

Dimensão da participação do Papilomavírus humano (HPV) na evolução do câncer cérvico-vaginal*

Dimension of the human Papillomavirus (HPV) participation in the cervix-uterine cancer evolution

Márcia Mayumi Ito¹; Simone Maria de Vargas²; Linda Emiko Suzuki³ & Júlio Cezar Merlin⁴

RESUMO - A infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) representa um autêntico desafio em termos de saúde pública, pois afeta milhões de indivíduos em todo o mundo. Existem mais de 100 tipos diferentes de HPV e podem ser de baixo e de alto risco para o desenvolvimento do câncer. Os HPV tipos 6 e 11, encontrados na maioria das verrugas genitais e papilomas laríngeos, parece não oferecer nenhum risco de progressão para malignidade. Entretanto, os tipos virais 16, 18, 31, 33, 45, 58, considerados de alto risco, estão associados a lesões pré-cancerígenas e tumores genitais. Para o desenvolvimento do câncer cérvico-uterino, a infecção cervical pelo HPV é considerado o primeiro passo. Duas medidas de prevenção podem ser adotadas: o uso de vacinas profiláticas contra tipos específicos de HPV, e a realização do exame colpocitológico oncológico (Papanicolaou) de forma preventiva, que de acordo com o Ministério da saúde traz efetividade no diagnóstico precoce das lesões cervicais.

O presente trabalho tem por objetivo descrever a importância da participação do HPV na gênese do câncer cérvico vaginal, os demais fatores envolvidos, bem como as formas de prevenção da infecção por esse vírus.

PALAVRAS-CHAVE - Câncer de colo uterino. Papilomavírus humano. HPV. Cérvico-uterina. Carcinogênese.

SUMMARY - The infection by Human Papillomavirus (HPV) represents an authentic challenge when talking about public health because it affects millions of individuals all over the world. There are more than 100 different types of HPV and can be classified in low or high risk for the development of the cancer. HPV type 6 and 11, found in most of the genital warts and laryngeal papillomas, seem not to offer any risk of progressing to malignance. The viruses of high risk (mainly types 16, 18, 31, 33, 45, 58) have greater probability of persisting and being associated to pre-cancerous lesions and genital tumors. The infection by HPV in the human cervix is the first step for the cervix-uterine cancer. Two measures of prevention can be adopted: use of the prophylactic HPV vaccine and the accomplishment of the Papanicolaou examination of preventive form, that in accordance with the Health department, brings effectiveness in the precocious diagnosis of the injuries.

The present work aims describe the involved factors with the HPV and its dimension in the participation of genese of the vaginal cervix cancer as well as the prevention forms.

KEYWORDS - Cervical cancer. Human papillomavirus. HPV. Uterine cervix. Carcinogenesis.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é o segundo câncer mais comum entre mulheres no mundo sendo responsável, anualmente, por cerca de 471 mil casos novos e pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano. A incidência por câncer de colo de útero torna-se evidente na faixa etária de 20 a 29 anos e o risco aumenta geralmente na faixa etária de 45 a 49 anos. Quase 80% dos casos novos ocorrem em países em desenvolvimento onde, em algumas regiões, é o câncer mais comum entre as mulheres^{8,14}.

Em países desenvolvidos, a sobrevida média estimada para o câncer de colo do útero, em cinco anos varia de 59 a 69%. Nos países em desenvolvimento os casos são encontrados em estágios relativamente avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é de cerca de 49% após cinco anos. A média mundial estimada é de 49%⁸.

Estudos epidemiológicos sugerem que o risco dessa neoplasia está relacionado também a outros fatores: idade da iniciação sexual, múltiplos parceiros, fatores sócio-econômicos, número de gravidez, tabagismo, uso de contraceptivo hormonal oral e história de doenças sexualmente transmissíveis^{1,6,8}.

Dentre as viroses que acometem a região genital, a infecção por Papilomavírus humano (HPV) é considerada a mais frequente. O Brasil ocupa posição de destaque no ranking de contaminação pelo vírus com 34 milhões de brasileiros e brasileiras infectados⁹.

Estudos comprovam a relação causal entre a infecção persistente por tipos oncogênicos do Papilomavírus humano e o desenvolvimento do câncer do colo útero e de suas lesões precursoras⁴. Segundo BOSCH *et al.*, 2002; SASLOW *et al.*, 2007 o câncer cervical não se desenvolve na ausência do DNA viral.

