

HPV EM MULHERES HIV POSITIVO EM PELOTAS, RS

ENTIAUSPE, Ludmila Gonçalves^{1,4*}; NUNES, Emily Montosa^{1,4}; SILVEIRA, Mariângela Freitas da²; COLLARES, Tiago^{3,4}; SEIXAS, Fabiana Kömmling^{1,4}**

¹Universidade Federal de Pelotas, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Laboratório de Genômica Funcional. ²Universidade Federal de Pelotas, Centro de Estudos Epidemiológicos. ³Universidade Federal de Pelotas, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Laboratório de Embriologia Molecular e Transgênese. ⁴Grupo de Pesquisas em Oncologia Celular e Molecular – RS, Brasil.

*ludmila.entiauspe@gmail.com
**seixas.fk@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Está bem estabelecida a associação entre o Vírus do Papiloma Humano (HPV) e o câncer cervical (CC), malignidade responsável por levar ao óbito todos os anos 31.400 mulheres na América Latina (WHO, 2007) e 11.000 no Brasil (INCA, 2011). Este vírus está classificado de acordo com sua capacidade de transformação neoplásica como em baixo ou alto risco (MUÑOZ *et al.*, 2006). Atualmente, são conhecidos mais de 120 genótipos diferentes de HPV, dos quais cerca de quarenta são transmitidos sexualmente, podendo infectar a área anogenital de homens e mulheres, e destes, 15 são capazes de desenvolver câncer genital (DE VILLIERS *et al.*, 2004).

Estudos têm mostrado que a infecção por HPV é mais comum em mulheres portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e acredita-se que o HIV favoreça o aumento da carga viral e conseqüente persistência do HPV, elevando o risco para lesões intra-epiteliais cervicais (LUQUE *et al.*, 2006). Nesta população, o risco de desenvolver carcinoma anogenital é aumentado em 100 vezes, e em 14 vezes para CC (MUÑOZ *et al.*, 2006). Além disso, a co-infecção HIV/HPV é considerada comum devido ao comportamento de risco compartilhado para a aquisição ambos os vírus (FERNANDES *et al.*, 2004).

Com base nos dados acima expostos, este trabalho objetivou identificar e analisar a prevalência dos genótipos de alto e baixo risco de HPV em mulheres HIV positivo com idades entre 18 e 45 anos da cidade de Pelotas-RS. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa na Área da Saúde (CEPAS) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) em junho de 2009.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo contou com a participação de 100 mulheres, as quais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e tiveram coletada uma amostra de secreção cervical. Das amostras extraiu-se o DNA genômico e submeteu-se à reação em cadeia da polimerase *nested* (nPCR) utilizando os *primers* MY09/11 e GP5/6, cujos fragmentos obtidos de 450pb e 140pb foram visualizados em gel de agarose 1,5% e 2%, respectivamente (MANOS *et al.*, 1989; SNIJDERS *et al.*, 1990).

Nas amostras positivas para HPV, os amplicons obtidos foram submetidos à purificação através de kit comercial (GFX – Invitrogen) e sequenciadas em sequenciador Mega Bace® (Amersham Biosciences). Os

resultados obtidos tiveram seus genótipos analisados através da comparação com sequencias cadastradas no banco genômico disponível no site National Center for Biotechnology Information (Blast/NCBI). Utilizando o programa de estatística SPSS 16.0®, obteve-se a percentagem de genótipos de alto e baixo risco neste grupo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os dados preliminares mostraram que de 100 amostras processadas, foi observada a positividade para o HPV em 66 (Tabela 1). Tais observações estão de acordo com um estudo de metanálise realizada por CLIFFORD *et al.* (2006), que observaram maior prevalência de HPV em mulheres HIV positivas no Brasil e México (57,3%) comparados às médias globais (36,5%).

A genotipagem por sequenciamento mostrou a presença de nove genótipos de HPV, com maior prevalência do HPV-6, seguidos por HPV-16 e -31 (Tabela 2). Embora a maioria dos estudos mostrem que o genótipo HPV-16 é o mais prevalente no mundo todo (CLIFFORD *et al.*, 2006), este achado encontra-se em consonância com CORRÊA *et al.* (2011), os quais observaram 63,9% de prevalência no genótipo HPV-6, e HPV-16 como segundo mais prevalente (63,9%). LEVI *et al.* (2004) observaram dados semelhantes, com maior prevalência do HPV-6 em mulheres HIV (87%). Alguns autores sugerem que esta variação de genótipos acontece devido a características comportamentais e socioeconômicas, as quais podem ser diferentes em mulheres HIV positivo, além da região geográfica onde é realizada a pesquisa (PALEFSKY *et al.*, 1999).

