

INFECÇÃO PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV) NO PERÍODO GESTACIONAL

Data de aceite: 27/03/2023

Débora Lorena Melo Pereira

Jaqueline Diniz Pinho

José de Ribamar Ross

INTRODUÇÃO

O Papilomavírus humano (HPV) pertence à família Papillomaviridae, gênero Papillomavirus. A infecção anogenital pelo HPV pode gerar vasto espectro de manifestações clínicas, como as verrugas genitais, neoplasia intra-epitelial cervical, vaginal e vulvar. A transmissão por via sexual representa a maioria dos casos. (BRANDÃO *et al.*, 2010; COSTA *et al.*, 2010).

As lesões causadas pelo HPV podem ser visíveis, ou em alguns casos latentes, exigindo o teste de DNA viral. Grande parte das infecções pelo HPV são assintomáticas, e quando sintomáticas, as verrugas são as lesões clínicas comumente identificadas. Desse modo, o HPV, é o agente por trás de múltiplas lesões clínicas epiteliais e cânceres, que tem predominância em superfícies mucosas e cutâneas. (LURIA; FAVARATO, 2021).

O HPV é uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST), frequentemente encontrada em adultos, principalmente em indivíduos sexualmente ativos. O HPV é associado ao câncer de colo uterino, vaginal e vulvar nas mulheres, nos homens está associado ao câncer de pênis e em ambos os sexos o câncer orofaríngeo e anal. (PETROSKI *et al.*, 2015).

Embora mulheres mais jovens sejam mais vulneráveis, existem outros fatores predisponentes para a disseminação do HPV na população feminina, destacando as

características da população, são elas: multiparidade, tabagismo, o uso de contraceptivos orais e a gestação. (BRASIL, 2014).

O período gestacional provoca alterações biopsicossociais capazes de interferir na infecção pelo HPV (SOUSA *et al.*, 2018). A gravidez é um período em que a mulher está mais vulnerável, podendo ser uma janela de oportunidades de contraírem a infecção por HPV (DOH *et al.*, 2021). Ademais, estar associada a complicações no início e no fim da gestação. (CABALLERO *et al.*, 2019; FORD *et al.*, 2017).

Durante a gestação, a manifestação mais comum, é o condiloma, com incidência de 11,6% a 51,7% (CAMPOS *et al.*, 2016). O rastreamento da infecção causada pelo HPV é uma das atribuições dos profissionais da saúde na avaliação do pré-natal, durante esse período, as mulheres tendem a procurar a rede de assistência à saúde com maior frequência, sendo uma oportunidade única para o rastreamento e o manejo adequado. (FERREIRA *et al.*, 2017).

Dentre as complicações estudos mostram que a infecção por HPV estão relacionados a casos de abortos espontâneos e pré-eclâmpsias. A principal via de transmissão do HPV é a via sexual, e na gestante, destaca-se também, a transmissão vertical ao recém-nascido durante o parto ou a gestação, nesses casos, o parto cesáreo é o mais indicado, diminuindo as taxas de transmissão ao Recém-nascido (RN). (CABALLERO *et al.*, 2019; FORD *et al.*, 2017).

ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO POR HPV

Existem mais de 100 tipos de HPV e alguns estão associados à carcinogênese cervical. Segundo Bagarelli e Oliani (2004) os tipos de HPV dividem-se entre: baixo risco (6, 11, 30, 42, 43, e 44) comumente identificados em lesões intra-epiteliais de baixo grau. Os de médio risco (31, 33, 35, 39, 51, 52, 58 e 61) associado as lesões intra-epiteliais e os HPVs de alto grau (16, 18, 45 e 56) encontrados nos casos de cânceres cervicais e apresentam-se como lesões monoclonais.

De acordo com Schiffman (2016) também identificou o potencial oncogênico do HPV, caracterizando em 2 grupos distintos, a infecção pelo HPV de alto risco e a infecção pelo HPV de baixo risco. Ademais, o autor inclui os tipos de alto risco o 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68.

