

PREVALÊNCIA DE SUBTIPOS ONCOGÊNICOS DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MUNICÍPIO DO SUL DO BRASIL

Caroline Côrtes Donida¹, Danilo Marques de Aquino², Giselle Itália Ruggeri Chiuchetta³
Wellington Francisco Rodrigues⁴

¹Acadêmica do Curso de Medicina, Centro Universitário de Maringá – UNICESUMAR. carolinedonida@gmail.com

²Acadêmico do Curso de Medicina, Universidade de Franca - UNIFRAN. danilo_marquess@hotmail.com

³Farmacêutica Bioquímica do Laboratório de Citopatologia São Camilo/ Maringá-PR. giselleitalia@hotmail.com

⁴Orientador, Doutor, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM. Uberaba/MG. wellington.frodrigues@hotmail.com

RESUMO

A infecção genital por Papilomavírus Humano (HPV) é uma infecção sexualmente transmissível, a inoculação do papilomavírus humano sobrevém durante relação sexual com pessoas contaminadas. Segundo Bosch, Lorincz, Munoz, Meijer, Shah (2002) diversos fatores já foram apontados na literatura como predisponentes ao desenvolvimento de lesões do colo uterino tornando a mulher mais susceptível. Fatores como vírus, hospedeiro e ambiente parecem estar envolvidos na oncogênese cervical sendo alguns deles: aspectos sociodemográficos, infecção por outros agentes de transmissão sexual, hábitos sexuais, início precoce de vida sexual com multiparceiros, gestação, tabagismo, anticoncepcionais de uso frequente, imunidade, genética e infecção por HPV – subtipo e carga viral, infecção única ou múltipla. Na literatura, o HPV é apontado como condição necessária ao desenvolvimento de lesão intraepitelial de alto grau e câncer invasivo do colo do útero, pois o DNA viral do HPV está presente em mais de 90% das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais. O Objetivo desta pesquisa foi detectar a prevalência de subtipos oncogênicos do HPV com seus diferentes genótipos em mulheres atendidas em um laboratório da rede particular em um município do sul do Brasil. Trata-se de um estudo analítico do tipo transversal. A coleta dos resultados se deu por acesso ao banco de dados onde foram analisados resultados de detecção molecular do HPV pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) de 1404 mulheres com idades entre 14 a 70 anos no período compreendido entre janeiro a dezembro de 2016. Nesse estudo foram encontrados os cinco genótipos mais comuns detectados no mundo (HPV-16,18,45,33,31) obtendo uma maior prevalência do HPV-16, seguido do HPV-66 e HPV-58 que são genótipos oncogênicos que provocam lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), carcinoma da cérvix e de pênis. Por fim, visto que a infecção por HPV predomina-se na faixa etária de pico da atividade sexual, acredita-se que os resultados obtidos neste estudo possam subsidiar a reorganização de estratégias voltadas à saúde da mulher no tocante à prevenção, periodicidade e ao manejo específico da infecção por HPV.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de colo uterino; Epidemiologia; Imunologia; HPV; Papilomavirus humano; PCR.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente no Brasil, estima-se que o câncer do Colo Uterino seja o terceiro mais comum na população feminina, sendo superado pelo câncer de pele não melanoma e pelo câncer de mama. Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) o câncer do Colo Uterino representa a segunda causa de óbito por câncer entre mulheres, e sua taxa de mortalidade é de aproximadamente 4,86 óbitos para cada 100 mil mulheres, sendo o pico de incidência na faixa etária entre 25 e 60 anos (INCA, 2016); contudo os adolescentes são considerados um grupo de alta vulnerabilidade para esta doença, visto que o início da vida sexual e reprodutiva está iniciando cada vez mais precocemente (SILVA,2006).

Para o biênio 2016-2017 as estimativas do INCA apontaram 16.340 novos casos de câncer do colo do útero no Brasil, sendo 2.240 novos casos somente na Região Sul. Quanto a sua incidência, o câncer do colo do útero é mais incidente na Região Norte (23,97/100 mil), seguido da Região Centro-Oeste (20,72/100 mil) ocupando a segunda posição, Nordeste (19,49/100 mil) a terceira; a Região Sul (15,17 /100 mil) a quarta, e Região Sudeste (11,30/100 mil) ocupando a quinta posição. Para o estado do Paraná, localizado na Região Sul do país, foi estimada uma taxa para o ano de 2016 de 14,97

casos para cada 100 mil mulheres, sendo 860 novos casos da doença, onde 140 somente na capital, Curitiba.

