**PREVALÊNCIA DO VÍRUS HPV NO CÂNCER DE COLO UTERINO**

Mayara Nascimento Majevski1

Juliana Ollé Mendes da Silva2

**RESUMO**

**Introdução:** O câncer de colo uterino é o tipo mais comum nos países em desenvolvimento e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres. Evidências epidemiológicas consistentes descrevem o papilomavírus humano (HPV) como causa necessária para a ocorrência do câncer cervical. Contudo, apesar da infecção pelo HPV ser a mais comum das doenças sexualmente transmissíveis, apenas uma pequena parcela das mulheres infectadas pelo vírus desenvolve o câncer, o que demonstra que apenas a presença do HPV parece ser insuficiente para o desenvolvimento do câncer cervical. Já foram identificados cofatores na gênese do câncer de colo do útero que se somam à infecção. **Objetivos:** Desvelar a influência do vírus HPV no câncer de colo uterino, através da sua genética no processo de carcinogênese. **Método:** Revisão Integrativa com base nas etapas propostas por Mendes, Silveira e Galvão (2008), com busca de artigos realizada na BVS, no período de 2010 a 2013, utilizando as palavras chave: neoplasia genética, neoplasia HPV, foi possível capturar 07 artigos com base nos critérios de inclusão estabelecidos: somente artigos, idioma português, relacionados ao tema, desconsiderando os não disponíveis online e redundantes. **Resultados:** Em média transcorrem de 12 a 15 anos entre o momento da infecção por HPV e o desenvolvimento do câncer cervical, o que reforça o padrão de múltiplos estágios no processo de carcinogênese. Os cofatores na gênese do câncer de colo uterino são relacionados aos fatores comportamentais, relacionados ao hospedeiro e relacionados ao vírus. O Papiloma Vírus Humano pode silenciar a ativação de genes, diminuindo a defesa do hospedeiro e assim favorecendo a infecção persistente, além disso, oncoproteínas virais podem ter a capacidade de modular, direta ou indiretamente o processo de metilação, silenciando os genes celulares que poderiam interferir no desenvolvimento tumoral. **Conclusões:** Esse estudo demonstra que somente o HPV não é responsável pelo surgimento do câncer de colo uterino, outros fatores comportamentais, características sociais e genéticas do individuo podem influenciar no desencadeamento da doença. É importante ressaltar que a utilização de medidas preventivas, podem favorecer o auto cuidado das mulheres e reduzir o índice de infecção por doenças sexualmente transmissíveis, sendo de extrema valia, realizar um serviço de orientação e promoção de saúde.

**Palavras-chave**: Neoplasia genética, Neoplasia HPV.

**1 INTRODUÇÃO**

O câncer de colo uterino é o tipo mais comum nos países em desenvolvimento e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres. No Brasil é o segundo tumor mais frequente na população feminina, atrás apenas do câncer de mama, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (JÚNIOR *et al.*, 2011).

Evidências epidemiológicas consistentes descrevem o papilomavírus humano (HPV) como causa necessária para a ocorrência do câncer cervical. A história natural e vários estudos demonstram claramente que a infecção pelo HPV precede o desenvolvimento câncer cervical em vários anos e confirmam que a transmissão sexual é o modo mais predominante de aquisição do vírus. Estima-se que 70% de todos os cânceres cervicais do mundo são provocados pelos vírus HPV 16 e 18 (MENDONÇA *et al.*, 2010).

Contudo, apesar da infecção pelo HPV ser a mais comum das doenças sexualmente transmissíveis, apenas uma pequena parcela das mulheres infectadas pelo vírus desenvolve o câncer, o que demonstra que apenas a presença do HPV parece ser insuficiente para o desenvolvimento do câncer cervical. Já foram identificados cofatores na gênese do câncer de colo do útero que se somam à infecção viral tais como, fatores comportamentais, relacionada ao hospedeiro e relacionada ao vírus (FERRAZ, SANTOS, DISCACCIATI, 2012).

