

SAÚDE DA MULHER

Edição XXVI

Capítulo 7

O PAPEL DO HPV NA CARCINOGENESE CERVICAL: DA INFECÇÃO À LESÃO PRÉ-MALIGNA

FELIPE MAZOCOLI FELIZARDO¹
LUISA RODRIGUES GARCIA¹
NAIR DOS SANTOS JORGE¹

¹Médico (a): Graduado pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA

Palavras-Chave: Papilomavírus Humano; Carcinogênese Cervical; Rastreamento.

DOI

10.59290/7059220526

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero representa um dos maiores desafios de saúde pública mundial, ocupando a quarta posição entre os tumores malignos mais incidentes em mulheres. Estima-se que, globalmente, ocorram cerca de 600 mil novos casos e aproximadamente 340 mil mortes por ano, com maior concentração em países de baixa e média renda, onde as barreiras no acesso ao rastreamento e à vacinação ainda persistem (TEIXEIRA *et al.*, 2024). No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2025), a estimativa para o triênio 2023–2025 aponta para 17 mil novos casos anuais, com destaque para maior prevalência nas regiões Norte e Nordeste, o que evidencia desigualdades no acesso à prevenção e ao diagnóstico precoce.

O papilomavírus humano (HPV) é o principal agente etiológico envolvido na carcinogênese cervical, estando presente em mais de 95% dos casos de carcinoma invasivo (PERKINS *et al.*, 2023). A infecção é altamente prevalente, atingindo até 80% das mulheres ao longo da vida. Em cerca de 70% dos casos, a infecção é transitória, sendo eliminada espontaneamente pelo sistema imune em até dois anos. Entretanto, quando a infecção persiste, especialmente pelos subtipos oncogênicos HPV-16 e HPV-18, ocorre uma sequência de eventos moleculares que pode culminar na transformação maligna e no desenvolvimento do carcinoma invasivo (ZHANG *et al.*, 2025).

O processo carcinogênico envolve a interação complexa entre o vírus, o hospedeiro e fatores ambientais. Entre os mecanismos principais, destacam-se a integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira e a expressão desregulada das oncoproteínas E6 e E7, que inibem os genes supressores p53 e pRb, favorecendo a instabilidade genômica e a proliferação celular descontrolada (PEREMIQUEL-TRILLAS *et*

al., 2025). Além disso, fatores externos como tabagismo, coinfeções cervicovaginais, alterações da microbiota, predisposição genética e imunossupressão influenciam fortemente a progressão da infecção para lesões precursoras e câncer (GARLAND *et al.*, 2025).

Nos últimos anos, os avanços na compreensão da patogênese do HPV e no desenvolvimento de novas estratégias de rastreamento e prevenção transformaram a abordagem clínica do câncer cervical. A introdução de testes moleculares para detecção de HPV de alto risco e a expansão dos programas de vacinação profilática representam marcos significativos na redução global da mortalidade associada à doença (LUCCKETT *et al.*, 2025).

O objetivo deste estudo foi analisar os mecanismos pelos quais o HPV contribui para a carcinogênese cervical, desde a infecção inicial até o desenvolvimento de lesões pré-malignas, e apresentar evidências recentes sobre avanços no rastreamento e prevenção.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de Julho de 2024 a Agosto de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Foram utilizados os descritores: “*Human papillomavirus*”, “*Cervical cancer*”, “*Carcinogenesis*”, “*Screening*”, “*Precancerous lesions*” e “*HPV testing*”. Desta busca foram encontrados 58 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português; publicados no período de janeiro de 2023 e agosto de 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo ensaios clínicos controlados e randomizados, revisões sistemáticas, metanáli-

ses, guidelines internacionais e artigos originais que abordassem infecção pelo HPV, progressão para lesões pré-malignas e rastreamento. Artigos duplicados, e resumos de congresso, editoriais e publicações sem relação direta com o tema foram excluídos.

