipos de administração, subcutânea, oral e intravenosa. O mecanismo de ação ocorre por meio do metabólito ativo (difosfato de cidofovir) que inibi a competitividade pelo substrato da enzima DNA polimerase que o vírus utiliza para se replicar, resultando uma potente atividade antiviral contra o HPV. Outro mecanismo de ação seria através da inibição da proliferação de células infectadas pelo HPV compelindo a apoptose, tendo ação prolongada com tempo de meia vida extenso, favorecendo uma melhor resposta adaptativa posológica, tendo em vista as doses menos frequentes. (KISHISHITA et al., 2017).

A podofilotoxina tem efeito terapêutico na prevenção da polimerização da tubulina necessária na montagem e inativação dos microtúbulos do transporte de nucleosídeos através da membrana celular, levando à interrupção no processo de crescimento de células com vírus. No mercado é encontrada em forma de uma solução ou um creme. Seu uso é contraindicado no período gestacional. (MURRAY et al., 2018)

No período gestacional o tratamento dessas lesões habitualmente deve ser executado antes da 34^a semana de gestação, na perspectiva de permitir a cicatrização adequada no tecido antes do parto. Em uma pesquisa realizada em Foz do Iguaçu-PR, 26,09% das gestantes foram diagnosticadas com HPV com 28 semanas ou mais, período gestacional que possibilitou a tratamento para a infecção. A podofilina, podofilotoxina e 5-fluoracil são contraindicados durante a gestação por ultrapassar a barreira placentária e exercer efeitos embriotóxicos. A presença do HPV na gestação tem como consequência riscos maternos e fetais. Os tratamentos físicos são preferidos, podendo ser utilizado eletrocauterização, criocauterização, laser e métodos de intervenção cirúrgicos. (FERREIRA et al., 2017).

A crioterapia a base de nitrogênio líquido é usada para remoção das verrugas anogenitais, ocorre um processo de citólise no tecido que leva a uma necrose da verruga. Esta terapia precisa de equipamentos e instalações geralmente disponíveis apenas em hospitais de assistência especializada, sendo necessário profissionais devidamente treinados. A eficaz pode ser alcançada com uma única sessão, mas existe a possibilidade de reinfecção clínica regular, e se destaca pela rapidez no tempo de cicatrização (DELMONTE et al., 2021). Existem empecilhos para realização desse método, entre eles está a dor que o paciente sente durante as sessões, os efeitos colaterais e o alto custo financeiro. (KHOZEIMEH, et al., 2017)

O glicosídeo digoxina e Furosemida diurética de alça inibem o influxo de K^+ ao interagir com os transportadores de íons da membrana celular $Na^+ / K^+ -ATPase$ e $Na-K-Cl$. Esses dois compostos fazem parte do tratamento de doenças induzidas pelo papiloma vírus humano, como as verrugas cutâneas. A abordagem conjunta dessas duas drogas conceituadas com terapia antiviral iônica (ICVT), apresenta mais eficácia na aplicação tópica. A taxa de eficácia dessas duas drogas é de 45%, no entanto, observa-se que em pacientes com lesões mais recentes essa taxa é maior, quando comparado a pacientes com lesões mais antigas. (RIJSBERGEN et al., 2019).

Os retinóides orais, foram utilizados inicialmente em 1989 para tratar verrugas genitais refratárias. Em seguida, o tratamento de infecções mucocutâneas por HPV com doses variáveis de isotretinoína, podem chegar a taxas variáveis de eliminação total. Este grupo de fármacos orais interrompem o crescimento e a diferenciação epidérmicos, induzindo a imunomodulação e regressão da expressão do papilomavírus humano em células hospedeiras, sendo é uma escolha terapêutica promissora. No tocante, essa modalidade farmacológica raramente foi mencionada nas numerosas diretrizes de tratamento para verrugas, devido poucas literaturas descreverem com mais precisão sobre o uso de isotretinoína oral. A eficácia da isotretinoína oral no tratamento de infecções pelo HPV, assim como a dose ideal, a duração do tratamento, as taxas de infecção refratária e os efeitos adversos, ainda precisam ser esclarecidos. (YANG et al., 2019).

O chá verde feito com folhas e botões da planta *Camellia sinensis* (theaceae), apresenta benefícios para indivíduos com doenças endócrinas, cardiovasculares e neurodegenerativas. Estas catequinas são extraídas das folhas de chá verde e adicionadas ao acetato de etila e diluídas com água ou álcool. Testes realizados em um Hospital do Câncer em Pequim no ano de 1990, demonstraram a eficácia da pomada, feita com propriedades extraídas da folha da *Camellia sinensis*, na eliminação das verrugas genitais externas e perianais. Em 2006 após a aprovação da FDA (Food and Drug Administration), uma indústria farmacêutica do EUA, iniciou a comercialização dessa pomada, como nome comercial de Veregen. Sua utilização deve ser 3 vezes ao dia por até 14 semanas, de acordo com a desaparecimento das verrugas. Pode ser utilizada em combinação com a crioterapia. (MIYOSHI et al., 2020).

Os probióticos são conceituados como “microrganismos vivos” que, quando administrados em quantidades adequadas proporciona um benefício à saúde do indivíduo. Atualmente o estudo do uso dos probióticos está sendo ampliado para atuar na prevenção e tratamento complementar de infecções vaginais, mantendo a microbiota vaginal normal, rica em *Lactobacillus*, sua atuação restaura a constituição fisiológica da microbiota vaginal, e estimular o sistema imune contra microrganismos patogênicos, incluindo infecções

sexualmente transmissíveis como o HPV. No entanto mais estudos precisam ser realizados para o esclarecimento dos mecanismos de ação específicos e a descrição da posologia correta. (LIMA et al., 2019).