O estudo aprofundado do tema remete a seguinte questão norteadora: “Qual a prevalência do vírus HPV no câncer de colo uterino? ”.

Para responder esta questão foi elaborado o seguinte objetivo:

* Desvelar a influência do vírus HPV no câncer de colo uterino, através da sua genética no processo de carcinogênese.
1. **MÉTODO**

 Para o desenvolvimento desse trabalho utilizou-se o método de Revisão Integrativa. Segundo Mendes, Silveira e Galvão (2008, p.759), a revisão integrativa é um “método de pesquisa que permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo”, sendo de fácil análise crítica, proporcionando a síntese do conhecimento, incorporação à aplicabilidade dos resultados na prática profissional, além de despertar lacunas que devem ser preenchidas com a realização de novos estudos.

 Esse método percorre das seguintes etapas:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ETAPA** | **NOME** | **DESCRIÇÃO** |
| **1ª** | Identificação do tema e seleção da hipótese ou pergunta norteadora. | Deve ser elaborada de forma clara e específica; determinando quais serão os estudos a serem incluídos e as informações coletadas de cada estudo. |
| **2ª** | Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura. | É a procura em bases eletrônicas, busca em materiais periódicos, referencias descritas nos estudos selecionados, o contato com pesquisadores e a utilização de materiais não publicados. |
| **3ª** | Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos. | Contempla a definição dos sujeitos do estudo e as informações extraídas, faz-se necessária a utilização de um instrumento que assegura as informações relevantes a serem tratadas. |
| **4ª** | Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa | Demanda uma abordagem organizada para ponderar o rigor e as características de cada estudo, onde a analise critica dos estudos incluídos. |
| **5ª** | Interpretação dos resultados | Comparam-se os dados evidenciados na análise dos artigos ao referencial teórico. |
| **6ª** | Apresentação da revisão/síntese do conhecimento | Consiste na elaboração do documento, que deve contemplar o detalhamento dos estudos incluídos, sintetizando os resultados. |

FONTE: Mendes, Silveira e Galvão (2008).

1. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

No desenvolvimento da primeira e segunda etapas do método define-se a temática a ser estudada e a questão de pesquisa, e ainda se efetiva a busca de artigos relacionados e condução da pesquisa, sendo conduzidos pelos Critérios de Inclusão e Exclusão, também delineados nesta fase do método. Como critérios de inclusão tem-se somente artigos, completos e disponíveis na base de dados estipulada para a pesquisa, artigos no idioma português e publicados entre os anos de 2010 e 2014, além de serem relacionados ao tema e não redundantes. Os critérios de exclusão foram outros materiais como teses, dissertações e resumos, artigos em outros idiomas, publicados fora do período estabelecido, que não fossem relacionados à temática e redundantes.

Para a seleção de artigos relacionados ao tema e que respondessem à questão de pesquisa foi utilizada a base de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), com as palavras-chave “neoplasia genética”, “neoplasia HPV”. A busca por meio destes descritores deu-se de forma isolada, ou seja, um a um, onde obteve-se os resultados apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Resultado da Aplicação dos Critérios de Inclusão e Exclusão.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PALAVRAS-CHAVE** | **MATERIAL ENCONTRADO** | **ARTIGOS DISPONÍVEIS** |
| **“Neoplasia Genética”** | 146.952 | 66.143 |
| **“Neoplasia HPV”** | 9.585 | 3.696 |

FONTE: Dados do estudo.

Aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foi capturado um total de 07 artigos, analisados de forma quantitativa e qualitativa.

A terceira etapa prevê a extração de dados dos artigos capturados. Para facilitar a análise destes, foi elaborado um quadro contendo dados relacionados ao ano de publicação, periódico de publicação, categoria profissional dos pesquisadores, metodologia utilizada nas pesquisas, considerações finais e recomendações dos estudos. A análise estatística destes dados será abordada na etapa seguinte.