A prevalência global do HPV foi de 41,2%, especificando a prevalência para grupos específicos, por sexo 44,7% para mulheres acometidas e 32,6% para os homens. O HPV é a IST mais comum em todo o mundo, e uma das principais causas do câncer cervical, o qual é uma doença que mata 266.000 mulheres em todo o mundo a cada ano. Aproximadamente, 82% dos casos de câncer de colo uterino invasivo são responsáveis

por infecções persistentes com o HPV oncogênico ou de alto risco .(BRUNI 2019; FERLAY, 2015).

Uma importante característica da infecção pelo HPV, é a sua predileção por locais diferentes, gerando desde lesões benignas hiper proliferativas, tais como verrugas, como também, lesões inaparentes ou assintomáticas, até a evolução de lesões com alto grau que podem causar câncer. (DOORBAR *et al.*; SCHIFFMAN *et al.*, 2017).

A detecção do HPV, atualmente, é determinada pela técnica de biologia molecular denominada Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) que consiste em detectar a presença do material genético do vírus, em amostras cervicais, qualitativa, responsáveis por caracterizar os genótipos virais mais específicos, após a confirmação positiva de um teste de Papanicolau (PAP). Entretanto, em um ensaio mais analítico, como a PCR digital de gotículas, é utilizada para determinar ou quantificar o DNA do HPV, esse dado foi estabelecido como uma ferramenta importante para o diagnóstico clínico potencial. (ROTONDO, 2020).

Para além dos cânceres citados o HPV tem sido relatado como causador de câncer de boca, laringe, cervical, pulmão e ano genital. Dentre os subtipos de baixo risco o 6 e 11 geralmente se caracterizam pela formação de lesões pré-cancerosas de baixo grau e condiloma. Já os subtipos 16 e 18 são responsáveis por lesões intraepiteliais de alto grau que podem evoluir para o câncer. Ressalta-se que, é necessário entender que o HPV por si só não é capaz de causar câncer, mas quando associado a gatilhos, tais como tabagismo, deficiência de folato, imunossupressão, exposição à luz ultravioleta e gravidez, pode evoluir para malignidade. (LURIA; FAVARATO, 2021).

Mulheres jovens entre 20 e 35 anos, estão mais expostas e correm o risco máximo de adquirir a infecção por HPV, embora ela possa ser assintomática e eliminada espontaneamente devido ao sistema imunológico forte, capaz de combater a infecção. Esta é a faixa etária em que as mulheres são sexualmente ativas, o que favorece a transmissão da infecção. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, essa idade apresenta uma coorte importante entre a população de mulheres grávidas. Durante a gestação, a mudança hormonal se altera e a resposta imune favorece a persistência ou presença da infecção do HPV. (PANDLEY *et al.*, 2019).

A gestação já é um fator de risco para o HPV e as taxas de prevalência em gestantes é de cerca de 5,5% a 65% (MEDEIROS *et al.*, 2005). Essa realidade também foi estudada pelo Ministério da Saúde em um estudo multicêntrico a prevalência foi de 33,4% no grupo de gestante das seis capitais estudadas (BRASIL, 2005). Segundo Santos (2006) as taxas de prevalência da infecção do HPV são altas, em seus achados, a taxa de prevalência nas gestantes foi de 51,7% dos casos.

INFECÇÃO POR HPV NA GESTAÇÃO

Na gestação, as alterações imunológicas propiciam um ambiente adequado para a proliferação do HPV (CAMPOS *et al.*, 2016). Os hormônios progesterona, estradiol e cortisol, na mulher, se apresentam em níveis elevados, desenvolvendo efeitos imunológicos para manter o crescimento do feto, garantindo o seguimento saudável da gestação. Essas alterações estimulam o sistema imunológico inato e a redução das atividades desempenhadas pelo sistema imunológico adaptativo, esse processo da atividade inflamatória reduzida diminui a ação das células T helper tipo 1 (Th1) em detrimento das células T helper tipo 2 (Th2) evitam a rejeição do feto pela mãe. (TALBOT; MACLENNAN, 2016).

