

HPV

- Papilomavirus Humano-

Disciplina MIP00085- Microbiologia Geral

Curso: Odontologia

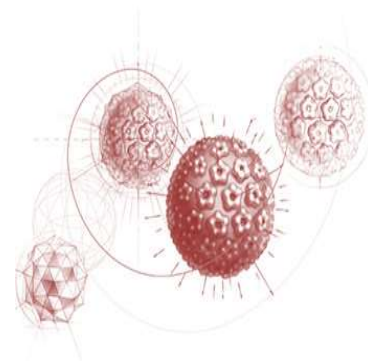
Professora: Adriana de Abreu Corrêa

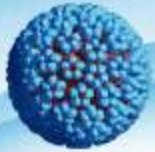
(adrianacorrea@id.uff.br)

2017/01

Papilomavírus

- Agente etiológico das verrugas;
- Infectam muitas espécies de vertebrados;
- São altamente espécie-específicos;
- Infectam epitélio escamoso (queratina/sem queratina);
- Infecção Localizada
- Alguns tem potencial oncogênico





Quadros clínicos relacionados à infecção pelo HPV

Manifestações clínicas:

- Benignas: verrugas, papilomas laríngeos, papilomas orais, condilomas genitais, condiloma cervical, epidermodisplasia verruciforme;
- Malignas: câncer cervical, carcinoma de pênis, câncer de esôfago.



Família: *Papillomaviridae*

16 gêneros (letras do Alfabeto grego: de alfa a zeta) (*ICTV, 2009*)

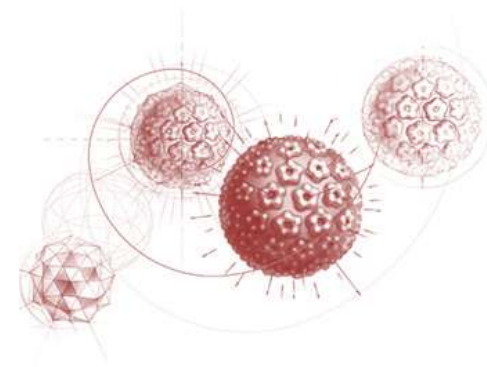
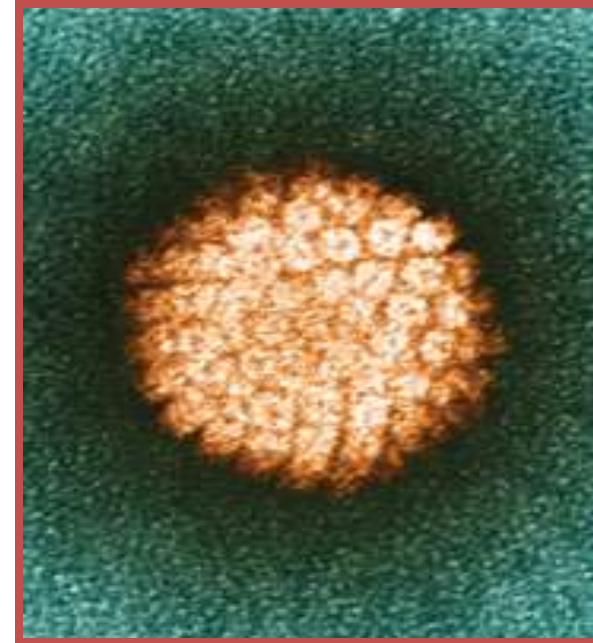
5 Gêneros: Infecção em Humanos

- Capsídeo icosaédrico, 55nm diâmetro
- Não envelopados
- DNA Fita Dupla circular de 8Kbs
- Genoma dividido em 3 regiões:

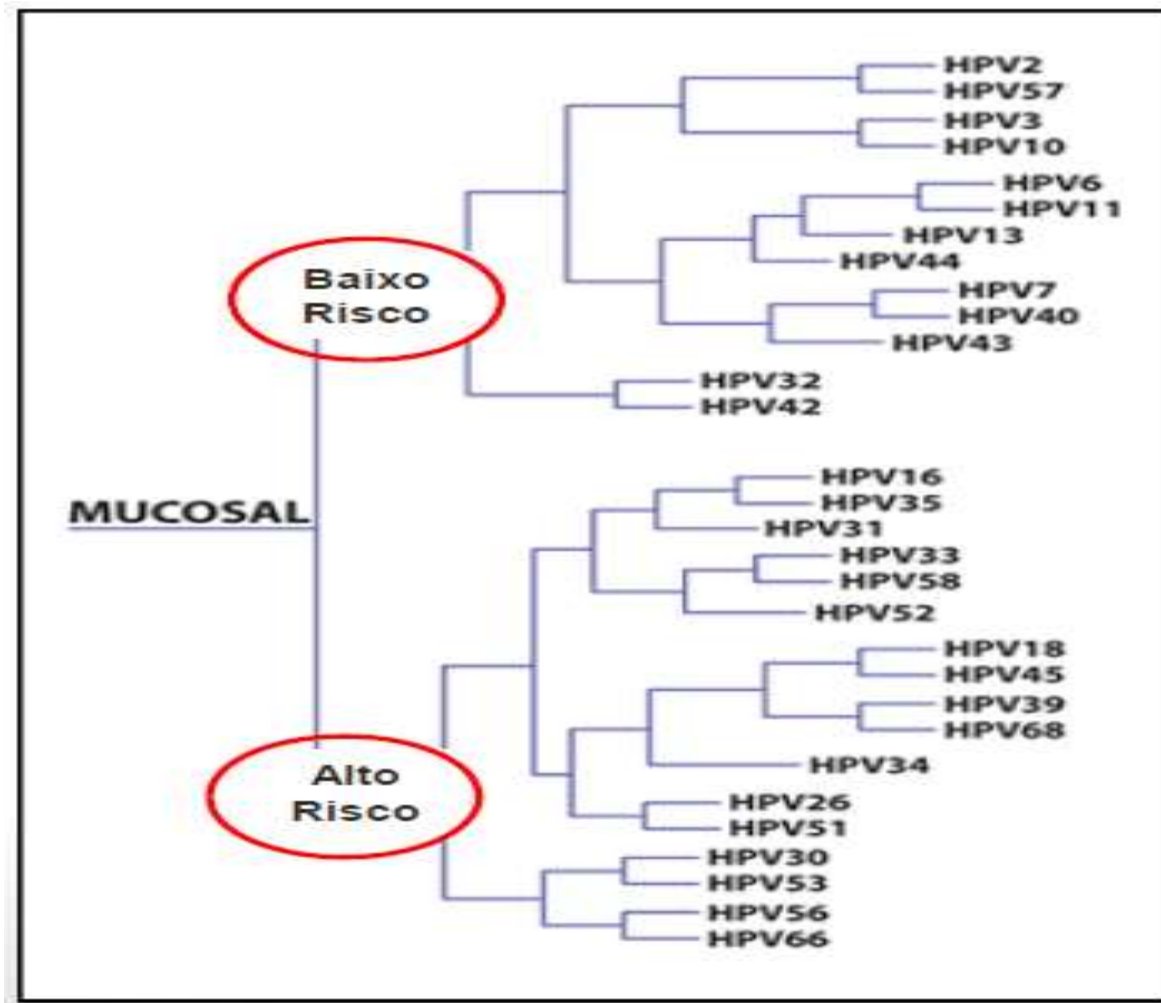
Região regulatória

Região precoce

Região tardia



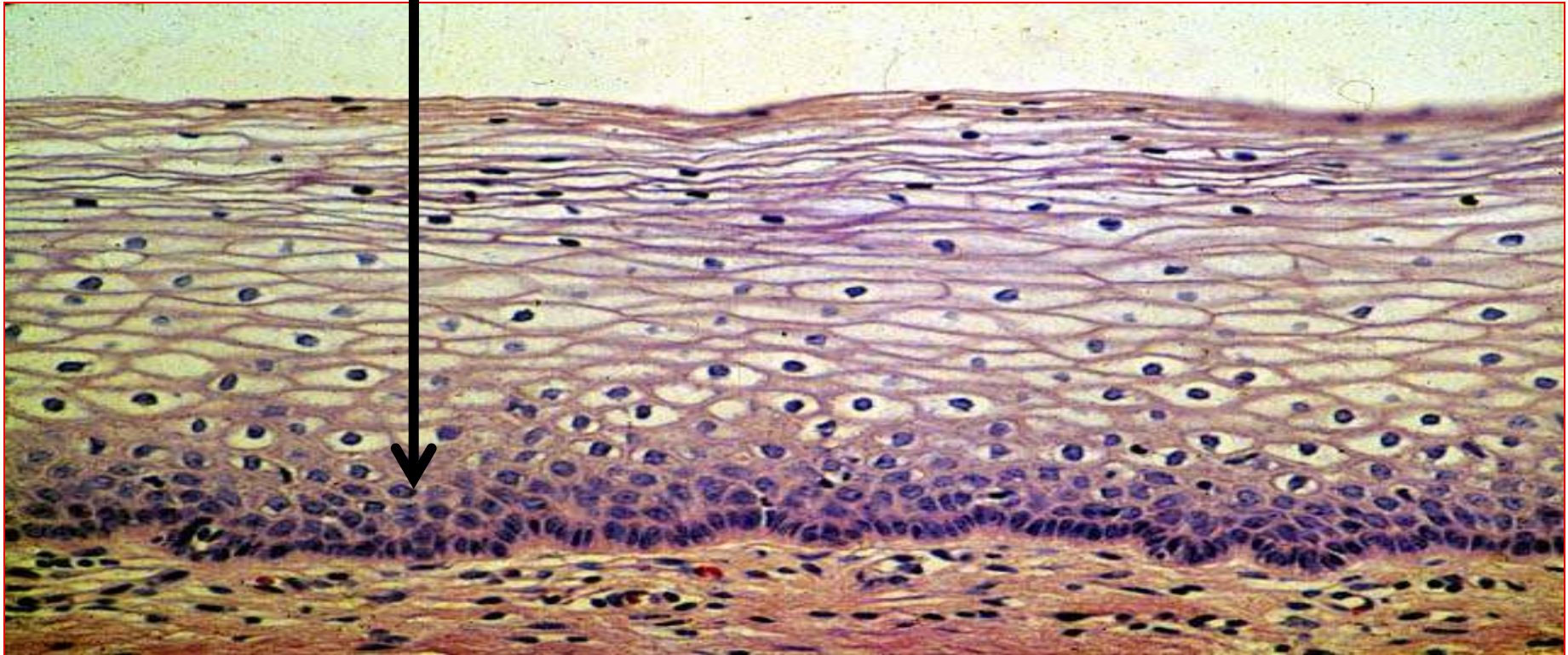
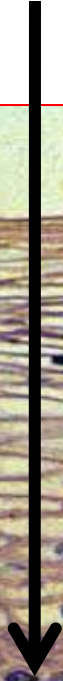
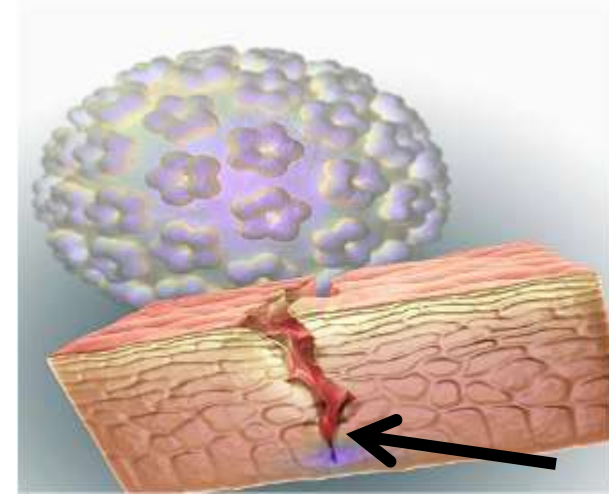
- Mais de 200 genótipos
- 25 genótipos causam lesões orais e 40 causam lesões genitais (classificados em alto e baixo risco)

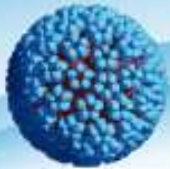


PATOGENIA: Estabelecimento da Infecção

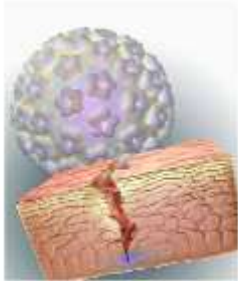
Porta de Entrada: abrasões/microlesões
na pele e mucosas

