



HPV

UMA VISÃO MULTIDISCIPLINAR

Filipa Caeiro - Ginecologia

Filipe Freire - ORL

João Dores - Urologia

Gonçalo Alexandrino - Gastro

Responsáveis: Amélia Pedro, Silva Pereira

Departamento da Mulher: Antónia Nazaré

23 Março 2017

SUMÁRIO

- HPV
- Infecção por HPV
- Epidemiologia
- História Natural
- Estudos de Prevalência

- ORL/Uro/Gastro

- Colposcopia
- Casos clínicos

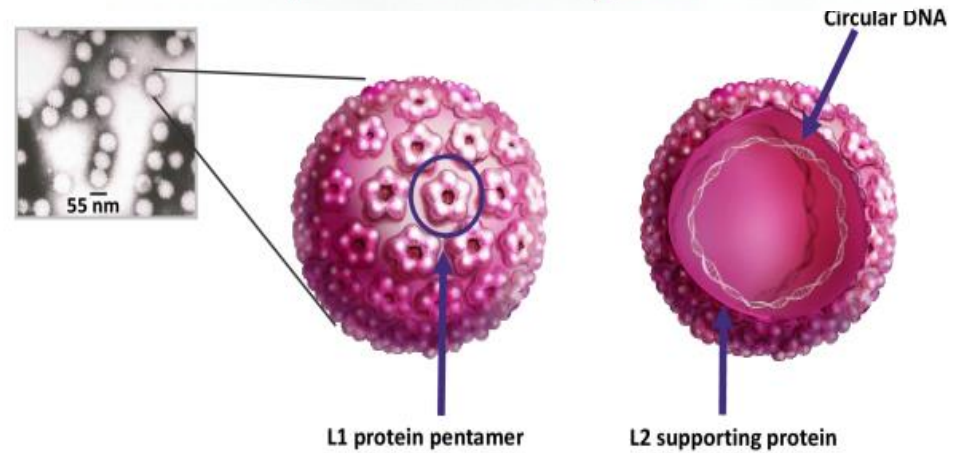
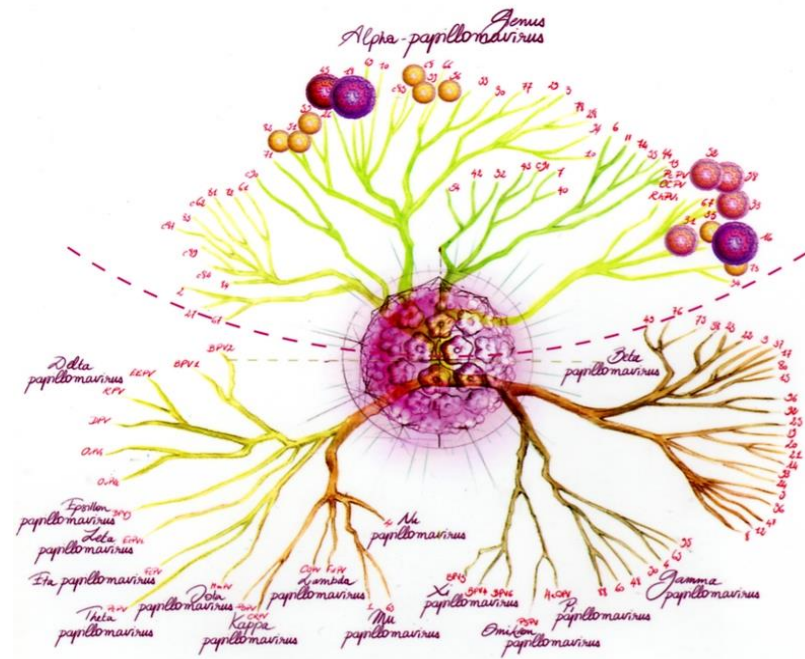
- Prevenção



HPV

HPV:

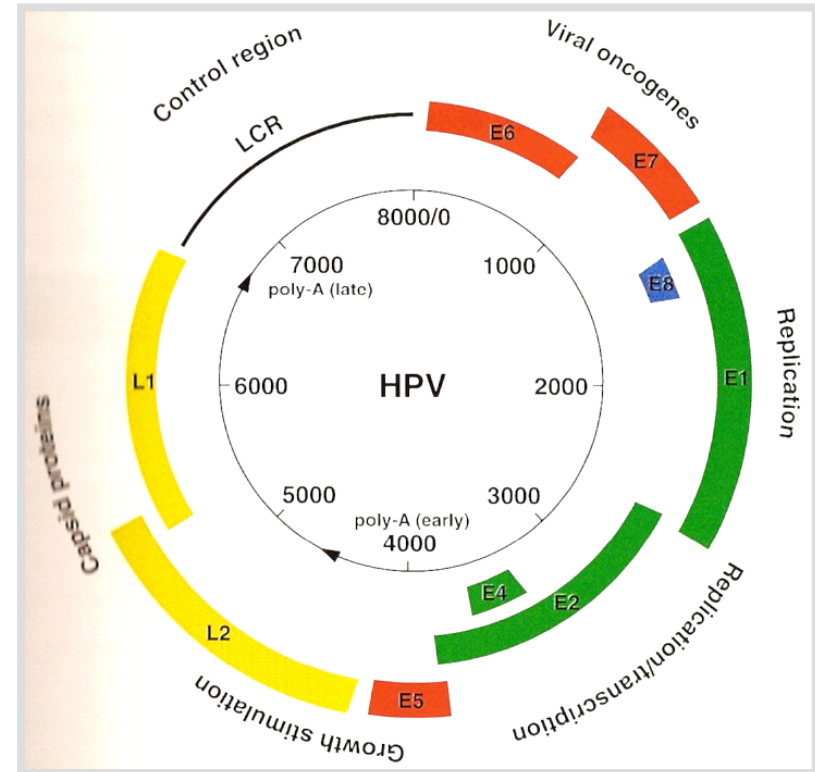
- Família Papilomaviridae
- Existem cerca de 200 genótipos diferentes
- Infecção específica de espécie
- 100 tipos infectam seres humanos
- ≈45 infectam a região anogenital (HPV-LR, HPV-HR)
- vírus de dupla cadeia de DNA