O Papilomavírus humano

Existem mais de 100 genótipos do vírus. Está comprovado que alguns tipos são mais agressivos que outros no sentido de promover o câncer. Cada tipo pode também causar diferentes manifestações clínicas. Os tipos 6 e 11 são causadores de condiloma acuminado ou verruga genital, popularmente conhecido como crista de galo, doença considerada benigna. Os HPV de tipos 16 e 18, considerados de alto risco, estão intimamente relacionados com lesões intraepiteliais, com possibilidade de evolução para o câncer em 70% dos casos. O tipo 16 do HPV, é detectado em cerca de 60% das Lesões Intraepiteliais Escamosas de Alto Grau (HSIL) e na maioria dos cânceres cervicais invasivos, porém em apenas 20% das lesões de baixo grau. O Tipo 18 de HPV é detectado em apenas 5% das HSILs e em cerca de 20% dos carcinomas escamosos invasivos. O tipo 18 do HPV possui uma afinidade especial pelo epitélio da endocérvice e está presente em carcinomas de pequenas células^{5,6,14}.

Além desses dois, outros HPVs mais comuns em lesões anogenitais são: 6, 11, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 59. Os tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58 e 61 são

Recebido em 16/07/2008

Aprovado em 30/10/2009

¹Farmacêutica Bioquímica – Ponta Porã – MS

²Farmacêutica Bioquímica – Maringá – Pr

³Professora Associada de Citologia Clínica da Universidade Estadual de Maringá – Farmacêutica Bioquímica, Doutora em Saúde Pública - Maringá – Pr

⁴Professor Assistente III, Faculdade de Farmácia e Faculdade de Medicina – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Professor Adjunto, Faculdade de Farmácia – Universidade Positivo.

encontrados em cerca de 50% das lesões de baixo grau (LSIL), porém em apenas 20% das de alto grau 6, 7.

Transmissão do HPV

A infecção por HPV é considerada a Doença Sexualmente Transmissível (DST) de origem viral mais incidente na população mundial, o que representa um grave problema de saúde pública¹⁶.

A infecção pode ocorrer em até alguns anos após o início do intercuro sexual. Conforme a análise de SASLOW *et al.*, 2007, 50% das mulheres universitárias estudadas adquiriram infecção por HPV nos 4 anos após o primeiro intercuro, metade dos homens e 80% de mulheres sexualmente ativas adquirem HPV em alguma fase da vida.

O vírus entra na célula pela pele e mucosas, estimulando o crescimento das células da camada espinhosa. O crescimento se faz por expansão clonal, levando o epitélio a formações verrucosas. A replicação viral ocorre no núcleo da célula hospedeira⁷.

Tanto as verrugas genitais humanas como as neoplasias (os carcinomas epidermóides da cérvix, vagina e pênis) apresentam o DNA e RNA do HPV, comprovando a associação do HPV com essas lesões^{3, 7, 13}.

Período de Incubação

O período de incubação pode ser de semanas até anos. No entanto, geralmente se manifesta entre duas semanas a oito meses. O vírus pode permanecer no estado latente e os fatores que desencadeiam o aparecimento das lesões, não são conhecidos, permanecendo a sua manifestação ainda de forma indefinida^{7, 12}.

HPV e Carcinogênese

Estudos de coorte, realizados por Koutsky *et al.* (1992), sugerem que as mulheres infectadas pelo Tipo 16 ou 18 do HPV e que apresentavam esfregaços cervicais normais, possuem risco 30 vezes maior de desenvolver lesões de alto grau no período de 18 meses quando comparadas àquelas sem infecção. Aquelas que apresentavam lesões de baixo grau e HPV 16, evoluíram para lesões de alto grau⁶.

Os estudos sugerem que as infecções pelos tipos oncogênicos do HPV 16 e 18 desempenham um papel importante na gênese das lesões pré-cancerosas, sendo o vírus necessário, porém, não suficiente para desencadear a carcinogênese. Essa correlação entre tipos de HPV de alto risco, câncer cervical e suas lesões precursoras ficou comprovada após os estudos com metodologia molecular, onde se identificou o DNA de HPV de alto risco em 84 a 99,7% dos cânceres cervicais. Essa variação depende da metodologia empregada bem como da população estudada¹⁵.

Em 90% dos casos, a infecção por HPV é um fenômeno transitório, não sendo mais detectado o DNA do vírus após 36 meses. Entretanto, algumas mulheres, provavelmente por falha dos mecanismos imunológicos, apresentam persistência da infecção podendo evoluir para uma transformação maligna. As mulheres que apresentam a infecção persistente por HPV constituem o verdadeiro grupo de risco para o desenvolvimento do câncer cervical, com risco relativo de 100 a 300 vezes em relação àquelas cuja infecção não foi persistente¹³.

