

HPV: Um Monstro Prestes a ser Controlado

Há quase 30 anos foram publicados os primeiros trabalhos identificando as sequências gênicas de uma família de pequenos vírus de DNA, dentre os quais alguns já tinham sido classificados como carcinogênicos em animais¹. O trabalho pioneiro do francês Gérard Orth, da polonesa Stefania Jablonska, do alemão Harald zur Hausen, dos americanos Peter Howley e Doug Lowy, entre tantos outros, serviu de base para o estabelecimento de uma das mais fortes associações entre um agente biológico e câncer. Inúmeros trabalhos epidemiológicos consolidaram a suspeita associação, lado a lado com as descobertas das pesquisas que comprovaram o potencial oncogênico de alguns HPV.

Classificados entre os mais potentes carcinógenos em humanos, são hoje considerados os responsáveis por pelo menos 5% de todos os cânceres no mundo, proporção esta que chega a 15% dos cânceres em mulheres que vivem em países em desenvolvimento. As estimativas mundiais indicam que aproximadamente 10% de mulheres normais estão infectadas com HPV e que a cada ano surgem em torno de 500.000 casos novos de câncer do colo do útero, sendo o segundo tumor mais incidente entre as mulheres de todo o mundo. Entretanto, enquanto as taxas de mortalidade estão em sexto ou sétimo lugar nos países desenvolvidos, ocupam a segunda posição entre os cânceres que mais matam mulheres em países em desenvolvimento.

Além disso, os HPV de alto risco são os agentes causais de uma proporção significativa de outros tumores, incluindo uma parte dos cânceres de vulva, vagina, pênis e ânus, além de tumores da orofaringe, afetando proporções consideráveis também de homens. Não bastasse, os HPV são agentes causais de uma série de patologias benignas tanto de epitélios mucosos quanto cutâneos, destacando-se as verrugas genitais e as papilomatoses respiratórias recorrentes. Em 2008, estas grandes descobertas foram reconhecidas ao se atribuir o prêmio Nobel de Medicina a Harald zur Hausen, do *Deutsches Krebsforschungszentrum*, em Heidelberg.

Das primeiras suspeitas de envolvimento etiológico, até o desenvolvimento de vacinas profiláticas contra os principais tipos de HPV que afetam a humanidade, passaram-se 40 anos. Hoje podemos contar com medidas eficazes de prevenção das principais infecções por HPV e, por conseguinte, das patologias a elas associadas. A rápida incorporação destas vacinas, inclusive em programas nacionais de imunização de diversos países, vem ao encontro da necessidade de adoção de medidas preventivas mais eficazes contra tumores que afetam centenas de milhares de indivíduos a cada ano, em todo o mundo.

A Organização Mundial da Saúde acaba de publicar um documento recomendando tais vacinas como formas efetivas de redução da incidência e mortalidade de cânceres muito comuns, indicando a vacina quadrivalente de HPV (Merck & Co., USA) por também prevenir verrugas genitais e lesões

de baixo grau causadas pelos HPV de baixo risco oncogênico 6 e 11². Recentemente foram apresentados resultados muito positivos relativos à redução em pouco tempo de algumas destas doenças, em consequência da introdução de vacinação contra o HPV³. Uma clínica de referência de doenças de transmissão sexual em Melbourne, na Austrália, detectou 50% de redução na incidência de verrugas genitais em mulheres até 26 anos, a mesma população que naquele país foi imunizada com a vacina quadrivalente de HPV através de um programa nacional lançado em 2007, que alcançou altas taxas de cobertura. O mesmo não se observou para mulheres acima de 26 anos, uma clara indicação da eficácia da vacinação no grupo etário incluído no programa. Interessantemente, entre os homens heterossexuais, um decréscimo de 17% na taxa de verrugas genitais foi registrado, possivelmente indicando um efeito de imunidade de rebanho, ainda por ser demonstrado. Nenhuma redução foi observada entre homens que se relacionam com homens, o que provoca a discussão com relação a vacinar apenas mulheres ou mulheres e homens.

Apesar de resultados tão promissores, ainda há muito por fazer. A começar pela revisão do conceito de prevenção do câncer do colo do útero, baseado há anos na aplicação repetida do teste de Papanicolaou. Embora este exame seja altamente efetivo no diagnóstico precoce e na prevenção do câncer invasivo do colo do útero, as taxas de mortalidade e incidência mantêm-se entre as mais elevadas dentre os tumores malignos que ocorrem nas mulheres brasileiras. Isto se deve principalmente pela baixa cobertura populacional, além das limitações inerentes ao teste em si, incluindo-se sua sensibilidade moderada a baixa.