Após a leitura e primeira análise dos artigos selecionados foi possível realizar uma análise estatística dos dados levantados, constituindo a quarta etapa do método proposto por Mendes, Silveira e Galvão (2008). O primeiro dado levantado foi a relação do número de publicações e o periódico, sendo observado que 3 (43%) artigos foram publicados na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia; 2 artigos, correspondendo a 29% da amostra, tiveram sua publicação na Revista FEMINA; 1 artigo (14%), na Revista Brasileira de Enfermagem (REBEn), e 1 artigo (14%), na Revista do Instituto de Ciências da Saúde (QUADRO 2).

Quadro 2 – Relação de Artigos publicados segundo o Periódico.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PERIÓDICO** | **ARTIGOS ENCONTRADOS** | **PERCENTUAL (%)** |
| **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** | 3 | 43% |
| **Revista FEMINA** | 2 | 29% |
| **Revista Brasileira de Enfermagem** | 1 | 14% |
| **Revista do Instituto de Ciências da Saúde** | 1 | 14% |

FONTE: Dados do estudo.

Outro dado analisado foi o número de publicações por ano, e nos resultados percebeu-se que no ano de 2010 foram publicados 3 artigos, em 2012 publicados 3 artigos correspondendo a 43% cada; e no ano de 2011 foi publicado 1 (14%), conforme apresentado o quadro abaixo.

Quadro 3 – Número de Artigos Publicados por Ano.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ANO DE PUBLICAÇÃO** | **ARTIGOS ENCONTRADOS** | **PERCENTUAL (%)** |
| **2010** | 3 | 43% |
| **2012** | 3 | 43% |
| **2011** | 1 | 14% |

FONTE: Dados do estudo.

Foi possível também, nos dados preliminares, apontar qual a categoria profissional dos pesquisadores envolvidos nos artigos analisados (QUADRO 4).

Quadro 4 – Categoria Profissional dos Pesquisadores.

|  |  |
| --- | --- |
| **CATEGORIA PROFISSIONAL DOS PESQUISADORES** | **NÚMERO DE ARTIGOS** |
| Docente | 5 |
| Não Especificado | 5 |
| Médico | 2 |
| Biomédico | 1 |
| Biólogo | 1 |

FONTE: Dados do estudo.

Quanto ao método utilizado para desenvolvimento dos estudos, 3 (50%) utilizaram o método quantitativo, 1 (10%) utilizou o método de revisão bibliográfica, 1 (10%), a Teoria Fundamentada nos Dados (TFD), 1 (10%) foi estudo descritivo exploratório, 1 (10%) Revisão não sistemática da literatura, 1 (10%) quantitativo de coorte prospectivo (QUADRO 5).

Quadro 5 – Método de Pesquisa e Utilizado nos Estudos Analisados.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MÉTODO** | **ARTIGOS ENCONTRADOS** | **VALOR EM PORCENTAGEM** |
| Revisão Bibliográfica | 4 | 57% |
| Quantitativo | 2 | 29% |
| Estudo tipo caso-controle | 1 | 14% |

FONTE: Dados do estudo

A quinta etapa do método de Revisão Integrativa, traz a interpretação dos resultados, momento em que os dados evidenciados na análise dos artigos são comparados ao referencial teórico. Nesta etapa ainda, ocorre a discussão da temática a partir da ótica dos autores. De acordo com a leitura, foi possível organizar os artigos em categorias, sendo: Categoria I - O HPV e a Carcinogênese de Colo Uterino; Categoria II – Tipos de Vírus HPV e sua Prevalência; e a Categoria III – Epigenética e Metilação Genética.