O papilomavírus humano pode afetar o desenvolvimento gestacional, sendo potencial causador para resultados adversos na gravidez, a infecção persistente por HPV é um pré-requisito importante para o câncer cervical (GIAKOMELOU; NADEU, 2016). Outro importante fator, traz relação a possível infecção placentária por HPV, as células do trofoblasto tem mecanismos para a replicação do HPV, e a aflição placentária pode causar diretamente retardo do crescimento fetal, pré-eclâmpsia, abortos e partos prematuros. (SUBRAMANIAM *et al.*, 2016; AMBUHL *et al.*, 2017).

Sabe-se que o HPV é a principal causa de câncer cervical, o seu impacto na gestação e as possíveis complicações ainda é pouco estudado. Embora ao longo da vida o risco de infecção por HPV é cerca de até 80%, aproximadamente 70% dos casos eliminam a infecção em menos de 1 ano. (MCDONNOLD *et al.*, 2014; WESTRICH *et al.*, 2017).

Durante o período gestacional é frequente a manifestação por condilomas com incidência de 11,6% a 51,7%. Além disso, o HPV pode contribuir para complicações na gestação, tais como: abortos, anormalidades fetais genéticas e parto prematuro. No recém-nascido, as complicações estão associadas a papilomatose de recorrência infantil ou respiratória recorrente na infância. (DE CAMPO *et al.*, 2016)

É esperado que, no período gestacional, o risco seja alto, visto que a imunidade da gestante está suprimida. Um estudo prospectivo, revelou que no país nossas gestantes ficam mais exposta (25,3%), comparada a mulheres não gestantes (13%). Desse modo, a necessidade de um olhar mais atento dos profissionais a esse público específico. (KAUR, 2015).

Essa maior exposição em gestantes também foi verificada na Índia, analisando as implicações da infecção por HPV na gravidez precoce, constatou que a prevalência de infecção genital por HPV durante a gestação, é alta (40%), associada a maior incidência de ruptura de membranas pré-parto, prematuridade e aborto, que gerando implicações de longo alcance em mulheres grávidas. (PANDEY *et al.* 2019).

Evidências sugerem que existem duas distintas vias na história natural da infecção pelo HPV. A primeira se destaca pela formação de um vírion infeccioso e a segunda, pela transformação clonal (DEPUYDT *et al.*, 2016a). A primeira via pode acarretar a subfertilidade ou ao aborto espontâneo, já a segunda, pode levar ao câncer. Reitera-se que, as duas vias supracitadas podem agir simultaneamente e em um único local, como, colo de útero nas mulheres, gerando complicações mútuas (DEPUYDT *et al.*, 2021b; VERHELST *et al.*, 2017). As formas de tratamentos para o câncer cervical, ocasionado pelo HPV, incluem radioterapia, quimioterapia e cirurgia, podendo ser utilizados em combinação. (DOH *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A gestação se configura como um facilitador para adquirir a infecção por HPV. São inúmeras as complicações geradas pela infecção do HPV na gestante, podendo acarretar danos à saúde materno-infantil. Dentre as complicações indicadas pela literatura, o aborto é o mais frequente, seguido das anormalidades fetais genéticas e parto prematuro.

Os estudos revelaram que a esta infecção teve alta prevalência em gestantes (40%). Sugere-se um maior número de pesquisas sobre essa temática, a fim de ampliar achados. É necessário potencializar esforços quanto às práticas preventivas, a detecção precoce desta doença, como também divulgar informações quanto atividade sexual insegura, já que as IST's trazem repercussões negativas na gestação. Reitera-se também as formas de tratamento visando minimizar as complicações nas gestantes.