Objetivo: Células Basais
do Epitélio Escamoso Estratificado





Replicação acompanha diferenciação celular

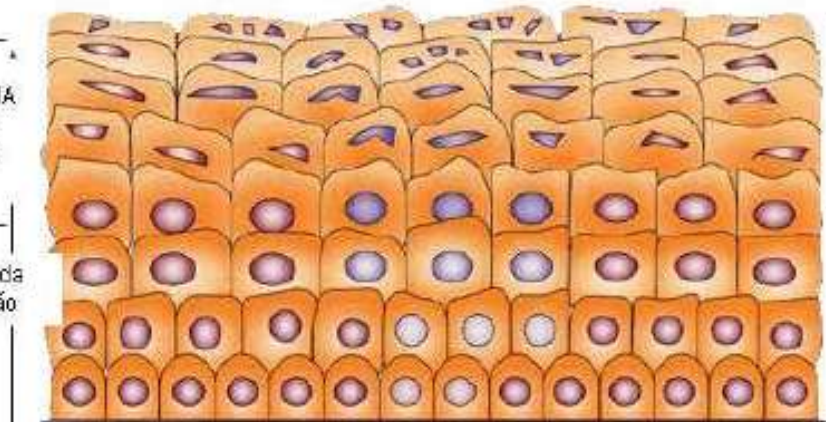


Liberação de partículas virais



Replicação do DNA viral e formação das partículas do vírus

Progressão da diferenciação



Infecção primária das células da camada basal, geralmente através de microlesões

Expansão lateral

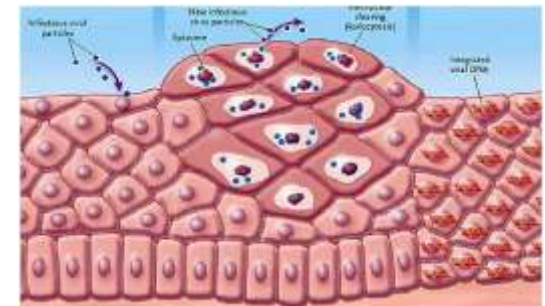
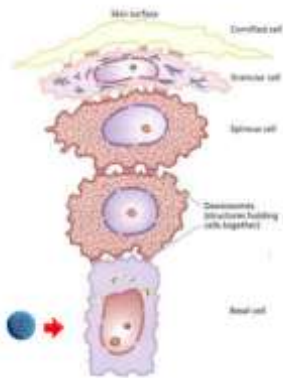
Membrana basal

Genes L1 e L2

Genes iniciais E6 e E7

Ptnas de capsídeo: montagem e liberação das partículas virais

Induzem a célula a entrar em mitose



História natural da infecção pelo HPV

Nas Células Basais: integrinas como receptores virais

Entrada por Endocitose, perda do capsídeo, chegada no núcleo

6, 11, outros tipos de baixo risco (DNA episossomal)

Infecção transitória, latente, persistente

Verrugas/condilomas

Regressão

Tratamento

16, 18, 31, 45 e outros tipos de alto risco (DNA integrado)