REFERÊNCIAS

BOCCHI, M. et al. Avaliação da redução da carga viral do papilomavírus humano por meio da captura híbrida após terapia fotodinâmica em lesões intraepiteliais cervicais alto grau. **Diagn. tratamento**, p. [49-57], 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1280724>. Acesso em 01/09/2021.

AYRES, A. et al. HPV in women assisted by the family health strategy. **Revista de saúde pública**, v. 51, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/TBD747jkQsdFG4GxW7hFt3k/?format=html&lang=en>. Acesso em 02/09/2021.

OLIVEIRA, A. et al. Infecção pelo HPV rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões hpv-induzidas. **Femina**, p. 166-172, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1224082>. Acesso em 02/09/2021

AYRES, A. GONÇALVES, S. AZEVEDO, G. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no brasil: revisão sistemática. **Revista de Saúde Pública [online]**. 2010, v. 44, n. 5, pp. 963-974. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000500023>>. Acesso em 30/09/2021.

NAUD P. Papilomavírus humano (HPV). in: **programa vacinal para mulheres**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 4, p. 26-39. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo; nº 13/ Comissão Nacional Especializada de Vacinas). Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1046496>. Acesso em 02/09/2021.

CARVALHO, N. et al. Protocolo brasileiro para infecções sexualmente transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**. v. 30, n. <<https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100014.esp1>>. Acesso em 02/09/2021.

YUAN, J. et al. Genital warts treatment: beyond imiquimod. **hum vaccin immunother**, 14(7):1815-1819, 2018 Jul 3. doi: 10.1080/21645515.2018.1445947. Acesso em 02/09/2021.

BARTON, S. et al. Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. **BMJ Open**. 2019 Oct 31; DOI: 10.1136/bmjopen-2018-027765. Acesso em 15/09/2021.

SHI, H. et al. Efficacy and safety of combined high-dose interferon and red light therapy for the treatment of human papillomavirus and associated vaginitis and cervicitis: a prospective and randomized clinical study. **Medicine (Baltimore)**. 2018 Sep;97(37):e12398. DOI: 10.1097/MD.00000000000012398. Acesso em 15/09/2021.

MURRAY M. et al. Human papillomavirus infection: protocol for a randomised controlled trial of imiquimod cream (5%) versus podophyllotoxin cream (0.15%), in combination with quadrivalent human papillomavirus or control vaccination in the treatment and prevention of recurrence of anogenital warts (hipvac trial). **BMC Med Res Methodol**. 2018 Nov 6;18(1):125. doi: 10.1186/s12874-018-0581-z. Acesso em 15/09/2021.

DELMONTE, S. et al. Anogenital warts treatment options: a practical approach. **G Ital Dermatol Venereol**. 2020 Jun;155(3):261-268. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06125-4. Acesso em 16/09/2021.

RIJSBERGEN, M. et al. A randomized controlled proof-of-concept trial of digoxin and furosemide in adults with cutaneous warts. **Br J Dermatol**. 2019 May;180(5):1058-1068. doi: 10.1111/bjd.17583. Acesso em: 16/09/2021.

YANG, T. et al. Oral isotretinoin for treating mucocutaneous human papillomavirus infections: a systematic review and meta-analysis. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**. 2019 Nov-Dec;85(6):569-577. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_269_18. Acesso: 16/09/2021.

MIYOSHI, N. et al. Applications of a standardized green tea catechin preparation for viral warts and human papilloma virus-related and unrelated cancers. **Molecules**. 2020 Jun 2;25(11):2588. doi: 10.3390/molecules25112588. Acesso em 22/09/2021.

MENÊSES, M. S. L.; TORALLES, M. B. P.; MENDES, C. M. C. Evolução da técnica de PCR: sua contribuição no diagnóstico da infecção por HPV. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [S.l.], v. 18, n. 3, p. 361–366, 2019. DOI: 10.9771/cmbio.v18i3.34480. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/34480>. Acesso: 30/09/2021.

FERREIRA, H.; LALA, E. R. P.; MANSOUR, F. R. Frequência de papilomavirus humano (HPV) em gestantes. **Biológicas & Saúde**, v. 7, n. 25, 30 nov. 2017. Disponível em: https://ojs3.perspectivasonline.com.br/biologicas_e_saude/article/view/1147. Acesso em 30/09/2021.

KISHISHITA, Juliana et al. Uso tópico do cidofovir para tratamento das lesões associadas ao papillomavírus humano: revisão da literatura. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v. 29, n. 1, p. 13-20, apr. 2017. ISSN 2318-9312. Disponível em: <<http://www.revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=1885>>. Acesso em: 30/09/2021.

LIMA, Elizete Andrade de et al. A utilização de probióticos como terapia complementar em mulheres com HPV. **Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica (EEDIC)**, [S.l.], v. 5, n. 1, mar. 2019. ISSN 2446-6042. Disponível em: <<http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/eedic/article/view/3096/2652>>. Acesso em: 30/09/2021.

HU, Z. et al. Treatment of latent or subclinical genital hpv infection with 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Photodiagnosis photodyn ther. **Tendências Biosc**. 2018 Sep;23:362-364. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.07.014. Acesso e 30/09/2021.

KHOZEIMEH F., et al. An expert system for selecting wart treatment method. **Comput Biol Med**. 2017 Feb 1;81:167-175. doi: 10.1016/j.combiomed.2017.01.001. Epub 2017 Jan. Acesso em 30/09/2021.