REFERÊNCIAS

- AMBÜHL, Lea MM et al. O papilomavírus humano infecta o trofoblasto da placenta e as células de Hofbauer, mas parece não desempenhar um papel causal no aborto espontâneo e parto prematuro. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 96, n. 10, pág. 1188-1196, 2017. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.1319>. Acesso em: 02 de set. 2021.
- BAGARELLI, Lúcia Buchalla; OLIANI, Antonio Hélio. Tipagem e estado físico de papilomavírus humano por hibridização in situ em lesões intra-epiteliais do colo uterino. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 26, p. 59-64, 2004.
- BOBER, Lukasz et al. Influence of human papilloma virus (hPV) infection on early pregnancy. **Ginekologia polska**, v. 90, n. 2, p. 72-75, 2019. Disponível em: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/62721. Acesso em: 02 de set. 2021.
- BRANDÃO, Virgínia da Conceição Ribes Amorim Bezerra; LACERDA, Heloisa Ramos; XIMENES, Ricardo Arraes de Alencar. Frequência de Papilomavírus humano (HPV) e Chlamydia trachomatis em gestantes. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 19, n. 1, p. 43-50, 2010. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742010000100006&script=sci_arttext. Acesso em: 02 de set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia prático sobre HPV. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. 140 p. Série Manuais – no. 68.

BRUNI, L. B. R. L. et al. Human papillomavirus and related diseases in the world. **Summary report**, v. 20140822, 2015. Disponível em: <http://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>. Acesso em: 02 de set. 2021.

CABALLERO, Amaya et al. Maternal human papillomavirus and preterm premature rupture of membranes: a retrospective cohort study. **Journal of Women's Health**, v. 28, n. 5, p. 606-611, 2019. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jwh.2018.7043>. Acesso em: 02 de set. 2021.

DE CAMPOSI, Renata Sanzovo Pires; DE SOUZAI, Laila Batata Lopes Nunes. Gestação e papilomavírus humano (HPV): vias de transmissão e complicações. **Aposente-se com mais tranquilidade para seu futuro, conte com o nosso serviço de assessoria INSS.**, p. 109, 2016. Disponível em: http://www.associacaopaulistamedicina.org.br/assets/uploads/old/arquivos/RDT_v21n3.pdf#page=15. Acesso em: 02 de set. 2021.

DEPUYDT, CE et al. O vírus do papilomavírus humano (HPV) induziu câncer e subfertilidade, duas faces da mesma moeda. **Fatos, pontos de vista e visão em ObGyn**, v. 8, n. 4, pág. 211, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5303699>. Acesso em: 02 de set. 2021.

DOH, Gilbert, MKONG, Edwin; JKOMEY, George Mondinde, OBASA, Adetayo Emmanuel, MESEMBE, Martha, FOKUNANG, Charles, JACOBS, Graeme Brendon. Lesões cervicais pré-invasivas e alta prevalência de vírus dopapiloma humano entre mulheres grávidas nos Camarões. **Germes**. 11 (1): 78–87.2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8057846>. Acesso em: 02 ste. 2021.

DOORBAR, John et al. Biologia molecular do papilomavírus humano e associação de doenças. **Comentários em virologia médica**, v. 25, p. 23, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv1822>. Acesso em: 02 de set. 2021.

FERREIRA, Helder; LALA, Eliane Raquel Peres; MANSOUR, Fernanda Rafaela. Frequência de Papilomavírus Humano (HPV) em gestantes. **Biológicas & Saúde**, v. 7, n. 25, 2017. Disponível em: https://ojs3.perspectivasonline.com.br/biologicas_e_saude/article/view/1147. Acesso em: 02 de set. 2021.

FORD, Judith Helen et al. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 32, n. 2, p. 279-285, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1378330>. Acesso em: 02 de set. 2021.

GIAKOUMELOU, Sevi et al. O papel da infecção no aborto. **Atualização da reprodução humana**, v. 22, n. 1, pág. 116-133, 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/humupd/article/22/1/116/2457860?login=true>. Acesso em: 02 de set. 2021.

