

## Avaliação da relação do papilomavírus humano no câncer de mama

Elídia Alves Bessa Martins <sup>1</sup>; Escarlet De Souza Evangelista <sup>2</sup>; Maria Edna Queiroz Teixeira<sup>3</sup>; Wandresa Francelino Pereira<sup>4</sup>, Leudiane Holanda Lavor, Francisco Ivo Gomes de Lavor<sup>5</sup>, Sandra Maijane Soares de Belchior<sup>6</sup>, Maria José Soares de Belchior<sup>7</sup>, Márcia Janiele Nunes da Cunha Lima<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Graduando em Farmácia. Faculdades Integradas do Ceará. E-mail: [elidia\\_alves@hotmail.com](mailto:elidia_alves@hotmail.com);

<sup>5</sup> Mestres em Sistemas Agroindustriais pela Universidade Federal de Campina Grande - UFCG/PB; [ivodilavor@gmail.com](mailto:ivodilavor@gmail.com) e [marciajanielelima@gmail.com](mailto:marciajanielelima@gmail.com).

**RESUMO:** Observando que o Papilomavírus Humano (HPV) é considerado uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns do mundo. O aparecimento do câncer de colo do útero pelo HPV já é conhecida, porém o mesmo é causa aparente, segundo diversos estudos, para uma evolução em diversos tipos de lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas, havendo nestes casos fatores que favoreceram a tenacidade e integração do vírus no DNA do indivíduo. O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos de um estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, acessados nas bases de dados do Scielo, Lilacs e Medline, em que os artigos que relatem a presença do Papilomavírus Humano (HPV) com casos de prevalência de câncer de mama foram utilizados para compor este estudo. Diversos estudos relatam que o vírus teria sua propagação ao tecido mamário por meio da relação sexual; outros mais recentes têm apontado que as oncoproteínas E6 e E7 do HPV 16 estão presentes na maior parte das neoplasias de mama invasivas e envolvidas em processos de metástase, quando equiparado com tecidos mamários normais. Também, é provável que o papiloma possa ter sua transmissão não apenas pelo contato via sexual, como também através de outra via, onde adentra no sangue periférico devido à cooperação de células mononucleares. São necessárias novas investigações com o intuito de elaborar novas estratégias de diagnóstico, ações preventivas e terapêuticas para pacientes infectados com o HPV, para se evitar complicações como o surgimento de neoplasias futuras.

**Palavras-chave:** HPV. Papilomavírus humano. Câncer de mama

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia que mais acomete as mulheres no Brasil, o primeiro lugar é ocupado pelo câncer de pele não melanoma. Porém no aspecto do total de óbitos ocupa a primeira colocação, em que no ano de 2017 foram registrados 14.622 casos de mortes (MIGOWSKI et al., 2018).

O HPV é considerado uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns do mundo. A maioria dos casos de infecções por esse tipo de vírus é geralmente assintomático e a cura ocorre espontaneamente em até dois anos. O aparecimento do câncer de colo do útero pelo HPV já é conhecida, porém o Papilomavírus Humano é causa aparente, segundo diversos estudos, para uma evolução em diversos tipos de lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas, havendo nestes casos fatores que

favoreceram a tenacidade e integração do vírus no DNA do indivíduo (MAMMAS et al., 2011).

Embora alguns estudos evidenciem a associação do HPV com alguns tipos de neoplasias, os estudos epidemiológicos e moleculares ainda são raros e não esclareceram o mecanismo do HPV na sua etiologia (CHATURVEDI et al., 2010).

A ideia de que o HPV possa ser um dos agentes causais do Câncer de Mama tem sido pesquisado e debatido há algum tempo, mesmo com a comprovação que o Câncer de Mama tem seu aparecimento em alguns casos, devido um fator hereditário que caracteriza como mais um fator preponderante para o surgimento desta neoplasia, outros fatores secundários podem estar correlacionados com o desenvolvimento destes casos, sendo a presença do Papilomavírus Humano mais um fator (AMARANTE; WATANABE, 2009).

Recebido em: 03/03/2020 e publicado em: 08/04/2020.

<sup>1</sup>Graduada em pedagogia pela Universidade Estadual do Ceará- UECE e pós graduação em Gestão Social pela FAMETRO - Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza. E-mail: [leudiane\\_lavor@hotmail.com](mailto:leudiane_lavor@hotmail.com).

O primeiro estudo que descreveu a associação entre o HPV e o Câncer de Mama foi de Di Leonardo et al., (1992), revelando que a prevalência do HPV 16 estava associado com 29,4% dos indivíduos com Câncer de Mama, sendo então o primeiro estudo que além de propor que este subtipo de HPV possa aparecer em muitos estágios de câncer, possa também estar relacionado com casos de metástase.

