

Eixo Temático ET-09-016 - Biologia Aplicada

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM CÂNCER CERVICAL

Yhasminie Karine da Silva¹, Nabuêr Francieli da Silva¹,
Renatha Cláudia Barros Sobreira de Aguiar¹, Elivânia Maria da Silva¹,
Ivone Antônia de Souza², Carina Scanoni Maia³

¹Mestrandas do Programa de Pós Graduação em Morfotecnologia. Universidade Federal de Pernambuco; ²Professora Dra. do Departamento de Antibióticos. Universidade Federal de Pernambuco; ³Professora Dra. do departamento de Histologia e Embriologia. Universidade Federal de Pernambuco.

RESUMO

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é uma das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) mais frequentes no mundo. A associação do HPV com o câncer de colo uterino parece estar bem estabelecida e muitos outros trabalhos vêm estudando a presença do HPV em tumores de outras partes do corpo, como mama, cabeça e pescoço. Diante da relevância do mecanismo molecular viral associado ao câncer, é evidente a necessidade de difundir o conhecimento sobre o HPV, através de um levantamento bibliográfico sobre o assunto. O presente estudo teve a finalidade de descrever, através de uma revisão de literatura, a prevalência do HPV em câncer cervical. Foram encontrados 62 trabalhos em bancos de dados *online* sobre as características gerais do vírus e seu envolvimento com o desenvolvimento do câncer cervical, porém apenas 10 foram selecionados. Além disso, a literatura vem descrevendo as manifestações clínicas, bem como os tipos de HPV, dentre eles, os oncogênicos, e com base no levantamento, pode-se observar que a patologia maligna mais estudada em relação à infecção pelo HPV é o câncer cervical, cujas análises sobre esta relação foram iniciadas há 40 anos. Adicionalmente, está bem descrito, porém, que o desenvolvimento de câncer não está restrito apenas à presença viral no indivíduo, sendo necessário uma série de cofatores que aumentam a probabilidade do surgimento de neoplasias. Estudos demonstram ainda que, para o controle da disseminação viral e consequentemente do câncer cervical, a vacina contra o HPV se torna um grande avanço, mas é sensato não admitir que essa seja a solução final, uma vez que a vacina só previne para quatro tipos de HPV. Portanto, a infecção pelo vírus continua sendo um sério problema de saúde, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, devido a várias falhas nos programas de prevenção, em que apenas uma pequena parte da população é adequadamente privilegiada.

Palavras-chave: Papilomavírus; Câncer cervical; Vacina.

INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é também considerado uma doença sexualmente transmissível pela Organização Mundial de Saúde (OMS). As infecções causadas por HPV destacam-se pelo seu elevado número de casos e manifestações clínicas, além de serem identificados como fatores associados à oncogênese.

O câncer, doença multifatorial, inicia-se com o consequência de alterações múltiplas no DNA (Ácido Desoxirribonucléico) de uma única célula que mudam a sua

constituição genômica. O estudo da composição genética individual ou populacional tem grande importância para a compreensão dos mecanismos moleculares associados à oncogênese. Neste contexto, vários estudos tem se focado ao entendimento da etiopatogenia de vários cânceres ligados à presença do HPV, como o cervical.

Diante da relevância do mecanismo molecular viral associado ao câncer, é evidente a necessidade de difundir o conhecimento sobre o HPV. Um levantamento de vários trabalhos que possuem este objetivo engloba tanto os estudos iniciais, que indicam o vírus como envolvido no desenvolvimento de cânceres, como diversas atualizações nas pesquisas nesta área, objetivando uma discussão sobre a história, epidemiologia e o papel do HPV no processo da oncogênese.

É sugerido, portanto, que o HPV está diretamente relacionado ao desenvolvimento de câncer cervical e, possivelmente, ao retinoblastoma, pois há diversas pesquisas e estudos que sugerem esta relação.