Na Categoria I“O HPV e a Carcinogênese de Colo Uterino”, Ferraz, Santos e Discacciati (2012) trazem que o HPV pertence à família *Papillomaviridade*, gênero Papilomavírus que são vírus não envelopados de simetria icosaédrica, com capsídeo composto por 72 capsômeros e um genoma de DNA dupla fita circular, com cerca de 8.000 pares de bases. Mais de 200 tipos de HPV já foram identificados e são classificados em vírus de alto ou baixo risco oncogênico, de acordo com a propensão das células infectadas à transformação neoplásica. Os tipos de HPV considerados de alto risco oncogênico estão frequentemente associados às NICs 2 e 3 e às neoplasias invasoras são representados principalmente pelos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 (FERRAZ, SANTOS E DISCACCIATI, 2012).

O risco oncogênico do vírus está diretamente relacionado ao comportamento do seu genoma no núcleo da célula hospedeira. HPVs de baixo risco oncogênico tendem a manter o seu DNA íntegro, circular e epissomal, diferentemente dos HPVs de alto risco oncogênico, cujas fitas de DNA circular se abrem, sofrem deleções e se integram ao genoma da célula hospedeira. O genoma do HPV possui oito regiões conhecidas como fases de leitura aberta (Open Reading Frames) e uma região não codificadora. As fases de leitura aberta são organizadas em três regiões distintas: Região L (Late - região tardia), com duas estruturas, L1, utilizada para a tipagem do HPV e L2. Região E (early – região precoce), com seis estruturas, E1, E2, E4, E5, E6, E7, que desempenham importante papel na carcinogênese pela sua interação com as proteínas supressoras de tumor, a proteína p53 e a proteína do retinoblastoma (pRb), resultando em atividade transcricional descontrolada e replicação alterada de DNA e divisão celular. A Região R tem função regulatória. A proteína E6 tem como ação inibir a função da proteína supressora de tumor p53, através da sua ligação a mesma reduz a ação da p53 causando a resposta alterada do DNA e a ligação da proteína E7 com a pRb promove uma função complementar permitindo a replicação do DNA viral (FERRAZ, SANTOS e DISCACCIATTI, 2012; LODI *et al*, 2012).



FONTE: Ferraz, Santos e Discacciatti (2012).

Ainda segundo Ferraz, Santos e Discacciatti 2012, uma vez que os produtos destes genes, as proteínas E6 e E7, possuem diferentes alvos celulares, marcadores biológicos relacionados ao ciclo celular e à expressão de tais genes virais pode ter utilidade na detecção de mulheres infectadas por HPV com maior probabilidade de apresentar progressão da NIC para o câncer invasor, assim, nesse contexto a utilização de biomarcadores pode aumentar a efetividade dos programas de rastreamento e diagnostico de lesões percursoras do câncer.

Ferraz, Santos e Discacciati (2012) afirmam que a neoplasia do colo do útero é uma doença de progressão lenta, sendo precedido por lesões precursoras denominadas neoplasias ou lesões intraepiteliais cervicais (NICs). Tais lesões foram classificadas em 1973 como NIC 1, NIC 2 e NIC 3 de acordo com o grau de comprometimento epitelial e são caracterizadas pela perda gradual das funções celulares básicas, como o controle da divisão celular e capacidade de amadurecimento. Em média transcorrem de 12 a 15 anos entre o momento da infecção por HPV e o desenvolvimento do câncer cervical, o que reforça o padrão de múltiplos estágios no processo de carcinogênese.

Quanto aos cofatores na gênese do câncer de colo uterino, foi elaborado um quadro para melhor visualização dos dados (QUADRO 6).

Quadro 6 – Cofatores de Oncogênese de Colo Uterino.

|  |  |
| --- | --- |
| FATORES COMPORTAMENTAIS | Tabagismo, uso de hormônios exógenos. |
| RELACIONADOS AO HOSPEDEIRO | Idade, resposta imune, predisposição genética. |
| RELACIONADOS AO VÍRUS | Tipo, variante, carga viral e integração com genoma do hospedeiro. |

FONTE: Ferraz, Santos e Discacciati (2012).