Após os critérios de seleção restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Aspectos epidemiológicos do câncer cervical; Estrutura do HPV e mecanismos iniciais da infecção; Mecanismos moleculares da carcinogênese; Progressão da infecção para lesões precursoras; Avanços recentes no rastreamento; Impacto da vacinação e perspectivas futuras.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos epidemiológicos do câncer cervical

O câncer do colo do útero é reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2025) como um dos mais preveníveis e, ainda assim, uma das principais causas de morte entre mulheres em todo o mundo. Estima-se que, globalmente, ocorram mais de 600 mil novos casos por ano, com cerca de 340 mil mortes, sendo que aproximadamente 90% dessas mortes acontecem em países de baixa e média renda. Essa distribuição desigual se deve, em grande parte, à ausência de programas organizados de rastreamento, à baixa cobertura vacinal e à falta de acesso ao diagnóstico precoce.

No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2025), estima-se a ocorrência de 17.010 novos casos anuais para o triênio 2023–2025, correspondendo a uma taxa bruta de incidência de 15,38 por 100 mil mulheres. As regiões Norte e Nordeste são as mais afetadas, evidenciando a disparidade regional relacionada ao acesso a serviços de saúde e a programas preventivos. Além disso, estudos nacio-

nais têm demonstrado que, apesar da ampla disponibilidade do exame citopatológico (Papanicolau), a adesão populacional ainda é insatisfatória, o que contribui para diagnósticos tardios e maior mortalidade (TEIXEIRA *et al.*, 2024).

Essa alta carga da doença torna evidente a necessidade de estratégias integradas, combinando vacinação, rastreamento organizado e educação populacional. Recentes diretrizes internacionais reforçam que, sem uma mudança na abordagem preventiva, países com baixa cobertura vacinal tendem a enfrentar aumento progressivo da incidência nas próximas décadas (OMS, 2025).

Estrutura do HPV e mecanismos iniciais da infecção

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus DNA de fita dupla pertencente à família *Papillomaviridae*, com mais de 200 genótipos identificados até o momento. Destes, cerca de 40 tipos infectam o epitélio anogenital, sendo classificados em baixo risco — como HPV-6 e HPV-11, geralmente associados a condilomas e lesões benignas — e alto risco, que incluem HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33 e HPV-45, responsáveis pela maioria dos casos de câncer cervical (ZHANG *et al.*, 2024).

A infecção pelo HPV ocorre principalmente durante a atividade sexual, mas não se limita a essa via. O vírus infecta as células basais do epitélio escamoso localizadas na zona de transformação cervical, região particularmente suscetível devido à intensa atividade proliferativa e remodelamento tecidual. A penetração viral se dá por microabrasões da mucosa, que expõem as células da camada basal. Uma vez no interior da célula hospedeira, o DNA viral é transportado até o núcleo, onde se mantém como um episossoma ou se integra ao genoma do hospedeiro (PERKINS *et al.*, 2023).

A infecção inicial é frequentemente assintomática e transitória, com a eliminação do vírus

pelo sistema imunológico na maioria dos casos, geralmente em até 24 meses. No entanto, quando ocorre persistência da infecção, sobretudo por genótipos de alto risco, inicia-se um processo de alterações celulares progressivas que podem culminar no desenvolvimento de lesões precursoras e, eventualmente, carcinoma invasivo (ZHANG *et al.*, 2025).

Mecanismos moleculares da carcinogênese

O fator determinante para a transformação maligna é a integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira, evento que interrompe a regulação normal dos genes virais e promove a superexpressão das oncoproteínas E6 e E7. Esses dois produtos proteicos são os principais responsáveis pelo escape do controle do ciclo celular e pela instabilidade genômica.

A oncoproteína E6 liga-se à enzima E6AP e promove a degradação da proteína p53, conhecida como o “guardião do genoma”, responsável pela indução de apoptose e reparo do DNA danificado. Sem a atuação eficiente da p53, células com mutações passam a sobreviver e se replicar descontroladamente (TEIXEIRA *et al.*, 2024). A oncoproteína E7, por sua vez, interage diretamente com a proteína do retinoblastoma (pRb), liberando fatores de transcrição que promovem progressão descontrolada do ciclo celular da fase G1 para S (ZHANG *et al.*, 2025).