Papilomavírus Humano (HPV)

Os PVs constituem um grupo de vírus que infecta várias espécies de vertebrados. De modo geral, tais vírus são considerados estritamente espécie-específicos, não infectando nenhum outro hospedeiro que não seja o seu natural (PESSOA, 2014). Em humanos, o Papilomavírus humano (HPV) tem sido considerado um fator de risco essencial, embora não suficiente, para o desenvolvimento de cânceres, como o de colo uterino (MUÑOZ et al., 2006).

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) é uma das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) mais frequentes no mundo (TEIXEIRA, 2016).

Vias de Transmissão

Em pesquisas de alguns autores, descritos em seu trabalho, Pessoa et al. (2014) relata que a principal forma de transmissão do HPV é pelo ato sexual, acreditando-se que seja responsável por 98% das formas de propagação deste vírus. Porém, esta não é a única forma de transmissão viral, destacando-se, por exemplo, a transmissão vertical da mãe para o filho, podendo ocorrer durante a vida intra-uterina, por via transplacentária, ou no momento da passagem do feto no canal de parto, pelo contato direto com o trato genital infectado através de uma transmissão vertical (da mãe para o feto). Neste contexto, dentre alguns relatos os quais são citados pelo respectivo autor, o HPV já foi detectado em sangue periférico de mulheres grávidas, em sangue do cordão umbilical de recém-nascidos e fluido amniótico (PESSOA et al., 2014).

Manifestações clínicas do HPV

O HPV é capaz de ocasionar lesões na pele e na mucosa. A maioria das infecções evolui de forma autolimitada, sendo o vírus eliminado em aproximadamente dois anos, sem deixar sequelas e, muitas vezes, sem manifestar qualquer sintoma (PENNA et al., 2009). Porém, podem se tornar clinicamente visíveis, originando lesões verrucosas no epitélio (Figura 1). Infecções persistentes por HPV podem levar a transformações intraepiteliais progressivas que podem evoluir para lesões intraepiteliais precursoras do câncer do colo do útero, as quais, se não diagnosticadas e tratadas oportunamente, evoluem para o câncer do colo do útero. (INCA, 2015; ZUR HAUSEN et al., 2002).



Figura 1. Lesões causadas pela infecção pelo Papilomavírus humano. A) condiloma acuminado; B) verrugas no pênis; C) verrugas na pele; D) lesões verrucosas na região oral. Fonte: Internet.

As lesões podem regredir em resposta ao sistema imune do hospedeiro ou persistir e desenvolver-se em cânceres. Esta progressão está associada a diversos cofatores ambientais e genéticos (INCA, 2015; ZUR HAUSEN et al., 2002).

Tipos de HPV

Existem hoje 13 tipos de HPV reconhecidos como oncogênicos pela Iarc (Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer), desses, os mais comuns são o HPV16 e o HPV18. (INCA, 2015). Esta classificação está de acordo com sua associação a patologias. Dentre estas, a patologia maligna mais estudada em relação à infecção pelo HPV é o câncer cervical, apesar do vírus já ter sido relacionado a diversos outros tipos de câncer, como o de mama, de pênis, de cabeça e pescoço, retinoblastoma, entre outros (PESSOA, 2014).

De acordo com as frequências de diagnóstico viral associadas a casos de carcinoma, esses vírus foram classificados em baixo risco (HPV-6, HPV-11, HPV-70), que estão relacionados com as verrugas genitais e os genótipos de alto risco oncogênico (HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33 HPV-52, HPV-53), associados com lesões intraepiteliais e câncer (TEIXEIRA, 2016; ZUR HAUSEN et al., 2002).

HPV e cofatores no processo carcinogênico

O desenvolvimento de câncer, porém, não está restrito apenas à presença viral no indivíduo, sendo necessário uma série de cofatores (como o tabagismo, a multiparidade, o início precoce da atividade sexual, o uso prolongado de contraceptivos orais, outras doenças sexualmente transmissíveis, consumo de álcool, entre outros) que aumentam a probabilidade do surgimento de neoplasias (INCA 2015; MUNOZ 2006).