 Na Categoria II “Tipos de Vírus HPV e sua Prevalência” estudos apontam que embora o principal fator de desenvolvimento e progressão da Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) em mulheres infectadas pelo HPV seja o estado de seu sistema imunológico, alguns tipos de HPV determinam diferentes riscos para a persistência e a progressão determinada pelo vírus. A incidência de infecções por HPV de alto risco é mais elevada que a de baixo risco. O HPV tipo 16 é o mais prevalente nas infecções do trato genital, chegando até 66%, seguido dos tipos 18 (15%), 45 (9%) e 31 (6%) sendo que os 4 tipos juntos podem corresponder até a 80% dos casos (PITTA *et al*, 2010; NAKAGAWA, SHIRMER e BARBIERI, 2010).

 O tipo 16 também é o tipo mais comum detectado no carcinoma cervical invasor e o tipo mais prevalente em quase todas as partes do mundo, é também o mais persistente, com duração de 12 meses ou mais, enquanto infecções por outros tipos de HPV duram 6-8 meses. Portanto, mulheres com HPV 16 e 18 têm um risco aumentado de desenvolver câncer cervical quando comparadas com as que têm outros tipos, porém é importante ressaltar que apesar da ligação entre a infecção pelo HPV e o câncer serem bem estabelecidas, existe clara discrepância entre a frequência de mulheres infectadas e as que desenvolvem lesões epiteliais, deve-se admitir outros fatores que desempenham papel relevante na promoção do processo de carcinogênese (NAKAGAWA, SHIRMER e BARBIERI, 2010; MENDONÇA *et al.*, 2010).

 A Categoria III “Epigenética e Metilação Genética” traz que a epigenética é definida como estudo das modificações do DNA e das histonas que são herdáveis e não alteram a sequência de bases do DNA. As histonas são proteínas associadas às moléculas de DNA e que determinam o grau de compactação da cromatina. Nos processos de oncogênese existe grande influência dos mecanismos epigenéticos, os quais são importantes, pois alteraram a expressão de genes-chave envolvidos neste processo (LODI *et al*, 2012).

 A metilação baseia-se em uma modificação covalente do DNA em que um grupamento metil (CH3) é transferido da S-adenosilmetionina para o carbono 5 de uma citosina (5-MeC), geralmente precedido por uma guanina pela ação de uma família de enzimas que recebe o nome de DNA metiltransferase. No genoma humano a metilação do DNA tem uma importante função na regulação da expressão gênica e no silenciamento de elementos repetitivos no genoma, controlando a recombinação durante a meiose, replicação e controle de DNA viral que se insere no genoma, promove a estabilização e manutenção da expressão gênica, regula e diferencia as células. Quando ocorre aberração na metilação da região promotora de um gene, isso pode levar à perda de função desse gene (BARBARESCO *et al.*, 2012).

 O HPV e os oncogenes agem juntos no processo de transformação maligna da célula cervical, tendo em vista que a infecção pelo HPV de alto risco é necessária para o desenvolvimento do câncer cervical é possível considerar que mudanças epigenéticas ocorrendo no genoma viral poderiam influenciar o processo de carcinogênese dirigido pelo vírus, assim como as mudanças epigenéticas no genoma do hospedeiro. O Papiloma Vírus Humano pode silenciar a ativação de genes, diminuindo a defesa do hospedeiro e assim favorecendo a infecção persistente, além disso, oncoproteínas virais podem ter a capacidade de modular, direta ou indiretamente o processo de metilação, silenciando os genes celulares que poderiam interferir no desenvolvimento tumoral (LODI *et al*, 2012).