Além dessas alterações, há evidências de que a infecção persistente induz modificações epigenéticas, como alterações na metilação do DNA e na expressão de microRNAs, que contribuem para a instabilidade cromossômica. Esse conjunto de alterações favorece o acúmulo de mutações adicionais, culminando na transformação neoplásica. Estudos recentes também demonstram que a resposta imune ineficaz, associada à imunossupressão e a fatores como coinfeções e tabagismo, potencializa a capacidade

de oncogênica do HPV (GARLAND *et al.*, 2025).

Progressão da infecção para lesões precursoras

A evolução da infecção pelo HPV para lesões intraepiteliais escamosas é um processo gradativo. As lesões são classificadas em:

Lesão de baixo grau (LSIL) — geralmente associada a infecções transitórias e regressão espontânea.

Lesão de alto grau (HSIL) — associada à persistência do vírus e risco aumentado de progressão para carcinoma invasivo.

Estudos recentes mostram que a persistência do HPV-16 aumenta o risco de evolução para HSIL em até seis vezes em comparação com outros genótipos de alto risco (ZHANG *et al.*, 2025). Entretanto, a progressão para câncer não depende apenas da presença viral. Fatores como imunossupressão, coinfeções cervicovaginais, tabagismo, uso prolongado de contraceptivos hormonais e alterações na microbiota vaginal estão diretamente relacionados à transformação neoplásica (GARLAND *et al.*, 2025).

Do ponto de vista histopatológico, o desenvolvimento do carcinoma cervical envolve uma sequência bem caracterizada, que vai da infecção persistente ao surgimento de lesões intraepiteliais e, finalmente, à invasão tecidual. Esse processo pode levar anos ou até décadas, o que torna o rastreamento um ponto-chave para prevenção e detecção precoce.

Avanços recentes no rastreamento

Durante décadas, o exame citopatológico (Papanicolau) foi o padrão-ouro para o rastreamento do câncer do colo do útero. No entanto, limitações importantes relacionadas à baixa sensibilidade, à variabilidade interobservador e à dificuldade de acesso a populações vulneráveis levaram ao desenvolvimento de novas estratégias baseadas em testes moleculares.

O novo guideline internacional de agosto de 2025 recomenda a substituição progressiva da citologia convencional pelo teste molecular para HPV de alto risco como método primário de rastreamento (LUCKETT *et al.*, 2025). Os principais avanços incluem:

Aumento da sensibilidade diagnóstica — possibilitando identificar mulheres sob risco elevado antes do desenvolvimento de alterações citológicas.

Ampliação do intervalo de rastreamento — de três para cinco anos em mulheres com resultado negativo.

Autoamostragem vaginal — validada como estratégia eficaz para populações de difícil acesso, ampliando a cobertura.

Integração de biomarcadores epigenéticos e testes de metilação do DNA viral — permitindo distinguir infecções transitórias de lesões precursoras clinicamente relevantes (PEREMI-QUEL-TRILLAS *et al.*, 2025).

Essas mudanças já vêm sendo aplicadas em países da Europa, Canadá e Austrália, com impacto significativo na redução de casos avançados de câncer cervical. No Brasil, a transição para o modelo molecular ainda está em implementação gradual, com expectativa de maior eficiência e custo-efetividade nos próximos anos.

Impacto da vacinação e perspectivas futuras

A vacinação profilática contra o HPV representa um dos maiores avanços na prevenção do câncer cervical. As vacinas bivalente, quadrivalente e nonavalente são seguras, eficazes e oferecem cobertura contra os genótipos mais oncogênicos. Estudos populacionais demonstram que países com alta cobertura vacinal apresentam redução de até 80% na incidência de HSIL e diminuição significativa da infecção por HPV-16 e HPV-18 entre mulheres jovens (GARLAND *et al.*, 2025).