HPV

GENOMA MUITO EFICIENTE

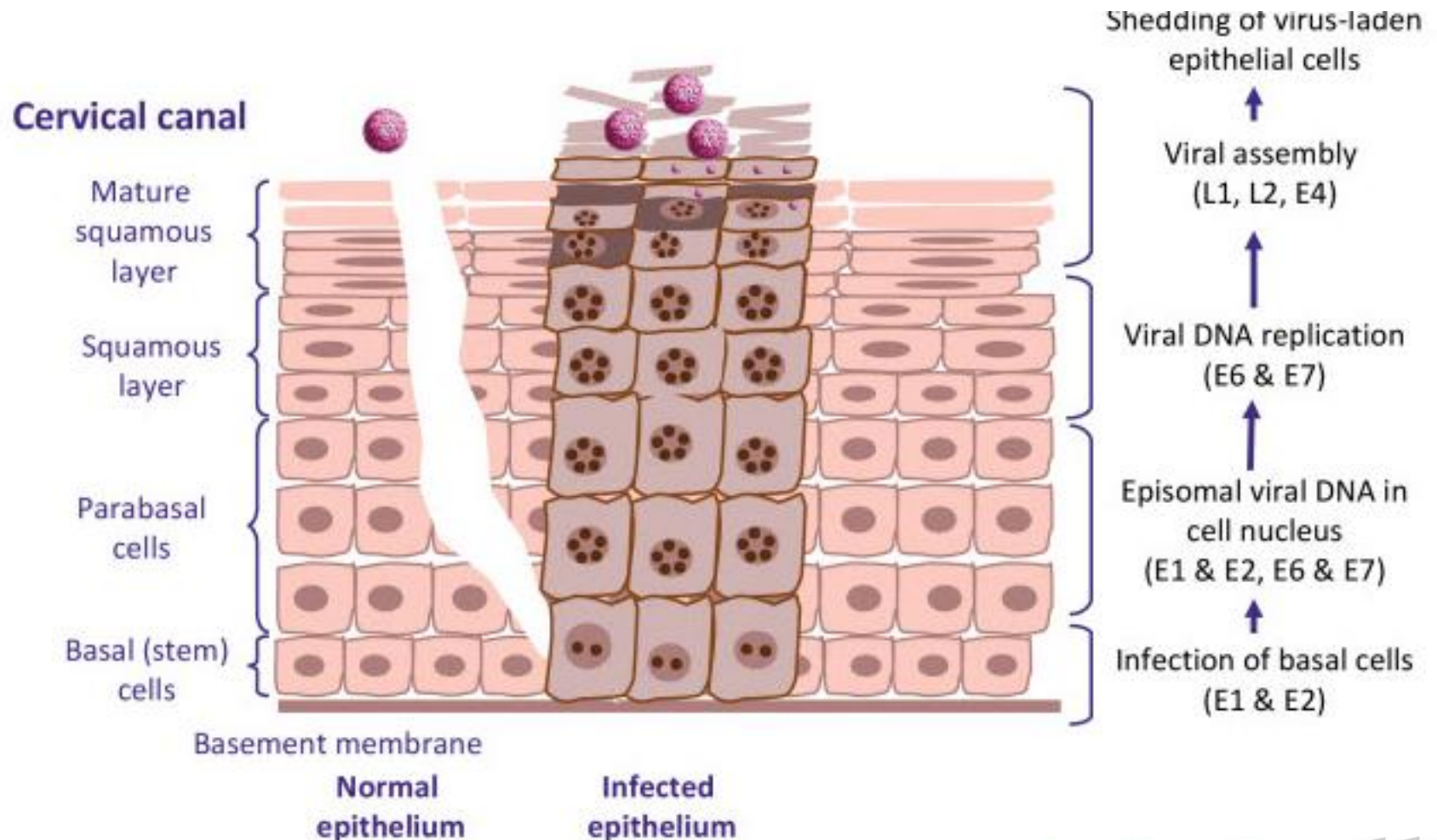
- L1 e L2 - integridade da cápside
- E6 e E7 - oncogénese
 - inibem a apoptose
 - inibem processos de reparação do DNA
 - estimulam os processos proliferativos
- L1 - identidade tipo HPV - vacinas



Adapted from Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003; **16**:1–17