Patologias associadas ao HPV

O HPV tem sido relacionado a lesões benignas e malignas na mucosa e epitélio.

Para detecção viral a partir destas patologias, alguns métodos biológicos são utilizados, tais como as hibridizações moleculares de ácidos nucleicos, tipo Southern Blot, Captura de Híbridos, Hibridização “in situ” e Reação em Cadeia de Polimerase (QUEIROZ, 2007), afim de detectar o vírus mesmo na forma subclínica.

É também sugerido a profilaxia do vírus através da vacinação a qual é considerada quadrivalente por proteger o indivíduo contra os tipos 6, 11, 16 e 18, com eficácia de 98%. Os dois primeiros causam verrugas genitais e os dois últimos são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero (INCA 2015). No Brasil em 2014, o Sistema Único de Saúde (SUS) lançou uma campanha nacional para imunizar meninas de 11 a 13 anos contra o HPV, porém esse afirma que esta iniciativa não substitui a necessidade de exames ginecológicos preventivos e o uso de camisinha durante a relação sexual (BRAGUETO, 2008; INCA, 2015).

Câncer Cervical

O câncer do colo do útero é considerado um importante problema de saúde pública. Os carcinomas do trato anogenital – particularmente câncer do colo do útero – são responsáveis por quase 8 % de todos os cânceres nas mulheres, e assim representam a segunda maior malignidade ginecológica frequente no mundo (INCA 2015).

O câncer cervical continua a ser a quarta principal causa de câncer em mulheres em todo o mundo e virtualmente todos os casos podem ser atribuídos à infecção através de um dos quinze HPV de alto risco (hrHPV) (INCA 2015).

A estimativa para o Brasil, biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de cerca de 420 mil casos novos de cancer (excluindo-se o câncer de pele não melanoma). O câncer do colo do útero figurará entre os principais. (INCA 2015).

Para o ano de 2016, no Brasil, são esperados 16.340 casos novos de câncer do colo do útero, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o primeiro mais incidente na Região Norte (23,97/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (20,72/100 mil) e Nordeste (19,49/100 mil), ocupa a segunda posição; na Região Sudeste (11,30/100 mil), a terceira; e, na Região Sul (15,17 /100 mil), a quarta posição.

A ligação entre papilomavírus humano (HPV) e o câncer cervical foi indicada pela primeira vez há quase 40 anos. Nesse contexto, estudos epidemiológicos têm destacado que HPVs são os principais fatores etiológicos para o câncer cervical (ZUR HAUSEN et al., 2002).

Cerca de 70% dos casos diagnosticados de câncer do colo do útero ocorrem em regiões menos desenvolvidas e, quase um quinto ocorre na Índia. A taxa de incidência do câncer do colo do útero vem diminuindo, ao longo das últimas três décadas, na maioria dos países em processo de transição socioeconômica. Tal fato reflete, principalmente, as implementações de programas de prevenção.

Diagnóstico e tratamento de lesões no colo de útero

Os métodos diagnósticos das lesões induzidas pelo HPV são morfológicos e incluem a citologia oncológica, exame clínico, colposcopia e histologia.

O exame citológico Papanicolaou é o principal método utilizado para a detecção do câncer do colo uterino e das lesões precursoras. Este exame não detecta o vírus HPV, mas as alterações celulares causadas por ele (INCA, 2015; WRIGHT, 2004).

O rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil, recomendado pelo Ministério da Saúde, é o exame citopatológico em mulheres de 25 a 64 anos. A rotina é a repetição do exame Papanicolau a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de um ano. A efetividade do programa de controle do câncer do colo do útero é alcançada com a garantia da organização, da integralidade e da qualidade dos serviços, bem como do tratamento e do seguimento das pacientes. Esse tumor apresenta alto potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente, ficando atrás somente do câncer de pele não melanoma (INCA, 2015).

