



# Papitomavírus humano

## Relação com câncer



Gutemberg Leão de Almeida Filho<sup>1</sup>  
Mauro Romero Leal Passos<sup>2</sup>  
Paulo da Costa Lopes<sup>3</sup>  
Ledy do Horto dos Santos Oliveira<sup>4</sup>  
Cristiane Guimarães Fonseca<sup>5</sup>

**A** relação entre as lesões determinadas pelo papilomavírus em animais e o câncer é referida há bastante tempo. Shope<sup>(19)</sup> relatou a indução de papilomavírus cutâneos benignos em coelhos selvagens que regrediram ou se transformaram em carcinoma escamoso. Rous & Friedewald<sup>(17)</sup>, aplicando substância química (*metilcolantreno*) sobre este tipo de lesão, mostraram que a transformação maligna se fazia mais precoce e freqüentemente. Vários tipos de papilomavírus foram demonstrados como capazes de induzir à formação de papiloma em bovinos. Um dos tipos é responsável pelo papiloma do trato digestivo, que pode transformar-se em carcinoma, quando estes animais ingerem uma espécie de samambaia (*Pteridium aquilinum*), que contém toxinas carcinogênicas<sup>(2)</sup>.

Na espécie humana tem sido referida a associação de lesão condilo-

matosa com câncer de várias localizações, como o câncer da vulva, sobretudo quando as lesões são de longa duração, câncer do pênis, câncer da região perianal, principalmente em homossexuais, e com o papiloma laringeano. Jablonska e cols.<sup>(5)</sup> relataram transformação maligna em pacientes portadores de *epidermodisplasia verruciforme*. Esta patologia, causada pelo HPV 5 e HPV 8, surge em pacientes com predisposição genética e caracteriza-se pela presença de verrugas planas na face, costas e dorso das mãos, que podem sofrer transformação maligna quando expostas à luz solar.

Relata-se também a progressão de condiloma anogenital para carcinoma invasivo de células escamosas<sup>(22)</sup>.

Inúmeras são as publicações que envolvem a infecção cervical pelo HPV em associação com câncer da cérvix ou mesmo como capaz de conversão maligna. O condiloma cervical tem sido correlacionado com a CIN<sup>(6,9,10,15)</sup> e até mesmo com o câncer invasor<sup>(20)</sup>.

Muñoz<sup>(12)</sup> aceita que o condiloma possa ser o primeiro passo na história natural da neoplasia cervical. Sugere-se que o epitélio cervical jovem é frágil e, portanto, mais suscetível à agressão viral que o epitélio maduro. A infecção virótica primária pode desaparecer ou, por outro lado, ser incorporada ao genoma celular do hospedeiro e permanecer latente com células aparentemente normais. Posteriormente uma queda da imuni-

dade ou fatores extrínsecos que agri-dam a hospedeira promovem o desenvolvimento viral e ativam o mecanismo da carcinogênese.

No passado lesões condilomatosas cervicais foram diagnosticadas exageradamente como CIN. Meisels e cols.<sup>(10)</sup>, revisando 152 casos diagnosticados como displasia leve, mostraram que 70% destes revelavam alterações morfológicas agora classificadas como condiloma. É possível que este tipo de lesão faça parte daquelas displasias que regrediram espontaneamente.

Meisels & Morin<sup>(11)</sup> mostraram que a coexistência de condiloma foi observada em 25,6% de lesões displásicas e neoplásicas e acreditam que esta associação possa encurtar o tempo médio para a transformação maligna. Crum e cols.<sup>(1)</sup> sugerem que a condilomatose pode alterar a evolução da história natural da CIN encurtando o tempo médio de trânsito de um grau para o outro.

Reid e cols.<sup>(16)</sup> citam que é crescente a possibilidade que a relação entre a *lesão subclínica pelo papilomavírus* e a neoplasia cervical possa ser causal. No entanto, pensam que a prova definitiva requer estudo epidemiológico prospectivo, para mostrar que a infecção precede a transformação maligna, ou demonstração do genoma viral em significativo número de células tumorais.