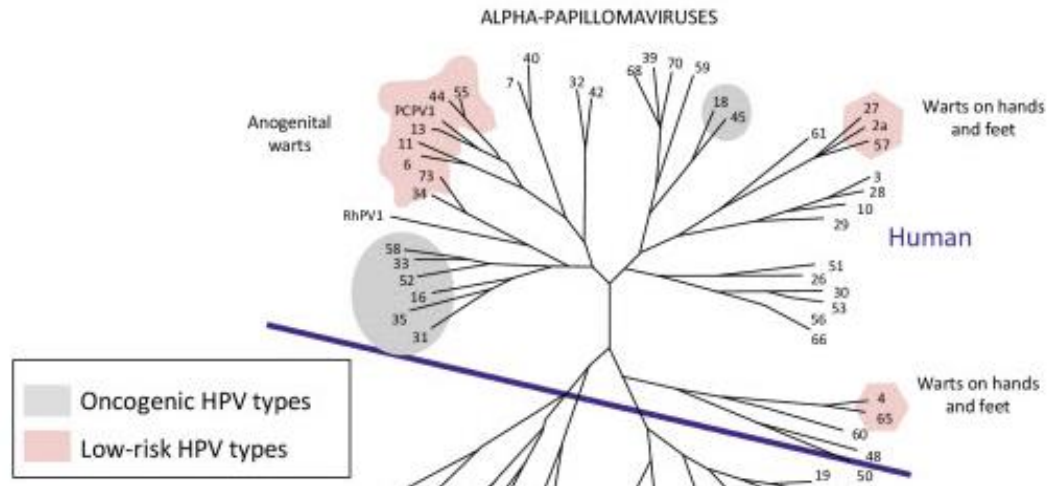
HPV - Ciclo de Vida



Note that this diagram depicts infection of the squamous epithelium



CLASSIFICAÇÃO



Potencial oncogénico

Tipo de HPV

Baixo risco

6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

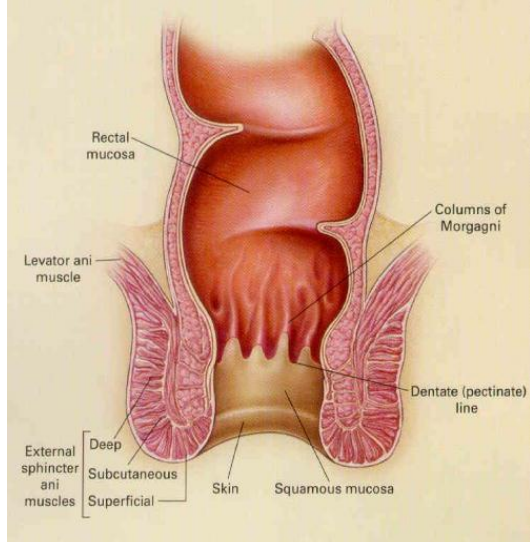
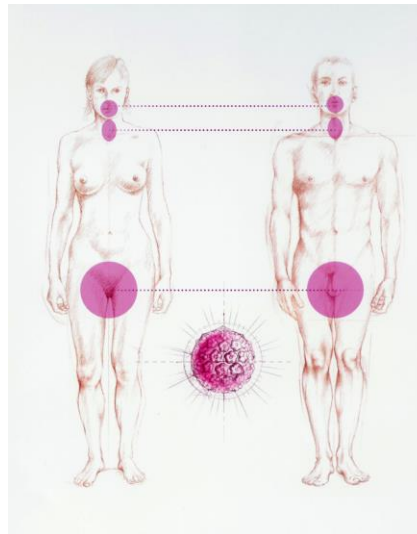
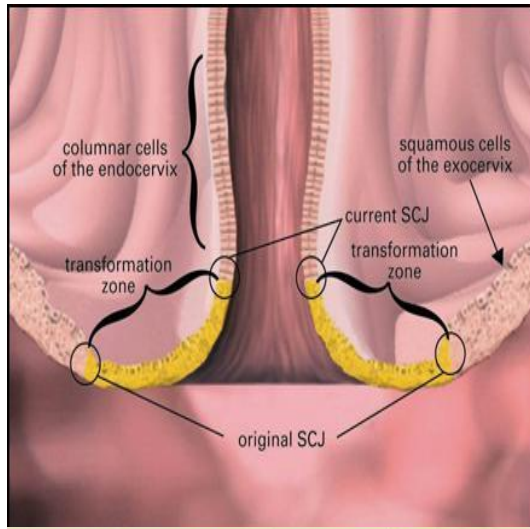
Alto risco

82

16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73,



VÍRUS EPITELIOTRÓPICOS



DOENÇA ATRIBUÍDA AO HPV

	Prevalência HPV	HPV 16 e 18
Cancro do colo do útero	100%	70 – 75 %
Cancro anal	84%	> 80 %
Cancro da vagina	70%	80-90%
Cancro do pênis	47%	>80%
Cancro da vulva	40%	>90%
Cancro da orofaringe	28%	>95%
Cancro da laringe	21%	>95%
Cancro da cavidade oral	16%	>95%

de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., et al. 'Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study'. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1048-56.



EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO

- Infecção por HPV é uma das IST mais frequentes.
- Incidência anual: 6,2 milhões
- Transmissão da infecção:
 - Contacto com mucosa genital (maioria)
 - Vertical/Perinatal
 - Outros
- Infecção maioritariamente subclínica e transitória (duração média: 8 meses)
- Risco de persistência ↑ com a idade (< 25 anos: 20%; > 55 anos: 50%)
- Num período de 2 anos:
 - 90% regridem
 - 10% progridem
 - 1% evoluem CC

FACTORES DE RISCO

Idade

Comportamento sexual

- nº parceiros sexuais
- início precoce da actividade sexual
- não utilização do preservativo

