

RECONHECIMENTO PELA DESCOBERTA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

THE RECOGNITION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) DISCOVERY

Luciano Serpa Hammes¹, Paulo Viero Naud², Jean Carlos de Matos³

Rev HCPA 2008;28(3):202-4

O câncer de colo uterino é responsável pela morte de cerca de meio milhão de indivíduos anualmente e é a segunda causa de óbitos por neoplasia entre as mulheres. Apesar destes números elevados, este é um tipo de câncer altamente prevenível e que deveria estar sob controle. O câncer de colo uterino é prevenível por dois fatores: é possível de ser rastreado em suas fases pré-malignas e possui um agente específico, o papilomavírus (HPV), que pode ser evitado (1,2).

Diferente da grande maioria dos outros tipos de câncer, o câncer de colo uterino desenvolve-se por anos através de uma série de estágios pré-malignos antes de se tornar invasor. É justamente nestes estágios que o exame de Papanicolaou (também conhecido como exame citopatológico de colo uterino ou preventivo) detecta lesões que podem ser tratadas adequadamente, prevenindo o desenvolvimento da doença (3,4).

Com a implantação do rastreamento pelo exame de Papanicolaou, inúmeros países conseguiram reduzir drasticamente suas taxas de mortalidade pelo câncer de colo uterino. No entanto, isso depende de um sistema organizado que possibilite que as mulheres realizem o exame periodicamente e que, infelizmente, muitas nações subdesenvolvidas e em desenvolvimento não conseguiram implantar ainda. Países como a Inglaterra, por exemplo, que possuíam números similares ao Brasil, conseguiram, com a implantação de um programa de rastreamento eficaz, modificar a história desta doença em apenas 25 anos (5-7).

Outra possibilidade de prevenção do câncer de colo uterino surgiu com o desenvolvimento de vacinas profiláticas para o HPV. Na década de 70, o virologista alemão Harald zur Hausen (Figura 1) investigava qual seria o agente causal do câncer de colo uterino, já que este tipo de câncer estava associado intimamente com o comportamento sexual das pacientes. Inicialmente acreditava-se que estaria vinculado à infecção pelo vírus do Herpes simplex e Chlamydia trachomatis, mas seus estudos posteriores evidenciaram que sequências de DNA do HPV poderiam ser encontradas em amostras de câncer de colo uterino (8,9).

Zur Hausen, na década de 80, convencido que o HPV era o agente causal do câncer de colo uterino, procurou apoio de algumas companhias

farmacêuticas para o desenvolvimento de uma vacina profilática. Entretanto, não obteve sucesso, provavelmente pela falta de estudos de outros centros que confirmassem seus achados (9).



Figura 1 - Harald zur Hausen – Prêmio Nobel em Medicina pelo descobrimento da associação entre HPV e câncer de colo uterino.

Na década de 90, com a popularização das técnicas de detecção do HPV, inúmeros estudos epidemiológicos de outros autores comprovaram a forte associação de HPV e câncer de colo uterino. Walboomers apresentou um dos principais estudos epidemiológicos até então, onde coletou amostras de tumor de várias partes do mundo e conseguiu comprovar que o HPV estava presente em 99,7% das amostras. Comenta-se que os 0,03% dos casos negativos também tinham HPV DNA, que não identificado devido à técnica empregada de PCR (10,11).

Como resultado destas descobertas, duas décadas após iniciados os estudos de Zur Hausen, duas grandes companhias farmacêuticas iniciaram estudos clínicos sobre vacinas profiláticas para o HPV. Desde 2005, uma série de artigos científicos publicados em grandes revistas de alto impacto, comprovaram a eficácia e a segurança destas vacinas, mostrando excelentes resultados em termos de prevenção de lesões precursoras do câncer de colo uterino e também de verrugas genitais. Assim, rapidamente as vacinas foram aprovadas para uso comercial em diversas partes do mundo, inclusive no Brasil (8,12-14).

1 - Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Unidade de Pesquisa em Saúde, Instituto de Educação e Pesquisa, Hospital Moinhos de Vento.

2 - Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Programa de Prevenção e Rastreamento de Câncer de Colo Uterino, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3 - Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Merck Sharp&Dhome produz a vacina Gardasil, contra o HPV16 e 18 (que causam em média 70% dos tipos de câncer de colo uterino) e HPV 6 e 11 (que causam em média 90% das verrugas genitais). Glaxo Smith Kline produz a vacina Cervarix, contra o HPV 16 e 18 (8).

É evidente que mais estudos são necessários para avaliar questões importantes no uso da vacina como, por exemplo, administração em pacientes com idade mais avançada, uso por homens, necessidade de doses de reforço, segurança a longo prazo e proteção cruzada com outros subtipos de HPV (vacina Cervarix apresentou proteção cruzada contra dois outros tipos de HPV, 31 e 45, que estão ligados filogeneticamente ao HPV 16 e 18) (14,15).

Como resultado desta longa história e em reconhecimento da descoberta da associação de HPV e câncer de colo uterino, Harald zur Hausen recebeu o Prêmio Nobel em Medicina em 6 de outubro de 2008, dividindo-o com Françoise Barré-Sinoussi e Luc Montagnier, que dedicaram-se ao estudo do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Conforme anunciado pela Assembléia do Prêmio Nobel, zur Hausen “foi contra os dogmas de sua

época, postulando que o HPV estaria associado ao câncer de colo uterino”. Zur Hausen, no dia da comunicação de seu prêmio, disse que nunca imaginava que receberia tal distinção. Talvez ele estivesse acostumado ao pouco reconhecimento que teve nas décadas anteriores, mas a medicina finalmente reconheceu sua grande contribuição que, com certeza, irá prevenir milhares de mortes pelo câncer de colo uterino. Zur Hausen hoje tem 72 anos e é professor honorário da Universidade de Heidelberg (16).