É interessante citar que o comportamento epidemiológico do condiloma na cérvix uterina parece-se com

<sup>1</sup>Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro — Hospital de Oncologia — INAMPS — Rio de Janeiro

<sup>2</sup>Professor Assistente e Chefe do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Depto. de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal Fluminense — Presidente da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis

<sup>3</sup>Professor Titular do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

<sup>4</sup>Professora Adjunta da Disciplina de Virologia da Universidade Federal Fluminense

<sup>5</sup>Monitora do Depto. de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal Fluminense

a neoplasia cervical intra-epitelial, qual pode ser considerada como precursora do câncer de colo e que como nos processos malignos, existe na infecção por papilomavírus um defeito na vigilância imunológica celular.

Em trabalho de revisão muito bem estruturado, Roy e cols.<sup>(18)</sup> relatam dados epidemiológicos que merecem destaque.

Os tipos de papilomavírus que têm sido relatados em lesões de colo são os HPV6, HPV11, HPV16 e HPV18. Embora sejam os tipos 6 e 11 de HPV os mais encontrados na genitália, os HPV16 e 18 são os que mais associam-se com lesões pré-malignas e malignas. Contudo, recentemente foi relatado também o envolvimento dos HPV31, 33, 35 e 39 em lesões malignas do colo uterino<sup>(3,8)</sup>. Nas neoplasias intra-epiteliais cervicais encontramos em cerca de 85% das lesões os tipos 16, 18, 31, 33, 35 e 39 e em cerca de 3% os tipos 6 e 11. Estudos demonstram que num período de 10 anos, cerca de 30% dessas lesões podem evoluir para carcinoma cervical. O tipo 31 tem sido encontrado em vários casos de displasias leves e moderadas e associado a carcinomas anogenitais<sup>(8)</sup>.

Atualmente, não apenas na área genital mas em vários setores do organismo tem sido encontrado, com crescente frequência, através de hibridização de DNA, Papilomavirus humano relacionando-se com neoplasias malignas. E estes são principalmente os tipos 16 e 18. Moy e cols. relatam o achado de HPV em oito, numa série de 10 pacientes com carcinoma de células escamosas em região periungueal. A maioria destes pacientes apresentava lesões verrucosas de longa duração e refratárias às terapêuticas convencionais. Brandsma, analisando 101 casos de carcinomas de células escamosas na área de cabeça e pescoço, conseguiu identificar as seqüências de DNA de HPV 16 nas seguintes percentagens: língua (18%), amígdalas (29%) e faringe (13%). Alguns autores estão também encontrando HPV em carcinoma de esôfago<sup>(25,26)</sup>. Estes fatos, no mínimo, servem para que a comunidade científica fique atenta para este microrganismo que tem grande potencialidade de colocar sua massa genética unida com o genoma

## Comportamento epidemiológico

Patologia	Idade média do diagnóstico	Intervalo médio (em anos)
HPV no colo	27,5 anos	—
Displasia cervical	30,8 anos	3,3
Câncer <i>in situ</i>	36,8 anos	9,3
Câncer invasor	54,9 anos	27,4

da célula que o hospeda (forma episomial).

A impossibilidade de crescimento do HPV em meio de cultura impede a confirmação do mesmo como possível agente etiológico de lesões malignas. Entretanto, outros meios têm sido utilizados com esta finalidade, embora com resultados duvidosos. A microscopia eletrônica<sup>(4,13,16)</sup> revela partículas virais intranucleares em CIN compatíveis com papilomavirus. No entanto, este método está comprometido por erros de amostragem e por medidas relativamente imprecisas das partículas virais. Técnica imunohistoquímica (Peroxidase — Antiperoxidase)<sup>(7,21)</sup> para demonstração do HPV em casos de CIN tem sido empregada ultimamente. Esta reação só se mostra positiva em cerca de 50%, o que pode indicar erro de amostragem ou expressão periódica do vírus maduro dentro das lesões<sup>(7)</sup>. Outras técnicas bem mais sofisticadas estão sendo desenvolvidas, na tentativa de se estabelecer mais corretamente a participação de HPV nas patologias malignas. Entre estas técnicas podemos citar os imunocomplexos circulantes e a hibridização de DNA.

