



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“HPV e câncer do colo do útero: um olhar sobre a etiologia infecciosa das doenças crônicas”

por

Henrique de Castro Rodrigues

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.

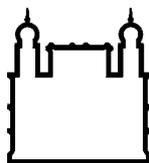
*Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Dina Czeresnia
Segunda Orientadora: Prof.^a Dr.^a Gulnar Azevedo e Silva*

Rio de Janeiro, junho de 2010.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta dissertação, intitulada

“HPV e câncer do colo do útero: um olhar sobre a etiologia infecciosa das doenças crônicas”

apresentada por

Henrique de Castro Rodrigues

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Maurício Lima Barreto

Prof. Dr. Luis David Castiel

Prof.^a Dr.^a Dina Czeresnia – Orientadora principal

Esta obra é dedicada à minha querida esposa e companheira de batalhas, quem compartilha não somente das minhas vitórias, mas também de todas as minhas derrotas, insanidades e delírios. Por sua resistente permanência ao meu lado e apoio infalível durante este percurso.

Agradecimentos

À Deus, pela força, presença e ciência. Aos meus pais, por me legarem valores, acredito eu, vitais. Aos meus irmãos, que compartilharam comigo destes valores durante os primeiros anos de nossas vidas, através da convivência. Ao ministro Igor Marinho, pelo apoio durante minhas crises existenciais e teológicas. À querida Dina Czeresnia, pela lucidez, generosidade e inteligência com que conduz seus orientandos, uma verdadeira lição sobre como conciliar a busca intrépida pelo conhecimento com os percalços da vida. À professora Gulnar Azevedo e Silva, pela sensatez e intelecto de suas contribuições.

A toda comunidade docente da ENSP que, de uma forma ou outra, marcaram a minha trajetória acadêmica, sobretudo, aos professores Guido Palmeira, Tatiana Baptista, Luis David Castiel, Elvira Maciel, Fernando Telles, José Inácio Motta e Pablo Fortes. Aos camaradas da turma 2007 do Curso de Especialização em Saúde Pública desta escola. Aos companheiros mestrados em Epidemiologia em Saúde Pública, pioneiros neste curso, pela amizade, motivação, diversidade e conhecimento: vocês enriqueceram minha formação.

“... Ao querer desvalorizar radicalmente, sob o pretexto de uma superação teórica, as intuições antigas, alguém passa, insensível porém inevitavelmente, a não poder compreender já como uma humanidade estúpida um bom dia passou a ser inteligente.

(...) De sorte que a necessidade atual de uma teoria mais manejável e mais compreensiva não pode surpreender aos espíritos incapazes de buscar na história das ciências o sentimento de possibilidades teóricas daqueles que o ensino dos somente e últimos resultados do saber fizeram familiares, sentimento sem o qual não há crítica científica, nem futuro da ciência”.

George Canguilhem

Resumo

Rodrigues, HC. **HPV e câncer do colo do útero: um olhar sobre a etiologia infecciosa das doenças crônicas**. 2010. 56 f. Dissertação (Mestrado: Epidemiologia em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

O estudo teve por objetivo analisar as questões levantadas na literatura sobre a associação entre o HPV e o câncer do colo uterino e suas implicações para a política de controle da doença. Buscou-se correlacionar esta discussão com antigas polêmicas entre modelos teóricos divergentes sobre etiologia e as medidas de controle por eles prescritas. Trata-se de uma revisão de artigos científicos com abordagem histórica/conceitual acerca das mudanças recentes no conhecimento científico relacionado à etiologia do câncer do colo do útero. A análise do estudo se deu mediante um diálogo entre o discurso produzido pela epidemiologia e pela biologia molecular sobre a gênese do câncer do colo uterino e a reflexão que vem sendo realizada pela Saúde Pública, tendo como eixo temático a crítica ao modelo ainda hegemônico a respeito da etiologia das doenças, focada na especificidade causal e, de acordo com esta, na generalização de intervenções para prevenção e controle. O caso da relação etiológica entre o HPV e o câncer do colo uterino ilustra bem as características e os limites deste modelo, hegemônico desde o final do século XIX. Apesar dos avanços obtidos na compreensão sobre a etiologia das doenças, a lógica das estratégias de controle não tem acompanhado tais avanços. Ainda que as pesquisas sobre a etiologia deste câncer assinalem haver uma complexa rede de interações entre o agente viral e a célula do colo uterino, o modelo hegemônico insiste em privilegiar uma medida específica de intervenção para o controle do câncer, a vacina contra os tipos de HPV de alto-risco. A comprovação do papel de um agente infeccioso na carcinogênese do colo uterino reforça a fragilidade dos limites teóricos que diferenciam os conceitos de doenças transmissíveis e não transmissíveis. Neste contexto, o desenvolvimento da biologia molecular abre novos caminhos e possibilidades de interpretação do fenômeno patológico, aproximando-se da perspectiva daqueles que há muito tempo já buscaram compreendê-lo em uma referência de maior complexidade. A Saúde Pública e a Epidemiologia estiveram na vanguarda de uma postura racional mais ampla sobre a etiologia das doenças, quando aliaram o conhecimento biológico disponível a aspectos sociais e culturais. Os desafios atuais demandam o esforço de integrar a biologia molecular a outros níveis de determinação das doenças, como forma de aprofundar a compreensão dos vínculos complexos entre eles e de buscar alternativas apropriadas de intervenção.

Palavras-chave: Doença - história. Neoplasias do Colo do Útero – prevenção & controle. Infecções por Papillomavirus.

Abstract

The study aimed to examine the issues raised in the literature on the association between HPV and cervical cancer and its implications for the politics of disease control. We attempted to correlate this discussion with old controversies between different theoretical models about etiology and control measures prescribed by them. This is a review of scientific articles with historical/conceptual approach about recent changes in scientific knowledge related to the etiology of cervical cancer. The study analysis was made by a dialogue between the discourse of the epidemiology and molecular biology about genesis of cervical cancer and the reflection that is being conducted by Public Health, with its central theme the critique of hegemonic still model on the etiology disease, focusing on causal specificity and, according to this, on the generalization of interventions for prevention and control. The case of the etiologic relationship between HPV and cervical cancer illustrates the characteristics and limits of this model, hegemonic since the late nineteenth century. Despite advances in understanding the etiology of diseases, the logic of control strategies has not accompanied these advances. Although research on the etiology of this cancer points that there is a complex network of interactions between the viral agent and the cell of the cervix, the hegemonic model insists on emphasizing a specific measure of intervention for the control of cancer, the vaccine against HPV types high-risk. The evidence of role of an infectious agent in carcinogenesis of the cervix increases the fragility of the theoretical limits that differentiate the concepts of communicable and non-communicable diseases. In this context, the development of molecular biology opens new avenues and possibilities for interpretation of pathological phenomenon, approaching from the perspective of those who long have sought to understand it on a reference of greater complexity. The Public Health and Epidemiology were in the vanguard of rational stance broader on the etiology of disease, when they allied the biological knowledge available with to social and cultural aspects. The current challenges require the effort for integrate the molecular biology with others levels of determine of diseases as a way to deepen understanding of the complex links between them and to seek suitable alternatives for intervention.

Keywords: Disease - history. Uterine Cervical Neoplasms - prevention & control. Papillomavirus Infections.

Sumário

1. Introdução	09
2. Abordagem teórico-metodológica	18
3. Artigo	20
Folha de rosto	20
Resumo	21
Abstract	22
Introdução	23
Aspectos históricos da atribuição da etiologia infecciosa para o câncer do colo uterino	24
Teorias de doenças e as medidas de controle	31
Conclusão	37
Referências - artigo.....	39
4. Considerações finais	44
Anexo 1: carcinogênese do colo uterino	46
Anexo 2: estratégia de revisão da literatura	49
Referencial bibliográfico – Dissertação	54

1. Introdução

O progressivo amadurecimento da racionalidade científica, a partir da modernidade, século XVIII, culminou no desenvolvimento de um modo de compreender as doenças, amplamente aceito por seu caráter promissor em construir intervenções específicas para detê-las. Ao correlacionar os sinais e sintomas de uma doença com as lesões anatômicas específicas e, finalmente, com a identificação dos agentes microbiológicos supostamente causais, tornou-se possível garantir, do ponto de vista da objetividade, um estatuto de cientificidade a este saber¹.

O movimento contagionista, que buscava causas específicas para as doenças, encontrou resistência entre muitos dos cientistas e oficiais da saúde pública, adeptos da teoria, até então hegemônica, miasmático-atmosférica. Segundo este grupo de pensadores, conhecidos também como anticontagionistas, a explicação das doenças estaria relacionada às más condições de vida das pessoas, pois estas produziam no ambiente uma decomposição química capaz de atingir e envenenar o sangue².

Um dos maiores representantes dos anticontagionistas, Rudolf Virchow, definia doença como “a expiração da vida sob condições alteradas” e sustentava que a maior prova da relação entre doenças e condições de vida podia ser examinada através do fato de que, no processo epidêmico, pobres morriam e ricos não. Ele também defendia que as causas desconhecidas das doenças seriam reveladas através do conhecimento sobre a estrutura e propriedades celulares³.

Havia aspectos comuns entre a teoria miasmática e a teoria do contágio, ambas buscavam as causas das doenças em ambientes escuros e úmidos ou águas contaminadas, embora por diferentes razões. As diferenças entre eles se apresentavam mais fortemente do ponto de vista das prioridades para o controle e prevenção das epidemias. Enquanto os miasmáticos, ou anticontagionistas, defendiam reformas sanitárias amplas, os adeptos da teoria do contágio priorizavam medidas específicas, menos que melhorar as condições de vida e combater a pobreza³.

A legitimação do discurso dos contagionistas, em relação aos adeptos da teoria miasmático-atmosférica, ocorreu quando seu potencial preditivo sobre o aparecimento das doenças foi comprovado, a partir da teoria dos germes. Louis Pasteur e Robert Koch foram capazes de demonstrar em laboratório, mediante experiências, que “a doença podia ser produzida à vontade pelo mero artifício de introduzir um único fator específico – um microorganismo virulento – em um animal sadio” (p.114)⁴. Este

enunciado faria parte, mais tarde, no final do século XIX, dos critérios estabelecidos por Koch e adotados pela comunidade científica para inferir a causalidade das doenças, os quais seriam:

“(1) o organismo é sempre encontrado com a doença; (2) o organismo não é encontrado em outra doença; (3) o organismo, isolado de alguém que tinha a doença e cultivado através de várias gerações produz a doença (em animais experimentais)” (p.175)⁵.