Imunossupressão

Comportamento sexual dos parceiros

Paridade, tabaco, CO



FACTORES DE RISCO

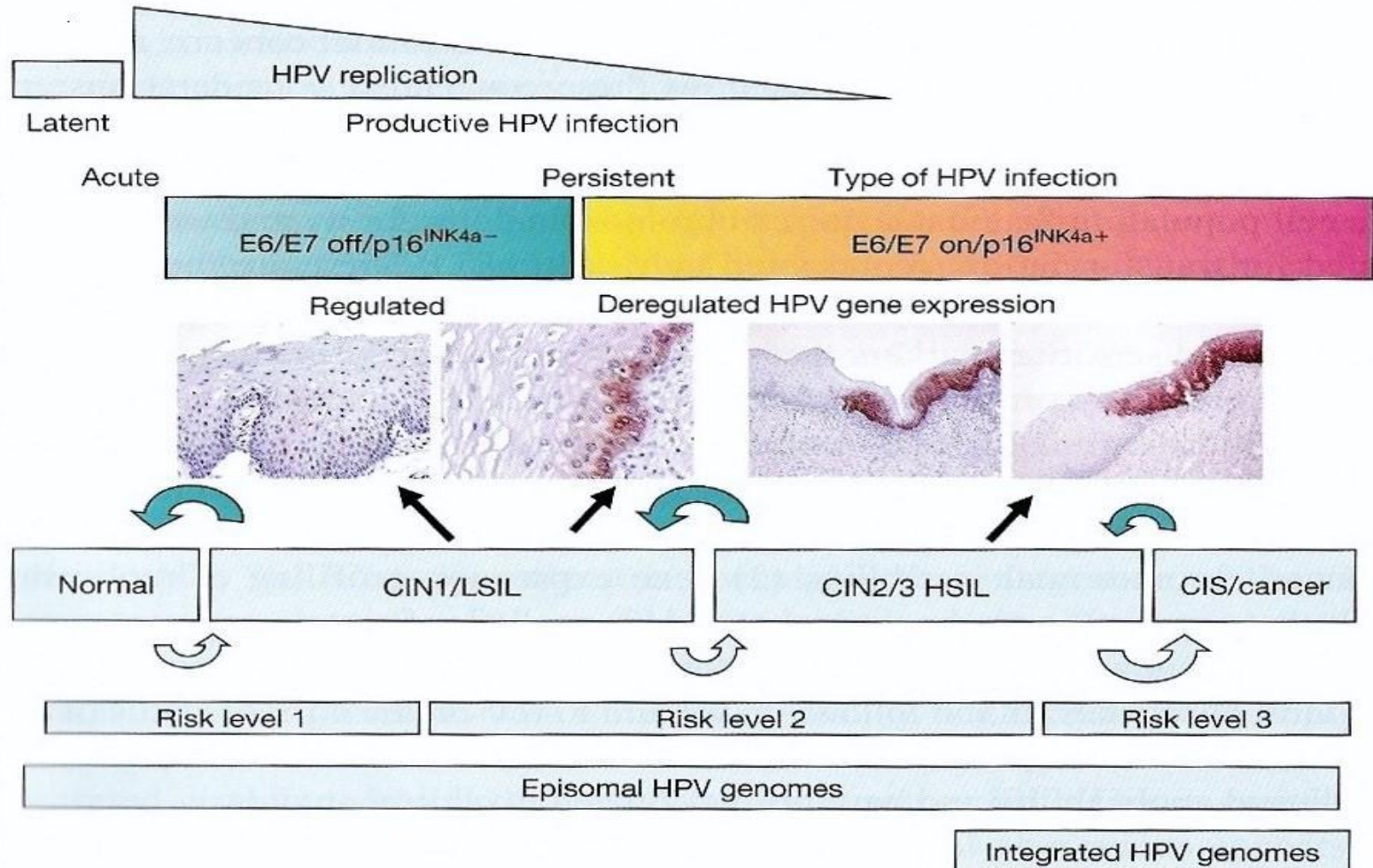
Nº. parceiros sexuais

Não circuncisão

Não utilização do preservativo



HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO



FACTORES PARA CARCINOGENÉSE

A infecção por HPV é a causa necessária mas não suficiente para o desenvolvimento do cancro do colo do útero!

- **Persistência da infecção por HPV-HR**
- Co-factores:
 - Virais
Tipo HPV, variantes, inf. mistas, carga viral, integração
 - Hospedeiro
Factores genéticos (HLA, p53), hormonas endógenas, imunossupressão
 - Externos
CO, tabaco, multiparidade, DTS, dieta e nutrição