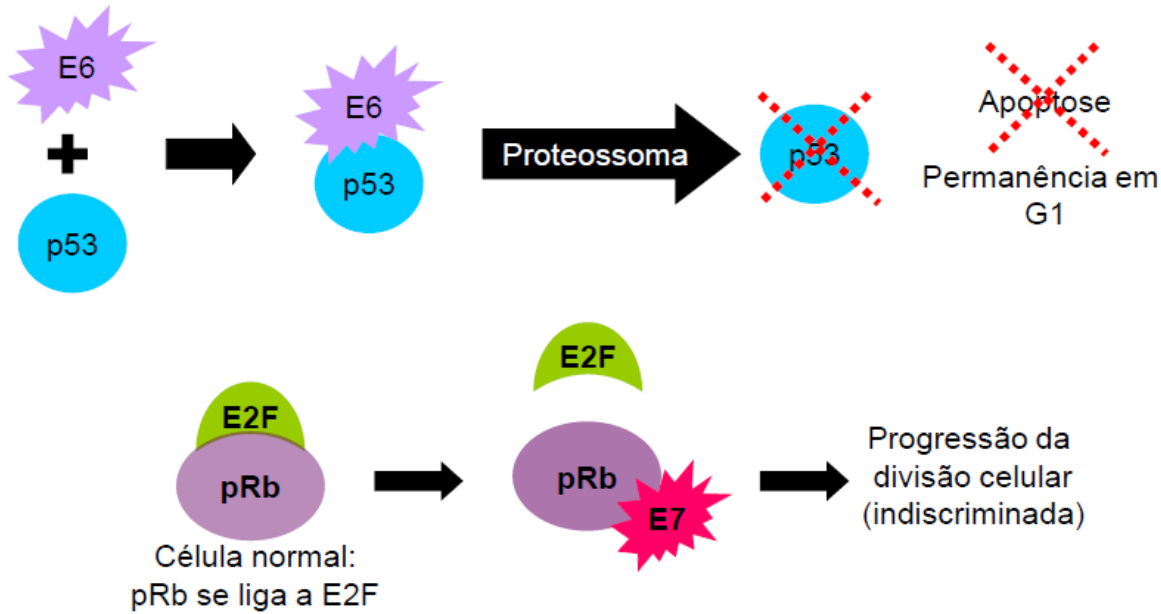
Infecção transitória

Infecção persistente

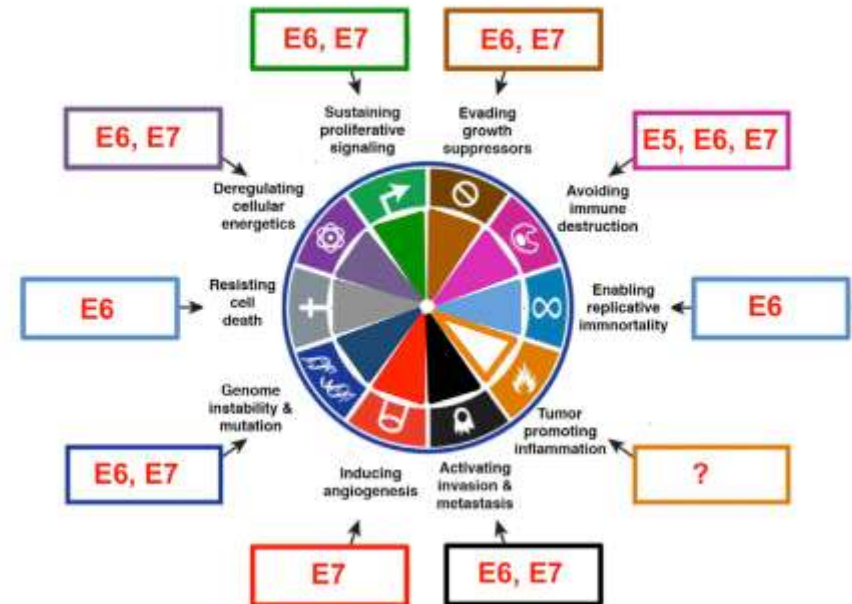
Regressão

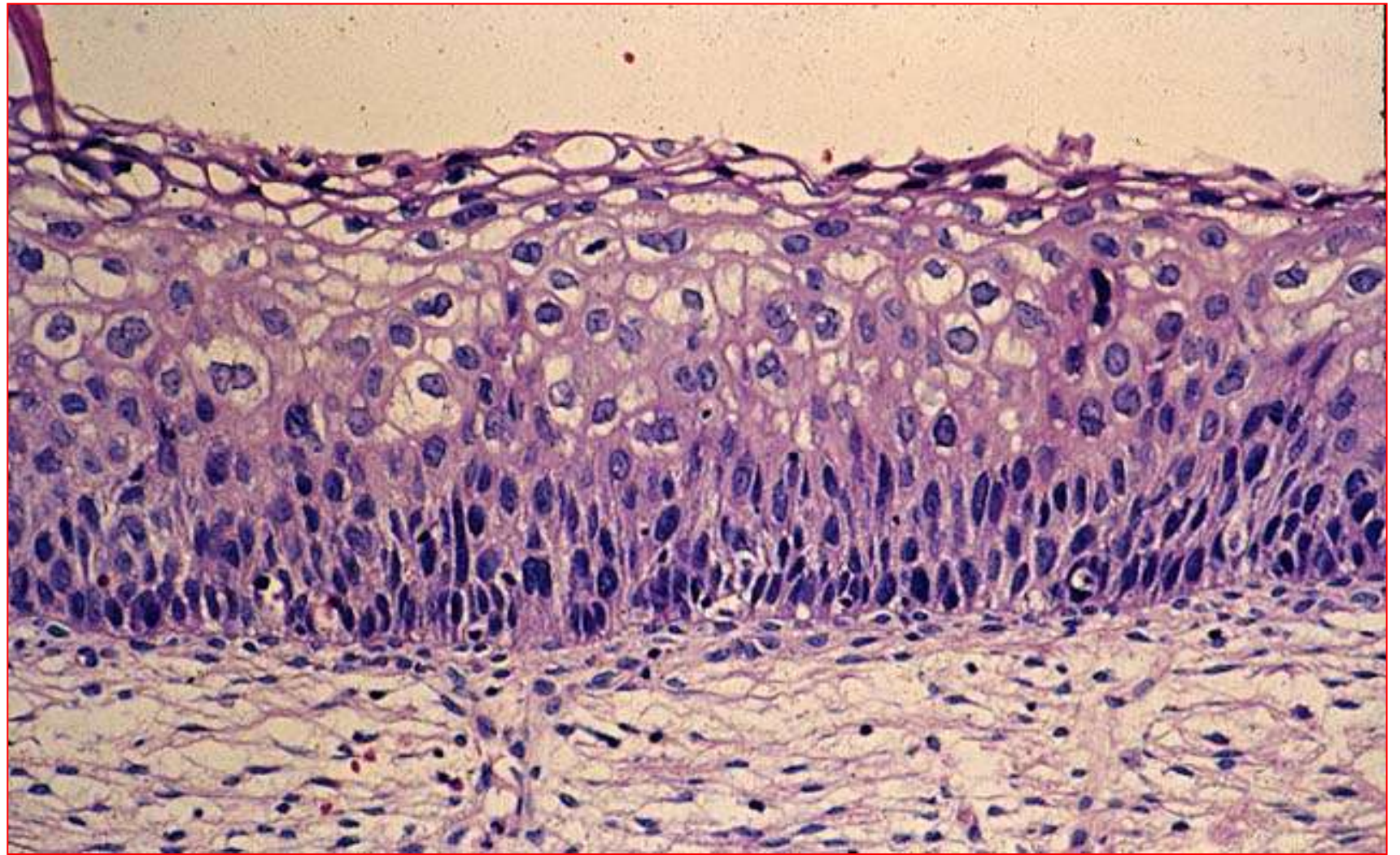
Câncer

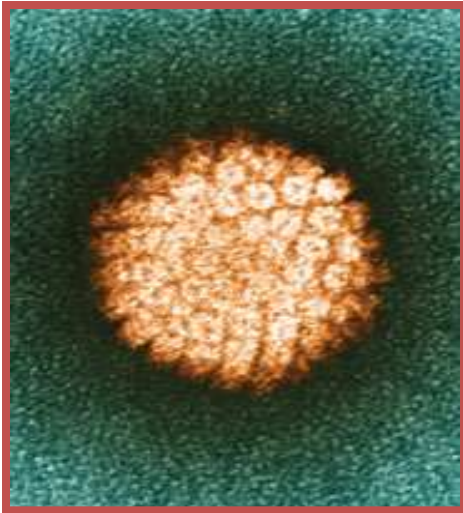
Mecanismo de ação das oncoproteínas virais dos HPV



pRb: proteína retinoblastoma
 E2F: fator de transcrição que induz a expressão de cdKs







Lesões Benignas

Lesões de Pele e de Mucosas: verrugas vulgares, condilomas acuminados, papiloma escamoso, hiperplasia epitelial focal, etc....

Lesões Malignas

Carcinoma Epidermoide ORAL

Carcinoma de Colo de Utero/Cancer de Penis

Cancer de Cabeça e Pescoço

Diferentes Manifestações Clínicas de acordo com o tipo de Epitélio infectado!!

• Epitélio Escamoso Queratinizado (PELE)

- Verruga Cutânea (“Verruga VULGAR, Comum”)

Lesões Benignas!!

NAS MÃOS



- 1mm a 1cm;
- Mãos e Joelhos;
- Bem delimitadas;
- HPV 2 e 4

FIGURA 11



Fotografía del dorso de la mano (Caso15): Observe dos verrugas planas cutáneas (Flechas). Nótese la similitud en forma y superficie de estas lesiones, con las identificadas en la mucosa labial, dorso y borde lateral de la lengua (Figura 11).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 noviembre.

FIGURA 3



Fotografía de mano (Caso 5): Al examen se evidencia dos verrugas vulgares cutáneas vecinas a un área hipopigmentado, debido al tratamiento dermatológico anterior. La aparición de nuevas verrugas nos indica la recurrencia de estas lesiones (Figura 3).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 agosto.

- Verrugas Plantares



- 2mm a 1cm;
- Calcanhar e sola dos pés;
- Lesões únicas;
- HPV tipo 1

- Verrugas Planas

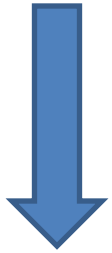
- Lesões Múltiplas;
- Mãos, braços e face;
- HPV tipo 3 e 4



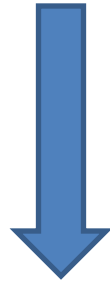
HPV em mucosas

- **O HPV genital é a DST mais comum com incidência de cerca de 5,5 milhões de pessoas no mundo**
- **Quase 75% de homens e mulheres sexualmente ativos foram expostos ao HPV em algum momento de suas vidas**
- **O sistema imune elimina a maioria dos HPV naturalmente dentro de 2 anos (cerca de 90%), mas os que persistem podem causar doenças graves.**
- **Pessoas em contato íntimo tendem a compartilhar o mesmo tipo de HPV**

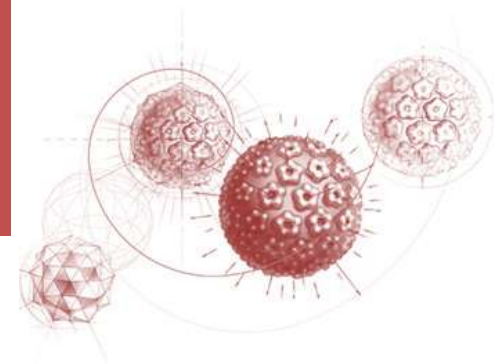
- Infecção da Mucosa GENITAL



Infecção Latente;
Sem Manifestação
Clínica aparente



Verrugas (CONDILOMAS);
Câncer (genital; **colo do útero**)