Desde então, a visão anterior da doença como uma perturbação da harmonia entre o indivíduo e o ambiente, uma derivação dos postulados da medicina hipocrática, seria considerada obsoleta em relação à terminologia precisa, simples e clara da teoria dos germes, também conhecida como doutrina da etiologia específica. Em vez disso, o que se observou foi uma supervalorização dos agentes etiológicos recém-descobertos em detrimento da multiplicidade dos elementos sazonais e ambientais, sabidamente influentes no processo de adoecimento, com conseqüente ênfase da dimensão biológica no conhecimento das doenças. Este evento foi seguido por uma tendência à especialização da ciência biomédica, em favor do surgimento das especialidades como, por exemplo, a microbiologia, a parasitologia e a bacteriologia⁶.

Contudo, um vasto número de desordens fisiológicas e psíquicas não se encaixou ao modelo teórico vigente por não se encontrar um único agente etiológico específico, ou uma lesão anatomopatológica conhecida – clareza objetiva exigida do ponto de vista da racionalidade científica – mas, sobretudo, a uma complexa cadeia causal ainda não bem compreendida que as condicionou à categoria de doenças não-transmissíveis. Já no início do século XX, a doutrina da etiologia específica foi questionada frente sua insuficiência como modelo explicativo da complexa cadeia causal das doenças, inclusive as infecto-parasitárias⁷.

As transições demográficas e epidemiológicas se encarregaram de ampliar o problema desta incompatibilidade teórica, com o aumento na incidência das doenças não-transmissíveis nas populações recém-industrializadas. A mudança no padrão de crescimento populacional, conhecida como transição demográfica, foi capaz de alterar a estrutura etária da população mundial, a partir do século XIX, principalmente nos países do norte. A teoria da transição demográfica explica, através dos fenômenos de redução da mortalidade e, em seguida, de redução da natalidade, as etapas do crescimento demográfico destes países e o processo como as populações humanas envelheceram. Esta teoria está associada, como causa e como efeito, a uma mudança gradativa no padrão de adoecer humano, caracterizado pela redução das doenças infecciosas e

parasitárias e aumento das doenças crônico-degenerativas no perfil de morbidade e mortalidade das populações⁸.

A explicação para o grande aumento da expectativa de vida nas sociedades modernas não está relacionada, exclusivamente, aos avanços do conhecimento científico, inclusive, das técnicas da medicina moderna. É sabido que as principais conquistas da humanidade no sentido da redução da mortalidade por doenças infecciosas e do aumento da expectativa de vida são resultado do melhor suporte nutricional da população, advindo do desenvolvimento da agricultura, das melhores condições de higiene obtidas, consequência das reformas sanitárias, e do declínio das taxas de natalidade relacionado às melhores condições de vida^{7,9}.

Não se pode negar a importância das conquistas científicas no controle das doenças infecciosas como, por exemplo, as vacinas, os antibióticos e os quimioterápicos¹⁰. Entretanto, o projeto da sonhada longevidade saudável esbarra nas agruras dos inexplicáveis fenômenos patológicos que escapam ao modelo tradicional da etiologia focada na microbiologia e na causalidade específica. Embora os tratamentos embasados na teoria dos germes tenham desempenhado importante papel no controle de algumas doenças, esta lógica de compreensão e tratamento não tem sido eficaz para o controle de muitas outras, principalmente as crônico-degenerativas não transmissíveis.

As limitações das intervenções em saúde orientadas na teoria de doenças da medicina moderna suscitaram o desenvolvimento de novas formas de interpretar a saúde e a doença na população. Uma comissão criada pela Organização Mundial de Saúde reuniu diversos modelos conceituais e esquemáticos, inclusive o modelo de Dahlgren e Whitehead¹¹, objetivando compreender como os aspectos sociais afetam a saúde.

O modelo proposto, focado nos determinantes sociais de saúde, reconhece o impacto que o contexto social exerce sobre a saúde das pessoas e sobre a maneira como elas traduzem este impacto. Faz-se uma distinção entre as duas principais questões etiológicas, as causas dos casos individuais e as causas que explicam a incidência na população, e busca-se compreender como estas estão relacionadas. Este modelo está pautado no conceito de equidade na saúde, ou seja, no modo de evitar as desigualdades sociais não naturais, ou injustas, e fundamenta-se nos ideais liberais de liberdade individual e igualdade de oportunidade, não de consequências¹².

No próprio campo da biologia, muitos dos elementos envolvidos na interação entre os agentes infecciosos e o homem se tornaram conhecidos, o que parece afastar-se da idéia simplista de causalidade específica na etiologia das doenças e sugerir

haver novas formas de interpretar a relação entre estes e os humanos. Estas descobertas nos fazem pensar, refletir e questionar a compreensão original da relação entre os microorganismos e o homem na produção das doenças.

O desenvolvimento vertiginoso da biologia molecular, a partir da segunda metade do século XX, trouxe novas abordagens na busca de definir a etiologia das doenças. Microorganismos ainda ocupam um lugar central no modelo causal das doenças, porém, a imunologia e a genética elaboram com muito maior evidência experimental a complexa rede de relações entre eles e a dinâmica metabólica celular.

O fenômeno imunológico já havia sido descoberto anteriormente à teoria dos germes, através das práticas de vacinação antivariólica desenvolvidas por Edward Jenner, entretanto, a imunologia enquanto um saber científico surgiu atrelada aos conceitos desenvolvidos pela bacteriologia¹³. Sendo assim, a teoria dos germes exerceu sua influência na origem do conhecimento sobre a imunologia humana, e os efeitos são visíveis na linguagem intensamente metafórica como são descritas as relações entre o ser humano e os microorganismos. O discurso desenvolvido por esta disciplina científica define um cenário de guerra, no qual o sistema imune representa uma estrutura defensiva aos constantes ataques inimigos. Esta inclinação lingüística se tornou uma forte característica da ciência que mais corroborou, através da eficácia terapêutica das vacinas, com a legitimação da suposta relação causal entre os germes e as doenças, a imunologia¹³.

Com o tempo, mudanças no modo de pensar a relação entre o homem e os microorganismos foram formuladas no campo da imunologia. A “hipótese higiênica” surgiu como tentativa de explicar o fenômeno de diminuição da incidência das doenças transmissíveis e aumento das doenças alérgicas e auto-imunes apresentados nos países desenvolvidos, a partir da década de 1950. A hipótese sugerida está fundada na idéia de que os microorganismos exercem um papel na maturação do sistema imune humano e a ausência deste estímulo estaria envolvida na origem dos transtornos alérgicos e auto-imunes¹⁴.

O exemplo da chamada “hipótese higiênica” é sugestivo de uma mudança na interpretação do papel dos microorganismos na etiologia das doenças. As pesquisas em torno da “hipótese higiênica”, apesar de incipientes, superam a idéia de agente patogênico específico. O que se propõe é a existência de uma modulação harmônica entre os entes biológicos, homem e bactérias, que possibilita aos mesmos constituir suas individualidades, em relação ao meio¹⁴.

Quando o código genético foi descoberto, em 1953, a expectativa inicial estava voltada para a identificação de causas específicas, necessárias ao surgimento de características fenotípicas e de doenças. Contudo, o mapeamento do código genético humano constrói outras formas de evidência, as quais remontam à complexa interação de mecanismos homeostáticos com estímulos físicos, químicos e microbiológicos externos relacionados ao processo de conservação da individualidade ou determinando adoecimento¹⁵.

O movimento de apreensão das menores estruturas corpóreas, como os genes e as enzimas, movidos pela busca de maior especificidade das causas das doenças, menos que evidenciar tal especificidade, acabam por reafirmar essa complexa rede de interações entre o genótipo, o sistema imune, o ambiente externo e os microorganismos. Ainda que os resultados das pesquisas no campo da biologia molecular apontem na direção da existência de uma complexa rede causal na etiologia das doenças, amplamente reconhecida pela comunidade acadêmica, a tendência observada nos estudos tem sido a busca pela especificidade causal das mesmas.

Mesmo antes da legitimação do discurso contagionista, enquanto ainda era indefinido o curso que as pesquisas etiológicas tomariam em relação aos modelos teóricos conflitantes, os conceitos e métodos da epidemiologia exerceram um papel importante para o teste de hipóteses etiológicas. Podemos citar os ensaios sobre a transmissão do cólera, desenvolvidos por John Snow, em meados do século XIX, que notoriamente aliou a hipótese etiológica, ainda em fase de especulação, à lógica de uma fundamentação metodológica considerada um primórdio da epidemiologia descritiva¹⁶.

Somente nos anos posteriores à Segunda Guerra Mundial, o objeto de estudo da epidemiologia pôde ser ampliado para investigação das doenças não-transmissíveis, devido ao desenvolvimento acelerado de seus recursos estatísticos e desenhos de pesquisa com modelagem matemática e probabilística¹⁰. Todo este esforço estava embasado no reconhecimento da existência de uma multiplicidade de estímulos patológicos internos e externos responsáveis pela ocorrência das doenças, tanto transmissíveis como não transmissíveis. Segundo o modelo de causalidade múltipla da história natural das doenças, as doenças deveriam ser compreendidas como um processo dinâmico e não como uma entidade estática¹⁷.

A reorientação do objeto da assistência médica, que passou a abranger todos os potencialmente suscetíveis às doenças e não apenas ao subgrupo dos enfermos, contou com a participação dos conceitos e métodos epidemiológicos como ferramenta

para monitorar a saúde da população¹⁸. Técnicas de *screening* e análise de frequências dos problemas de saúde foram gradativamente incorporadas aos serviços de saúde objetivando o monitoramento da saúde da população e a detecção precoce dos problemas mais frequentes.

“Em contraste com o experimentador, o epidemiologista tem que lidar com fenômenos biológicos em toda sua complexidade natural. Precisa tentar reconhecer as relações mais comuns em certas situações ecológicas específicas e derivar desses conhecimentos os métodos de controle que tenham as melhores probabilidades estatísticas de serem úteis em cada situação particular.” (p. 135)⁴.

Características biológicas antes não tão bem esclarecidas quanto à sua correlação com o surgimento de doenças foram extremamente perseguidas através dos estudos epidemiológicos que se apropriaram da bioestatística como poderoso instrumental analítico de escolha¹⁶. O risco epidemiológico não só tem sido utilizado para o planejamento e financiamento das ações em saúde pública, mas se tornou um conceito chave na busca da etiologia das doenças mais complexas.

