

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: LESÕES DERMATOLÓGICAS INDUZIDAS POR PAPILOMA VÍRUS HUMANO.

AUTORES

SANTOS CARVALHO, Igor Mateus
SOUZA BARROS, Frederico
FERNANDES DE PAIVA, Igor

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

EL HASSAM, Soraia

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

Os Papiloma vírus Humanos são vírus da família Papillomaviridae. Eles infectam células epiteliais e têm a capacidade de causar lesões na pele ou mucosas. Causam diversos tipos de lesões como a verruga comum e a verruga genital ou condiloma, popularmente conhecida como “crista de galo”. As verrugas, são proliferações benignas da pele e da mucosa causadas pela infecção pelo papiloma vírus. O papiloma vírus podem ser encontrados em humanos e em várias outras espécies. O objetivo deste trabalho foi analisar na bibliografia lesões cutânea causada por HPV. Sendo os objetivos específicos a conceituação do vírus HPV, a investigação a respeito das manifestações desse vírus, além da análise sobre os tratamentos. A metodologia utilizada é de caráter bibliográfico por meio de leituras em livros, sites, artigos e revistas com embasamento em alguns autores acerca do assunto.

PALAVRAS - CHAVE

Lesão cutânea; HPV; Papiloma vírus.

ABSTRACT

Human Papilloma viruses are viruses in the Papillomaviridae family. They infect epithelial cells and have the ability to cause damage to the skin or mucous membranes. They cause several types of lesions such as the common wart and the genital or condylomatous wart, popularly known as "cock crest". Warts are benign proliferations of the skin and mucosa caused by infection with the papilloma virus. The papilloma virus can be found in humans and in several other species. The objective of the work was to analyze the injury caused by HPV. The specific objectives being the conceptualization of the HPV virus, the investigation of the manifestations of this virus, in addition to the analysis of the treatments. The methodology used is bibliographic in nature through readings in books, websites, articles and magazines based on the authors: discussion on the topic.

KEY WORD

Skin lesion; HPV; Papilloma virus.

1. INTRODUÇÃO

Os HPVs são vírus de DNA de fita dupla, circulares, epiteliotrópicos, não envelopados, dos quais mais de 100 genótipos diferentes foram identificados. Certos tipos de HPV tendem a ocorrer em locais anatômicos específicos. No entanto, verrugas de qualquer tipo de HPV podem ocorrer em qualquer local. Frequentemente associados a predileção regional distinta, histopatologia e biologia, os tipos de HPV são divididos em três categorias: tipos cutâneos (não genitais), como HPV; tipos da mucosa genital, tais como HPV; e aqueles geralmente isolados de epidermodisplasia verruciforme, como HPV (LETO, M et al. 2011).

Podem causar verrugas, que são proliferações benignas da pele e da mucosa causadas pela infecção pelo papilomavírus. Os papilomavírus podem ser encontrados em humanos e em várias outras espécies. O papilomavírus humano (HPVs) pertence à família dos Papillomaviridae. Todos os papilomavírus são altamente específicos do hospedeiro, por exemplo, os HPVs infectam apenas humanos (SOUTO, R. et al. 2005).

As manifestações cutâneas das verrugas são variadas, como verrugas comuns (verruca vulgar / VV), verrugas planas (verruca plana) e verrugas plantares e palmares. As verrugas comuns representam as lesões clínicas mais frequentes produzidas pelo HPV. A manifestação clínica são pápulas ou nódulos escamosos, ásperos e espinhosos, e o tamanho varia de menores que 1 mm a maiores que 1 cm que podem ser encontrados em qualquer superfície da pele, mais comumente nas mãos e pés (SOUTO, R. et al. 2005).

A detecção do HPV é feita de uma maneira mais elaborada, uma vez que ele não cresce em meio de cultura tradicional, isso quer dizer que os métodos diagnósticos sorológicos são limitados quanto a sua precisão. O diagnóstico da infecção do HPV é feito pela histopatológica das lesões ou da detecção do DNA viral nas células infectadas. “As técnicas de hibridização e a reação de polimerização em cadeia [...] são métodos utilizados para a detecção desta doença” (LETO, M et al. 2011)..

Os Papiloma vírus Humanos são vírus da família Papillomaviridae e podem infectar as células epiteliais. Podem causar lesões na pele ou mucosas na mucosa dos organismos infectados (.