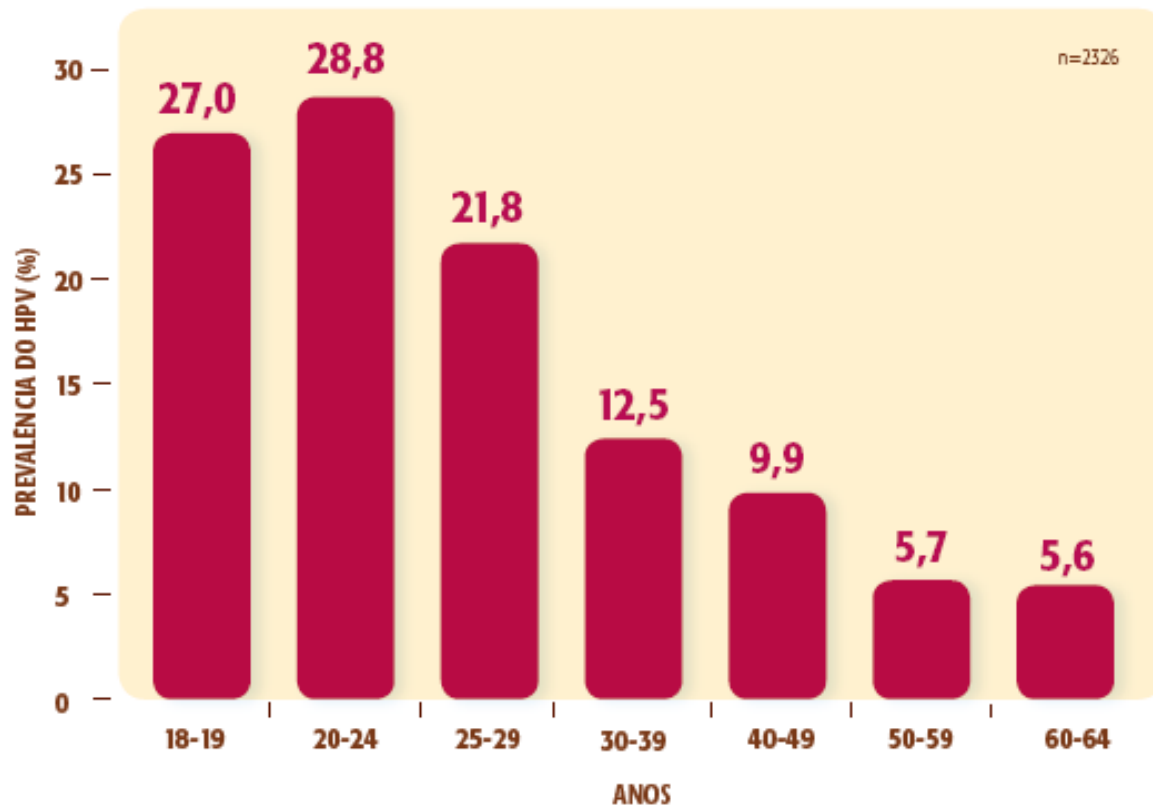
TESTES HPV



Teste	Genotipagem completa (HPV DNA)	Pesquisa de HPV DNA de alto risco	Pesquisa de HPV mRNA	Detecção da p16/ki67
Detecta o quê?	Presença de HPV	Proliferação activa do HPV	Expressão de oncogenes	Disrupção do ciclo celular
Aplicação	Epidemiologia	Risco de desenvolvimento e progressão de CIN2+		Decisão de tratar

PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO A HPV EM PORTUGAL

- Estudo CLEOPATRE PORTUGAL



PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR HPV POR GRUPO ETÁRIO NAS MULHERES EM PORTUGAL

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO A HPV NO HFF

TIPOS DE HPV NUM GRUPO DE MULHERES DA ÁREA DE INFLUÊNCIA DO HOSPITAL FERNANDO FONSECA, EPE AMADORA - PORTUGAL

Sofia Loureiro dos Santos¹, Ângela Pista², Amélia Pedro³, Carlota Álvares⁴, Cátia Ribeiro¹, Catarina Costa⁵, Nicole Inácio¹, Silva Pereira², Nuno Verdasca²

¹Serviço de Anatomia Patológica, ²Departamento de Ginecologia e ³Departamento de Produção - Hospital Fernando Fonseca, EPE, Amadora; ⁴Departamento Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa, ⁵UCF - Saúde da Mulher, Materna e Neonatal, Amadora-Sintra, Portugal

Detectou-se infecção por HPV em 25,8% dos casos, 75,0% em mulheres entre 20-45 anos (Fig 3/6).

Identificou-se HPV de alto risco em 57,8% das mulheres infectadas (Fig 6).

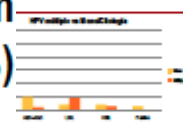
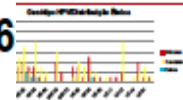
Os tipos de HPV de alto risco mais frequentes foram HPV16 (11,4%), HPV52 (8,5%), HPV31 e 58 (7,2% cada) (Fig 7).

Observaram-se infecções múltiplas (2-6 genótipos) em 34,2%. Os HPV58 (9,5%), 16 (7,4%), 31 (7,4%), e 52 (7,4%) foram os mais frequentes (Fig 5/8).

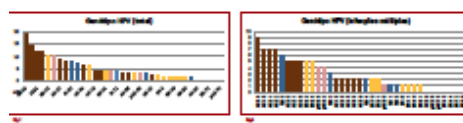
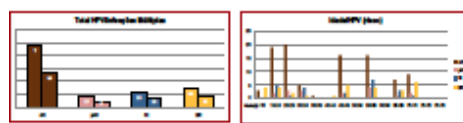
IPV é muito frequente. No entanto, a distribuição tipo-específica varia em diferentes

análise por diversidade utilizado da

Materiais e Métodos: Entre Março e Julho de 2009, avaliaram-se 419 colposcitológicas (meio líquido - ThinPrep) em mulheres de 16 a 79 anos, observadas no Hospital Fernando Fonseca, EPE e UCF. Realizou-se genotipagem de HPV (CLINICAL ARRAY HPV 2). Efectuou-se análise estatística (SPSS - X³).



- Resultados:**
- Das 419 mulheres (idade média: 41 anos), 74,0% eram caucasianas e 21,0% africanas (Fig 1).
 - O diagnóstico citológico foi NILM em 90,2%, ASC-US em 4,3%, LSIL em 3,1%, HSIL em 1,7 e positivo em 0,7% (carcinoma invasivo) (Fig 3).
 - Detectou-se infecção por HPV em 25,8% dos casos, 75,0% em mulheres entre 20-45 anos (Fig 3/6).
 - Identificou-se HPV de alto risco em 57,8% das mulheres infectadas (Fig 6).
 - Os tipos de HPV de alto risco mais frequentes foram HPV16 (11,4%), HPV52 (8,5%), HPV31 e 58 (7,2% cada) (Fig 7).
 - Observaram-se infecções múltiplas (2-6 genótipos) em 34,2%. Os HPV58 (9,5%), 16 (7,4%), 31 (7,4%), e 52 (7,4%) foram os mais frequentes (Fig 5/8).
 - Detectou-se DNA de HPV em 19,6% de mulheres com NILM (31,0% com infecções múltiplas), em 66,7% dos ASC-US, 100% dos LSIL e dos HSIL e 66,7% nos carcinomas invasivos (Fig 3/4/5).
 - Os HPV16, 31, 52, 58 e 42 foram mais frequentes entre as caucasianas; entre as africanas foram os HPV16, 83, 52, 53 e 54 (Fig 2).
 - Os HPV16 e 18 foram encontrados em 4,5% e 1,0% das mulheres (Fig 3/5/7).
 - As infecções múltiplas por HPV relacionaram-se com o grau da lesão (p = 0,042).