Um dos exemplos mais importantes da utilização dos conceitos e métodos epidemiológicos, inclusive o risco, na resolução de controvérsias quanto à associação causal entre exposição e doença pode ser descrita na polêmica relação entre tabaco e câncer. Até meados do século XX, as evidências científicas não eram suficientes para provar que o hábito de fumar estava associado ao surgimento de câncer. Estudos epidemiológicos realizados inicialmente por Richard Doll e Bradford Hill¹⁹ e, posteriormente, os estudos de Framingham precederam o conhecimento biológico no reconhecimento da associação causal entre fumo e câncer²⁰.

A partir de então, foram propostas algumas diretrizes para inferência causal nos estudos epidemiológicos quando detectada associação entre uma exposição e seu desfecho, mais conhecidos como critérios de Hill. As seguintes dimensões deveriam ser avaliadas antes de se estabelecer uma conexão causal de uma associação: (1) força de associação; (2) consistência; (3) especificidade; (4) temporalidade; (5) gradiente biológico; (6) plausibilidade; (7) coerência (8) evidência experimental; (9) analogia. O próprio autor reconhecia as reservas da utilização destes critérios como evidências incontestáveis em favor da hipótese causal, além de afirmar não ser possível a utilização de regras gerais para inferir causalidade²¹.

A visão de que doenças têm causas naturais se tornou prevalente no mundo moderno, sobretudo ocidental. “Apesar de seu caráter metafísico, o axioma etiológico

que cada doença tem uma causa endógena e/ou exógena foi extremamente aceito desde a fundação da medicina científica” (p. 420)²². Contudo, uma doença não possui uma única causa, muito menos uma causa produz apenas uma doença, e isto não condiz com o conceito original de causa, formulado por David Hume. A utilização da relação causa e efeito como instrumento para compreensão dos fenômenos naturais tem sido um contestável objeto de debates no campo das ciências e da filosofia da ciência.

Desde quando Hume dirigiu suas críticas à doutrina científica dominante, o positivismo, muitos cientistas e filósofos da ciência se empenharam em solucionar o problema da indução e sua insuficiência em estabelecer uma conexão entre causa e efeito. De acordo com Hume, a inferência causal não passaria de uma tentativa influenciada pela subjetividade do cientista. Apesar dos esforços desempenhados pela visão probabilística de Heisenberg e pelo modelo falseacionista popperiano, a questão do emprego da causalidade nos achados científicos permanece irresoluta²³.

Enquanto a filosofia da ciência discute a pertinência na utilização da inferência causal no âmbito científico, alguns autores defendem a necessidade de formular modelos de causalidade que facilitem a contextualização dos problemas de saúde, principalmente em epidemiologia. Rothman²⁴ propõe uma esquematização conceitual para as causas de uma doença, compreendidas como qualquer acontecimento, condição ou característica que exerça um papel na produção de sua ocorrência. Segundo este modelo causal, não existem causas únicas a serem encontradas como explicação do fenômeno mórbido, mas, sobretudo, uma constelação de causas componentes – conhecidas e desconhecidas – que atuam em diferentes grupos de causas, definidos como causa suficiente para a produção da doença. Retomando ao exemplo da relação do fumo e o câncer, a descoberta de uma relação causal entre estas variáveis não esclarece toda a constelação causal que atua junto com o hábito de fumar na produção do câncer.

A origem do câncer foi, e continua sendo, um dos maiores enigmas científicos da modernidade. Por muito tempo suas possíveis causas foram investigadas e os achados encontrados se mostraram, muitas das vezes, de difícil interpretação, pois estes sinalizavam a existência de uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e moleculares no processo patogênico. Alguns pesquisadores chegaram a sugerir uma origem infecciosa no início do século XX, contudo, suas hipóteses não foram consideradas e a carcinogênese permaneceu sendo compreendida como uma resultante da complexa rede de interações entre os fatores biológicos e sociais²⁵.

No contexto da pesquisa das chamadas doenças não-transmissíveis, a hipótese infecciosa somente se tornou forte a partir do desenvolvimento da biologia molecular, na década de 1960. A suposição de uma origem infecciosa para alguns tipos de câncer não foi abandonada pelos cientistas e a razão deste interesse pode ser parcialmente explicada pelo caráter preventivo que as neoplasias adquiririam se uma origem infecciosa fosse demonstrada²⁵.

O trabalho do pesquisador alemão Harald zur Hausen, que identificou o papilomavirus humano (HPV) no material genético do câncer do colo do útero, foi reconhecido com o último Prêmio Nobel em medicina²⁶. A evidência desta associação causal pôde ser confirmada em vários estudos epidemiológicos realizados durante a década de 1990. O HPV foi identificado como causa necessária do câncer do colo uterino, o que significa que não podemos observar o efeito câncer neste tecido, na ausência do HPV²⁷.

A evidência da relação causal entre um microorganismo específico e um tipo específico de câncer reforça a busca inicial adotada por cientistas desde o nascimento da doutrina da etiologia específica. Uma leitura superficial reconheceria na origem infecciosa das chamadas doenças não-transmissíveis uma reafirmação da teoria dos germes. Mas, a relação etiológica entre vírus HPV e câncer é, contudo, muito mais complexa do que os postulados propostos por Robert Koch podem explicar. A partir do caso da relação entre o HPV e o câncer de colo de útero podem ser identificadas mudanças no conceito de doença de origem infecciosa. No anexo I, está apresentada uma breve descrição da etiologia infecciosa na carcinogênese do colo uterino.

A demonstração do vírus HPV como causa do câncer de colo uterino trouxe grandes implicações para o nível da prevenção da doença²⁸. A produção e a aprovação para comercialização de vacinas contra a infecção por HPV repercutiu intensamente na comunidade científica, tendo em vista os diversos elementos envolvidos nesta polêmica. A identificação de um agente etiológico específico como causa necessária e a produção de uma medida preventiva específica, a vacina, estão longe de tornar o problema do controle câncer de colo uterino uma tarefa precisa, simples e objetiva. Pelo contrário, as controvérsias sobre a implantação de programas de vacinação nos sistemas sanitários destacam o panorama complexo desta importante polêmica.

Uma questão muito discutida, neste sentido, seria o custo-efetividade desta vacina no controle da doença em relação aos programas de detecção precoce com base no exame citopatológico. Apesar destes programas se mostrarem custo-efetivos, se

houver uma grande cobertura populacional, o contexto de muitos países acaba levando a resultados insatisfatórios para “o controle de um câncer que do ponto de vista científico e técnico poderia ser prevenido” (p.524)²⁹.

Embora os resultados de estudos recentes pareçam ser otimistas na relação custo-efetividade da vacina contra o HPV, a inclusão desta medida pelos sistemas públicos de saúde ainda deve levar em consideração outros elementos relevantes nesta decisão como, por exemplo, as dificuldades operacionais já existentes nos programas de imunização e de controle do câncer, não levadas em conta nestas análises²⁹. Além disso, há o problema da imaturidade nas informações sobre a segurança da vacina, seus riscos, benefícios e faixa etária ideal para obtenção de resultados favoráveis. Ainda que os primeiros resultados se apresentem como favoráveis, os estudos em escala populacional ainda estão em andamento³⁰.

Apesar da eficácia da vacina contra o HPV, a decisão pela incorporação da vacinação como estratégia de controle do câncer de colo do útero não se dará em substituição ao programa de monitoramento com base no exame citopatológico. Além de todas as lacunas existentes em torno da vacinação em massa, deve ser ainda destacado que as meninas vacinadas deverão ser monitoradas mais precocemente do que se preconiza no momento. Portanto, as dificuldades na implementação do rastreamento citopatológico permanecem como um problema a ser equacionado, sobretudo nos países em desenvolvimento, onde as neoplasias cervicais ocorrem mais frequentemente³¹.

O caso da relação etiológica entre o HPV e o câncer do colo uterino ilustra bem as características e os limites do modelo que se tornou hegemônico no compreender e agir sobre as doenças. Embora a ciência invista na idéia de investigar para intervir em causas específicas, a complexidade dos processos etiológicos envolvidos no adoecimento humano acaba por reafirmar o posicionamento de médicos e pensadores que buscaram uma perspectiva alternativa ao modelo teórico vigente.

A realização do presente estudo teve por objetivo analisar as questões levantadas na literatura sobre a associação entre HPV e o câncer do colo uterino e suas implicações para a política de controle da doença. Buscou-se, assim, correlacionar esta discussão com antigas polêmicas entre modelos teóricos divergentes sobre etiologia e medidas de prevenção e controle por eles sugeridas.

2. Abordagem teórico-metodológica

Optou-se pela realização de uma revisão de artigos científicos com abordagem histórica/conceitual sobre as mudanças recentes ocorridas no conhecimento científico relacionadas à etiologia do câncer do colo uterino. Como forma de atender aos objetivos do presente estudo foi realizada uma análise onde foram selecionados artigos científicos, principalmente da epidemiologia e da biologia molecular, que contribuíram para o entendimento desta questão.

O recorte temporal utilizado compreendeu a literatura científica especializada no período de 1976 a 2009: o início do período se trata da ocasião quando levantada pela primeira vez a hipótese que relacionava o HPV ao câncer do colo uterino³², principal descoberta na etiologia desta doença nas três últimas décadas.

O ponto de partida para esta seleção consistiu em uma revisão simples que objetivou encontrar artigos que descreveram os aspectos históricos centrais da atribuição da etiologia infecciosa para o câncer do colo uterino. Para esta revisão foi realizada uma pesquisa na base de publicações listadas no portal de dados eletrônicos PUBMED, consultado através do sistema MEDLINE

Utilizando dos recursos “limite de data” (01/01/1976 a 01/01/2009), “limite de tipo de artigo” (artigo histórico) e “limite de linguagem” (português e inglês), foram realizadas três buscas distintas com os seguintes descritores: “*cervical cancer AND HPV*”, “*cervical cancer AND papillomavirus*”, “*cervical cancer AND etiology*”. Estas buscas encontraram, respectivamente, 8, 16 e 20 artigos, totalizando 44 artigos ao final. Entretanto, após leitura dos títulos e dos resumos, apenas 7 foram proveitosos ao estudo – excluídos os erros de busca, as repetições e os artigos não relacionados ao objeto – que somados a outros 3, encontrados casualmente durante o desenvolvimento do trabalho, resultaram em 10 artigos históricos utilizados como referência neste estudo.

Estes 10 artigos auxiliaram tanto na reconstrução histórica da relação etiológica entre o HPV e o câncer do colo uterino, como na identificação dos principais artigos científicos publicados em relação ao tema, referenciados pelos autores. Foram considerados como principais publicações os artigos referenciados pelos autores dos 10 artigos históricos. Os artigos selecionados foram aqueles que marcaram historicamente a construção da relação etiológica entre o HPV e o câncer do colo do útero. Uma descrição da estratégia de revisão da literatura, contendo a forma de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed), pode ser encontrada no anexo 2.