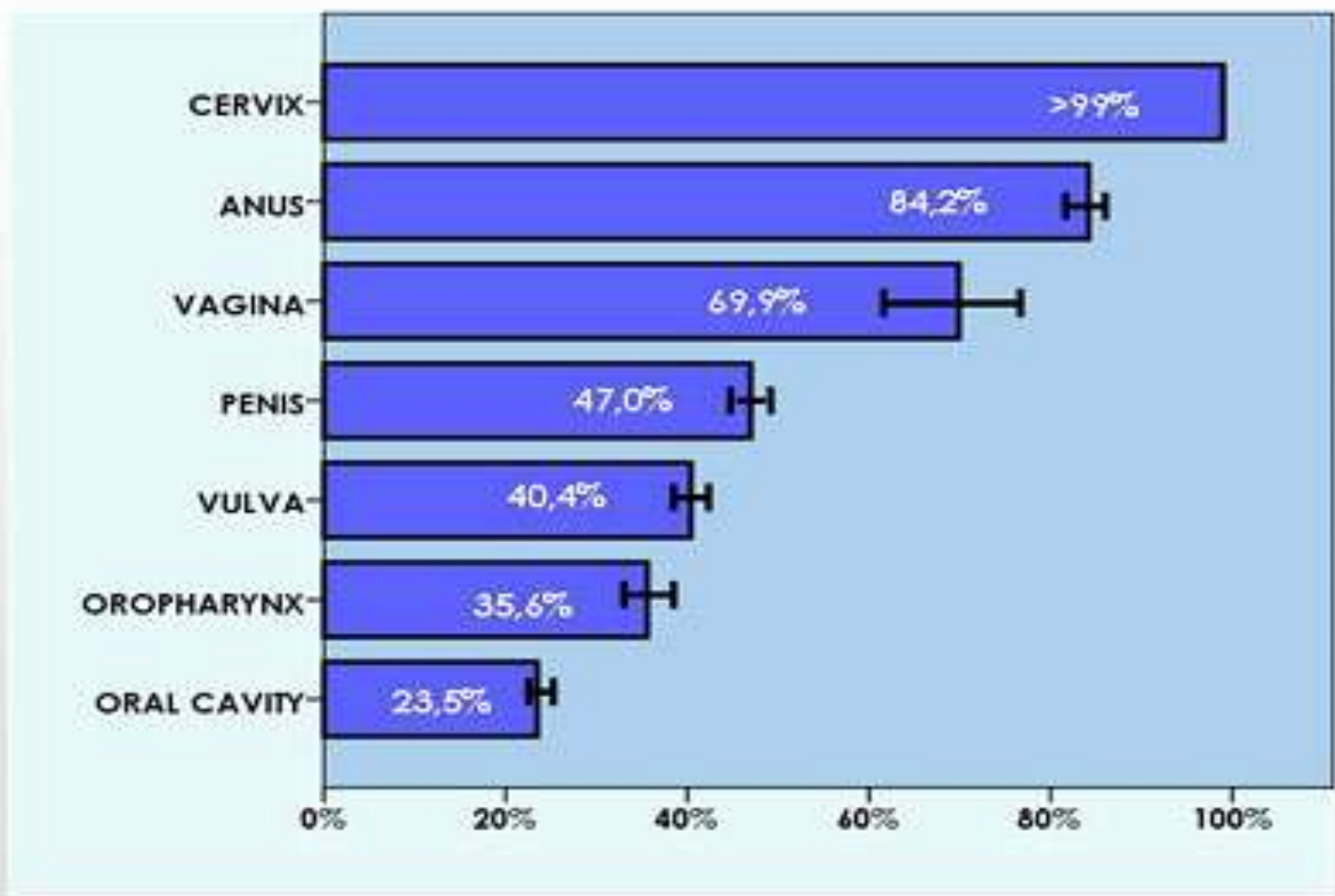


O câncer cervical

- 99% dos casos associados à infecção pelo HPV;
- Segunda causa de morte por câncer em mulheres;
- Incidência: 500.000 casos por ano / 250.000 óbitos (50% mortalidade);
- 80% desses casos ocorrem em países em desenvolvimento;
- Brasil: 18.680 casos / ano
4.986mortes / ano ;
- DOENÇA LENTA e com MULTIESTÁGIOS