Diversos fatores já foram apontados na literatura como predisponentes ao desenvolvimento de lesões do colo uterino tornando a mulher mais susceptível. Fatores como vírus, hospedeiro e ambiente parecem estar envolvidos na oncogênese cervical sendo alguns deles: aspectos sociodemográficos, infecção por outros agentes de transmissão sexual, condições infecciosas reativas, hábitos sexuais, início precoce de vida sexual com multiparceiros, gestação, tabagismo, anticoncepcionais de uso frequente, imunidade, genética e infecção por Papilomavírus Humano (HPV) – subtipo e carga viral, infecção única ou múltipla (BOSCH; LORINCZ; MUNOZ; MEIJER; SHAH, 2002).

Os Papilomavírus são pequenos vírus de DNA pertencentes à família Papovaviridae. Seu genoma é composto por uma dupla fita de DNA circular, com aproximadamente 8.000 pares de bases. São vírus epiteliotrópicos, que estabelecem infecções produtivas no epitélio estratificado da pele, no trato anogenital e na cavidade oral. Até o momento, mais de 120 diferentes tipos de HPV já foram descritos, dos quais aproximadamente 40 infectam a região anogenital. Entre estes, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os genótipos em 3 grupos, de acordo com seu potencial de oncogenicidade: genótipos de baixo risco (HPV-6, 11, 26, 42, 43, 53, 54, 61, 70, 81), que estão relacionados com as verrugas genitais, risco intermediário (HPV-32, 34, 53, 62, 64, 71, 72, 73, 82, 83, 84, 85, 89, 97, 102, 106) e os genótipos de alto risco oncogênico (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 82) que são associados com lesões intraepiteliais e câncer invasor do colo uterino (BICCA; SILVEIRA; SILVA; BARROS, 2013).

A infecção genital por HPV é uma infecção sexualmente transmissível, a inoculação do papilomavírus humano sobrevém durante relação sexual com pessoas contaminadas. Na literatura, o HPV é apontado como condição necessária ao desenvolvimento de lesão intraepitelial de alto grau e câncer invasivo do colo do útero, pois o DNA viral do HPV está presente em mais de 90% das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais. Entretanto, a infecção por HPV é principalmente um fenômeno transitório que pode levar a aparição de lesões de baixo a alto grau que em sua maioria, regressam espontaneamente. Embora os percentuais de regressão, persistência e progressão variem de acordo com o grau da lesão, ainda não são muito bem conhecidos os mecanismos nem os fatores que façam com que a lesão regrida, persista ou progrida para um câncer cervical. A presença do HPV é assim uma causa necessária, mas não o suficiente para o desenvolvimento da neoplasia cervical (MOLANO, 2005).

A infecção pelo HPV é mais comum do que se imagina. Tem-se a estimativa que das mulheres sexualmente ativas, 80% delas irão adquirir HPV ao longo de suas vidas. Aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV, sendo que 32% estão infectadas pelos subtipos 16, 18 ou ambos, sendo estes os responsáveis por aproximadamente 70% dos tumores de colo de útero (SANJOSE, 2007). Comparando-se esse dado com a incidência anual de aproximadamente 500 mil casos de câncer de colo do útero (WHO, 2017), conclui-se que o câncer é um desfecho raro, mesmo na presença da infecção pelo HPV. Ou seja, a infecção pelo HPV é um fator necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento do câncer cervical uterino.

Os estudos da prevalência de infecção por HPV publicados no Brasil, em grande maioria, analisam dados de mulheres que procuraram serviços de saúde para rastreamento ou tratamento e muitos apresentam dados exclusivamente de mulheres com resultados de exame citopatológico alterados, diante disso, exames de detecção do DNA (Hibridização molecular) do HPV associados à citologia são úteis na identificação de mulheres que estão em risco de desenvolver lesões cervicais e risco oncogênico da infecção (VARGAS; GELATI; BUFFO, 2017). Dentre as técnicas de hibridização molecular, a técnica de detecção molecular do HPV pela Reação em Cadeia da

Polimerase (PCR) é considerada a metodologia mais sensível na identificação do DNA viral existente nos diversos materiais clínicos (DO CARMO; FIORINI, 2007). Os produtos das amostras positivas para HPV foram clivados com enzimas de restrição (PCR-RFLP) gerando fragmentos que permitiram a identificação dos tipos de HPV.