Conclusão: Estes resultados estão de acordo com os observados na literatura. Poderão ser úteis para uma melhor compreensão do espectro da infecção pelo HPV, contribuindo para o estabelecimento de uma base para futuras estratégias de imunização.

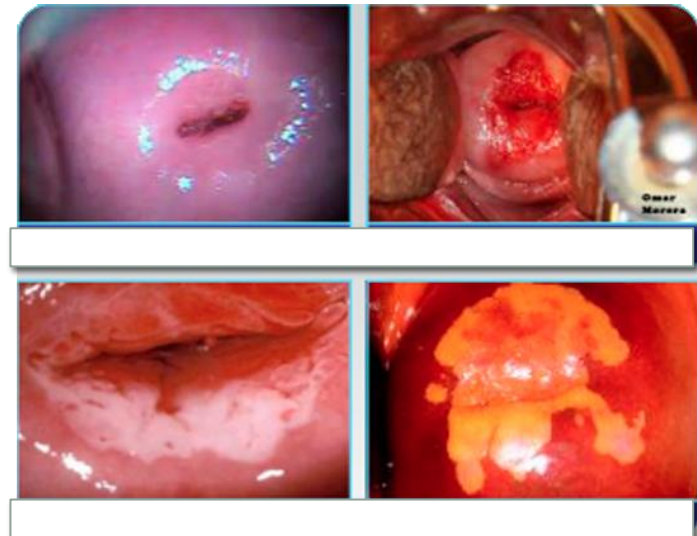
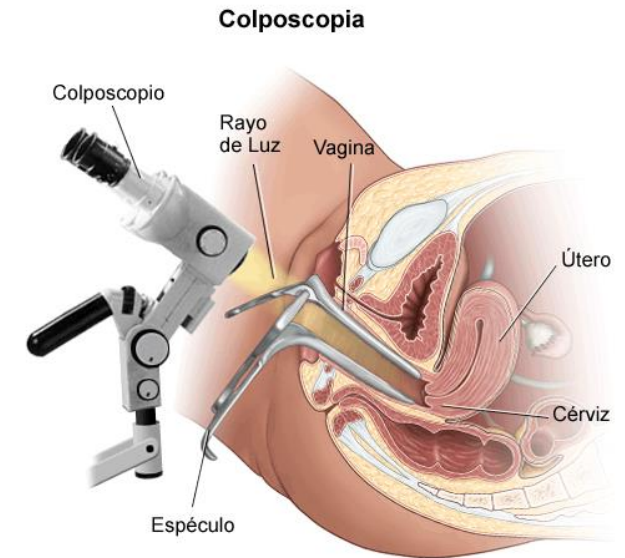
CASOS CLÍNICOS

COLPOSCOPIA

Colposcopia:

- técnica complementar para o estudo do trato genital inferior
- Colposcópico: ilumina e amplia a visualização do colo, vagina e vulva
- a imagem colposcópica caracteriza-se pela sua morfologia, coloração, localização e extensão.
- permite:
 - distinguir áreas normais e anormais
 - obter biópsias direcionadas dos tecidos suspeitos

A indicação principal é a prevenção secundária (diagnóstico precoce) do cancro do trato genital inferior



CASO CLÍNICO 1

RM, Mulher, 27anos

- Mc 14anos
- IO-1011 (1 CST p/ EFNT, 1 AE)
- MC- Preservativo
- IVS-16anos; PS-5
- AP:
 - HIV1+ vigiada e sob HAART
 - Internamento prévio por DIP
 - Cirurgias nega; Hábitos tabágicos nega

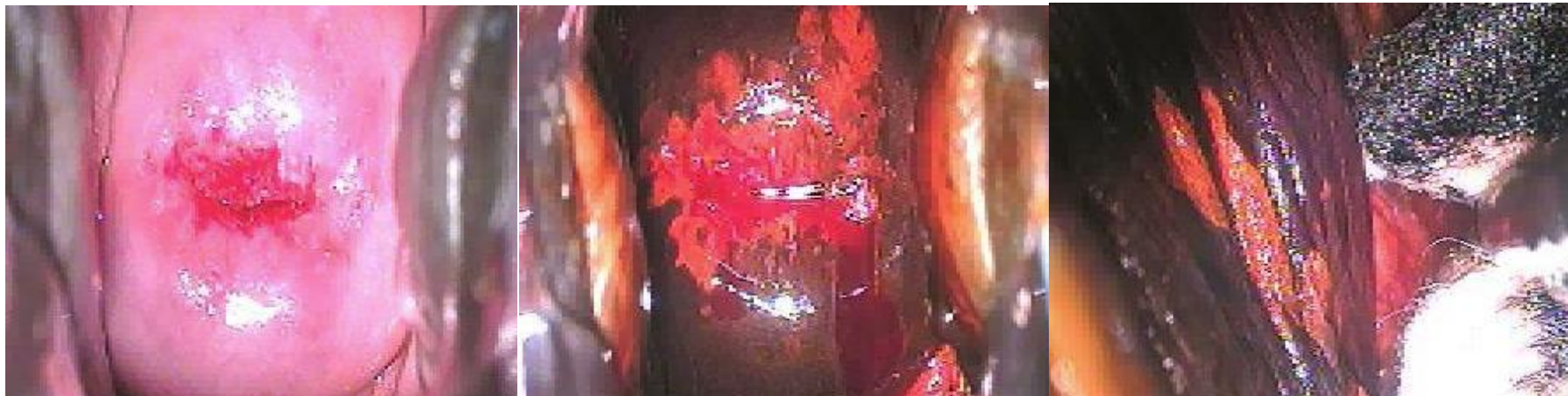
Referenciada à UCL
por condilomas
genitais