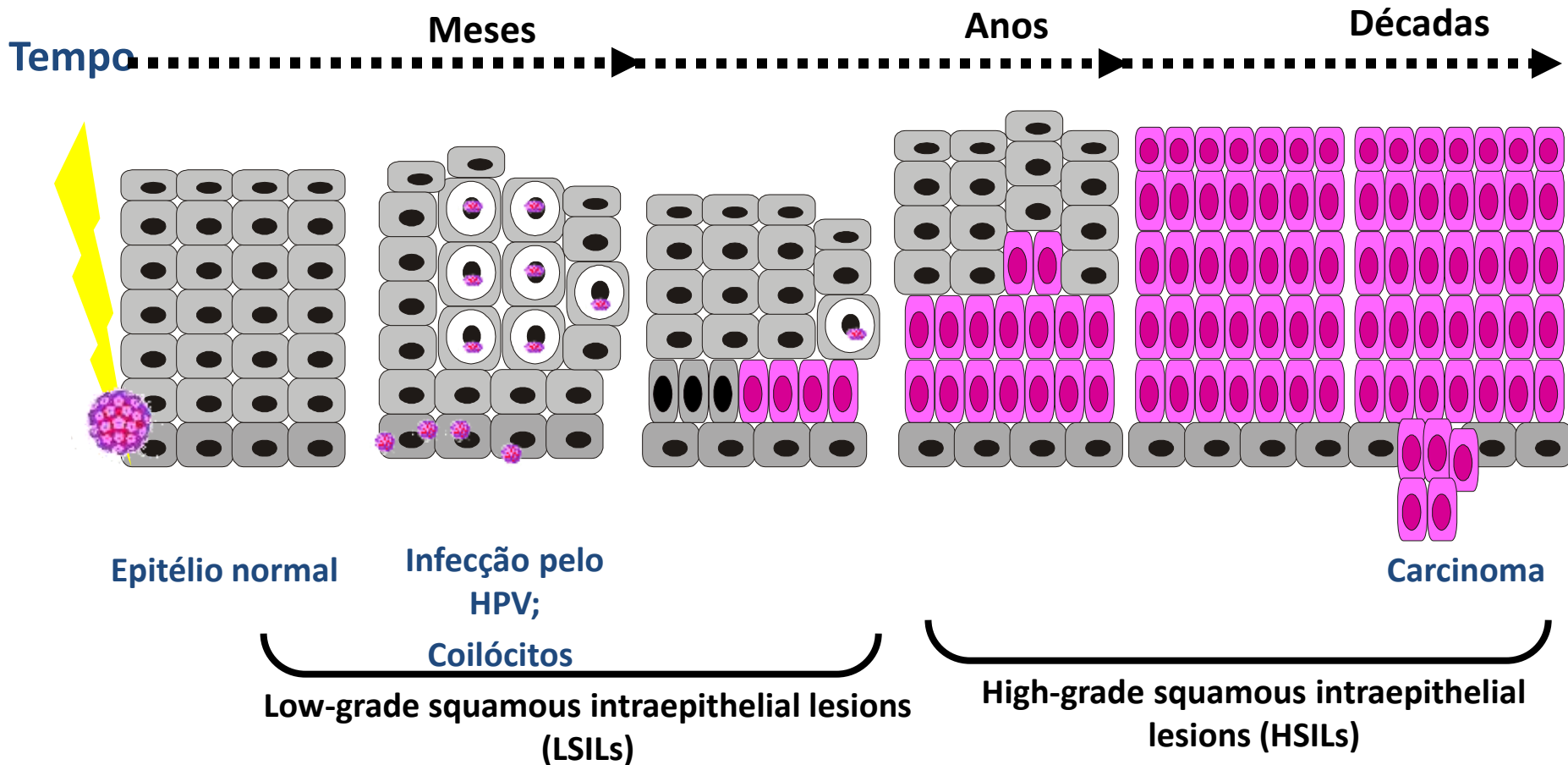


ESTIMATED HPV CONTRIBUTION IN CANCER



Extracted from the WHO/ICO Information Center on HPV and Cervical Cancer based on *Bosch et al, 2002; De Vuyst et al, 2008; Miralles-Guri et al, 2009; Kreimer et al, 2005*

Progressão da doença



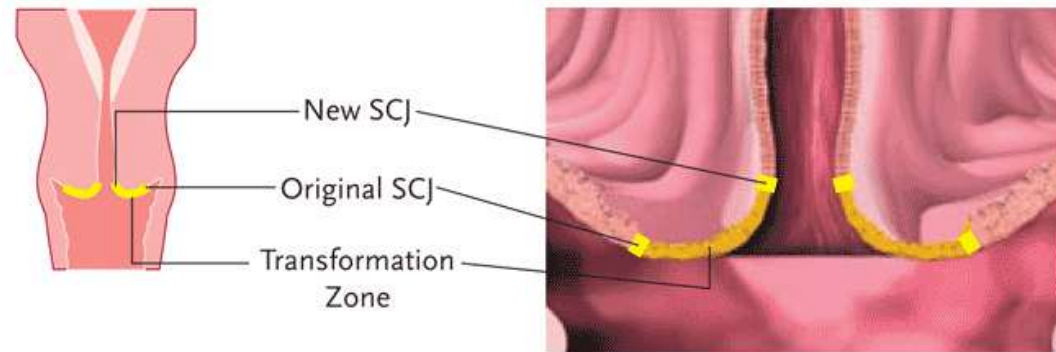
- Genoma viral circular no núcleo = epissoma
- E6 e E7: prosseguimento no ciclo celular
- E2: importante na regulação de E6 e E7

Prevenção

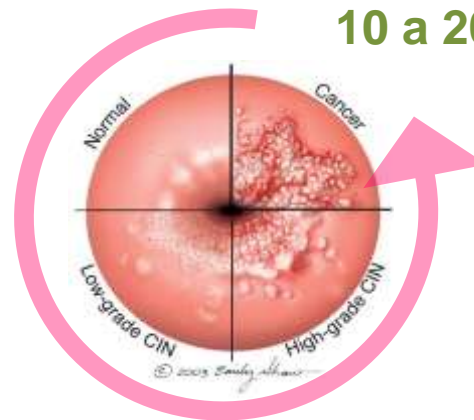
- Uso de preservativo: 100% x 80%
- Mudança de comportamento sexual
- Diagnóstico precoce -> **Papanicolau**
- Vacinação
- Eliminação de fatores de risco

Fatores de Risco

- Comportamento sexual
 - Multiparidade
 - Tabagismo
 - Outras DST, HIV
- Uso de anticoncepcional oral
 - Consumo de álcool
- Predisposição genética
- Baixo status socioeconômico

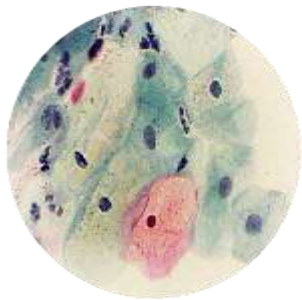


10 a 20 anos!



Prevenção & Diagnóstico:

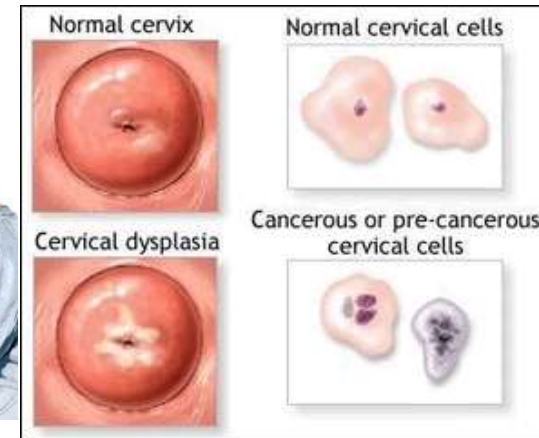
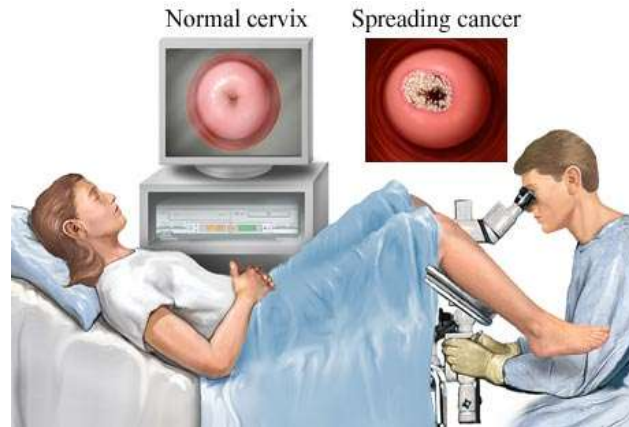
- ✓ Citopatologia por Papanicolau: **TRIAGEM**
- ✓ Colposcopia com ácido acético 5%
- ✓ Histopatologia de lesões suspeitas
- ✓ **Biologia molecular (complementar)**