As lesões de pele, em geral, lembram verrugas e podem aparecer sozinhas ou em grupo e em diferentes tamanhos. As lesões podem aparecer na extremidade do pênis (glande, sulco bálano prepucial), mas também podem comprometer o púbis e o corpo do pênis e a região perianal nos homens. De acordo com a Federação Brasileira de Ginecologia o vírus pode ficar incubado em média de três a 20 meses. Nas mulheres, as lesões podem surgir na vulva, períneo, região perianal, vagina e colo. Com menor frequência, as lesões surgem na mucosa do nariz e da boca, laringe e conjuntivas. O diagnóstico do condiloma é em sua maioria feito na clínica, podendo exigir uma biópsia da lesão ou não.

O objetivo geral deste trabalho foi analisar a lesão cutânea causada por HPV. Sendo os objetivos específicos a conceituação do vírus HPV, a investigação a respeito das manifestações desse vírus, além da análise sobre os tratamentos.

A metodologia utilizada neste trabalho é de caráter bibliográfico por meio de leituras em livros, sites, artigos e revistas com embasamento nos autores como Sociedade protetora dos animais (2021), Andrade et al (2019), Leto et al (2011) entre outros que contribuíram para a discussão a respeito do tema.

2. DISCUSSÃO

Lesões papilomatosas e verrucosas que afetam a pele são descritas desde a Grécia Antiga. A pesquisa sobre o papilomavírus (PV) começou no início do século XX. Em 1933, um PV foi isolado como possível agente etiológico de verrugas em coelhos. Desde então, essa classe de vírus tem sido considerada um agente infeccioso viral

natural responsável pelo desenvolvimento de verrugas em diferentes grupos de mamíferos, incluindo o homem. Em 1935, Rous descreveu as verrugas em coelhos como tendo potencial de transformação maligna. Strauss et al. relataram a primeira visualização de partículas de PV em verrugas humanas por meio de microscopia eletrônica em 1949. Em 1950, foi descoberto o potencial carcinogênico do papilomavírus humano (HPV) em pacientes com epidermodisplasia verruciforme.

A estrutura do genoma viral só foi revelada em 1963 por Crawford & Crawford (LOWY, DR. et al. 2003). No entanto, nos anos subsequentes, a pesquisa sobre o HPV foi desencorajada devido à falta de um sistema de cultura de tecidos e à natureza aparentemente benigna das verrugas humanas. Na década de 1970, um interesse gradual por esses vírus começou a surgir. Naquela época, os pesquisadores descreveram a diversidade dessa classe de vírus, e Zur Hausen propôs a hipótese de que os HPVs participavam da etiologia dos cânceres cervicais (RINKER, MH. et al. 2006). No início da década de 1980, houve um rápido aumento nas pesquisas sobre o HPV; conseqüentemente, os HPVs 16 e 18 foram identificados e sua relação com o câncer cervical foi estabelecida. O primeiro estudo epidemiológico sobre HPV e câncer cervical foi publicado em 1987 (HAGIWARA, K. et al. 2005). Desde então, diversos estudos epidemiológicos e moleculares confirmaram que a infecção cervical por certos tipos de HPV é um precursor da gênese da neoplasia cervical.

Os PVs são pequenos vírus de DNA (50-55 nm) pertencentes à família Papovavirida e gênero Papillomavirus. São vírus sem envelope com simetria icosaédrica e apresentam um genoma de cerca de 8.000 pares de bases (8Kb) de DNA circular de fita dupla. Apesar de seu pequeno tamanho, a biologia molecular desses vírus é bastante complexa.

O DNA viral está associado a proteínas semelhantes às histonas, envoltas em 72 capsômeros compostos por duas proteínas estruturais, L1 e L2. Esses vírus podem infectar humanos e um grande número de espécies animais (gatos, coelhos e primatas não humanos); o homem é o hospedeiro mais extensamente estudado (ZEKRI, ARN. et al. 2005). Os PVs são altamente específicos para cada espécie e não há relato de uma espécie de PV causando infecção produtiva em outra espécie. São vírus que apresentam tropismo por células epiteliais causando infecções da pele e das mucosas (genitais, boca, laringe, esôfago), e sua replicação ocorre no núcleo das células epiteliais escamosas (ERGUN, SS. 2004). Seu genoma viral é dividido em três regiões com base em sua localização e propriedades funcionais.