No Brasil, apesar de a vacina estar disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2014, a cobertura vacinal ainda está abaixo das metas preconizadas pelo Ministério da Saúde e pela OMS, principalmente entre adolescentes. Isso limita o impacto esperado na redução de novos casos.

Perspectivas futuras incluem avanços promissores, como o desenvolvimento de testes combinados que unam detecção do DNA viral e metilação, a incorporação de inteligência artificial para interpretação automatizada de exames e o estudo de novas imunoterapias personalizadas contra proteínas virais. Essas inovações poderão otimizar tanto o rastreamento quanto o tratamento de lesões precursoras persistentes, trazendo a possibilidade de eliminação do câncer cervical como problema de saúde pública nas próximas décadas (ZHANG *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

O câncer do colo do útero permanece como um importante problema de saúde pública global, fortemente associado à infecção persistente pelos genótipos oncogênicos do HPV. A compreensão detalhada dos mecanismos moleculares envolvidos na progressão da infecção viral para lesões pré-malignas é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e diagnóstico precoce.

Evidências recentes demonstram que a substituição da citologia convencional pelo teste molecular para HPV de alto risco, associada à vacinação profilática de ampla cobertura, é capaz de reduzir significativamente a incidência e mortalidade da doença (LUCKETT *et al.*, 2025; GARLAND *et al.*, 2025). A incorporação de novas tecnologias, como biomarcadores epigenéticos e inteligência artificial aplicada ao rastreamento, abre caminho para abordagens mais precisas e individualizadas, com potencial para alcançar o controle global do câncer cervical nas próximas décadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GARLAND, S.M. *et al.* Advances in HPV vaccines: efficacy, safety and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 24, n. 2, p. 141–160, 2025. doi:10.1038/s41573-025-00391-4.

IARC (International Agency for Research on Cancer). *Cervical cancer*. Lyon: IARC; 2025. Disponível em: IARC website iarc.who.int. Acesso em: 03/08/2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimativa 2023: incidência do câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 03/08/2025.

INCA. Ministério da Saúde, OPAS, sociedades científicas e ONGs do Brasil reforçam compromisso para eliminar câncer de colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/7-12-2023-inca-ministerio-da-saude-opas-sociedades-cientificas-e-ongs-do-brasil-reforcam>. Acesso em: 03/08/2025.

LUCKETT, R. *et al.* Improved cervical screening using HPV type restriction and cycle threshold limit setting with the AmpFire assay: a prospective screening cohort of women with and without HIV in Botswana. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 170, n. 2, p. 882–892, 2025. doi:10.1002/ijgo.70074.

PERMIQUEL-TRILLAS P. *et al.* Building the foundations for an organized population-based cervical cancer screening program with primary HPV self-sampling in Catalonia, Spain: findings from a pilot implementation study. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, v. 12, p. 1580665, 2025. doi:10.3389/fmed.2025.1580665.

PERKINS, R.B. *et al.* Cervical Cancer Screening: A Review. *JAMA*, v. 330, n. 6, p. 547–558, 2023. doi:10.1001/jama.2023.13174.

SULTANOV, M. *et al.* High-risk human papillomavirus testing for underscreened populations: cost-effectiveness and affordability in three country settings. *BMC Public Health*, v. 25, p. 2570, 2025.

TEIXEIRA, J.C. *et al.* Transition from opportunistic cytological to organized screening program with DNA-HPV testing detected prevalent cervical cancers 10 years in advance. *Scientific Reports*, v. 14, p. 20761, 2024. doi:10.1038/s41598-024-63829-2.

ZHANG, Y. *et al.* Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Nature Reviews Microbiology*, v. 22, n. 3, p. 173–190, 2024. doi:10.1038/s41579-023-00911-1.

ZHANG, Y. *et al.* HPV vaccination, screening disparities, and the shifting landscape of cervical cancer burden: a global analysis of trends, inequalities, and policy implications. *BMC Women's Health*, v. 25, p. 285, 2025. doi:10.1186/s12905-025-03841-w.