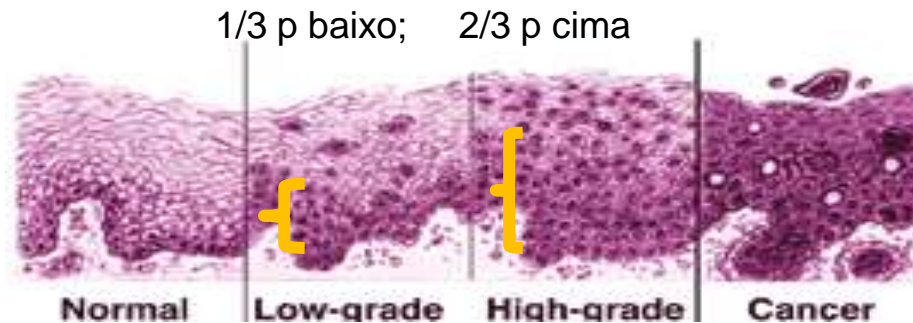
Teste Pap Normal



Teste Pap Alterado



1. **ASCUS**
2. **LSIL - (Condiloma e NIC 1);**
3. **HSIL - (NIC 2 e NIC 3)**
4. **Ca - Carcinoma de células escamosas.**



Células anormais se espalham profundamente dentro do tecido cervical

Papiloma oral

- As infecções orais e orofaríngeas do HPV são adquiridas principalmente através de:
 - atividades sexuais,
 - contato boca a boca entre parceiros ou familiares,
 - autoinoculação,
 - transmissão vertical durante o nascimento.
- Considera-se que a infecção por HPV na mucosa oral afete 1-50% da população em geral, de acordo com o método utilizado para o diagnóstico.
- Manifestação com tendência de aumento na população

• Epitélio Escamoso não queratinizado (MUCOSAS)

Papiloma de célula escamosa

É um tumor benigno que pode ocorrer em qualquer idade. Geralmente afeta o palato mole. Clinicamente, se apresenta como lesão exofítica, de superfície rugosa, coloração rosada ou esbranquiçada e pode ser pediculada ou sésil. Os HPV 6 e 11 são os tipos mais envolvidos.^{4,21}



FIGURA 2

Papiloma escamoso oral (Caso 5): Lesión única localizada en la mucosa retrocomisural derecha (Flecha); es exofítica, base sésil y superficie con aspecto de coliflor. La lesión es de color blanco debido a la queratinización de la misma (Figura 2).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 agosto.



Condiloma acuminado

Na boca, o condiloma é transmitido pela prática de sexo oral, podendo também ocorrer por auto-inoculação. Clinicamente, se apresenta como nódulos múltiplos, pequenos, rosados ou esbranquiçados, que se proliferam em projeções papilares e podem ser pediculados ou sésseis. O contorno da superfície na maioria dos casos é mais do tipo couve-flor do que de papilomas. Os HPV 6 e 11 também são os mais encontrados.



Condiloma Acuminado Oral

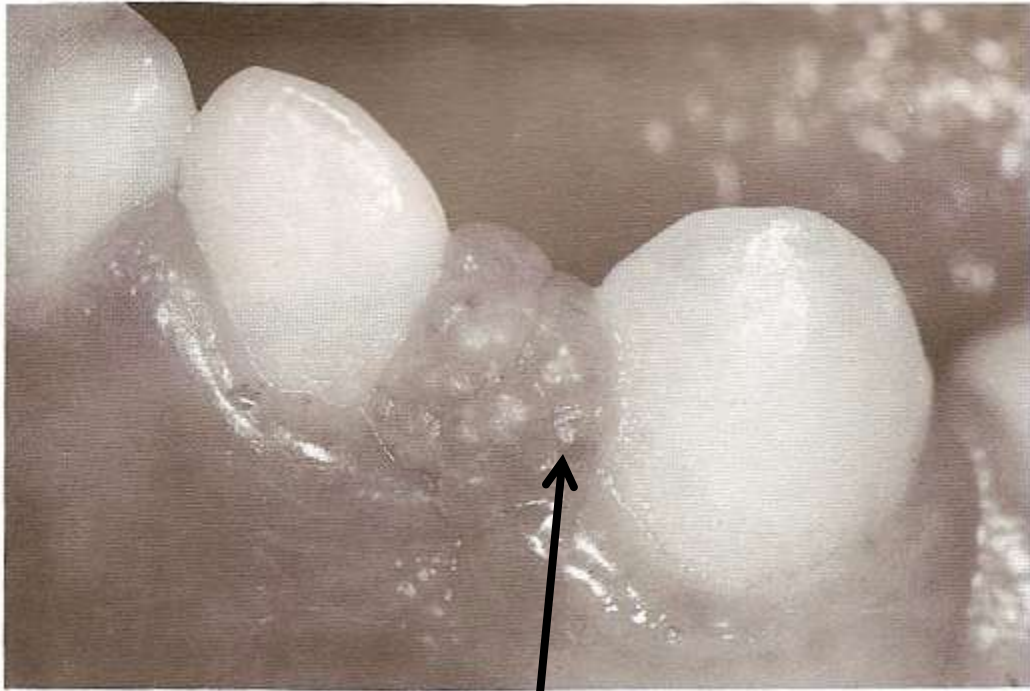


Fig. 1 - Vista da lesão notando-se o aspecto verrucóide que se assemelha a uma "couve-flor".



Fig. 2A - Remoção da lesão com incisão em forma de cunha



Fig. 2B - Lesão removida.

Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck)

Clinicamente, a lesão surge como nódulos múltiplos, elevados, moles e arredondados, assintomáticos e de coloração variável entre o rosa pálido à cor normal da mucosa. Quando a mucosa é distendida, a lesão desaparece. HPV 13 e 32 são os mais comuns.

FIGURA 4

Hiperplasia epitelial focal (Caso 8): Fotografia intraoral de la mucosa labial inferior; observe que las lesiones son múltiples, redondeadas, bien definidas y de color similar a la mucosa normal. (Figura 4).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 agosto.



Figura 1 – Exame intra-oral evidenciando na mucosa jugal múltiplas nódulos de formato conico, alguns de gran tamaño.

FIGURA 5



Hiperplasia epitelial focal (Caso 10): Fotografía intraoral de la mucosa labial superior; se identifican múltiples pápulas, aplanadas, de base sésil y color similar a la mucosa normal (Figura 5).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 noviembre.

Verruga vulgar

As verrugas orais são lesões de consistência firme, superfície rugosa e base sésil. Clínica e histopatologicamente se assemelham ao papiloma e ao condiloma. Ocorrem mais freqüentemente na língua e lábio. Os HPV 2 e 4 foram os mais encontrados.^{4,14}

FIGURA 7



Verrugas vulgares (Caso 12): Fotografía extraoral del tercio inferior; observe verrugas vulgares en la comisura labial derecha; son lesiones exofíticas, de base sésil y color similar a la semimucosa labial vecina (Figura 7).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 noviembre.