Embora o papel do HPV na carcinogênese mamária permaneça controverso, tal associação representa uma importante questão a ser tratada, dessa forma este estudo buscou investigar artigos que relatem a presença do HPV com casos de prevalência de câncer de mama.

## **METODOLOGIA**

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos de um estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, acessados nas bases de dados do Scielo, Lilacs e Medline no período de 08 de Agosto de 2018 a 22 de Outubro de 2018, sendo que a coleta dos dados seguiu a premissa de uma leitura rápida com o objetivo de verificar se a obra consultada era de interesse para o trabalho, seguida de uma leitura seletiva e registro dos dados importantes. Por se tratar de uma temática escassa de estudos, não foram excluídos trabalhos pelo tempo de publicação, totalizando, portanto 15 estudos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

As modificações malignas caracterizam um complexo seguimento com diversas etapas marcadas por modificações genéticas e por fatores externos, principalmente ambientais, dentre eles: vírus, substâncias carcinogênicas, radiação, e componentes alimentares, podem transformar as vias fisiológicas celulares, obtendo um resultado no crescimento celular de maneira descontrolada, que é uma das principais características do processo de gênese do câncer (BARRA et al., 2008).

A transfecção do HPV 16 ou HPV 18 tem sido reconhecida no processo de imortalização de algumas células humanas, principalmente os queratinócitos, que é considerado um hospedeiro celular normal para o HPV (DE VILLIERS et al., 2005). O genoma de HPV inclui sete genes imaturos (de E1 à E7), em que E6 e E7 encontram-se associados a diversas modificações celulares em

queratinócitos humanos. Variadas pesquisas têm demonstrado que ambos E6 e E7 são imprescindíveis para a imortalização de forma eficiente dos queratinócitos humanos (HEDAU et al., 2011).

Diversos estudos relatam que o HPV teria sua propagação ao tecido mamário por meio da relação sexual; outros mais recentes têm apontado que as oncoproteínas E6 e E7 do HPV 16 estão presentes na maior parte das neoplasias de mama invasivas e envolvidas em processos de metástase, quando equiparado com tecidos mamários normais. Também, é provável que o HPV possa ter sua transmissão não apenas pelo contato via sexual, como também através de outra via, onde adentra no sangue periférico devido à cooperação de células mononucleares (AKIL et al., 2008).

O relato primário com relação à investigação de HPV no tecido mamário é de 1992 quando, na Itália, Di Leonardo et al., usando a técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase), identificaram a sequência de DNA do HPV-16 em aproximadamente 29% de 40 amostras de tecido contendo o diagnóstico de câncer de mama emblocados em parafina e em 17% dos linfonodos contendo câncer de mama metastáticos. Porém nessa época raros estudos convincentemente demonstravam a presença de HPV oncogênico no tecido mamário humano de forma a utilizar mais de uma metodologia, pois na época as técnicas ainda eram pouco sensíveis à identificação (LAWSON et al., 2006).

A existência do HPV tem sido mostrada por muitos estudiosos como uma forte causa à condição de vírus neoplásico associado ao Câncer de Mama (DAMIN et al., 2004; KAN et al., 2005; DE VILLIERS et al., 2005). Uma Revisão Sistemática foi realizada por Mamas et al., (2011), que incluiu diversos estudos originais, descrevendo mais de 18 estudos que investigaram a associação entre o HPV e o Câncer de Mama, 15 mostraram uma relação positiva.

Akil et al. (2008), investigaram 113 cânceres de mama metastáticos, e encontraram 69 que equivalia a 61% dos casos de HPV de alto risco positivos; sendo que as porcentagens estavam subdivididas entre os subtipos do vírus: HPV-16 (9%), HPV-18 (10%), HPV-31 (77%),

HPV33 (56%) e HPV-35 (37%); sendo que no Brasil os dois tipos mais comuns são os tipos 16 e 18, e são também considerados os mais agressivos, com capacidade de progressão para um quadro invasivo. Entre estas amostras, 24 tecidos (34,78%) foram coinfectados com mais de um subtipo de HPV. Uma solução para o diagnóstico dos baixos níveis de cópias ou cargas virais de HPV seria através da utilização da técnica de PCR in situ (PCR-IS).