VULVOSCOPIA



CASO CLÍNICO 1

COLPOSCOPIA



ZT1, lesão <> LSIL exocolo e vagina

Citologia <> LSIL; Biópsia exocolo e vagina <> LSIL; Teste HPV +16 e outros

Encaminhada para Proctologia - Condiloma Peri-anal

- Anuscopia - condilomas do canal anal; Citologia <> LSIL
- Excisão de condilomas do canal anal



CASO CLÍNICO 2

AM, Mulher, 26anos
GRÁVIDA 29s

- Mc 14anos
- IO-1031 (1 PTE, 3 AE)
- MC- ACO
- IVS-17anos; PS-2
- AP: Irrelevantes

Referenciada à UCL
por HSIL em citologia e
condilomas vulvares

COLPOSCOPIA 06/10/16

(Grávida 29s)



ZT1, lesão <> HSIL



CASO CLÍNICO 2

COLPOSCOPIA 23/02/17 (Pós Parto)



ZT2, Lesão <> LSIL
Biópsias exocolo 3 e 12h <> LSIL

Em follow-up



CASO CLÍNICO 3

MC, Mulher, 29anos

- Mc 15anos
- IO-0010 (1 AE)
- MC- Preservativo
- IVS-17anos; PS>10
- AP:
 - Nefrite lúpica com microangiopatia e DRC estadio 3
 - Insuficiência mitral grave com valvuloplastia
 - Status pós múltiplos AVC's isquêmicos e TVP MI
 - Tiroidite Auto-imune
 - Défice cognitivo
 - Hábitos tabágicos - 20cig/d

Seguimento errático na UCL por LSIL, HPV + outros

Reencaminhada por citologia HSIL 10/2016

Vulvosopia/ Perineoscopia 24/11/16



Condilomas na vulva,
vagina e períneo



Encaminhada para
proctologia



CASO CLÍNICO 3

COLPOSCOPIA

ZT2

Lesão

<>HSIL

- Biópsia exocolo
<> HSIL
- HPV + 16 e outros

Proposta para
Excisão de ZT e
tratamento LASER
de condilomas



CASO CLÍNICO 4

IL, Mulher, 64anos

- Mc 14anos; Mp-52 anos
- IO-1001 (1 PTE)
- MC- Fez ACO
- IVS-21anos; PS-2
- AP:
- Pneumonias de repetição
- Glaucoma
- Cirurgia - Hemorroidectomia

Referenciada à UCL
por HSIL em peça de
pedículo hemorroidário
anterior

COLPOSCOPIA



ZT3, exocolo com inflamação/atrofia
Citologia - ASC-US; HPV +16 e outros
Em reavaliação