A preocupação do presente estudo não estava pautada na quantidade ou representatividade dos artigos analisados, mas sim na importância e no grau de significação de suas descobertas à estrutura dos discursos produzidos que resultaram no conhecimento adquirido atualmente sobre a etiologia do câncer do colo uterino.

A análise do estudo se deu mediante um diálogo entre o discurso produzido pela epidemiologia e pela biologia molecular sobre a gênese do câncer do colo uterino e a reflexão que vem sendo realizada pela Saúde Pública tendo como eixo temático a crítica ao modelo ainda hegemônico sobre a etiologia das doenças, focada na bacteriologia e na especificidade, e as implicações deste modelo na prevenção e controle de doenças.

Esta crítica está fundada nas idéias de autores que analisaram as limitações do modelo teórico vigente, assim como na discussão contemporânea sobre o processo saúde-doença realizada no campo da Saúde Coletiva, Epidemiologia e Biologia Molecular. As reflexões filosóficas contidas nas obras de George Canguilhem e Michel Foucault também foram utilizadas como referências para a discussão. Considerando as grandes transformações ocorridas no conhecimento biológico no decorrer do tempo, buscou-se articular o problema da atribuição de uma etiologia infecciosa para o câncer do colo do útero aos aspectos históricos do surgimento do modelo hegemônico na medicina e as controvérsias levantadas em torno dele desde então.

A reflexão crítica produzida não teve por finalidade desmerecer ou desqualificar o conhecimento estabelecido, pois, como diria Foucault³³: “uma crítica não é uma questão de dizer que as coisas não estão certas da forma como estão. É uma questão de ressaltar em que espécies de suposição, em que espécies familiares de modos de pensar, não discutidos, não refletidos, se baseiam as práticas que aceitamos” (p.154). E ainda, “a crítica é uma questão de fazer fluir esse pensar e tentar mudá-lo: mostrar que as coisas não são evidentes por si mesmas tanto quanto se acreditava, perceber que o aceito por si mesmo já não será aceito como tal. Praticar a crítica é uma questão de fazer gestos difíceis se tornarem fáceis” (p. 155).

3. Artigo

Folha de rosto

HPV e câncer do colo do útero:
um olhar sobre a etiologia infecciosa das doenças crônicas

Rodrigues, Henrique de Castro¹
Czeresnia, Dina²
Azevedo e Silva, Gulnar³

¹Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública,
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

²Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos, Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca,
Fundação Oswaldo Cruz.

³Departamento de Epidemiologia, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva,
Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Rua Leopoldo Bulhões, 1480, prédio ENSP (sala 811),
Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, CEP 21041.210. E-mail: henrique.bravo@hotmail.com

Baseado na dissertação apresentada por Henrique de Castro Rodrigues como requisito
para obtenção do título de mestre no Programa de Epidemiologia em Saúde Pública pela
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz. Subárea:
Filosofia e Ciências Sociais Aplicadas à Epidemiologia. Ano de ingresso: 2008.
Orientadora: Dina Czeresnia. Co-orientadora: Gulnar Azevedo e Silva.

Resumo

Durante as últimas décadas, muito se desvendou sobre a etiologia do câncer do colo do útero. Contudo, a confirmação da participação de um agente infeccioso, o papilomavirus humano (HPV), na transformação maligna da célula uterina suscitou questões acerca da prevenção e o controle da doença. O objetivo deste artigo foi abordar as questões discutidas na literatura sobre a etiologia do câncer do colo uterino e suas implicações para a política de controle, na perspectiva da construção do conhecimento sobre o processo saúde e doença. A lógica da pesquisa sobre o câncer do colo do útero supera a atribuição de um agente infeccioso como causa necessária. Esta atribuição está sendo investigada em uma série de inter-relações que o conhecimento biológico molecular hoje permite. Isto possibilita uma compreensão mais abrangente das interações entre os fatores genéticos, moleculares e ambientais. Conclui-se não ser possível que a orientação da intervenção se restrinja à lógica do controle da transmissão de agentes específicos, mas na adoção de políticas destinadas à saúde integral de mulheres sabidamente mais vulneráveis, principalmente nos aspectos da promoção da saúde e melhoria das condições de vida.

Palavras-chave: Doença - história. Neoplasias do Colo do Útero – prevenção & controle. Infecções por Papillomavirus.

Abstract

During the last decades, much has been uncovered about the etiology of cancer of the cervix. However, the confirmation of the involvement of an infectious agent, the human papillomavirus (HPV), in malignant transformation of uterine cell raised some questions about prevention and disease control. This article aims at addressing the issues discussed in the literature on the etiology of cervical cancer and its implications for control policy, from the perspective of building knowledge about health and illness. The logic of research on cancer of the cervix exceeds the allocation of an infectious agent as a necessary cause. This attribution is being investigated in a series of inter-relationships that allow the molecular biological knowledge today. This enables a more comprehensive understanding of the interactions between genetic, molecular and environmental factors. It becomes even more evident that the orientation of the intervention cannot be restricted to the logic of controlling the transmission of specific agents, but in the adoption of policies aimed at full health of women more vulnerable, mostly in aspects of health promotion and of improvement of living conditions.

Keywords: Disease - history. Uterine Cervical Neoplasms - prevention & control. Papillomavirus Infections.

Introdução

O câncer do colo uterino é o segundo tipo de câncer mais comum entre mulheres no mundo. Durante as últimas décadas, muito se desvendou sobre a etiologia desta doença. Neste sentido, a principal descoberta foi a confirmação da participação de um agente infeccioso, o papilomavirus humano (HPV), na transformação maligna da célula uterina¹. A associação entre alguns tipos do HPV com o câncer do colo do útero, observada nos estudos epidemiológicos, levou à conclusão de que o risco de adoecer está relacionado à infecção provocada por estes tipos virais².

Como consequência destas descobertas, uma vacina foi desenvolvida contra as infecções pelos tipos virais mais frequentemente observados entre mulheres acometidas por este câncer². Embora tal vacina não consista em um instrumento de prevenção, propriamente dito, contra células tumorais, e, sim, contra infecções virais, existe um otimismo que relaciona a produção desta vacina com a prevenção do câncer do colo uterino. E este otimismo está fundamentado na demonstração, por instrumentos da biologia molecular, da participação de dois oncogenes específicos do vírus HPV no processo de carcinogênese da célula uterina³.

Mesmo após sua produção e comercialização, a adoção da vacina contra o HPV pelos sistemas de saúde governamentais tem dividido a opinião da comunidade científica e das autoridades sanitárias quando o assunto é prevenção do câncer do colo uterino. Enquanto alguns tomam uma postura crítica frente a imaturidade das informações sobre os riscos e benefícios da vacina⁴, outros defendem que os resultados dos estudos sobre a eficácia da vacina são suficientes e questionam a necessidade de mais comprovação para introdução da vacinação⁵.

Esta discussão, presente na agenda da saúde dos países e na pauta científica, atualiza algumas das tensões históricas existentes no pensamento médico. Afinal, medidas sanitárias amplas podem ser plenamente substituídas por intervenções pragmáticas voltadas às causas específicas das doenças? A idéia de buscar prevenir e controlar doenças através da intervenção sobre causas específicas se afirmou como uma medida hegemônica na medicina moderna e se reafirma, hoje em dia, na proposição da vacina contra o vírus envolvido no câncer de colo uterino.

Contudo, os atributos que justificam a manutenção deste modelo de compreender e intervir sobre as doenças, sobretudo sua eficiência, têm se definindo diante dos complexos processos biológicos e sociais envolvidos na constituição de

doenças como o câncer do colo do útero. Portanto, deve-se ter cautela quando se analisa uma questão como esta, pois a complexidade descrita pela biologia molecular sobre a carcinogênese da célula uterina pode não se enquadrar a uma lógica reducionista na compreensão dos achados que relacionam agentes infecciosos virais ao desenvolvimento da doença.

Este estudo teve por objetivo abordar as questões discutidas na literatura sobre a etiologia do câncer do colo uterino e suas implicações para a política de controle, na perspectiva da construção do conhecimento sobre o processo saúde e doença. A história da atribuição desta relação causal pode nos auxiliar a compreender como o modelo tomado como referência para a explicação das doenças, focado na microbiologia e na especificidade causal, constrói seu conhecimento sobre o fenômeno patológico e, ainda, como este conhecimento é traduzido em medidas de prevenção e controle.

A atribuição da etiologia infecciosa para o câncer do colo uterino

A relação entre o câncer do colo do útero e atividade sexual foi apontada antes mesmo dos achados experimentais de Pasteur, com a observação de uma diferença significativa na incidência da doença entre mulheres celibatárias e prostitutas⁶. Essa característica foi corroborada em vários estudos epidemiológicos posteriores⁷.

Não havia até então uma explicação causal plausível que justificasse essa associação. A participação de agentes virais no desenvolvimento do câncer somente seria aventada no início do século XX, com o fortalecimento da doutrina da etiologia específica¹. Embora tenha sido observada uma proximidade entre as características epidemiológicas do câncer do colo uterino e das doenças de transmissão sexual, as primeiras investigações não foram capazes de sustentar uma relação causal entre infecção e câncer uterino⁸.

A hipótese da relação etiológica entre microorganismos e câncer impulsionara os estudos experimentais na primeira metade do século XX. Utilizando modelos animais, buscava-se relacionar os agentes das infecções transmitidas sexualmente ao câncer do colo uterino. Contudo, as pesquisas neste sentido falharam até a década de 1960: a hipótese infecciosa somente seria reconhecida com o incremento dos estudos em biologia molecular e o surgimento de novas técnicas em engenharia genética⁸.

Partindo da suposição de que células tumorais humanas são transformadas por vírus, buscou-se encontrar vestígios da presença deles em células carcinogênicas. Um dos principais indícios da persistência viral deveria ser a identificação de seqüências de DNA específicas do vírus cogitado. Com vistas à comprovação desta hipótese, os estudos experimentais se concentraram em identificar o DNA viral de amostras do câncer do colo uterino e, em um segundo momento, caracterizar estes vírus segundo aspectos físico-químicos específicos de sua constituição: seu peso, tamanho e estrutura. Para estes cientistas, “a caracterização destes agentes pode[ria]m prover a base para uma maior análise de seu possível envolvimento na doença maligna humana” (p. 608)⁹.