Através de técnicas de hibridização molecular de DNA pode-se detectar *in situ* o genoma viral por meio de sondas de DNA virais marcadas. Estes materiais marcados com radioisótopos (sondas quentes) ou com biotina (sondas frias) já estão disponíveis no mercado internacional, onde as sondas de HPV6, 11, 16, 18, 31, 33 e 51 podem ser rotineiramente utilizadas. Este procedimento além de identificar a participação viral no processo patológico, pode ainda informar a gravidade do caso, pois os HPV 16 e 18 estão mais intimamente ligados aos processos malignos. No Brasil já existem grupos que utilizam este procedimento.

Nos condilomas, vírus e antígenos virais são detectados em 50 a 75%

das lesões; em pacientes que apresentam condiloma + displasia, vírus e antígenos virais são detectados em 10 a 45% das lesões e nos carcinomas não é encontrado nem vírus nem antígenos virais. Assim, à medida que a lesão progride para câncer a expressão viral é perdida. Por outro lado, o DNA viral nos condilomas encontra-se não integrado ao DNA celular. Nas neoplasias cervicais intra-epiteliais muitas cópias de DNA viral coexistem com poucos genomas virais integrados. Nos carcinomas o DNA viral está integrado ao DNA da célula com ou sem forma não integrada.

Tanto a regressão como a possível conversão maligna das lesões condilomatosas apontam no sentido de que outros fatores importantes também estão em jogo, tais como: outras infecções por Herpesvírus, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, traumatismos locais, nutrição, resposta imunológica entre outros.

Contudo a lesão na cérvix uterina e as lesões de formas clínicas atípicas e recidivantes da vulva e pênis, causadas pelo HPV, devem ser encaradas como agentes em potencial na história natural do câncer, pois podem representar um primeiro passo, e para isto, uma rotina bem apurada de diagnóstico, tratamento e controle deva ser seguida<sup>(14)</sup>.

Usamos a rotina que desenvolvemos frente os casos de papilomavírus.

- Citologia de esfregaço cérvico-vaginal a fresco
- Citologia corada triplíce:
  - ectocérvix
  - vagina
  - endocérvix
- Colposcopia
- Vulvoscopia
- Anuscopia
- VDRL (também para o parceiro)
- Examinar o parceiro (homem = scopia genital — pênis, bolsa es-

crotal e meato uretral; mulher = demais itens).

### Observações

a. Qualquer dúvida em lesões na genitália = **Biópsia**

b. A remoção de secreções e aplicações de ácido acético a 1% facilita a visualização de lesões suspeitas ou pouco evidentes.

c. Na impossibilidade de se usar o colposcópio, uma lupa de boa qualidade oferece uma importante ajuda.

d. O teste de Collins (aplicação de azul de toluidina a 1% com posterior remoção com ácido acético a 1%) pode fornecer subsídios importantes, orientando biópsias de lesões suspeitas ou pouco evidentes, quando usado de rotina na investigação do parceiro.

e. Sabendo-se que o plasma seminal possui certo grau de imunossupressão local, orientamos as clientes com HPV no colo uterino, para que, nos coitos vaginais, seus parceiros usem condom durante uns dois meses após o tratamento.

f. Clientes com HPV na cérvix uterina devem submeter-se a exame clínico e acompanhamento citológico (tríplice) a cada seis meses por pelo menos dois anos após o tratamento.

Depois deste período, o acompanhamento pode passar a ser o habitual.