KAUR, H. et al. Does human papillomavirus affect pregnancy outcomes? An analysis of hospital data 2012–2014. **Int J Women's Health Wellness**, v. 1, 2015. Disponível em: <https://www.academia.edu/download/54148633/Does-Human-Papillomavirus-Affect-Pregnancy-Outcomes-An-Analysis-of-Hospital-Data-2012-2014.pdf>. Acesso em: 02 de set. 2021.

LURIA L, CARDOZA-FAVARATO G. Human Papillomavirus. 2021 Jan 24. In: StatPearls. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2021 Jan-. PMID: 28846281. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>. Acesso em: 02 set. 2021.

MCDONNOLD, Mollie et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 210, n. 2, p. 138. e1-138. e5, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937813010338>. Acesso em: 02 de set. 2021

MEDEIROS, Lidia Rosi et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. **Cadernos de saúde pública**, v. 21, n. 4, p. 1006-1015, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/zjffjFSwxs8PxD9FqWQPW6R/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 02 set. 2021.

NADEAU HC, SUBRAMANIAM A, ANDREWS WW. Infection and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 21:100–5. 2016.

OMAR, Viegas Edna et al. Prevalência do papilomavírus humano e distribuição do genótipo entre mulheres e homens jovens na cidade de Maputo, Moçambique. **BMJ aberto**, v. 7, n. 7, pág. e015653, 2017. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/7/e015653.abstract>Acesso em: 02 de set. 2021.

PANDEY, Deeksha et al. Infecção por papilomavírus humano (HPV) no início da gravidez: prevalência e implicações. **Doenças infecciosas em obstetrícia e ginecologia**, v. 2019, 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/idog/2019/4376902/>. Acesso em: 02 de set. 2021.

PETROSKY, Emiko et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 64, n. 11, p. 300, 2015. Disponível em: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584883/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584883/). Acesso em: 02 de set. 2021.

ROTONDO, John Charles et al. Simultaneous detection and viral DNA load quantification of different human papillomavirus types in clinical specimens by the high analytical droplet digital PCR method. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 2818, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-214>. Acesso em: 02 de set. 2021.

SCHIFFMAN, M. Cervical cancer screening: Epidemiology as the necessary but not sufficient basis of public health practice. **Preventive Medicine**. 98, 3–4, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347462/>. Acesso em: 02 set. 2021.

SKOCZYŃSKI, Mariusz; GOŹDZICKA-JÓZEFIAK, Anna; KWAŚNIEWSKA, Anna. The prevalence of human papillomavirus between the neonates and their mothers. **BioMed research international**, v. 2015, 2015. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/126417/>. Acesso em: 02 de set. 2021.

SOUSA GP, et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção genital pelo papilomavírus humano em gestantes. *Rev Pan-Amaz Saude* 9(3):31-38, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-214>. Acesso em: 02 de set. 2021.

SUBRAMANIAM, Akila et al. Evaluation of human papillomavirus as a risk factor for preterm birth or pregnancy-related hypertension. **Obstetrics & Gynecology**, v. 127, n. 2, p. 233-240, 2016. Disponível em: 10.1097/AOG.0000000000001247. Acesso em: 02 de set. 2021

TALBOT, Laura; MACLENNAN, Kirsty. Physiology of pregnancy. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 17, n. 7, p. 341-345, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472029916300273>. Acesso em: 02 de set. 2021.

VERHELST, Stefanie et al. A medição em série da carga do papilomavírus humano específico do tipo permite a classificação das lesões de neoplasia intraepitelial cervical de acordo com a via induzida pelo papilomavírus humano. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 26, n. 2, pág. 156-164, 2017. Disponível em: ingentaconnect.com/content/wk/cej/2017/00000026/00000002/art00008. Acesso em: 02 de set. 2021.

WESTRICH, Joseph A .; WARREN, Cody J .; PYEON, Dohun. Evasão das defesas imunológicas do hospedeiro pelo papilomavírus humano. **Pesquisa de vírus**, v. 231, p. 21-33, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170216305627>. Acesso em: 02 de set. 2021.