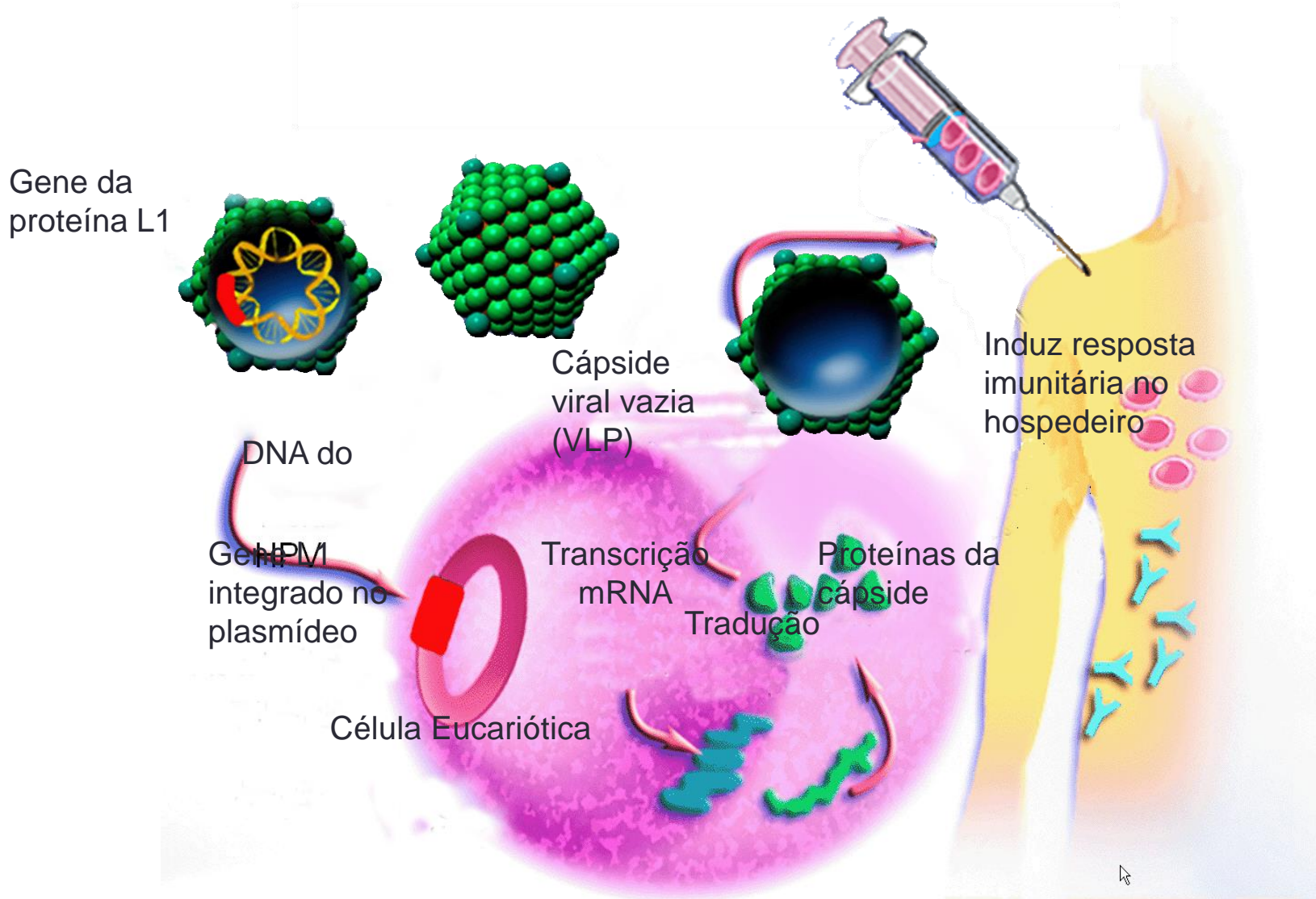


PREVENÇÃO DO CANCRO DO COLO DO ÚTERO

- Prevenção Primária
 - Vacinas (Cervarix®, Gardasil®, Gardasil 9®)
 - Uso do preservativo
 - Redução da exposição ao HPV
- Prevenção Secundária
 - Rastreio organizado (Citologia 3/3anos, Teste HPV 5/5anos)
 - Em Portugal:
 - rastreio organizado por regiões
 - ausente na grande região de Lisboa



VACINAS HPV



VACINAS HPV

	Bivalente (Cervarix)	Quadrivalente (Gardasil)	Nonavalente (Gardasil 9)
Laboratório	GlaxoSmithKline	MSD	MSD
Tipos de VLP	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18 31, 33, 45, 52, 58
Células Produtoras	<i>Baculovirus com células H1-5 do Trichoplusia ni</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adjuvante	AS04: 500 µg hidróxido de alumínio e 50 µg de lípido A 3-O-desacyl-4'-Monofosforilo	AAHS: 225 µg de amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio	AAHS: 500 µg de amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio

Quadro II - Esquemas de transição e de recurso para a vacina HPV (Outubro de 2014)

Idade de início da vacinação	Estado vacinal	N.º de doses recomendadas	Esquema recomendado	Intervalo mínimo entre as doses	
				1ª e 2ª	2ª e 3ª
10-13 anos ^(a,b,c) (idade recomendada)	0 ou 1 dose	Fazer ou completar o esquema de 2 doses ^(c)	0, 6 meses	6 meses	—
	2 doses com intervalo ≥6 meses	0 doses			
	2 doses com intervalo <6 meses	1 dose	0, 2, 6 meses	1 mês	3 meses
≥14 e <18 anos ^(d)	Qualquer	Fazer ou completar o esquema de 3 doses	0, 2, 6 meses ou 0, 1, 4 meses		

(a) Se a vacinação tiver sido iniciada antes dos 9 anos de idade, deve ser completado o esquema de 3 doses.

(b) Se a vacinação tiver sido iniciada aos 9 anos de idade, deve ser completado o esquema de 2 doses.

(c) Se a vacinação não foi completada até aos 13 anos de idade, deve ser completado o esquema de 2 doses até aos 25 anos de idade inclusive.

(d) Se a vacinação não foi completada até aos 18 anos de idade, deve ser completado o esquema de 3 doses até aos 25 anos de idade inclusive.

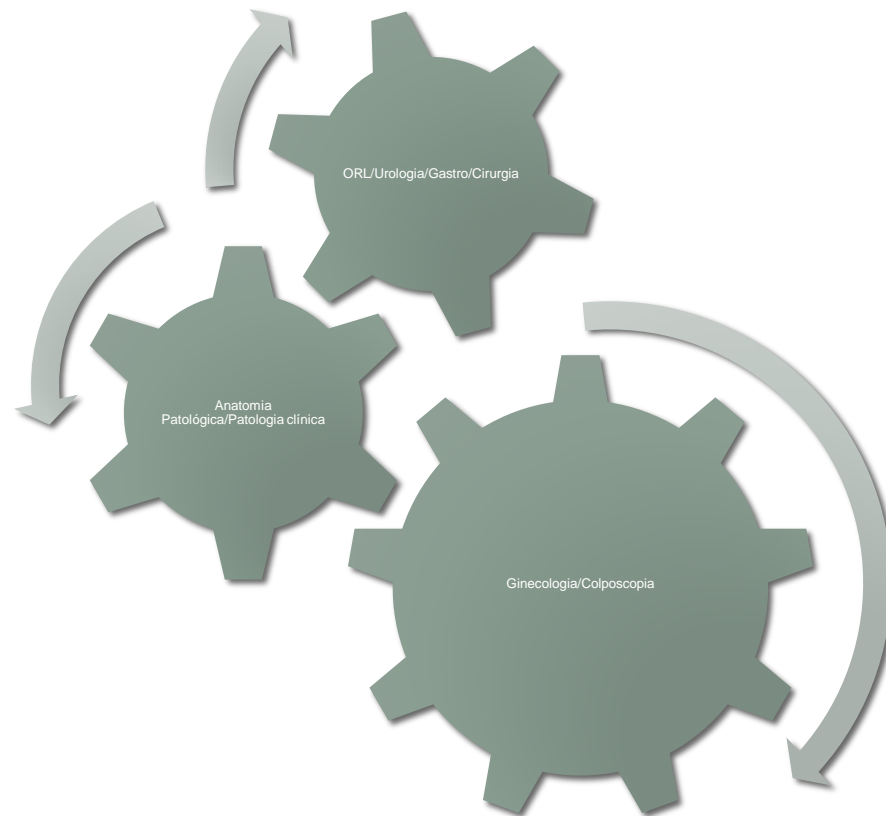


VACINAS FORA PNV

Fora do PNV:

- Vacinação das mulheres até 45anos!
- Vacinação dos rapazes!

HPV - o flagelo multidisciplinar



OBRIGADA