O raciocínio epidemiológico sobre tal hipótese era amplo e articulava-se ao conjunto de circunstâncias que favoreciam a provável transmissão. Reconhecia-se a possibilidade de haver um componente social atuando no conjunto das causas do câncer do colo uterino, pois as características epidemiológicas da doença correlacionavam-na a determinados sub-grupos da sociedade: a incidência da doença era maior entre os de menor grau sócio-econômico e entre os promíscuos. Alguns padrões a serem investigados, supostamente associados à doença, foram sugeridos: a multiplicidade de parceiros, a primeira relação sexual em idade precoce, o baixo risco para celibatárias, a baixa incidência entre nulíparas e mulheres judias¹⁰.

Alguns epidemiologistas argumentavam que, mesmo confirmada a participação de um carcinógeno transmitido, “um grupo de condições predisponentes parece ser necessário para o desenvolvimento eventual do câncer do colo uterino” (p.792)¹¹. Dentre estas condições, se destacariam “os fatores hormonais, alterações da resposta imune e a suscetibilidade genética” (p.792)¹¹. Este ponto de vista não descartava a participação dos agentes transmitidos sexualmente, apenas não se restringia ao estudo destes. Segundo este raciocínio, a suscetibilidade do tecido uterino ocuparia um papel relevante em relação ao carcinógeno: ou o agente carcinogênico encontraria um tecido uterino suscetível por consequência de uma ação hormonal precedente; ou o agente carcinogênico seria responsável pela suscetibilidade do tecido através de alterações imunológicas desconhecidas¹¹.

O primeiro candidato a ser intensamente investigado em estudos experimentais e epidemiológicos foi o tipo II do vírus herpes simples (HSVII)¹². Talvez, a tentativa de incriminar o HSVII como a causa específica para o câncer do colo uterino tenha sido o ensaio de hipótese mais interessante dentre as demais hipóteses causais.

Mesmo antes do esclarecimento do papel etiológico deste vírus, uma vacina contra o HSVII estava em fase de desenvolvimento e já se discutia o controle imunológico da doença. Para estes cientistas, “a derradeira prova da causação repousa[ria] sobre o controle da doença pela eliminação ou limitação da expressão do agente etiológico”¹³.

De 1965 a 1984, o interesse pelo seu potencial oncogênico tornara o HSVII o principal suspeito desta associação causal. Contudo, a inconsistência dos resultados dos estudos e a identificação de outro vírus, o HPV, em tumores redirecionaram as atenções para este último. O gradativo desinteresse pelo HSVII como agente etiológico do câncer uterino ocorreu logo após publicação dos resultados de um importante estudo epidemiológico, metodologicamente bem delineado, que rejeitou a hipótese de uma participação deste vírus na produção do câncer do colo uterino¹⁴.

A participação do vírus encontrado no condiloma acuminado já havia sido sugerida, anteriormente¹⁵. Contudo, as primeiras tentativas de se identificar a presença do HPV em tumores do colo do útero, evidência desta associação, falharam, pois não havia instrumentos capazes de demonstrá-la¹⁶. Embora tenha sido identificada, posteriormente, a presença de alguns tipos do HPV em lesões pré-cancerígenas¹⁷ e cancerígenas¹⁸, reconhecia-se que a simples “presença de um DNA viral específico dentro de certos tipos de tumor não seja prova de uma associação etiológica” (p.565)¹⁹.

Neste sentido, uma idéia que atormentou os esforços em atribuir um papel causal ao vírus na carcinogênese humana advém do chamado “dilema do vírus passageiro”, segundo o qual, não poderia ser atribuído causa à simples identificação viral em tumores, pois estes tecidos podem se conformar em um ambiente favorável para a replicação viral. Os vírus poderiam estar infectando tecidos tumorais imediatamente após o início do crescimento, quando as células proliferativas tumorais desencadeiam seu processo provendo um meio ideal para a replicação viral. Sendo assim, a mera identificação de um vírus em tumores não nos permite distinguir entre uma presença casual deste vírus e um papel etiológico causal na carcinogênese²⁰.

“Os vírus do papiloma, porém, causam infecções persistentes e latentes dos tecidos; e, neste sentido, não se pode descartar a possibilidade de que a presença dessas seqüências virais seja apenas uma consequência de tal infecção. O mecanismo pelo qual este grupo de HPV específico pode induzir a progressão maligna tem de ser elucidado para a criação de um papel etiológico do HPV no carcinoma do colo do útero humano” (p. 365)²¹.

Através das técnicas da engenharia genética e da biologia molecular, a complexidade das interações entre os inúmeros elementos moleculares envolvendo o

vírus HPV na transformação maligna da célula uterina foi gradativamente mapeada. Em 1985, a participação de genes virais (E6 e E7) fora sugerida através de transcrição seletiva e de exclusões específicas que ocorrem no momento da integração do DNA viral ao DNA da célula hospedeira. Em 1990, evidenciaram-se os eventos intracelulares de interação entre os genes virais (E6 e E7) e os genes da célula hospedeira (p53 e pRb) que resultam em imortalização celular. Finalmente, em 1992, o potencial oncogênico do HPV através de seus genes E6 e E7 fora demonstrado em animais¹.

Até o final da década de 1980, os resultados dos estudos epidemiológicos sobre a relação causal entre o HPV e o câncer do colo uterino ainda não eram satisfatórios e muito menos sustentavam esta hipótese. A explicação para os dados inconclusivos obtidos nestes estudos se concentrou nas limitações impostas por exigência do próprio método, principalmente, na falta de acurácia dos testes de detecção viral. O principal problema enfrentado no processo de comprovação desta associação causal foi denunciado por Franco²², quando afirmou que a “falha de alguns estudos epidemiológicos... pode ser explicada na base do desempenho diagnóstico dos métodos de detecção do DNA viral” (p.104).

Com os objetivos de superar grande parte das deficiências das investigações anteriores e verificar a hipótese de que o vírus HPV seja responsável pela ocorrência do câncer do colo uterino e suas lesões precursoras, estudos caso-controle multicêntricos foram realizados utilizando técnicas mais precisas de identificação do DNA viral²³. A utilização nestes estudos de novas técnicas e métodos mais sensíveis para detecção da infecção viral conseguiu detectar de forma mais eficiente a presença do HPV.

Informações mais precisas sobre a prevalência do HPV entre casos e entre controles permitiram medir uma forte associação entre agente viral e o câncer do colo uterino. Os resultados de um dos principais estudos epidemiológicos, pioneiro na investigação desta hipótese causal, apresentaram uma *Odds Ratio* (OR) igual a 146 (IC 95%: 35,5 – 606,4)²³, uma situação extremamente rara, relatada até então, na epidemiologia do câncer. A magnitude desta força da associação apontava na direção da comprovação de um vínculo causal.

“Nos estudos sobre a epidemiologia do câncer tem se estimado um Risco Relativo de magnitude similar a um número limitado de associações que, em geral, se interpretam como indicativos de uma associação causal. Este é o caso do tabagismo e do câncer de pulmão ou da infecção crônica causada pelo vírus da hepatite B e o câncer de fígado”. (p.303-4)²⁴.

Contudo, havia ainda uma lacuna que precisaria ser esclarecida antes da confirmação desta associação causal: a correta relação temporal entre exposição, a infecção pelo HPV, e o seu desfecho, o câncer, não identificada a partir dos estudos do tipo caso-controle. O dilema do vírus passageiro ainda não tinha sido descartado. Até aquele momento, assumira-se de forma indireta que a elevada prevalência do DNA do HPV detectada em células cancerígenas seria um bom marcador da persistência da infecção por HPV²³. Uma evidência direta da infecção persistente anterior ao câncer somente seria elucidada após o acompanhamento sistemático de mulheres infectadas pelo HPV antes do aparecimento de anormalidades citológicas. Fez-se, portanto, necessário acompanhar o resultado de estudos epidemiológicos, do tipo coorte, para confirmação desta relação temporal²³.

A interpretação dos resultados de estudos epidemiológicos realizados na década de 1990 sustentava a evidência experimental que sugeria haver um potencial oncogênico para o HPV. Dois importantes critérios de Hill, a força de associação e a consistência dos resultados em populações distintas, mostraram-se presentes nestes estudos. Enquanto que, na década de 1980, as investigações científicas se concentraram na prevalência do DNA do HPV em células uterinas afetadas pelo câncer e na validação dos métodos de identificação do DNA viral, na década de 1990, foram importantes os estudos do tipo caso-controle e coorte. A epidemiologia desempenhou, desta forma, um papel essencial na demonstração da natureza causal do HPV.

A documentação dos resultados dos estudos epidemiológicos, corroborados pela biologia molecular, confirmou a associação causal entre a infecção persistente pelo HPV e o câncer do colo uterino²⁵. Virtualmente, todas as mulheres com câncer do colo do útero estudadas apresentavam a infecção pelo HPV, o que sugere não ser possível o desenvolvimento da doença na ausência do vírus. Este achado foi considerado sem precedentes, pois, pela primeira vez na história da ciência médica, um agente infeccioso fora identificado como causa necessária para um tipo de câncer humano. A importância desta descoberta foi comparada com a descoberta da associação causal entre o tabaco e o câncer de pulmão²⁵.

É interessante notar a redefinição do grupo de mulheres de alto risco para o câncer do colo do útero. Antes da incorporação de técnicas de identificação viral em células tumorais pelos estudos epidemiológicos, os principais fatores de risco identificados por estes consistiam em condições sociais e o comportamento sexual humano. Com o reconhecimento de que o HPV age como causa necessária, as

exposições anteriormente associadas à doença – baixo status sócio-econômico, alto número de parceiros sexuais, fumo, uso de contraceptivos orais, história de Doenças Sexualmente Transmissíveis, e uma combinação de outras – passaram a ser menos importantes frente à infecção pelo HPV para o risco de desenvolvimento deste câncer²⁵.

O estabelecimento de um papel central, a causa necessária, do HPV na etiologia do câncer do colo uterino²⁶ não encerra as questões envolvidas na complexa interação entre o vírus e a célula do colo uterino. Por exemplo: embora muitas mulheres se infectem com o vírus, a maioria não irá desenvolver a doença. São desconhecidas as razões pelas quais existem mulheres que naturalmente se livram da infecção pelo HPV e o que as distingue da pequena parcela daquelas que vão desenvolver o câncer. Os estudos sobre o possível envolvimento de fatores virais – variante viral, carga viral e integração viral – e fatores do hospedeiro – resposta imune, genes de suscetibilidade e eventos moleculares – tem consistido em uma tentativa de esclarecer tal questão na patogênese deste tipo de câncer²⁷.