O estudo de ZAMPIROLO, 2007, realizado em Santa Catarina, mostra que 58% da população examinada foi positiva para HPV. Destes, 66,4% apresentaram HPV de alto risco, sendo sua maior frequência em mulheres acima de 35 anos, enquanto que em mulheres com idade menor que 35 anos, o HPV de baixo risco foi mais frequente. O

pesquisador supõe que na maioria das mulheres, o contágio aconteça no início da vida sexual, sendo uma infecção transitória, pode não apresentar evidências clínicas, podendo ser suprimida, alcançando a cura espontaneamente. Porém, mesmo que seja encontrado o DNA do HPV de alto risco nas lesões intraepiteliais, a evolução dessas lesões para câncer parece não ocorrer em todos os casos. A regressão espontânea pode ocorrer em torno de 50% dos casos. Mesmo assim não é possível determinar quem desenvolverá a cura espontânea e qual o mecanismo envolvido.

Segundo ROTELI-MARTINS *et al.*, 2007, no artigo '**Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro**', há uma associação significativa entre o início da atividade sexual precoce e a aquisição de infecção de HPV. A associação entre infecção pelo HPV e desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) também é evidente, com risco relativo variando entre 20 e 70 por cento. Esse dado é consistente com resultados reproduzidos em diferentes populações uma vez que estudos de coorte demonstram, de forma inquestionável que a infecção precede o início das lesões intra-epiteliais, contribuindo para o melhor conhecimento a respeito da história natural da doença¹³.

Mulheres tabagistas e portadoras de outras infecções sexualmente transmissíveis como herpes, clamídea ou HIV são mais susceptíveis à evolução para lesões mais severas. Sugere-se que predisposições genéticas possam acelerar o processo de malignização, porém, necessitam ainda de comprovação^{9,15}.

As evidências científicas atuais sugerem que a infecção por HPV possa seguir quatro caminhos:

- em indivíduos imunologicamente competentes, apresentam-se como infecção transitória em aproximadamente 50%, com eliminação completa do vírus;
- DNA de HPV de alto risco pode ser detectado em 84 a 99,7% dos cânceres cervicais
- lesões persistentes e resistentes ao tratamento normalmente são ocasionadas por HPV de alto risco;
- em indivíduos que apresentam lesões pelo HPV, estas podem regredir espontaneamente em 30 a 50% dos casos

Prevenção

A vacinação profilática tem como meta reduzir a incidência de doença genital por HPV. Existem no mercado hoje duas vacinas profiláticas sendo ambas desenvolvidas na expressão recombinante da proteína do capsídeo principal, L1, do vírus. A quadrivalente, denominada de *Gardasil* (Merck & Cia. Inc.), protege contra HPVs do tipo: 6, 11, 16, e 18 e a outra, que é bivalente, denominada de *Cervarix* (GlaxoSmithKline), protege contra tipos 16 e 18. Desta forma é esperada uma redução na incidência de verrugas genitais com o uso das vacinas. Porém, a eficácia das vacinas é tipo-específica e deve ser administrada antes de qualquer exposição ao vírus. Contudo não se tem muitas informações quanto a duração da imunidade oferecida pela vacinação^{10, 14}.

A estratégia mais bem sucedida para a prevenção do câncer cervical foi a execução de programas que utilizam a citologia cervical esfoliativa, o teste de Papanicolaou. A introdução desses programas tem mostrado redução das taxas de câncer cervical dentro de 3 anos após implementação. Isso acontece devido a detecção precoce de lesões cervicais e o tratamento de lesões precursoras do câncer¹⁴.

CONCLUSÕES

Entre os fatores de risco para o surgimento do câncer cervical uterino e de suas lesões precursoras, a infecção cervical por tipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV) tem sido estabelecida dentro dos critérios de causalidade. Certos tipos de HPV são admitidos como fator causal necessário, porém, não suficiente na etiopatogenia da lesão neoplásica. O desenvolvimento do câncer cervical é menos provável na ausência da infecção pelo HPV e de fatores coexistentes, que favorecem a persistência da infecção, entre os quais: tabagismo, uso de contraceptivos orais, antecedente de múltiplos parceiros sexuais, multiparidade, início precoce das relações sexuais e déficit nutricional e imunológico, além de fatores genéticos¹⁵.

