



HPV

**Fatores relacionados à
persistência da infecção**

Yara Furtado

Trocando Idéias XIII



Papilomavírus humano(HPV)

- ❖ Agente etiológico do câncer cervical e lesões precursoras.
- ❖ DNA-HPV pode ser detectado com prevalência de 90 a 100% nas amostras de câncer cervical e de 5 a 20% em células esfoliadas cervicais de mulheres de controles epidemiológicos.

Bosch, 1995
Walboomers, 1999



Incidência e Prevalência do HPV

- ❖ 20 milhões de pessoas (15% da população) estão infectados pelo HPV nos EUA (50 – 75% com os tipos de alto risco).
- ❖ Aproximadamente 5.5 milhões são infectados a cada ano.
- ❖ 50% de homens e mulheres sexualmente ativos adquirem HPV no curso de sua vida sexual.
- ❖ 80% das mulheres de 50 anos já se contaminaram com HPV em algum momento da vida.

CDC, 2004



Incidência e Prevalência do HPV

- ❖ Mulheres com menos de 25 anos têm alto risco de adquirir HPV oncogênico num percentual de 4,5% ao ano.
- ❖ A capacidade de eliminação do HPV pelo processo natural (*clearance*) vai diminuindo com a idade.
- ❖ Em mulheres acima de 30 anos, 20% das infecções persistentes pelo HPV 16 e 15% das infecções persistentes pelo HPV 18, vão progredir para HSIL (NIC III) em até 10 anos.

Harper, 2008



Incidência e Prevalência do HPV

- ❖ A maioria das infecções por HPV são *transientes* e não são detectadas por mais de 1-2 anos.
- ❖ HPV de alto risco tendem a persistir em maior tempo que os HPV de baixo risco (principalmente HPV 16).

Burchell, 2006



Incidência e Prevalência do HPV

- ❖ Probabilidade de transmissão do HPV por coito está na média de 40% (variação de 5 a 100%).
- ❖ Alguns fatores influenciam a probabilidade de transmissão como carga viral, outras DST, uso do condom, nutrição, etc.

Burchell, 2006





Fatores que influenciam os diferentes estágios da história natural do HPV e neoplasia cervical

ACO - Anticoncepcional Oral
HLA - Antígeno Leococitário Humano
* sem circuncisão
** dados de estudo caso-controle

MOSCICKI, 2006



Fatores de persistência viral

- ❖ Uso prolongado de anticoncepcional oral
- ❖ Tabagismo
- ❖ Multiparidade
- ❖ Outras doenças sexualmente transmissíveis.

Bosch, 2003
Moscicki, 2006



Fatores de persistência viral

Anticoncepcional oral

- ✓ Estudos mostram o aumento do risco do câncer cervical com a combinação de hormônios exógenos (como nos ACO) e a presença do HPV.

Castellsagué, 2003



Fatores de persistência viral

Anticoncepcional oral

- ❖ Aumento do risco com o tempo de uso - entre 5 e 10 anos.
- ❖ Os riscos diminuem com a suspensão do uso, mas se mantém elevado se tiver sido usado com tempo ≥ 8 anos.
- ❖ Não foi observado aumento do risco em pacientes de controle epidemiológico com DNA-HPV positivo sem lesão cervical.

N. Muñoz, 2006



Fatores de persistência viral

Anticoncepcional oral

- ❖ Mecanismo hormonal que aumenta o risco de progressão para o câncer cervical:
- ✓ Promove a integração do HPV ao genoma da célula hospedeira.
- ✓ Influência na transcrição dos oncogenes E6 e E7 do HPV 16, que tem relevância biológica na transformação maligna.
- ✓ **Não se observa aumento da prevalência da infecção por HPV nas usuárias de ACO.**

Castellsagué, 2003
WHO/IARC, 2005



Fatores de persistência viral

Tabagismo

- ❖ A maioria dos estudos demonstram risco estimado de acordo com a duração ou o nº de cigarros ao ano (“pack-years”).
- ❖ Mulheres tabagistas tem maior risco de infecção persistente que as não-tabagistas.
- ❖ A exposição ao cigarro afeta a resposta imune efetiva local contra infecções virais (reduz nº de células de Langerhans).

Castellsagué, 2003



Fatores de persistência viral

Tabagismo

- ❖ Metabólicos específicos do cigarro (nicotina) podem ser detectados na mucosa cervical.
- ❖ Evidências sugerem que células infectadas pelo HPV estão mais susceptíveis a mutação do DNA na presença dos carcinógenos do cigarro.

Richardson, 2005



Fatores de persistência viral Tabagismo

- ❖ Estudos têm observado que as lesões intra-epiteliais tendem a diminuir em extensão em associação com a suspensão do tabagismo.
- ❖ O risco de desenvolver CIN é dose dependente de cigarros (consumo de 20 ou mais cigarros por dia).

Aclaudious, 2002





Fatores de persistência viral Outras doenças sexualmente transmissíveis

- ❖ Associação entre câncer cervical e *Chlamydia trachomatis* e herpes simplex tipo 2 em análises com o *status* do HPV.





Fatores de persistência viral *Chlamydia Trachomatis*

- ❖ A infecção pela *C. Trachomatis* pode aumentar a susceptibilidade para a infecção do HPV, aumentando a carga viral e facilitando a persistência viral.
- ❖ Infecção concorrente por *C. Trachomatis* pode impedir o *clearance* do HPV por interferir na resposta imune celular do hospedeiro.

N. Muñoz, 2006





Fatores de persistência viral *Chlamydia Trachomatis*

- ❖ Outro mecanismo poderia ser através da resposta inflamatória como resultado da infecção pela C.T. também resulta na liberação de radicais livres e agravamento da instabilidade genética



N. Muñoz, 2006



Fatores de persistência viral

Herpes simplex

- ❖ Estudos demonstraram que o herpesvirus aumenta a expressão das oncoproteínas E6 e E7 do HPV.
- ❖ A relação entre resposta inflamatória e liberação de radicais livres possa causar mais instabilidade genética.

P.K.S. Chan, 2001

N.Muñoz, 2006



Fatores de persistência viral HIV

- ❖ O aumento da infecção pelo HPV no grupo de mulheres soro-positivas para HIV é elevada (formas latente e clínica).
- ❖ As mulheres HIV + têm maior persistência viral dos tipos 16 e 18.

San José, 1999



Fatores de persistência viral HIV

- ❖ Do ponto de vista molecular, o gene tat-1 do HIV em combinação com a proteína E2 do HPV, altera sua expressão.
- ❖ A interação viral associado a imunossupressão da paciente soropositiva aumenta o potencial carcinogênico das lesões HPV induzidas.

Sanjosé, 1999



Fatores de persistência viral

Multiparidade

- ❖ Dados revelam que o número de gestações a termo está associado ao aumento de risco de câncer cervical.
- ❖ O risco relativo do câncer cervical aumenta com o número de gestações a termo e com menor idade na primeira gestação.

N.Muñoz, 2006



Fatores de persistência viral

Multiparidade

- ❖ Mudanças hormonais induzidas pela gestação podem modular a resposta imune e influenciar o risco de persistência viral ou progressão da lesão.

Castellsagué, 2003





Fatores de persistência viral Multiparidade

- ❖ A multiparidade pode aumentar o risco de câncer cervical por promover a eversão da mucosa endocervical, formando extensa e permanente ZT.

Castellsagué, 2003