As regiões E (inicial) e L (tardia), conhecidas como ORFs (Open Reading Frames ou unidades de tradução), e uma terceira região chamada LCR (região de controle longa) ou NCR (região não codificadora) ou URR (região reguladora a montante). A região E contém até oito genes (E1 a E8), que são responsáveis pela replicação do HPV (E1 e E2), transcrição do DNA (E2), maturação e liberação de partículas virais (E4), transformação celular (E5, E6, E7) e imortalização (E6 e E7). Os genes E6 / E7 também codificam proteínas associadas a lesões malignas (GIBBS, S. et al. 2004). Essas proteínas estimulam a proliferação celular ao interagir e suprimir as funções das proteínas celulares p53 e pRb, envolvidas no controle da proliferação celular. Apenas as proteínas E6 / E7 de HPVs de alto risco são capazes de imortalizar queratinócitos humanos primários, mas não proteínas semelhantes de HPVs de baixo risco. Os genes da região L (L1 e L2) codificam uma proteína do capsídeo principal e uma secundária, respectivamente (STERLING, JC. et al. 2001).

A ORF L1 da região tardia é a mais conservada entre os HPVs. Seu produto, a proteína L1, representa 80% das proteínas do capsídeo viral, sendo a proteína mais abundante e altamente imunogênica. A proteína L2, junto com a L1, contribui para a incorporação do DNA viral no vírion. A região LCR está entre L1 e E6 e tem entre 500 e 1000 pares de bases. Em geral, não está bem conservado entre os HPVs e está envolvido na expressão gênica e na replicação viral que ocorre no núcleo da célula hospedeira. Evidências consistentes sugerem que o genoma

dos PVs é estático e mudanças em sua sequência por mutação ou recombinação são eventos muito raros. As mudanças mutacionais parecem ocorrer em uma frequência semelhante à que ocorre no genoma do hospedeiro infectado (ZEKRI, ARN, et al. 2005).

O ciclo de vida de um PV está diretamente relacionado ao programa de diferenciação celular da célula hospedeira. O vírus infecta as células basais epiteliais que têm potencial de diferenciação. As funções virais vegetativas, a síntese de DNA e proteínas do capsídeo, bem como a montagem de novos vírus ocorrem exclusivamente em queratinócitos diferenciados (THENG, TSC, et al. 2004).

PVs parecem permanecer em seu hospedeiro por longos períodos de vida. Uma variedade de tipos diferentes de PVs podem ser detectados em locais aleatórios de pele normal em humanos e animais. Isso reforça que um ciclo de vida latente costuma ser uma característica desses vírus.

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é uma transmissão sexual das mais comuns em todo o mundo. Geralmente atinge o colo do útero, vulva, vagina e pênis, além da mucosa oral e laríngea. O vírus pode ainda atingir a região anorretal (MONTEIRO, B. et al. 2019).

De acordo com INCA (Instituto Nacional do Câncer) Somente 5% dos indivíduos infectados pelo HPV tem alguma manifestação da doença. A infecção pode se manifestar tanto de maneira clínica quanto subclínica. As lesões clínicas se manifestam em forma de verrugas ou como são chamadas tecnicamente codilomas acuminado, enquanto que vulgarmente é chamado de crista de galo, cavalo de crista ou figueira. A descrição do condiloma é a aparência de uma couve-flor, se manifestando de forma variada. As lesões podem surgir em diferentes pontos. Nas mulheres costumam surgir no colo do útero, na vagina, na vulva, na região pubiana, perineal, perianal ou no ânus. Em homens as lesões mais comumente aparecem na glândula do pênis, na bolsa escrotal, na região pubiana, perianal e no ânus. Ambos os gêneros podem apresentar lesões na boca e na garganta. As lesões subclínicas, ou seja, as que são visíveis, aparecem nos mesmo locais, mas não são detectadas já que não apresentam sintomas e não dão sinal.