A técnica por PCR permite classificar os tipos de HPV em grupos de risco para o desenvolvimento de câncer cervical, além disso, a identificação dos tipos de HPV auxilia a conduzir um acompanhamento mais apropriado para pacientes acometidas por essa infecção viral (DIAS; NASCIMENTO; BATISTA; VIDAL; SILVA; SILVA, 2014). Além disso, a técnica permite o conhecimento epidemiológico dos diferentes subtipos virais em todo mundo, no entanto há a necessidade de notificações e abordagens que colaboram para compreensão do panorama viral sazonal e regional, pois poderá colaborar não somente com a indicação de estratégias para contenção de epidemias, mas também para o conhecimento do perfil da relação das cepas virais com o hospedeiro humano. Desta forma o presente estudo teve como objetivo detectar a prevalência de subtipos oncogênicos do HPV com seus diferentes genótipos em mulheres atendidas nas unidades do Laboratório São Camilo, da rede particular da cidade de Maringá no estado do Paraná (PR).

2 MATERIAIS E MÉTODO

Este trabalho trata-se de um estudo analítico do tipo transversal. A coleta dos resultados se deu por acesso ao banco de dados registrados mediante um Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados, onde foram analisados resultados de detecção molecular do HPV pela Reação em Cadeia da Polimerase e os genótipos por sequenciamento e polimorfismo por RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), de 1404 mulheres com idades entre 14 a 70 anos no período compreendido entre janeiro a dezembro de 2016, cujos mesmos foram realizados pelo Laboratório São Camilo Divisão de Biotecnologia compreendido no período supracitado.

O programa Excel 2007 (Microsoft Corp., Estados Unidos) foi adotado para entrada dos dados, bem como para a confecção das tabelas e gráficos

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 1404 mulheres analisadas pela técnica de detecção molecular do HPV – Reação em Cadeia da Polimerase e os genótipos por sequenciamento e polimorfismo por RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) – 567 mulheres (40,38%) apresentaram positividade para DNA-HPV e 837 mulheres (59,62%) compuseram amostras negativas para DNA-HPV (Figura 1). O HPV de alto risco oncogênico esteve presente em 44%, o de baixo risco em 39% das amostras positivas e os de risco intermediário 17% das amostras analisadas (Figura 2). Outro fator avaliado foi a idade: a média de idade das mulheres deste estudo foi de 27,5 anos. A idade das 1404 pacientes pesquisadas foram classificadas em cinco faixas etárias (Figura 3): ≤ 20 anos: 113 (8,04%), 21-30 anos: 608 (43,30%), 31-40 anos: 352 (25,07%), 41-50 anos: 208 (14,81%), 51-60 anos: 92 (6,55%) e ≥61 anos: 31 (2,29%).

Análise das pacientes

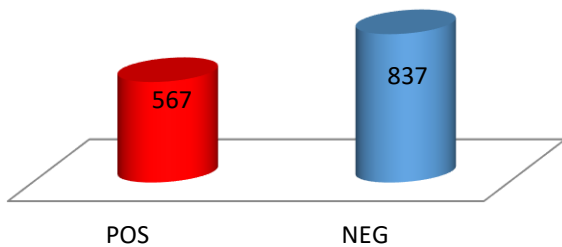


Figura 1: Análise das pacientes quanto a amostragem positiva e negativa (n=1404)
Maringá, Paraná, Brasil, 2016

Grupos de Risco 2016

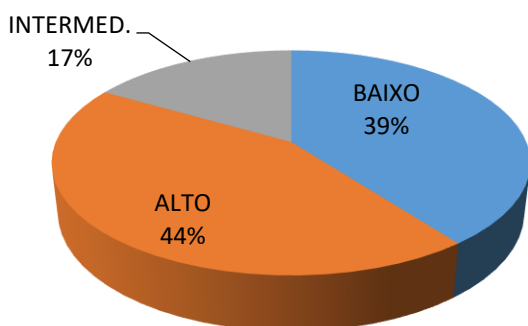


Figura 2: Classificação em Grupos de Risco quanto ao grau – distribuição percentual
Maringá, Paraná, Brasil, 2016