FIGURA 10

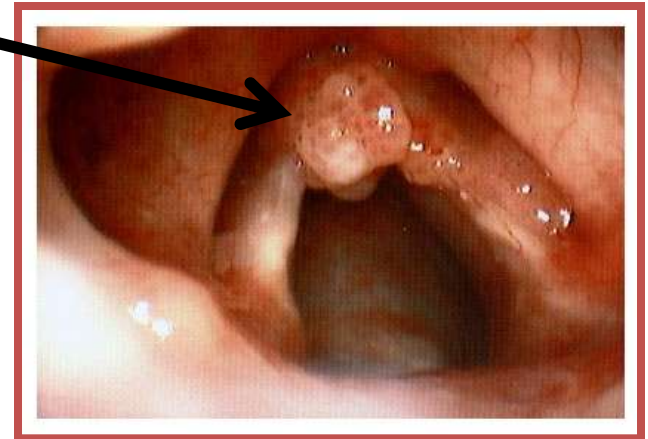
Fotografía del borde lateral de la lengua (Caso 12): La lesión es redondeada, aplanada, bien definida y de color rosado (flecha). La otra lesión presenta claramente un aspecto exofítico y aplanado (cabeza de flecha). (Figura 10).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 noviembre.



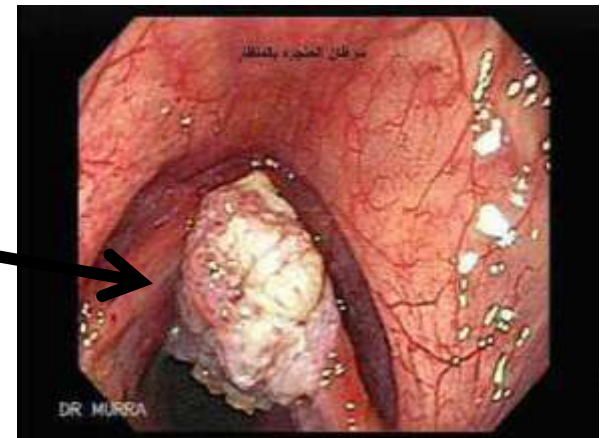
-Papilomatose Respiratória Recorrente (Papiloma Laríngeo)

lesões múltiplas (sesseis/pediculadas); caráter confluyente;
problemas progressivos que causam insuficiência respiratória, HPV 6 e 11



-Carcinoma epidermóide/Câncer de laringe

- 25% dos cânceres de cabeça e pescoço
- Fatores de risco: tabagismo
álcool
HPV 16 e 18



-Pailoma Conjuntival:

Raro; ocorrem em qualquer idade;
HPV 6 e 11.



Objetivo do tratamento: erradicar as lesões e eliminar a infecção

Lesões orais, genitais, cervicais:

- Destruição química com agentes citotóxicos ou cáusticos: Podofilina, Ácido tricloroacético;
- Excisionais: cirurgia (Conização, Criocirurgia)
- Imunomoduladores (IMIQUIMOD): em combinação com outra modalidade terapêutica

Como escolher o tratamento??

- Tipo, localização, quantidade e tipo de lesão;
- Fatores econômicos (custo do procedimento);
- Taxa de recorrência



Thuja occidentalis

- Preservativos (previne 70-80% das transmissões)
- Redução do número de parceiros sexuais
- Triagem: Teste Pap/ É de graça
- Vacinas: *Virus like particles*



Gardasil (Tetravalente) e Cervarix (bivalente)



Câncer Cervical: Vacinas

Table 1 Characteristics and findings of two proof-of-principle randomised controlled trials that assessed the efficacy of prophylactic vaccines to prevent HPV infection and cervical abnormalities¹

	Gardasil™	Cervarix™
Manufacturer	MSD	GlaxoSmithKline
Ages (years)	9–45 (females) 9–15 (males)	10–45
HPV types	6, 11, 16, 18	16, 18
Expression system	Yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Baculovirus in insect cells
Adjuvant	Aluminium hydroxy phosphate sulphate	ASO4 (Adjuvant System 04): Al(OH) ₃ + MPL®
Cross reactivity	Demonstrated	Demonstrated
Programme	0, 2 & 6 mths (IMI)	0, 1 & 6 mths (IMI)
Recommended in pregnancy	No	No
Volume per dose	0.5 mL	0.5 mL
Composition	20 µg HPV 6 L1 VLP 40 µg HPV 11 L1 VLP 40 µg HPV 16 L1 VLP 20 µg HPV 18 L1 VLP	20 µg HPV16 L1 VLP & 20 µg HPV18 L1 VLP 500 µg aluminium hydroxide 50 µg MPL (immunomodulator)
Efficacy in preventing incident/transient infections (%)	91	92
Efficacy in preventing persistent infections (%)	100	100
Efficacy in preventing pre-invasive lesions (%)	>90	>90
Acceptable rate of adverse events	Yes	Yes
Adverse events	Pain, redness, swelling	Increased solicited symptoms during 7-day follow-up compared to Gardasil™
Seroconversion (%)	100	100
Specific titres compared to natural infection	66 times greater	56 times greater for HPV 16 and 80 times greater for HPV 18

Esquema vacinal MS

Transplantados de órgãos sólidos,
de medula óssea ou pacientes
oncológicos

Esquema vacinal:
3 doses com intervalo de 0, 2 e 6 meses



Mudou

Mudou



Esquema vacinal:
2 doses com intervalo de 0 e 6 meses



Mudou



Esquema vacinal:
3 doses com intervalo de 0, 2 e 6 meses

HPV meninos:

Objetivo:

- Prevenir os cânceres de pênis, ânus, garganta e verrugas genitais.
- Redução da incidência do câncer de colo de útero e vulva nas mulheres, já que os homens são responsáveis pela transmissão do vírus para suas parceiras.



**ODONTO
PEDIATRIA**

Oral Papilloma in Pediatric Patient

Papiloma Bucal na Infância



**PAPILOMAS ORALES:
UN ANÁLISIS CLÍNICO
EN PACIENTES QUE
ACUDEN A LA CLÍNICA
ODONTOLÓGICA
UNIVALLE - LA PAZ**

J Bras Patol Med Lab • v. 47 • n. 4 • p. 451-459 • agosto 2011

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO
UPDATE PAPER

Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas

HPV oral infection and proliferative epithelial associated lesions

Cíntia Tereza Lima Ferraro¹; Nathalie Henriques Silva Canedo²;
Sílvia Paula de Oliveira³; Maria da Glória da Costa Carvalho⁴; Eliane Pedra Dias⁵

Primeira submissão em 26/11/10
Última submissão em 13/05/11
Aceito para publicação em 27/05/11
Publicado em 20/08/11

Revista de Odontologia da UNESP. 2007; 36(2): 151-56

© 2007 - ISSN 1807-2577

Papilomavírus humano e câncer oral: uma revisão dos conceitos atuais

Karuza Maria Alves PEREIRA^a, Pedro Paulo de Andrade SANTOS^b,

Danielle Albuquerque Pires ROCHA^c, Kenio Costa LIMA^d