Vacinação contra o HPV

Os primeiros estudos sobre a vacina para prevenir o câncer do colo de útero concluíram que o recurso é 100% eficiente, bloqueando a doença e as lesões que podem tornar-se tumores malignos (BRAGUETO, 2008). Dois tipos de vacinas vêm sendo construídas: as profiláticas e as terapêuticas. As primeiras são aplicadas antes da infecção, com a finalidade de produzir anticorpos neutralizantes contra o HPV. Já as segundas serão usadas subseqüentes à infecção, para evitar a replicação do vírus e controle do crescimento tumoral causado pelo HPV, integrado ao DNA do hospedeiro.

OBJETIVO GERAL

Realizar um levantamento de literatura descritiva envolvendo estudos sobre a associação da infecção causada pelo HPV e o câncer cervical.

METODOLOGIA

Este estudo pesquisou a bibliografia relacionada ao Papilomavírus humano e câncer cervical.

Para tanto, foi realizado um levantamento da literatura existente sobre o HPV e sua relação com esse tipo de tumor. Além disso, informações sobre esta neoplasia foram reunidas a fim de expor, no presente estudo, suas características principais.

Trata-se de uma pesquisa de fundamentos bibliográficos acerca de uma patogenia relacionada ao HPV, sua epidemiologia e suas vias de transmissão. Prevenção e diagnóstico também foram abordados no trabalho.

Nesse contexto, a pesquisa foi realizada nos bancos de dados NCBI, PUBMED, GOOGLE ACADÊMICO, SCIELO, INCA, com as seguintes palavras-chave: “human papillomavirus”, “papilomavírus humano”, “prevalence”, “Brazil”, “Cervical” e “vaccine”.

Foram incluídos trabalhos que objetivaram o entendimento sobre o HPV de uma forma geral, seu envolvimento com o câncer de colo de útero, bem como a forma de vacinação contra esse vírus, incluindo artigos científicos, teses, dissertações, monografias e livros, publicados nos idiomas inglês e português, entre 2002 e 2017.

Foram excluídos trabalhos que analisaram o vírus em outras neoplasias diferentes das do foco do presente estudo, como o câncer de mama, de pênis, de pulmão, entre outros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste contexto, um total de 62 trabalhos preencheu os critérios de seleção desse estudo, porém apenas 10 foram escolhidos, de acordo com a finalidade do presente

estudo. O término da análise foi realizado com a interpretação dos dados obtidos para atingir o objetivo geral.

Foi possível observar que o vírus é espécie-específico, que além da transmissão sexual, esta se dá também de forma vertical e que apesar de o câncer cervical ser a malignidade mais estudada em relação à infecção pelo HPV, o vírus já foi relacionado a outras patologias em diversas partes do corpo, como mama, cabeça e pescoço. Assim, o HPV tem sido extensivamente estudado em vários tipos de câncer, para que seja desvendado seu possível papel em cada um.

Neste contexto, de acordo com as análises realizadas no presente estudo, foi possível identificar, em 6 trabalhos, que a patologia maligna mais estudada em relação à infecção pelo HPV é o câncer cervical. Porém, a grande maioria dos casos de infecção genital pelo HPV, em ambos os sexos, é subclínica ou latente e para diagnosticá-los é necessário à realização de exames baseados na biologia molecular, afirmando-se assim a importância desta no diagnóstico da doença.

Foi possível verificar que as análises entre HPV e lesões cervicais iniciaram-se há 40 anos (ZUR HAUSEN, 2002) e que as pesquisas para confirmar e identificar a gravidade dessa interação vieram se intensificando, mostrando avanços no que diz respeito ao entendimento do papel viral em lesão e câncer de cólo do útero (ZUR HAUSEN, 2002).

