
Influência da Modulação Imunológica Induzida pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) na Infecção Cervical pelo Papilomavírus Humano (HPV)

Carolina Nigro STELLA

Instituto Adolfo Lutz, Divisão de Patologia, Seção de Citologia Oncótica.

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus não-envelopado, com capsídeo icosaédrico e uma única molécula circular de DNA dupla-fita. Sua principal via de transmissão se dá através do contato sexual. Existem cerca de 200 tipos de HPV identificados e classificados de acordo com pequenas alterações em seu genoma.

O HPV está associado a uma grande diversidade de condições clínicas que variam desde verrugas comuns até câncer. A maioria das lesões causadas pelo HPV é benigna. No entanto, durante a infecção pelo HPV, a integração anômala do DNA viral aos cromossomos das células epiteliais hospedeiras pode originar crescimento neoplásico. A infecção pelo HPV na mucosa cervical, através deste processo oncogênico, pode gerar o carcinoma cervical ou câncer do colo do útero. O potencial carcinogênico do HPV está relacionado às proteínas virais E6 e E7, que são capazes de interferir no ciclo celular ao interagir com proteínas celulares que atuam como supressoras de tumor como p53 e pRb. Este processo culmina na imortalização celular, e como conseqüências, a formação de neoplasias. Os tipos de HPV já identificados podem ser divididos em dois grupos principais: baixo risco (representado principalmente pelos tipos 6 e 11) e alto risco oncogênico (representado principalmente pelos tipos 16 e 18).

Através da observação da alta incidência e persistência prolongada de lesões escamosas intra-epiteliais em mulheres imunossuprimidas, concluiu-se que o sistema imune exerce um importante papel no controle das infecções por HPV. Existe ainda evidência de resposta humoral e celular contra antígenos do HPV durante o curso de regressão das lesões⁶.

A partir destas descobertas, o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) se tornou um importante fator de risco para infecções persistentes por HPV e suas lesões associadas. O HIV-1 pode, inclusive, aumentar a oncogenicidade dos HPV de alto risco, bem como ativar os tipos de baixo risco⁴. Múltiplos estudos relataram que a infecção por HPV de alto risco ou por múltiplos tipos possui uma frequência significativamente mais alta em mulheres infectadas pelo HIV^{2,3}.

Os primeiros estudos sobre a epidemia do HIV em mulheres já evidenciavam uma maior incidência de displasia cervical entre as pacientes infectadas pelo HIV. Por essa razão, já em 1993 o Centro para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) incluiu a neoplasia cervical na lista de condições sintomáticas do HIV e o câncer cervical invasivo na definição para vigilância de casos de AIDS, destacando a associação de lesões cervicais malignas e imunodeficiência causada pelo HIV.

Como HIV e HPV compartilham uma mesma importante via de transmissão, através do contato sexual, não são raros os casos de mulheres infectadas pelos dois vírus concomitantemente.

Em mulheres saudáveis, a resposta imune local exerce papel crítico no controle da infecção pelo HPV, através de células apresentadoras de antígeno, citocinas e expressão de moléculas MHC. Condições normais de resposta imune celular podem levar a uma regressão espontânea das lesões cervicais, e mesmo que ocorra uma progressão, esta será lenta, já que há infiltrado celular constituído por linfócitos T CD_4^+ , CD_8^+ , macrófagos e granulócitos no local da lesão.

Os fragmentos antigênicos provenientes das proteínas virais (tais como E6, E7, L1) que são capturados pelas células apresentadoras de antígeno, estimulam os linfócitos T periféricos. Alguns autores observaram que uma resposta linfoproliferativa de células CD_4^+ está associada com uma alta probabilidade de eliminação da infecção pelo HPV. Infiltração celular composta essencialmente por células CD_4^+ e macrófagos é frequentemente encontrada nos condilomas em regressão espontânea¹.

Ao reduzir o número absoluto de células CD_4^+ no sangue periférico, o HIV compromete um importante mecanismo de combate ao HPV, aumentando a prevalência das lesões associadas e sua progressão para lesões pré-invasivas. Mulheres com o número absoluto de células CD_4^+ , possuem índices de recorrência e progressão das lesões cervicais induzidas por HPV significativamente maiores⁵, portanto o uso de anti-retrovirais que restauram a imunocompetência da paciente podem ser considerados

aliados na prevenção do câncer do colo do útero em mulheres infectadas pelo HIV. Mulheres submetidas a terapia anti-retroviral, apresentaram uma redução significativa da prevalência das lesões cervicais, assim como uma regressão das lesões presentes, apesar da infecção persistente por HPV².

Alguns resultados, no entanto, sugerem que as lesões cervicais por HPV persistem em uma grande parcela das mulheres que fazem uso da terapia anti-retroviral no controle da infecção por HIV, já que esta terapia tem seu principal efeito no controle da replicação viral do HIV, não interferindo na história natural da infecção pelo HPV³.

Apesar dos resultados controversos em relação à terapia anti-retroviral, todos os estudos concordam que a contagem de linfócitos CD₄⁺ é um fator importante que deve ser considerado, e que todas as mulheres infectadas por HIV devem ser constantemente rastreadas, sob rigoroso controle, quanto ao desenvolvimento de lesões malignas induzidas por HPV.

Diante dos resultados apresentados por diversos autores ao longo dos anos, foi possível concluir que diversos fatores interferem no processo compreendido entre a infecção genital pelo HPV e o desenvolvimento da neoplasia, dentre eles a condição imunológica em que a mulher se encontra. Mulheres infectadas pelo HIV apresentam maiores níveis de replicação do HPV e, como consequência, uma chance em média cinco vezes maior de desenvolver neoplasias em relação às mulheres soronegativas para HIV.

REFERÊNCIAS

1. Gonçalves MAG, Donadi EA. Immune Cellular Response to HPV: Current Concepts. **Braz J Infect Dis** 2004; 8(1):1-9.
2. Heard I, Schmitz V, Costagliola O, Orth G, Kazatchkine MO. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. **AIDS**. 1998;12(12):1459--64.
3. Lillo FB, Ferrari O, Veglia F, Origoni M, Grasso MA, Lodini S, Mastroilli E, Taccagni G, Lazzarin A, Uberti Foppa C. Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. **J Infect Dis**. 2001;184(5):547-51.
4. Nicol AF, Fernandes ATG, Almeida MGB. Immune response in cervical dysplasia induced by human papillomavirus: the influence of human immunodeficiency virus-1 co-infection – Review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 2005; 100(1): 1-12.
5. Taylor G, Wolff T, Khanna N, Furth P, Langenberg P. Genital Dysplasia in Women Infected with Human Immunodeficiency Virus. **J Am Board Fam Pract**. 2004; 17(2):108-13.
6. zur Hausen H. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. **Nature**, 2002; 2: 342-350.