Um caminho na busca pela distinção entre mulheres infectadas que não evoluem para o câncer do colo uterino e aquelas que evoluem consiste na investigação dos fatores associados à persistência, ou regressão, da infecção viral. É importante observar que os fatores associados ao advento da infecção pelo HPV não são necessariamente os mesmos associados à sua persistência ou, mesmo, regressão²⁸. Para esclarecer este aspecto, é importante acompanhar mulheres isentas de lesões pré-cancerígenas, porém já infectadas com os tipos do HPV de alto risco. O acompanhamento deste grupo de mulheres até o aparecimento das primeiras lesões precursoras do câncer uterino – por motivos éticos óbvios – tem revelado alguns dos fatores biológicos e sociais associados com a persistência da infecção e os fatores associados com a regressão da infecção²⁸.

Estes estudos revelam a co-participação de alguns fatores no processo de persistência da infecção, como hábito de fumar, multiparidade e uso prolongado, acima de cinco anos, de contraceptivos orais²⁹. Os elementos biológicos moleculares envolvidos na interação entre o HPV e a célula uterina que induzem à persistência da infecção e resultam em transformação maligna precisam ser desvendados e esta descoberta pode desempenhar um papel importante na compreensão da etiologia do câncer³⁰.

Os resultados dos estudos epidemiológicos analisados em conjunto fornecem evidência da existência de um risco aumentado entre mulheres fumantes em

relação às não fumantes. Apesar de ainda não ser possível estimar a magnitude desta associação, a observação sugere haver um gradiente biológico na relação entre a exposição ao fumo e a ocorrência do câncer do colo uterino, ou seja, o “risco parece aumentar com o número de cigarros fumados por dia e com o início precoce do hábito” (p.1486)³¹.

O uso de contraceptivos orais é outro potencial fator de risco de persistência viral encontrado pelos estudos epidemiológicos. A observação de um efeito de sinergismo entre a exposição aos contraceptivos hormonais e a infecção pelo HPV na carcinogênese uterina levou à sugestão de haver uma ação do contraceptivo oral na transição da infecção crônica do HPV à neoplasia³². Estudos experimentais foram desenvolvidos e sustentam esta hipótese. Os mecanismos moleculares que aumentam o potencial oncogênico do HPV, promovido pelos hormônios sexuais, estrogênio e progesterona, contidos nos contraceptivos orais, têm sido evidenciados nestes estudos. Tudo indica a existência de uma possível ação hormonal na progressão de infecções crônicas e persistentes pelo HPV. A observação de indícios da ação do estradiol na imortalização do HPV resultou na formulação de uma hipótese, a ser testada: “uma via metabólica (...) proposta como parte de um modelo para a carcinogênese associado aos efeitos combinados do HPV e do estrogênio” (p.756)³².

O crescente número dos eventos com efeitos deletérios conhecidos e dos elementos moleculares envolvidos na carcinogênese do colo uterino evidenciam o quanto complexa é a função do HPV na etiologia da doença. A observação desta complexidade exige que a questão não seja examinada de forma linear ou direta. Estudos realizados pela biologia molecular têm auxiliado na maior compreensão sobre os elementos moleculares envolvidos no processo carcinogênico.

Com o desenvolvimento da biologia molecular, a investigação tem se ampliado para incorporar análises sobre o papel de outros eventos e elementos moleculares envolvidos no interior da célula humana. Este fato propiciou o crescimento do conhecimento sobre o epigenoma, uma trama de elementos moleculares que interage com as moléculas do DNA e participa da modulação da própria expressão genética. Assim, novos caminhos e possibilidades estão sendo traçados no sentido da melhor compreensão sobre a contribuição da regulação gênica nos processos de crescimento celular, envelhecimento e, até mesmo, no mecanismo de doenças como o câncer³³.

Alguns resultados interessantes foram encontrados no campo da epigenética. A observação de uma variação específica do epigenoma nos diferentes tecidos, apesar

da conhecida invariabilidade da seqüência de DNA no corpo, resultou na formulação da idéia de que as células possuem uma habilidade de dar respostas aos estímulos do ambiente interno e externo. Esta resposta está envolvida por mudanças na estrutura do epigenoma e, conseqüentemente, na alteração da modulação da expressão genética. Alterações epigenéticas modificam a expressão do DNA celular como conseqüência de variantes fenotípicas e ambientais. Por sua vez, estas alterações no epigenoma também são influenciadas pela expressão genética que o codifica e por fatores ambientais envolvidos. Portanto, o epigenoma media a relação entre o genoma e os fatores ambientais internos e externos³⁴.

A investigação sobre as alterações epigenéticas pode ser útil na compreensão dos mecanismos das doenças. A hipótese a ser verificada é de que alterações epigenéticas contribuem tanto para o aumento das modificações genéticas quanto para a iniciação e progressão do câncer. O modelo de explicação das doenças baseados no epigenoma inclui, de modo importante, as modificações ambientais. As doenças envolveriam uma interação entre genoma, epigenoma e ambiente. Neste sentido, agentes virais, carcinógenos ambientais, participam de uma complexa interação com o genoma celular mediada por fatores epigenéticos³⁵.

Teorias de doenças e as medidas de controle

Os critérios de inferência causal formulados por Koch, na origem da medicina moderna, possuem limitações que os tornaram insuficientes para estabelecer uma relação etiológica entre agentes infecciosos e o câncer³⁶. A comprovação deste vínculo causal seria pouco provável se fosse indispensável satisfazer a cada um de seus postulados. A utilização destes critérios na avaliação da etiologia infecciosa do câncer se limitou a uma orientação geral, pois eles se aplicam às doenças infecciosas e não ao processo carcinogênico, uma longa cadeia de eventos desencadeada, inclusive, pela infecção³⁷.

A própria natureza biológica dos vírus, inegavelmente distinta das bactérias, representa outra importante restrição dos postulados de Koch na confirmação de um papel etiológico para o HPV na carcinogênese do colo do útero. As características inerentes aos agentes virais os tornaram de difícil cultivo em culturas não celulares, sendo assim, torna-se impossível cumprir o terceiro postulado de Koch e confirmar

qualquer associação causal entre um vírus específico e uma doença específica através deste modelo, mesmo que estes agentes sejam reconhecidamente patogênicos³⁶.

A relação entre um agente específico e o câncer não se mostrou tão elementar quanto presumido. Distintos subtipos virais interagem com a célula humana de diferentes maneiras, em diversos sítios do corpo, formando uma grande família de papilomavírus humano. Esta observação explicaria a ausência viral nos primeiros estudos que buscavam sua identificação em tumores, pois o subtipo caracterizado em uma determinada biópsia do câncer não coincidia, necessariamente, com o subtipo presente nas demais biópsias³⁸.

Apenas a identificação de um subtipo desta família viral poderia satisfazer aos requisitos da medicina moderna e se tornar merecedor do papel principal na etiologia da doença. A base da doutrina da etiologia específica consiste na associação entre microorganismos específicos e doenças também específicas. Entretanto, não apenas um, mas cerca de 15 tipos distintos já foram identificados como envolvidos no desenvolvimento do câncer do colo do útero. E mais, estes tipos não representam todo o conjunto dos tipos virais associados com este câncer; apesar de menos freqüentes, outros tipos apareceram associados à doença³⁹.

Não é o objetivo deste trabalho esgotar o assunto, mas uma questão ainda pouco discutida tem sido a difícil verificação do critério de especificidade⁴⁰ na relação entre o câncer do colo uterino e o HPV. Apesar de não ser considerado essencial na avaliação causal devido a complexidade do processo de carcinogênese, um certo grau de especificidade foi verificado na associação entre os diversos tipos do HPV com este câncer²⁵. No entanto, os mesmos autores reconhecem a dificuldade do modelo causal adotado em contemplar a complexidade da participação de vírus específicos na etiologia do câncer do colo do útero:

“Para examinar a associação entre o HPV e o câncer humano à luz dos critérios de especificidade, teremos que alargar o escopo original para verificar se um modelo mais complexo que envolve vários tipos de HPV e câncer de diversos sites pareça ocorrer com freqüência, sugerindo uma evasão consistente de um modelo casual.” (p.250)²⁵.

A tentativa de estabelecer uma relação de especificidade entre o HPV e o câncer do colo uterino não consiste, obviamente, em um projeto inovador. Durante a história da medicina, podemos observar a incorporação do valor especificidade no modo de compreender o fenômeno doença para produzir intervenções generalizáveis⁴¹. No entanto, a pesquisa biológica sobre a carcinogênese do colo uterino tem revelado cada

vez mais diferenças e particularidades entre os elementos envolvidos no processo que aproximam a idéia de especificidade da idéia de singularidade. Neste sentido, a especificidade se comporta como uma questão da individualidade, contudo, esta se constitui em relação ao meio, ou seja, no tempo e espaço definidos, o que não permite determinar agentes ou elementos universais passíveis de intervenção.

A recente atribuição da relação causal entre o câncer do colo do útero e o HPV traz para o debate a necessidade de se redefinir o processo saúde-doença em outros moldes, considerando todo o desenvolvimento científico e não simplesmente adotar modelos previamente elaborados. Estudar o processo em que foi imputada uma causa infecciosa específica para o câncer do colo uterino pode nos ajudar a entender os valores que estiveram presentes durante a história da medicina e que permanecem em disputa na definição do conceito de doença.

No século XIX, contagionistas e anticontagionistas polemizaram sobre a origem e controle das doenças e, mesmo após as descobertas da bacteriologia, divergiam sobre a ênfase a ser dada nessa descoberta⁴¹. A leitura que considera ter ocorrido uma substituição de uma teoria por outra, julgada cientificamente superior no entendimento das doenças, é indevida. Considerando as transformações ocorridas no decorrer do século XX, principalmente com o advento da biologia molecular, podemos afirmar que persistem valores de ambas as teorias nos modos conflitantes de interpretar o fenômeno doença. E isto se confirma nas tensões entre a doutrina hegemônica da etiologia específica e as correntes modernas que enfatizam o papel do ambiente na gênese das doenças⁴².

A demonstração experimental do envolvimento de microorganismos externos na etiologia das doenças obteve grande repercussão no desenvolvimento da medicina moderna. A base da teoria dos germes consistiu na associação entre agentes infecciosos específicos e doenças também específicas – com localização determinada no corpo e sintomas bem definidos. Em detrimento da complexidade e diversidade dos elementos que anteriormente eram relacionados ao processo saúde-doença, as causas externas das doenças, os microorganismos, assumiram um papel central na compreensão do fenômeno⁴³.