### Referências

- 1. CRUM CP, EGAWA K, BARRON B e cols. — Human papillomavirus infection (condyloma) of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia: a histopathologic and statistical analysis. *Gynecol Oncol*, 15: 88, 1983
- 2. EVANS JA — Bracken fern toxin. In: *Oncology* 70, Proc. X<sup>th</sup> Int. Cancer Congr Houston, Chicago Year Book Med Publ. 5, part A, 178-195, 1971
- 3. GIUS D e cols. — Inducible and constitutive enhancer domains in the noncoding region of human papillomavirus type 18. *J Virol*, 62 (3): 665-672, 1988
- 4. HILLS B, LAVERTY CR — Electron microscopic detection of papillomavirus particles in selected koilocytotic cells in a routine cervical smear. *Acta Cytol*, 23: 53, 1979
- 5. JABLONSKA S, DABROWSKI J, JAKUBOWICZ — Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papovavirus in oncogenesis. *Cancer Res*, 32: 583, 1972
- 6. KOSS LG, DURFEE GR — Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic type. *Ann N Y Acad Sci*, 63: 1, 245, 1956
- 7. KURMAN RJ, SHAH KH, LANCASTER WD, JENSON AB — Immunoperoxidase localization of papillomavirus antigens in cervical dysplasia and vulvar condylomas. *Am J Obstet Gynecol*, 140: 931, 1981
- 8. LOSINCK AT, LANCASTER WD, TEMPLE GF — Cloning and characterization of the DNA of a new human papillomavirus from a woman with dysplasia of the uterine cervix. *J Virol*, 58: 225-229, 1986
- 9. LUDWIG ME, LOWELL DM, LIVOLSI VA — Cervical condylomatous atypia and its relationship to cervical neoplasia. *Am J Clin Pathol*, 76: 255, 1981
- 10. MEISELSA, FORTIN R, ROYM — Condylomatous lesions of the cervix II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol*, 21: 379, 1977
- 11. MEISELS A, MORIN C — Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 12: 111, 1981
- 12. MUÑOZ N —

- Model systems for cervical cancer. *Cancer Res*, 36: 792, 1976
- 13. ORIEL JD, ALMEIDA JD — Demonstration of virus particles in human genital warts. *Brit J Vener Dis*, 46: 37, 1970
- 14. PASSOS MRL — Simpósio de Papilomavírose e Ulceras Genitais — Univ. Fed. Flum. Assoc. Méd. Flum. Niterói. Rio de Janeiro, 27 de agosto de 1988
- 15. PUROLA E, SAVIA E — Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta Cytol*, 21: 26, 1977
- 16. REID R, STANHOPE R, HERSCHMAN BR e cols. — Genital warts and cervical cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer*, 50: 377, 1982
- 17. ROUS P, FRIEDEWALD WF — The effect of chemical carcinogens on virus-induced rabbit papillomas. *J Exp Med*, 79: 511, 1944
- 18. ROY M, MORIM C, CORDERO-CASAS M — Human papillomavirus and cervical lesions. *Clin Obst Gynec*, 26 (4): 949, 1983
- 19. SHOPE RE — Infectious papillomatosis of rabbits, with note on the histopathology. *J Exp Med*, 68: 607, 1983
- 20. SVR JANEM KJ — Histological and cytological evidence of a condylomatous lesion in association with an invasive carcinoma of uterine cervix. *Arch Geschwulstforsch*, 49: 436, 1979
- 21. WOODRUFF JD, BRAUN L, CAVALLERI R e cols. — Immunologic identification of papillomavirus antigen in condyloma tissue from the female genital tract. *Obstet Gynecol*, 56: 727, 1980
- 22. ZUR HAUSEN H — Human papillomavirus and possible role in squamous cell carcinoma. *Curr Top Microbiol Immunol*, 78: 1, 1977
- 23. BRANDSMA JL, ABRAMSOM AL — Association of papillomavirus with cancers of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 115 (5): 621-625, 1989
- 24. MOY RL, ELIEZRI YD, NUOVO GJ et al. — Human papillomavirus type 16 DNA in periungual squamous cell carcinomas. *J Am Med Assoc*, 261 (18): 2669-2673, 1989
- 25. BROOKS LA et al. — Oesophageal carcinoma — search for a possible viral aetiology using molecular hybridisation techniques. *SAfr Med JSupl*: 6-8, mar 21, 1987
- 26. KULSKI J et al. — Human papillomavirus DNA in oesophageal carcinoma. *Lancet*, 2 (8508): 683-4, sep 20, 1986

## III Congresso Mundial sobre DST

1992 — Boston — EUA

## 8.º Congresso Latinoamericano de Enfermedades de Transmisión Sexual

Santiago — Chile, 1991

Informações — Dr. Juan Bernal  
Casilla 132 — 12  
Santiago — Chile  
Tel.: 273-1438 — Telex: 340412