A prevenção primária do câncer de colo uterino pode ser alcançada através da prevenção e do controle da infecção genital pelo HPV, uma vez que o vírus pode ser transmitido sexualmente (INCA 2015; BURCHELL, et al., 2006), ou é de extrema importância a conscientização da população, pois o uso da camisinha não é fator 100% de proteção contra a transmissão do HPV, visto que pode estar presente na região genital e na pele, onde a camisinha não protege (ALMEIDA, 2011). Estratégias de promoção à saúde no sentido de mudar o comportamento sexual, com enfoque nas doenças sexualmente transmissíveis, podem ser efetivas na prevenção desta infecção viral.

Em um relatório divulgado pelo INCA, o qual encontra-se mencionado neste trabalho, foi possível verificar a prevalência do HPV no Brasil e no mundo. E dos 10 trabalhos selecionados, todos demonstraram a presença do tipo 16 na maioria das infecções.

No presente estudo, 1 trabalho demonstrou a prevalência do câncer do colo do útero nas regiões brasileiras, sendo o primeiro mais incidente na Região Norte (23,97/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (20,72/100 mil) e Nordeste (19,49/100 mil), ocupa a segunda posição; na Região Sudeste (11,30/100 mil), a terceira; e, na Região Sul (15,17 /100 mil), a quarta posição (INCA 2015). Em seu trabalho, Pessoa (2014) relata alguns trabalhos (além de confirmar em sua pesquisa), que HPV-16 é o tipo mais prevalente em todas as regiões brasileiras, seguido do HPV-18.

CONCLUSÕES

O levantamento bibliográfico realizado possibilitou reunir informações sobre o papel do HPV no câncer cervical e a utilização da biologia, sobretudo a molecular, aplicada nos métodos de diagnóstico do vírus.

Adicionalmente, a literatura deixa claro que o desenvolvimento de tumores relacionados à presença do HPV está ligado aos tipos de alto risco oncogênico, na presença de outros cofatores (ambientais e genéticos).

Portanto, de acordo com a literatura, cada vez mais crescente, pode-se verificar que os estudos vem confirmando o HPV como agente necessário para o desenvolvimento do câncer cervical.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAGUETO, T.; SUZUKI, L. Vacinas contra o papilomavírus humano-HPV. **NewsLab.**, v. 87, 2008.

BURCHELL, N. A.; WINER, R. L.; SANJOSÉ, S.; FRANCO, E. L. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. **Vaccine**, v. 3, n. 24, p. 52-61, 2006.

PENNA, M. J. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. **Rev de Biotec. & Ciênc.**, v. 37, n. 10, 2009.

PESSOA, N. D. S. **Estudos sobre a expressão do Papilomavírus Humano (HPV):** avaliação comparativa sobre lesões cervicais, sangue periférico e retinoblastomas. 2014. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Incidência de câncer no Brasil.** 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 01 maio 2017.

MUNOZ, N. et al. HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v. 24, n. 3, p. 1-10, 2006.

QUEIROZ, A. M. A.; CANO, M. A. T.; ZAIA, J. E. O papiloma vírus humano (HPV) em mulheres atendidas pelo SUS, na Cidade de Patos de Minas-MG. **Revista Brasileira de Análise Clínica**, v. 39, n. 2, p. 151-157, 2007.

TEIXEIRA, L. O. et al., Prevalence of human Papillomavirus types in women attending at University hospital in southern Brazil. **Revista Medicina, Ribeirão Preto-USP**, v. 49, n. 2, p. 116-123, 2016.

WRIGHT, T. C.; SCHIFFMAN, M.; SOLOMON, D.; COX, J. T.; GARCIA, F.; GOLDIE, S. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. **Obstet Gynecol**, v. 103, n. 2, p. 4-9, 2004.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nat. Rev. Cancer**, v. 2, n. 5, p. 342-350, 2002.