Virchow, um dos mais importantes anticontagionistas, conhecia a teoria dos germes e reconhecia a importância dos microorganismos vivos, mas discordava do modelo proposto para estes na etiologia das doenças. Ele defendia um ponto de vista mais complexo que integrava distintas dimensões envolvidas no processo. Por um lado,

afirmava que a essência das doenças estaria relacionada a uma atividade anormal nas células e tecidos. Para ele, as células eram a questão fundamental⁴⁴.

“(…) o postulado da vinculação deste pensamento [físico] com a célula... sempre será verificado na patologia. Por mais que o homem possa avançar muito em sua compreensão dos processos físicos e químicos que ocorrem no interior desses organismos elementares, em minha opinião, nenhuma investigação jamais nos levará para além de considerar a célula como a base real e essencial da nossa compreensão médica. Pois é na célula que encontramos uma expressão uniforme dos processos da vida, e a célula, portanto, parece ser a portadora das funções uniformes da vida” (p.95)⁴⁵.

O interesse de Virchow pela célula se estendia aos processos que ocorrem no seu interior. Uma de suas orientações aos pesquisadores da época era de que investigassem os fundamentos físicos e químicos em que as funções celulares estão baseadas. Por outro lado, Virchow enfatizava a participação dos aspectos sociais na origem das doenças. A causa das doenças era um conjunto de circunstâncias e não apenas as propriedades de um agente específico. Segundo ele, a doença poderia ser encarada como um fenômeno coletivo, pois, de modo semelhante ao ocorrido no nível celular, a vida da população estaria ameaçada por anormalidades das condições naturais e por condições sociais precárias na relação entre indivíduos⁴¹.

“Pode ser possível investigar como certa influência nociva que ataca a população em grande escala age sobre o indivíduo. Mas o trabalhador de saúde deve sempre dizer a si mesmo: eu estou lidando com pessoas, o cidadão é o objeto de minhas investigações. Exatamente da mesma maneira que o médico deve abordar, dentro do corpo humano individual, os cidadãos que pertencem a esse Estado, isto é, as células individuais. A célula não é nem um pouco menos cidadão individual, um legítimo representante da existência individual, que cada um de nós pretende ser no corpo da sociedade humana, em nosso estado, como ela é” (p.97)⁴⁵.

As diferenças entre as teorias contagionista e anticontagionista não se restringiram somente ao entendimento sobre a origem das doenças. As divergências desses dois pontos de vista se destacavam, principalmente, em relação às posições adotadas quanto à organização das práticas sanitárias. Enquanto que os anticontagionistas cultivavam pensamentos mais complexos sobre as doenças e propunham medidas sanitárias amplas, os contagionistas ressaltavam a importância de buscar causas específicas e recomendavam intervenções pragmáticas e específicas⁴⁴.

“Contagionistas enfatizavam a necessidade de precisar o princípio ou estímulo que produz a doença no corpo, encontrando assim a sua causa; priorizavam os valores de localização e especificidade da causa para produzir uma terapêutica generalizável. Anticontagionistas

compreendiam a doença mediante a idéia de predisposição, seja do corpo ou do mundo externo, enfatizavam valores de singularidade e totalidade, o que acarreta terapêuticas não generalizáveis” (p. 54)⁴¹.

A teoria dos germes ofereceu uma explicação satisfatória para a etiologia das doenças e indicou a possibilidade de prevenção e controle das mesmas. A premissa de que cada doença possui um agente causal contribuiu para que a prevenção e o tratamento das doenças girassem em torno da simples identificação deste agente. Entretanto, este modelo de interpretar o fenômeno doença, através de uma etiologia específica, já não explica totalmente o que acontece nos diversos níveis da vida, tendo em vista os inúmeros novos elementos recentemente incorporados pelo conhecimento científico. O exemplo da relação entre o HPV e câncer do colo uterino traz uma nova questão sobre fronteiras que se tornam mais frágeis entre os conceitos das chamadas doenças transmissíveis e não-transmissíveis, no aspecto da patogênese.

A medicina moderna está ainda justificada na idéia de que a doença é uma lesão cuja origem tem causas passíveis de serem desvendadas e controladas. O caso do câncer do colo uterino torna-se exemplar para a elucidação dos processos envolvidos no adoecimento humano e, ainda, das formas de se entender o que é doença. Sem dúvida, reconhecer a implicação de um agente de origem específica no câncer do colo uterino interfere diretamente na possibilidade de controle e prevenção da doença, se esta for comprovada⁸. Portanto, o desenvolvimento de uma vacina capaz de prevenir e auxiliar no combate ao câncer do colo uterino, recentemente divulgado pela comunidade científica, se coloca como mais uma estratégia de prevenção².

Embora tenha sido autorizada sua comercialização em certos países e empregada pelos programas públicos de prevenção em alguns destes, existem questões que estão sendo tratadas pela comunidade científica e dialogadas com as autoridades sanitárias sobre a viabilidade da incorporação da vacina contra o HPV, pelos sistemas de saúde governamentais. Estudos epidemiológicos, em escala populacional, foram iniciados com a finalidade de apurar informações sobre os riscos, os benefícios e a faixa etária ótima para maior eficiência da vacina⁴⁶.

Apesar de sua alta eficácia^{47; 48}, a imaturidade dos dados sobre a segurança da vacina assim como sua relação custo-benefício, em comparação ao exame citopatológico, precisam ser esclarecidas. Este exame, desde que observada a cobertura populacional ideal em um programa com fluxograma adequado, tem se mostrado custo-efetivo, entretanto, embora o contexto social e econômico de muitos países não seja

favorável para obtenção de resultados positivos³. Além disso, os dados apresentados indicam que 85% das mortes por câncer do colo uterino ocorrem nos países pobres⁴⁹. Os países que mais precisam da vacina são os que menos possuem condições de incorporar tal tecnologia devido aos problemas sociais, econômicos e de operacionalização já enfrentados por estes³.

O controle da doença já conta com ações específicas de rastreamento que permitem a identificação de lesões pré-malignas ainda antes do estabelecimento do câncer invasivo. Por isto que este tipo de câncer é considerado uma doença evitável. A experiência de outros países da América Latina, e mesmo em regiões no Brasil, mostra que, quando o rastreamento com base no exame de Papanicolau tem alta cobertura, a mortalidade mostra tendência de queda⁵⁰.

Por outro lado, a nova tecnologia de identificação de HPV pode contribuir com o refinamento das ações de rastreamento que passam a priorizar justamente os grupos de mulheres de maior risco³⁰. Estudos recentes exemplificam muito claramente isto, onde na Índia a inclusão da detecção do HPV como forma de rastreamento foi muito efetiva para redução da mortalidade⁵¹, o que não ocorreu na Inglaterra, pela distinção do nível sócio-econômico e, sobretudo, pelo acesso ao diagnóstico e tratamento garantido à população por meio dos serviços públicos de saúde⁵².

Ao reduzir todo o complexo fenômeno do adoecer a uma explicação simples e unitária, a doutrina da etiologia específica se tornou uma das maiores simplificações científicas. Pensar uma doença sem um agente pode ser tão impossível quanto pensar uma concepção sem um espermatozóide, entretanto, assim como na concepção são necessários outros fatores para garantir a inseminação, o mero acesso do germe não produz necessariamente a doença. “O maior defeito da teoria dos germes é que esta sustenta uma visão super simplificada das bases naturais da doença infecciosa” (p.1081)⁵³.

Sobre seus aspectos econômicos, este modelo já havia sinalizado a necessidade de recursos tecnológicos excessivamente avançados, cuja produção é onerosa o bastante para comprometer a relação custo-benefício⁵⁴. Calcula-se que o somatório de todas as despesas com assistência médica, incluindo vacinas e antibióticos excedem em custos às medidas básicas de profilaxia ambiental⁵³. Por isso o caminho para o controle das doenças não deve se restringir apenas à eliminação dos seus agentes específicos, mas também ao reconhecimento e atuação sobre os demais determinantes à

saúde humana, sejam eles genéticos, de suscetibilidade, comportamentais, culturais ou econômicos.

Conclusões

As certezas sobre a carcinogênese no colo uterino não estão assentadas apenas na participação de um agente infeccioso na sua etiologia. A pesquisa biológica traz de volta idéias que foram levantadas e discutidas no século XIX por anticontagionistas sem terem eles, à época, condições conceituais e técnicas de fazerem valer seu pensamento mais complexo sobre a origem das doenças. A lógica da pesquisa sobre o câncer do colo do útero, de fato, supera a atribuição de um agente infeccioso como causa necessária. Esta atribuição está sendo investigada em uma série de inter-relações que o conhecimento biológico molecular hoje permite, agregado aos achados recentes da epigenética e da proteômica^{33;55}. Isto permite uma compreensão mais abrangente das interações dos fatores genéticos, moleculares e ambientais.

Intervenções simples e generalizáveis convivem com a produção de outra forma de lidar com a idéia de especificidade. A especificidade dos processos biológicos possíveis de serem revelados ampliou-se enormemente no decorrer dos anos que se sucederam aos primeiros achados sobre a relação entre agentes microbiológicos e doença. Se hoje é possível borrar as fronteiras entre as chamadas doenças transmissíveis e não transmissíveis, isso é decorrente de uma nova forma de compreender o papel de agentes infecciosos na origem das doenças. Agentes infecciosos específicos estão implicados na ocorrência de doenças em processos de interação com condições particulares – celulares, genéticas, ambientais – que produzem alterações orgânicas e caracterizam o desenvolvimento de doenças.

Os marcadores biológicos são, atualmente, muito mais sofisticados e revelam diferenças e particularidades entre indivíduos e grupos que dificultam a identificação de elementos comuns, semelhantes ou universais – passíveis de generalização. A idéia de especificidade é cada vez mais próxima dos valores defendidos por uma concepção “anticontagionista”, na qual o que é específico é um conjunto de circunstâncias e não a “causa”⁵⁶. Nesta questão específica, na relação entre o HPV e o câncer do colo do útero, torna-se ainda mais evidente que a orientação da intervenção não poderia se restringir à lógica do controle da transmissão de agentes específicos sem se conectar a uma rede de outras variáveis intervenientes.

Medidas passíveis de generalização fora de dúvida são aquelas inespecíficas, voltadas às melhorias das condições gerais de vida. É bom lembrar que grande parte das mulheres que evoluem para o câncer do colo do útero é proveniente de classes sócio-econômicas desfavorecidas e sem acesso a serviços de saúde. A polêmica da vacina contra o HPV exemplifica bem a força, ainda presente no pensamento médico moderno, de manutenção de um modelo cada vez mais claramente questionável na lógica da resolução de problemas de saúde que enfatiza apenas uma única estratégia.