As lesões clínicas decorrentes da infecção pelo HPV se apresentam de múltiplas formas. Dentre elas divulgadas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, verrugas:

Verrugas vulgares, que são as mais comuns. As lesões são pápulas irregulares, endurecidas e ásperas. Se apresentam como lesões isoladas ou agrupadas, em número variável. Encontram-se muitas vezes em regiões com facilidade para a ocorrência de trauma, como mãos, dedos, cotovelos, joelhos e ao redor das unhas; **Filiformes:** projeções finas e alongadas, em geral isoladas e em pouca quantidade. Aparecem mais no rosto, pescoço, pálpebras e lábios; **Verrugas planas:** são pequenas bolinhas acastanhadas ou amareladas, de no máximo 5 mm, de superfície plana e lisa. Aparecem mais no rosto e dorso das mãos; **plantares:** aparecem na planta dos pés são muitas vezes confundidas com os calos. A presença de um anel periférico espessado com pequenos pontos escuros no centro da lesão, lembram um olho de peixe; **anogenitais:** lesões vegetantes, úmidas, isoladas ou agrupadas, que lembram o aspecto de couve-flor (condiloma acuminado). Aparecem na mucosa genital feminina e masculina, uretra, vagina, colo do útero, região perianal ou mucosa oral. (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2021)

A transmissibilidade do HPV tanto por inoculação direta ou relação sexual desprotegida, por essa razão, o HPV pode apresentar lesões concomitantes nas regiões orais e anogenitais, que precisam ser identificadas e tratadas e, também, requerem abordagem profunda na anamnese e no exame clínico, sem recomendações do Ministério da Saúde, sobre transmissão do HPV.

Dentre as técnicas mais usadas, a reação de polimerização em cadeia (PCR) é o método mais usado para a detecção viral e tem como principal aplicação as situações onde o DNA se encontra com contagem reduzida (LETO, M. et al. 2011).

Para a detecção da infecção por HPV, o material genético é no primeiro momento colhido para ser estudado. Depois que se extrai o DNA e adicionar uma mistura chamada pré-mix que possui a substância desoxirribonucleotídeos trifosfatos (dATP, dCPT, dGTP, dTTP), os primers (iniciadores ou oligonucleotídeos), a enzima DNA polimerase e uma solução de tampão. O termociclador, faz ciclos de temperatura para desnaturar, anelar e estender mistura [9]. As técnicas mais utilizadas para detectar o vírus HPV são: *Southern blot*, *dot blot*; hibridização reversa; restrição enzimática e sequenciamento (LETO, M. et al. 2011)..

Segundo INCA não há nenhum tratamento específico para essas infecções, mas o tratamento deve ser feito de maneira individualizada, a partir da necessidade e diagnóstico clínico do paciente. Além disso, deve-se levar em conta a extensão das lesões, além da quantidade e do local em que elas apareceram, se apareceram. Os profissionais podem usar laser, eletrocauterização, ácido tricloroacético (ATA) e medicamentos para reforçar a defesa do organismo infectado.

Já para o tratamento com técnicas ablativas, ou seja, a cirurgia e infravermelho com o miquimod, como primeira opção de tratamento, mostraram maior tempo livre de doença com o imunomodulador. Já comparando o tratamento tópico convencional (podofilina) com o miquimod, é possível observar a mesma relação entre cura e efetividade do tratamento, só que com maior custo. O uso do Interferon injetável é usado em casos específicos, mas não quando usado de maneira contínua, uma vez que possui muitos efeitos colaterais, não é vantajoso, já que também possui alto custo. Esse tratamento químico não visa apenas eliminar os condilomas, mas objetivam diminuir o número e o volume, para que durante a ressecção cirúrgica, o paciente tenha menos chances de recidivas. “A ablação cirúrgica (eletrocoagulação, excisão, laserterapia) controla a doença” (MONTEIRO, B. et al 2019).

Nenhum tratamento elimina o vírus do HPV, de acordo com Ministério de saúde e o INCA desse modo pode ocorrer o reaparecimento de lesões, desse modo não se justifica a escolha por tratamentos muito invasivos logo de início. Porém, deve-se ter cuidado, uma vez que em muitos casos na tentativa de técnicas menos invasivas acaba levando a um não tratamento completo da lesão e que muitas vezes a lesão acaba evoluindo para problemas mais graves, necessitando uma ressecção mais agressiva do que anteriormente.

3.CONCLUSÃO

Os HPVs são vírus encontrados em humanos e em outras espécies, tendo sido encontrados mais de 100 genótipos diferentes. Os Papilomavírus Humanos são vírus da família Papillomaviridae e podem infectar as células epiteliais. Podem causar lesões na pele ou mucosas na mucosa.

As lesões de pele, as verrugas, podem aparecer sozinhas ou em grupo e em diferentes tamanhos. O vírus pode ficar incubado em média de três a 20 meses. Com menor frequência, as lesões surgem na mucosa do nariz e da boca, laringe e conjuntivas. O diagnóstico do condiloma é em sua maioria feito na clínica, podendo exigir uma biópsia da lesão ou não.