Antonsson et al. (2011), mostraram a prevalência do DNA do HPV-18 por PCR em aproximadamente 50% (27 de 54 pacientes jovens), quando confrontada às mais idosas, as amostras dessas últimas se mostraram, após a hibridização in situ serem negativas. Já Baltzell et al. (2012), empregaram o PCR-IS, notaram o HPV-16 em 3% (2 de 70 amostras) e por ISH 6% (4 de 70 amostras), justificando a baixa concordância entre os métodos pela: menor porcentagem positiva, diferenças na sensibilidade entre as técnicas utilizadas e os subtipos específicos de HPV.

Em 2015 foi realizado um estudo pela Universidade Federal do Ceará (UFC), mais especificamente na Maternidade Escola Assis Chateaubriand, em que demonstraram a presença do DNA do HPV em 39,63% dos 111 casos de câncer de mama analisados, sendo que não existia nenhum trabalho realizado na região do Ceará que demonstrasse essa relação do HPV com câncer de mama (BRASIL, 2015).

A sensibilidade e a especificidade da metodologia escolhida são muito importantes no diagnóstico do HPV. Porém, a maior parte destes estudos utilizam a reação em cadeia da polimerase (PCR) primariamente a partir de DNA de controle positivo, porém prejudicado pela fragilidade à possíveis contaminações em laboratórios e à incapacidade para encontrar in situ o sinal para um tipo específico celular. Para enfrentar essas desvantagens, são utilizados diversos métodos em biologia molecular que são resistentes à contaminação, como a técnica de hibridação in situ, que utiliza sondas altamente específicas para identificar o tipo viral em uma região na célula positiva do tecido mamário diagnosticado com a presença de neoplasia. De acordo com estes achados, é possível observar que a PCR é mais sensível que a hibridização in situ ou o southern blot, porém

a hibridização in situ é mais específica, por identificar a localização do vírus na célula (BALTZELL et al., 2012).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O HPV tem sido proposto como um agente causal do câncer de mama, com base em inúmeros relatos de tipos de alto risco oncogênico do HPV nesses tecidos. São necessárias novas investigações com o intuito de elaborar novas estratégias de diagnóstico, ações preventivas e terapêuticas para pacientes infectados com o HPV, Para se evitar situações suficientes para a transformação tumorigênica, espera-se que seja um evento precoce e alterações acumulativas, ao longo dos anos, sejam o passo inicial, de modo similar à carcinogênese cervical.

Por fim, existe a necessidade urgente de se obter fatos adicionais, a fim de avaliar a possibilidade de prevenção do câncer de mama por meio de vacinas contra o HPV. A descoberta reforça a importância da vacina contra o vírus que é disponibilizada atualmente para meninas de 9 a 11 anos.

## **REFERÊNCIAS**

- AKIL, N. et al. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: a tissue microarray study. *Br J Cancer*, v.99 n.3, 2008..
- AMARANTE, M. K.; WATANABE, M. A. The possible involvement of virus in breast cancer. *Journal Cancer Res Clin Oncol.*, v.135, n.3, 2009.
- ANTONSSON, A. et al. High prevalence of human papillomaviruses in fresh frozen breast cancer samples. *J Med Virol.*, v.83, n.12, 2011.
- BALTZELL, K. et al. Limited evidence of human papillomavirus on breast tissue using molecular in situ methods. *Rev. Cancer*, v.118, n.5, 2012.
- BARRA, A. A. et al. A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy according to tumor size of suspicious breast lesions. *Diagn Cytopathol*, v.36, n.1, 2008.
- BRASIL. Ministério da saúde. Pesquisa relaciona HPV com cancer de mama, 2015. Governo do Brasil: Ministério da saúde, 2015.
- CHATURVEDI, A. K. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *Journal Adolesc Health*, v.46, n.4, 2010.

DAMIN, A. P. et al. Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat.*, v.1, n.1, 2004.

DE VILLIERS, E. M. et al. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and 106 in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res*, v.7, n.1, 2005.

DI LONARDO, A. et al. Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, v.21, n.95, 1992.

HEDAU S. et al. Breast cancer and human 111 papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC Cancer*, v.1, n.1, 2011.

KAN, C.Y. et al. Identification of human papillomavirus DNA gene sequences in human breast cancer. *Br J Cancer*, v. 93, n.8, 2005.

LAWSON, J. S. et al. Viruses and human breast cancer. *Future Microbiol.*, v.1, n.1, 2006.

MAMMAS, I. N. et al. Vaccination against human papilloma virus (HPV): epidemiological evidence of HPV in non-genital cancers. *Revista de Patologia oncológica*, v.17, n.1, 2011.

MIGOWSKI, A. et al. Diretrizes para la detección precoz del cáncer de mama en Brasil. II Nuevas recomendaciones nacionales, principales evidencias y controversias. *Caderno de Saúde Pública*, v. 34, n.6, 2018.