Idade das Pacientes n=1404

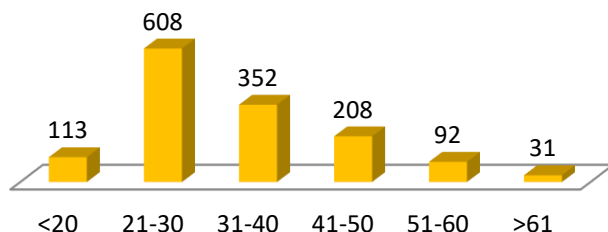


Figura 3: Classificação em faixa etária das pacientes (n=1404).
Maringá, Paraná, Brasil, 2016

4 CONCLUSÃO

A prevalência de HPV positivo na população estudada foi de 40,38% representando 567 das 1404 mulheres analisadas, sendo **44%** para vírus de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 82), **39%** para vírus de baixo risco oncogênico (6, 11, 26, 42, 43, 53, 54, 61, 70, 81) e **17%** para vírus de risco intermediário (32, 34, 53, 62, 64, 71, 72, 73, 82, 83, 84, 85, 89, 97, 102, 106) das amostras analisadas.

Os HPV 16 e 18 juntos são responsáveis por 70% dos casos de câncer cervical e são os dois tipos de HPV mais frequentes em todas as regiões geográficas, tanto nas infecções assintomáticas quanto nos casos de câncer cervical. Em contrapartida, os tipos de HPV de baixo risco oncogênico, isolados em mais de 90% dos condilomas, são os HPV 6 e 11 (SANJOSE,2007).

Para um melhor entendimento da ocorrência do HPV na população estudada, as mulheres foram divididas em cinco faixas de idade, e a maior ocorrência de HPV se deu entre as mulheres de 21 a 30 anos. Além disso, houve um segundo pico de prevalência entre as mulheres de 31 a 40 anos. O primeiro pico de prevalência entre mulheres jovens pode ser explicado por ser este ser o grupo etário no qual se inicia a vida sexual, sendo característica a maior frequência de atividade sexual, rotatividade de parceiros e procura por parceiros novos, uso irregular de métodos contraceptivos de barreira e fragilidade da cérvix uterina no início da vida sexual, além dos traços psicossociais desse grupo etário, que normalmente não procura os serviços de saúde com a mesma regularidade que as mulheres mais velhas para fins preventivos. O segundo pico entre mulheres de idade entre 31 a 40 anos ocorre, em razão de uma provável reativação de infecção latente, possível aquisição de novas infecções provenientes de novos parceiros sexuais (TROTIER; FRANCO,2006). Acima de 60 anos foi a faixa etária que apresentou menores índices de positividade. Avaliando-se os resultados por faixa etária, os dados corroboram os propostos pela literatura (PINTO, 2011).

A prevalência do HPV no ano de 2016 de 40,38% na cidade de Maringá é considerada alta em relação aos 27% observados por Nonnenmacher et al. (2002) e os 27,2% descritos por Chinchai et al. (2011) na Tailândia. Esse estudo encontrou os cinco genótipos mais comuns detectados no mundo todo (HPV-16,18,45,33,31) (LONGATTO, 2000). Em estudos no Sul do Brasil, observou-se que o genótipo HPV-16 foi o mais prevalente, seguido do HPV-18 (OLIVEIRA; CALDEIRA; BARRAL; DÖWICH; SOARES, GONÇALVES, 2013). No entanto, nesse trabalho foi constatada uma maior prevalência do HPV-16, porém seguida do HPV-66 e após HPV-58. Tanto o HPV-16, 66 como o 58 são genótipos oncogênicos que provocam lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), carcinoma da cérvix e de pênis.