Cabe a nós, médicos deste tempo, difundir a importância deste avanço e transformar esta evolução em benefício para aquelas mulheres com indicação de uma vacina contra os tipos de HPV que podem levar ao câncer de colo uterino. Acreditamos que somente faremos história se esta vacina atingir as populações pobres, excluídas e, com certeza, aquelas que morrem por esta doença evitável.

Declaração de conflito de interesse: todos os autores trabalham em projetos da Glaxo Smith Kline com a vacina Cervarix.

HPV– Papilomavirus Humano

O HPV possui um DNA circular protegido por um capsídeo de proteínas.

Mais de 100 tipos de HPV são conhecidos. HPV 16 e 18 causam cerca de 70% dos casos de câncer de colo uterino.

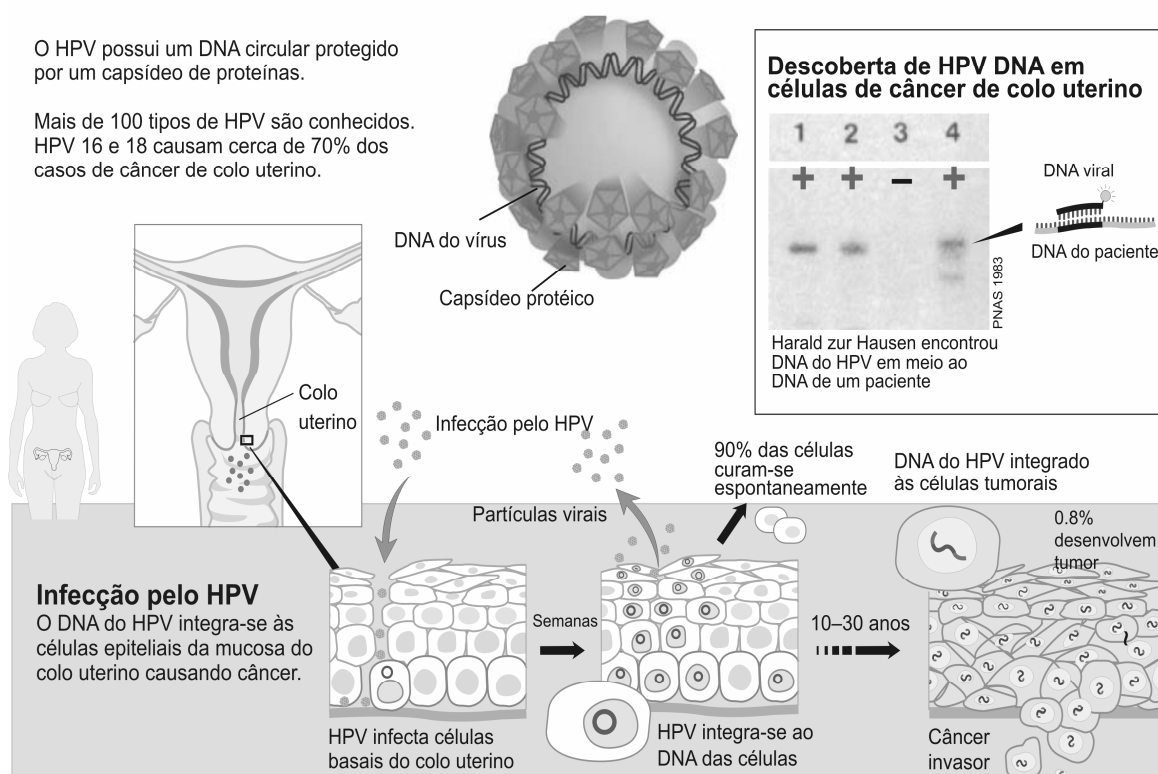


Figura 2 - Representação gráfica da infecção e oncogênese causada pelo vírus HPV (modificado de The Nobel Committee for Physiology or Medicine 2008 – ilustração Annika Röhl)

REFERÊNCIAS

1. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex* 2003;45 Suppl 3:S306-14.
2. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003;361(9376):2217-25.
3. Syrjanen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65(1):45-53.
4. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):186-92.
5. Gustafsson L, Sparen P, Gustafsson M, Wilander E, Bergstrom R, Adami HO. Efficiency of organised and opportunistic cytological screening for cancer in situ of the cervix. *Br J Cancer* 1995;72(2):498-505.
6. Harlan LC, Bernstein AB, Kessler LG. Cervical cancer screening: who is not screened and why? *Am J Public Health* 1991;81(7):885-90.
7. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 2001;79(10):954-62.
8. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *Cmaj* 2007;177(5):469-79.
9. McIntyre P. Finding the viral link: the story of Harald zur Hausen. In: *Cancer World*; 2005. p. 32-37.
10. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
11. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
12. Perez G, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, Garcia PJ, Munoz N, Villa LL, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. *Int J Cancer* 2008;122(6):1311-8.
13. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ* 2007;85(9):719-26.
14. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):7-28.
15. Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 1):S18-25.
16. Nobel_Foundation. The Nobel Prize in Medicine. In: Nobel Foundation Website; 2008.

Recebido:20/11/2008

Aceito:02/12/2008