 A metilação ocorre independentemente de outros fatores de risco, incluindo a infecção pelo HPV, tabagismo e o uso de hormônios, desta forma o diagnóstico do padrão de metilação em mulheres com NIC pode auxiliar na identificação daquelas que apresentam maior risco de progressão da lesão para o câncer invasor. Porém até o momento não há um marcador de metilação que tenha o desempenho adequado para servir como indicador para lesões precursoras do câncer, mas a detecção de genes metilados de amostras cervicais é tecnicamente viável e representa uma fonte para identificação de biomarcadores potenciais de relevância para a sua progressão histológica ou desenvolvimento do câncer cervical (LODI *et al*, 2012; BARBARESCO et al, 2012).

 Na sexta e última etapa proposta por Mendes, Silveira e Galvão (2008), o pesquisador deve apresentar a síntese do conhecimento apreendido, detalhando os estudos incluídos, resumindo os resultados encontrados.

 Os autores recomendam que em países em desenvolvimento como o Brasil, são necessárias e emergentes práticas de prevenção e educação continuada ao câncer de colo uterino para as mulheres, bem como o aprimoramento de ferramentas diagnósticas que vão além do exame do Papanicolau, pois sabe-se que a análise genética do material citológico pode identificar biomarcadores importantes para um diagnóstico precoce da neoplasia cervical.

**4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esse estudo demonstra que somente o Papiloma Vírus Humano (HPV) não é responsável pelo surgimento do câncer de colo uterino, outros fatores comportamentais, características sociais e genéticas do individuo podem influenciar no desencadeamento da doença.

 É importante ressaltar que a utilização de medidas preventivas, pode favorecer o auto cuidado das mulheres e reduzir o índice de infecção por doenças sexualmente transmissíveis, sendo de extrema valia, realizar um serviço de orientação e promoção de saúde.

 Contudo, além de métodos preventivos, ferramentas diagnósticas devem ser aprimoradas, onde novas técnicas, como a análise molecular, com a utilização de biomarcadores genéticos se faz de grande importância para um diagnostico precoce e eficaz, possibilitando um tratamento, com prognósticos favoráveis a mulher com neoplasia cervical.

**REFERÊNCIAS**

BARBARESCO, A.A, JUNIOR, R.F, MICHELIN, M.A, MURTA, E.F.C. Metilação aberrante de DNA, câncer cervical e HPV. **FEMINA**, v.40, n.5, p. 248-252 2012.

FERRAZ, L.C, SANTOS, A.B, DISCACCIATI, M.G. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, v.30, n.2, p. 107-111, 2012.

JÚNIOR, S.F.L, FERNANDES, M.C.M, HERÁCLIO, S.A, SOUZA, P.R.E, MAIA, M.M.D. Prevalência dos genótipos do papillomavirus humano: comparação entre três métodos de detecção em pacientes de Pernambuco, Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.33, n.10, p. 315-320, 2011.

LODI, C.T.C, MICHELIN, M.A, MURTA, E.F.C, LIMA, M.I.M, MELO, V.H. Metilação genética, neoplasia intraepitelial cervical e câncer do colo uterino. **FEMINA**, v.40, n.5, p. 288-292, 2012.

MENDES, K.D.S, SILVEIRA, R.C.C.P, GALVÃO, C.M. Revisão Integrativa: Método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**, v.17, n.4, p.758-764, 2008.

MENDONÇA, V.G, FILHO, J.L.L, MENDONÇA, C.G, MARTINS, D.B.G, CROVELLA, S. ALENCAR, L.C.A. Infecção cervical por papiloma vírus humano: genotipagem viral e fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo do útero. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.32, n.10, p.476-485, 2010.

NAKAGAWA, J.T.T, SCHIRMER, J., BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.63, n.2, p.307-311, 2010.

PITTA, D.R, CAMPOS, E.A, SARIAN, L.O, ROVELLA, M.S, DERCHAIN, S.D.M. Prevalência dos HPV 16, 18, 45 e 31 em mulheres com lesão cervical. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.32, n.7, p.315-320, 2010.