Visto que a infecção predomina-se na faixa etária do pico da atividade sexual, é necessário efetivar programas e campanhas de prevenção da doença para que as mulheres tenham consciência da importância do preventivo e sua periodicidade por meio de ações educativas. Por fim, acredita-se que os resultados obtidos neste estudo podem subsidiar a reorganização de estratégias voltadas à saúde da mulher no tocante à prevenção e ao manejo específico da infecção por HPV tendo em vista as particularidades de cada grupo etário.

5 REFERÊNCIAS

BICCA GLO, SILVEIRA MF, SILVA SM, SILVA KRS, BARROS FCLF. Prevalência de infecção Por HPV de alto risco em mulheres utilizando Captura Híbrida na Prevenção do câncer do colo do útero no sul do brasil. DST **J Bras Doenças Sex Transm.** 2013; 25:109-14.

BOSCH FX, LORINCZ A, MUÑOZ N, MEIJER CJ, SHAH KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J Clin Pathol.** 2002;55(4):244-65. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18248389>> Acesso em: 28 mar. 2017

CHINCAI T, CHANSAENROJ J, JUNYANGDIKUL P, SWANGVAREE S, KARALAK A, NIRUTHISARD A, et al. Comparison between Direct Sequencing and INNO-LiPA Methods for HPV Detection and Genotyping in Thai Women. **Asian Pac J Cancer Prev.** 2011; 12: 989-94.

DE SANJOSÉ S, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **The Lancet infectious diseases**, New York, v.7 n.7, p.453-459, jul. 2007

DIAS ICC, NASCIMENTO MDSB, BATISTA JE, VIDAL FCB, SILVA DF, SILVA MACN et al. Câncer de colo do útero, genotipagem do Papiloma-Vírus Humano (HPV) em mulheres quilombas de um município brasileiro: aceitabilidade da vacina. **Cad Pesqui.** (São Luis).2014; 21: 1-11.

DO CARMO, E.F.S.; FIORINI, A. Principais técnicas moleculares para detecção do Papilomavírus Humano. **SaBios-Rev. Saúde e Biol.**, Campo Mourão, v.2, n.1, p. 29-31, jan./ jun., 2007

INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR>> Acesso em: 28 mar. 2017

LONGATTO FILHO, A. **Colo Uterino Vagina Processos Inflamatórios.** Aspectos Histopatológicos, Citológicos e Colposcópicos. Rio de Janeiro: Revinter 2000

MELO, S.C.C.S.; PRATES,L.; CARVALHO, M.D.B.; MARCON,S.S.; PELLOSO, S.M. Alterações citopatológicas e fatores de risco para a ocorrência do câncer de colo uterino. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre (RS), v.30, n.4, p.602-608, dez. de 2009.

MOLANO, MÓNICA et al. Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano en una cohorte de Bogotá, DC, Colombia. **Rev. colomb. cancerol**, v. 9, n. 4, p. 192-209, 2005. Disponível em: <<http://www.cancer.gov.co/documentos/revistas/2005/pub4/7.%20Art%C3%ADculos%20de%20revisi%C3%B3n.pdf>> Acesso em: 28 mar. 2017.

NONNENMACHER B, BREITENBACH V, VILLA LL, PROLLA JC, BOZZETTI MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. **Rev Saúde Pública.** 2002; 36: 95-100.

OLIVEIRA GR, CALDEIRA TDM, BARRAL MFM, DÖWICH V, SOARES MA, CONÇALVES CV et al. Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2013; 35:226-32.

PINTO DS et al. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 27(4):769-778, abr, 2011

SILVA, D. W. et al. Cobertura e fatores associados com a realização do exame Papanicolau em município do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.** V28, n.1, jan 2006

TROTTIER H, FRANCO EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Vaccine** 2006; 24 Suppl 1:S4-15.

TULIO S, PEREIRA LA, NEVES FB, PINTO AP. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. **J Bras Patol Med Lab** 2007; 43:31-5.

VARGAS S, GELATI LC, BUFFO A. Avaliação do perfil citopatológico de mulheres atendidas no Hospital Geral de Porto Alegre. *Revista Fasem Ciências*. 2013; 4(2): 24-33.

WORLD HEALTH ORGANIZATION ; ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. Human papillomavirus and related cancers in Brazil. Disponível em: < www.who.int/hpvcentre>. Acesso em: 20 mar. 2017.