Vale lembrar que cada organismo possui um potencial diferente para responder tanto à infecção quanto ao processo de carcinogênese. Há casos que irão evoluir para câncer e outros que terão cura espontânea, sendo também fator que complementa a teoria de causalidade do HPV.

AGRADECIMENTOS

À professora Dra Linda Emiko Suzuki por todo apoio e disposição dispensados a este trabalho.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, de J. M. - Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Colo uterino. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria e Sociedade Brasileira de Cancerologia, maio de 2001.
2. BOSCH, F. X.; LORINCZ, A.; MUÑOZ, N.; MEIJER, C. J. L. M.; SHAH, K. V. - The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology*, v.55, p. 244-265, 2002.
3. CRUM, C. P.; NUOVO, G. J. - *Genital papillomaviruses and related neoplasms*. Raven Press, New York, 1991
4. International Agency for Research on Cancer (IARC) - *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses*. Lyon: IARC; v. 90, 2005.
5. KHAN, M. J.; CASTLE, P. E.; LORINCZ, A. T.; WACHOLDER, S.; SHERMAN, M.; SCOTT, D. R.; RUSH, B. B.; GLASS, A. G.; SCHIFFMAN, M. - The elevated 10 year risk of cervical precancer and cancer in womwn with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type specific HPV testing in clinical practice. *JNCI*, v.97 n 14, p.1072-1079, 2005.

6. KOSS, L. G. - *Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas*. São Paulo: Editora ROCA LTDA, 2006.
7. LONGATTO FILHO, A.; SILVA FILHO, A. M. - *Colo Uterino e Vagina: Processos Inflamatórios - Aspectos Histológicos, Citológicas e Colpocitológicos*. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2000.
8. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA) - *Câncer do colo útero*. Disponível em www.inca.gov.br. Acessado em 15/10/2007.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, ano 11, p.3-10, set/dez 2002.
10. MUNHOZ, N.; BOSCH, F. X.; CASTELLSAGUÉ, X.; DÍAZ, M.; SANJOSE, S.; HAMMOUDA, D.; SHAH K. V.; MEIJER C. J. L. M. - Which Human Papillomavirus Types Shall We Vaccinate And Screen? *The International Perspective*. *International Union Against Cancer*, v. 111, p. 278-285, 2004.
11. NICOLAU, S.M. - Existe câncer do colo uterino sem HPV? *Rev. Assoc. Med. Bras.* V. 49, n. 3, São Paulo Jul/Set. 2003.
12. PEYRA E.A.; TACLA, M. - *I Consenso Brasileiro de HPV*. Cap 3. BG Editora e Produções Culturais, São Paulo, p.17- 2000.
13. ROTELI-MARTINS, C. M.; LONGATTO FILHO, A.; HAMMES, L. S.; DERCHAIN, S. F. M.; NAUD, P.; MATOS, J. C.; ETLINGER, D.; SARIAN, L.; GONTIJO, R. C.; MAEDA, M. Y. S.; SYRJANEN, K. J. - Associação entre idade ao início da atividade sexual e subseqüente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v.29, n.11, nov.2007.
14. SASLOW, D.; CASTLE, P. E.; COX, T. J. DAVEY, D. D.; EINSTEIN, M. H.; FERRIS, D. G.; GOLDIE, S. J.; HARPER, D. M.; KINNEY, W.; MOSCICKI, A. B.; NOLLER, K. L.; WHEELER, C. M.; ADES, T.; ANDREWS, K. S.; DOROSHENK, M. K.; KAHN, K.G.; SCHMIDT, C.; SHAFETY, O.; SMITH, R. A.; PARTRIDGE, E. E.; GARCIA, F. - American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *American Cancer Society, Cancer J. Clin.*, v.57, p. 7-28, 2007.
15. SILVA, T. T.; GUIMARÃES, M. L.; BARBOSA, M. I. C.; PINHEIRO, M. F. G.; MAIA, A. F. - Identificação de tipos de papilomavirus e de outros fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical. *Rev. bras. ginec.*, mai 2006.
16. ZAMPIROLO, J A; MERLIN, J C; MENEZES, M E. - Prevalência de HPV de baixo e alto risco pela técnica de biologia molecular (captura híbrida II) em Santa Catarina. *Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC)*, v. 39(4), p. 265-268, 2007.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Márcia Mayumi Ito

E-mail: cutie_mayumi@yahoo.com.br



Com o
SBAC E-Learning
é assim:

Qualquer local
é a sua sala de aula!

www.sbac.org.br