Em relação ao potencial neoplásico do HPV, observou-se maior frequência de genótipos de baixo risco (69,4%) quando comparado aos de alto risco oncogênico (Tabela 3). Tal fato também foi observado anteriormente em outros estudos (ARANY e TYRING, 1998; ARANY *et al.*, 1998), sugerindo que a deficiência do sistema imune mediada por HIV favoreceria à expressão de genes do HPV devido a uma imunossupressão local, a qual acarretaria em uma vigilância imune deficiente, aumentando a susceptibilidade para a aquisição, prevalência e manifestação de lesões causadas por HPV não-oncogênicos, eliminados em 90% dos casos de infecção em pessoas com o sistema imune competente.

Tabela 1. Status HPV observado em mulheres HIV positivas

HPV	Percentual (n)	Percentual Cumulativo
Negativo	34,0 (34)	34,0
Positivo	66,0 (66)	100,0
Total	100,0 (100)	

Tabela 2. Genótipos de HPV identificados

	Percentual (n)	Percentual Cumulativo
HPV- 6	48,5 (32)	74,2
HPV- 11	3,0 (2)	77,3
HPV- 16	9,1 (6)	86,4
HPV- 18	1,5 (1)	87,9
HPV- 31	6,1 (4)	93,9
HPV- 35	1,5 (1)	95,5
HPV- 45	1,5 (1)	97,0
HPV- 56	1,5 (1)	98,5
HPV- 81	1,5 (1)	100,0
HPV -X*	25,8 (17)	25,8
Total	100,0 (100)	

*Amostras de HPV ainda não identificadas.

Tabela 3. Genótipos de HPV de acordo com o risco oncogênico

	Percentual (n)	Percentual Cumulativo
Alto risco	30,6 (15)	30,6
Baixo risco	69,4 (34)	100,0
Total	100,0 (100)	

4. CONCLUSÕES

Os dados obtidos até o momento sugerem que mulheres infectadas por HIV apresentam maior tendência a se infectar por genótipos de HPV de baixo risco do que os de alto risco, e ressalta a importância do diagnóstico biomolecular na detecção precoce à manifestação clínica do HPV. Maiores estudos são necessários para investigar o comportamento destes genótipos frente aos casos de imunossupressão mediados por HIV.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARANY I and TYRING SK. Systemic immunosuppression by HIV infection influences HPV transcription and thus local immune responses in condyloma acuminatum. **International Journal of STD and AIDS**, v.9, p.268-27, 1998.

ARANY I, EVANS T, TYRING SK. Tissue specific HPV expression and downregulation of local immune responses in condylomas from HIV seropositive individuals. **Sexually Transmitted Infections**, v.74, p.349-353, 1998.

CLIFFORD, GM; GONÇALVES MAG; FRANCESCHIA, S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis for the HPV and HIV Study Group. **AIDS**, v. 20, n. 1, p. 2337-44, 2006.

CORRÊA, CM; TEIXEIRA, NCP; ARAUJO, ANL de; CARVALHO, NO et al. Prevalence and multiplicity of HPV in HIV women in Minas Gerais, Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.57, n. 4, p.425-430, 2011.

DE VILLIERS, EM *et al.* Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, p. 17– 27, 2005.

FERNANDES APM, GONÇALVES MAG, SIMÕES RT, QUINTANA SM, DUARTE G, DONADI EA. Influência da infecção pelo HIV-1 sobre a presença do HPV em lesões do colo uterino. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v.16, n.1, p.21-25, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). (2011) **Estimativas 2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, p. 94, 2011.

LEVI, JE *et al.* Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. **Gynecologic Oncology** , v. 92, n. 1, p. 225-31, 2004.

LUQUE, AE *et al.* Prevalence of human papillomavirus genotypes and related abnormalities of cervical cytological results among HIV-1-Infected Women in Rochester, New York. **Journal of Infectious Diseases**, v. 194, n. 1, p. 428-34, 2006.

MANOS, Michele M. *et al.* The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. **Cancer Cells**, v. 7, p. 209–214, 1989.

MUÑOZ N, CASTELLSAGUÉ X, DE GONZALÉZ AB. GISSMAN L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v.24, n.S3, p.S3/1-S3/10, 2006.

PALEFSKY, J. M., H. MINKOFF, L. A. KALISH, A. LEVINE, H. S. SACKS, P. GARCIA, M. YOUNG, S. MELNICK, P. MIOTTI, AND R. BURK. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. **Journal of National Cancer Institute**, 91:226–236, 1999.

SNIJDERS PJF, Van Den Brule AJC, Schrijnemakers HFJ, SNOW G, MEIJER CJLM, WALBOOMERS JMM. The use of general primers in the polymerase chain reaction permits the detection of a broad spectrum of human papillomavirus genotypes. **Journal of General Virology**, v.71, p.173-181, 1990.

WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). **Summary report on HPV and cervical cancer statistics in Brazil**, p.28, 2007 Disponível on-line em www.who.int/hpvcentre