Dispõe-se hoje de testes moleculares que detectam o DNA ou RNA de HPV. No entanto, ainda se discute amplamente o tipo e o formato destes testes de laboratório e a sua disponibilização em larga escala. Mais ainda, as interpretações de seu significado clínico são muito variadas e frequentemente carecem de base científica, sobretudo quando o objetivo é avaliar a utilidade de diferentes métodos moleculares no contexto de sua utilização no rastreamento secundário (ou primário) do câncer do colo do útero. Estes estudos devem-se revestir de muita importância, dada a premência de definição das estratégias que serão adotadas, à medida que se introduz a vacinação profilática contra o HPV. Neste sentido, é extremamente importante frisar a contínua necessidade de uso de um teste de rastreamento, mesmo após a introdução de vacinas profiláticas, uma vez que as mesmas têm eficácia em prevenir apenas uma proporção dos tumores causados pelos tipos mais comuns, mas não todos.

Neste sentido, destacam-se os esforços para introdução de novas metodologias para rastreamento, sobretudo em países com poucos recursos. Um desses estudos foi conduzido em províncias rurais da China, com pouquíssima infraestrutura laboratorial⁴. Demonstrou-se a utilidade de um teste de DNA capaz de detectar

os 14 tipos de HPV de alto risco mais comumente associados a câncer do colo do útero no rastreamento primário, com alta especificidade e sensibilidade para detecção de lesões de alto grau na cérvix uterina. Ainda mais impressionante é o estudo conduzido na Índia, que demonstrou a utilidade de um único teste de DNA de HPV de alto risco oncogênico na redução das taxas de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero, quando comparado com citologia oncológica e inspeção visual da cérvix uterina⁵. O futuro é promissor para o estabelecimento das melhores estratégias de prevenção destes tumores tão comuns, inclusive no Brasil⁶. É muito oportuno que o governo brasileiro tenha aprovado a criação de um Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do HPV para liderar pesquisas nesta área (http://www.cnpq.br/programas/inct/_apresentacao/inct_hpv.html).

Em outra escala, mas não menos importante, está a falta de conhecimento sobre o assunto, que provoca o uso indiscriminado de testes moleculares de HPV na prática clínica. É preciso insistir na transmissão adequada de informações e de protocolos entre os profissionais da saúde, ou continuaremos “tratando o que não deve ser tratado” e deixando de “prevenir o que pode ser prevenido”. De um lado, está disponível uma ferramenta de prevenção primária muito eficaz (vacinas profiláticas) que beneficiará a muitos, sobretudo antes da exposição a estes vírus. De outro, um grande contingente de mulheres (e homens) já infectados por diferentes tipos de HPV, e uma quantidade expressiva de manifestações clínicas, de diferentes graus de severidade. Para esta população há a oferta de um sem-número de procedimentos médicos, nem sempre eficazes. Daí o grande interesse no desenvolvimento de vacinas terapêuticas, capazes de eliminar as células infectadas e controlar o estabelecimento da doença ou até de sua progressão. Além disso, é incessante e intensa a busca de marcadores tumorais capazes de especificamente atribuir riscos diferenciados aos distintos tumores associados ao HPV. Tais assuntos foram explorados neste número do JBDST.

A oportunidade da intervenção segura e eficaz não pode ser adiada: a cada momento morre-se de câncer de colo do útero no país e no mundo. Estima-se que em 20 ou 30 anos, as taxas

deste tumor possam alcançar aquelas já tão elevadas de câncer de mama. Além disso, através de vacinação, poderemos evitar tumores de vulva, vagina e outros, etiologicamente vinculados aos mesmos tipos de HPV. Assim como aconteceu em relação à infecção por HIV, a comunidade científica do país tem um papel fundamental na conscientização da sociedade sobre a prevenção das doenças relacionadas ao HPV e de outras doenças de transmissão sexual. E a sociedade tem o direito de saber e exigir o que há de melhor para assegurar sua saúde. Esperemos que não passem décadas antes que programas mais eficazes de prevenção sejam introduzidos. O percurso é árduo e requer muita determinação, mas nunca perderemos ao investir em educação e informação em todos os níveis. Enquanto não forem tomadas as decisões políticas e econômicas necessárias à implementação de programas em massa, pelo menos manteremos o “monstro” sob controle!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gissmann L, zur Hausen H. Partial characterization of viral DNA from genital warts (condylomata acuminata). *Int J Cancer* 1980; 25(5): 605-9.
2. WHO position paper on HPV vaccines. April 2009. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/>
3. Fairley C, Hocking J, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in genital warts after national quadrivalent HPV vaccine program. Abstract presented at the International Papillomavirus Conference in Malmo, Sweden, may 2009.
4. Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, Bao YP, Lim JM, Zhao FH et al. A new HPV-DNA test for cervical cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 929-36.
5. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360(14):1453-5.
6. Villa LL. Assessment of new technologies for cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 910-1.

LUISA LINA VILLA

Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, São Paulo
llvilla@ludwig.org.br