As lesões clínicas mais comuns causadas pelo HPV são as **verrugas vulgares**, as mais comuns que são lesões pápulas irregulares, endurecidas e ásperas, isoladas ou agrupadas, em número variável. Podem ser encontradas em regiões com facilidade para a ocorrência de trauma, como mãos, dedos, cotovelos, joelhos e ao redor das unhas.

Desse modo, foi possível concluir que não há nenhum tratamento específico para essas infecções, mas o tratamento deve ser feito de maneira individualizada, a partir do diagnóstico clínico do paciente, levando-se em consideração a extensão das lesões, a quantidade e do local em que elas apareceram.

4.REFERÊNCIAS

Andrade, Sérgio Araújo, Pratavieira, Sebastião, Paes, Juliana Fracalossi, Ribeiro, Marisa Maria, Bagnato, Vanderlei Salvador, & Varotti, Fernando de Pilla. (2019). **Papiloma escamoso oral: uma visão sob aspectos clínicos, de fluorescência e histopatológicos.** *Einstein (São Paulo)*, 17(2), eRC4624. Epub May 09, 2019. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019rc4624.

Ergun SS, Su O, Buyukbabany N. Giant Verruca Vulgaris. **Cirurgia Dermatológica.** 2004; 30 (3): 459-62.

Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. 2002. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/papilomavirus-humano\(hpv\)diagnostico-e-tratamento.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/papilomavirus-humano(hpv)diagnostico-e-tratamento.pdf). Acesso: 01 de maio de 2021.

Gibbs S, Harvey I, Sterling J, Stark R. **Local Treatment for Cutaneous Warts: Systematic Review.** *BMJ.* 2002; 325: 461-8.

Hagiwara K, Uezato H, Arakaki H, Nonaka S, Nonaka K, Nonaka H, et al. **Distribuição do genótipo de papilomavírus humano detectado por reação em cadeia da polimerase e análise de sequenciamento direto em uma grande amostra de verrugas comuns no Japão.** *J Med Virol.* 2005; 77: 107-12.

Leto, Maria das Graças Pereira, Santos Júnior, Gildo Francisco dos, Porro, Adriana Maria, & Tomimori, Jane. (2011). **Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas.** *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(2), 306-317. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200014>.

Lowy DR, Androphy EJ. Verruga. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editor. **Dermatologia de Fitzpatrick em medicina geral.** 6ª edição. Nova York: McGraw-Hill, 2003.p.2119-31.

Monteiro, Bruna Karoline Santos Melo. Santos, José Gilmar Costa; Maia, Milena Mauricio; Freitas, Djenal Nunes de; Silveira, Jose Rodrigo Santana; Faria, Thayana Santos de; Dias, Julia Maria Gonçalves. **Papilomavírus humano em região anal:** Revisão de literatura. *Rev Med Minas Gerais* 2019; 29: e-2027.

Rinker MH, Shenefelt PD. **Verrugas não genitais.** www.emedicine.com/derm/topic457.htm. Acessado em 5 de junho de 2006.

Site do INCA, **Instituto Nacional do Câncer.** Ministério da Saúde. Perguntas frequentes: HPV. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/hpv>. Acesso: 01 de maio de 2021.

Site Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Verrugas: o que é?** Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencaseproblemas/verrugas/20/#:~:text=As%20les%C3%B5es%20cl%C3%ADnicas%20decorrentes%20da,ou%20agrupadas%2C%20em%20n%C3%BAmero%20vari%C3%A1vel>. Acesso: 29 de abril de 2021.

Souto, Rafael; Falhari, Júlio Pedro Borgo; Cruz, Aparecido Divino da. **O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias.** *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005; 51(2): 155-160.

Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. **Diretrizes para o tratamento de verrugas cutâneas.** British J Dermatol. 2001; 144: 4-11.

Theng TSC, Goh BK, Chong WS, Chan YC, Giam YC. **Verrugas virais em crianças atendidas em um centro de referência terciário.** Ann Acad Med Singapore. 2004.

Zekri ARN, Bahnassy AA, Seif-Eldin WM, El-Din HMA, Madbouly MS, Zidan AZ, et al. **Papel do vírus do papiloma humano (HPV) nas verrugas comuns e genitais e sua relação com a expressão do P53.** J Egypt Natl Cancer Inst. 2005; 17: 117-24.