É característica deste modelo de interpretar as doenças a maneira como são supervalorizados os agentes biológicos envolvidos no processo saúde-doença, em detrimento de outros fatores também influentes, quando são prescritas as medidas de prevenção e controle das doenças. A produção e disseminação em massa de uma vacina estão longe de tornar a solução do problema do câncer uma tarefa que justifica os princípios da ciência moderna: clareza, precisão e simplicidade.

Deve ser ressaltada a importância de fortalecer as ações preventivas já estabelecidas, como o rastreamento da doença com base no exame Papanicolaou, além de se avaliar a necessidade de incorporação de testes de detecção do HPV em populações de maior risco e com difícil acesso a serviços de saúde. Atingir o grupo de mulheres sabidamente mais vulneráveis não somente para o câncer do colo de útero, mas para muitas outras doenças, deve ser uma prioridade das políticas destinadas à saúde integral das mulheres, enfatizando os aspectos da promoção da saúde e melhoria das condições de vida.

A polêmica sobre o controle e prevenção do câncer do colo uterino reacendeu questões que devem ser pensadas, discutidas e refletidas na comunidade científica, entre gestores de saúde e pela sociedade civil. Por se tratar de um objeto de interesse comum tanto da Epidemiologia como da Saúde Pública, os profissionais destas áreas, e de outras áreas afins, devem se fazer representados no debate em questão. Suas potenciais contribuições neste campo podem fornecer subsídios para o avanço do conhecimento sobre a etiologia e controle das doenças que ainda assolam a humanidade e que são passíveis de prevenção.

Referências - Artigo

1. zur Hausen H. **Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account.** *Virology.* 2009;384:260-5.
2. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. **Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis.** *Lancet Infect. Dis.* 2007;7:453-9.
3. Doobar J. **Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer.** *Clinical Science.* 2006;110:525-41.
4. Novaes HMD. **A vacina contra HPV e o câncer de colo de útero: desafios para a sua incorporação em sistemas de saúde.** *Rev. Bras. Epidemiol.* 2008;11(3):505-25.
4. Gérvas J. **La vacuna contra el virus del papiloma humano desde el punto de vista de la atención primaria en España.** *Rev. Bras. Epidemiol.* 2008;11(3):505-25.
5. Eluf-Neto J. **A vacina contra o papilomavírus humano.** *Rev. Bras. Epidemiol.* 2008;11(3): 521-3.
6. de Palo G. **Cervical precancer and cancer, past, present and future.** *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2004;25(3):269-78.
7. Gasparini R, Panatto D. **Cervical cancer: From Hippocrates through Rigoni-Stern to zur Hausen.** *Vaccine.* 2009;27:A4-5.
8. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. **Infections as the major preventable cause of human cancer.** *J. Intern. Med.* 2000;248 (3):171-83.
9. Gissmann L, zur Hausen H. **Partial characterization of viral DNA from human genital warts (condylomata acuminata).** *Int. J. Cancer.* 1980;25:605-9.
10. Alexander ER. **Possible Etiologies of Cancer of the Cervix Other Than Herpesvirus.** *Cancer Res.* 1973;33:1485-96.
11. Muñoz N. **Model systems for cervical cancer.** *Cancer Res.* 1976;36(2pt2):792-3.
12. Naib ZM, Nahmias AJ, Josey WE, Kramer JH. **Genital herpetic infections. Association with cervical dysplasia and carcinoma.** *Cancer.* 1969;23:940-5.
13. Meinick JL. **Immunological control of cervical cancer: discussion.** *Cancer Res.* 1976;36:859-60.
14. Vonka V, Kanka J, Hirsch I, Zavadova H, Krcmar M, Suchankova A, Rezakova D, Broucek J, Press M, Domorazkova E, Svoboda B, Havrankova A, Jelinek J. **Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2. II Herpes simplex virus type-2 antibody presence in sera taken at enrollment.** *Int. J. Cancer.* 1984;33:61-6.

15. zur Hausen H. **Condylomata acuminata and human genital cancer**. *Cancer Res.* 1976;36(2pt2):530.
16. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. **Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus**. *Int. J. Cancer.* 1974;13:650-6.
17. Hills E, Lavery CR. **Electronmicroscope detection of papilloma virus particles in routine cervical smear**. *Acta Cytol.* 1979;23:53-6.
18. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. **A papillomavirus, DNA- from a cervical carcinoma and-its – prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions**. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983;80:3812-5.
19. Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, Grussendorf-Conen EI, zur Hausen H. **Human papillomavirus type 16 related DNA in genital Bowen's disease and in Bowenoid papulosis**. *Int. J. Cancer.* 1983;32:563-4.
20. Butel JC. **Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease**. *Carcinogenesis.* 2000;21(3):405-26.
21. Yee C, Krishnan-Hewlett I, Baker C, Schlegel R, Howley P. **Presence and expression of human papillomavirus sequences in human cervical carcinoma cell lines**. *Am. J. Pathol.* 1985;119:361-6.
22. Franco EL. **The sexually transmitted disease model for cervical cancer: incoherent epidemiologic findings and the role of misclassification of human papillomavirus infection**. *Epidemiology.* 1991;2(2):98-106.
23. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Navarro C, Martos C, Asunce N, et al. **The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Columbia and Spain**. *Int. J. Cancer.* 1992;52:743-9.
24. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Viladiu P, Tormo J, Moreo P, Asunce N, González LC, Tafur L, Gili M, et al. **[Human papilloma virus in the etiology of cervicouterine cancer]**. *Bol. Oficina Sanit. Panam.* 1993;115(4):301-9. Spanish.
25. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. **The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer**. *J. Clin. Path.* 2002;55(4):244-65.
26. 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;189:12-9.
27. Wang SS, Hildesheim A. **Chapter 5: Viral and Host Factors in Human Papillomavirus Persistence and Progression**. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2003; 31:35-40.

28. Rosa MI, Fachel JM, Rosa DD, Medeiros LR, Igansi CN, Bozzetti MC. **Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study.** *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;199(6):617.e1-e7.
29. Castellsagué X, Nubia Muñoz. **Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis—Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking.** *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2003;31: 20-8.
30. Girianelli VR, Azevedo E Silva G, Thuler LC. **Factors associated with the risk of progression to precursor lesions or cervical cancer in women with negative cytologic findings.** *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009;107(3):228-31.
31. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. **Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies.** *Int. J. Cancer.* 2006;118(6):1481-95.
32. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Tormo MJ, Moreo P, Ascunce N, Gonzalez LC, et al. **Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain.** *Int. J. Cancer.* 1992;52(5):750-8.
33. Callinan PA, Feinberg AP. **The emerging science of epigenomics.** *Hum. Mol. Genet.* 2006;15(Spec.No1):R95-101.
34. Feinberg AP. **Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease.** *Nature.* 2007;447(7143):433-40.
35. Feinberg AP. **The epigenetics of cancer etiology.** *Semin. Cancer Biol.* 2004;14(6): 427-32.
36. Fredericks DN, Relman DA. **Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates.** *Clin. Microbiol. Rev.* 1996;9(1):18-33.
37. Franco EL, Correa P, Santella RM, Wu X, Goodman SN, Petersen GM. **Role and limitations of epidemiology in establishing a causal association.** *Seminars in Cancer Biology.* 2004;14:413–26.
38. Gissmann, L., Pfister, H., zur Hausen, H. **Human papilloma viruses (HPV): characterization of four different isolates.** *Virology.* 1977;76:569-80.
39. Bosch FX, de Sanjosé S. **Chapter 1: Human Papillomavirus and Cervical Cancer—Burden and Assessment of Causality.** *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2003;31:3-13.
40. Hill AB. **The environment and disease: association or causation?** *Proc. R. Soc. Me.* 1965;58: 295-300.

41. Czeresnia D. **Do contágio à transmissão: ciência e cultura na gênese o conhecimento epidemiológico.** Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997.
42. Loomis D, Wing S. **Is molecular epidemiology a Germ Theory for the end of the twentieth century?** International Journal of Epidemiology. 1990;19(1):1-3.
43. Rosen G. **Uma história da saúde pública.** São Paulo: Hucitec/ Unesp/ Abrasco; 1994.
44. Otis L. **Membranes: metaphors of invasion in nineteenth-century literature, science, and politics.** Baltimore/London: John Hopkins University Press; 1999.
45. Virchow R. **On the new advances in pathology, with special reference to public health and etiology.** Sagamore Beach: Science History Publications; 1985. (Collected essays on Public Health and Epidemiology, v. 1).
46. Piñeros M. **Qué implicaciones tiene la discrepancia entre la edad óptima versus la edad aprobada para la vacunación contra el VPH.** Rev. Bras. Epidemiol. 2008; 11(3):505-25.
47. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamm GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. **Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in Young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy Trial.** Lancet Oncol. 2005;6:271–78.
48. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, de Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G. **Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled Trial.** Lancet. 2004;364: 1757–65.
49. Kaiser J. **Price is the main barrier to wider use of papillomavirus vaccine.** Science. 2008;320(16): 860.
50. Azevedo e Silva G. **Cervical cancer control and HPV vaccine in Latin America.** Rev. Bras. Epidemiol. 2008;11(3):514-5.
51. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA. **HPV screening for cervical cancer in rural India.** N. Engl. J. Med. 2009;360(14):1385-94.
52. Kichener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A, Roberts C, Desai M, Petro J. **A randomised Trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening.** Health Technol. Assess. 2009;13(51):1-150.

53. Stewart GT. **Limitations of the Germ Theory**. The Lancet. 1968;1:1077-81.
54. Capra F. **O ponto de mutação**. 28a Edição. São Paulo: Cultrix; 1982.
55. Vineis P, Pereira F. **Molecular epidemiology and biomarkers in etiologic cancer research: the new in light of the old**. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2007;16(10):1954-65.
56. Czeresnia D. **Interfaces do corpo: integração da alteridade no conceito de doença**. Rev. Bras. Epidemiol. 2007;10(1):19-29.

4. Considerações finais

A histórica atribuição causal dos agentes microbiológicos específicos na etiologia do fenômeno patológico, notoriamente, influenciou o pensamento médico moderno. Os reflexos deste modelo podem ser encontrados tanto na lógica das investigações etiológicas quanto nas medidas adotadas para o controle e prevenção das doenças, atualmente. Uma das características do modelo consiste em privilegiar a busca pela identificação de causas específicas, prioritariamente biológicas, como alvo de intervenções também específicas e generalizáveis.

Com os avanços da ciência no campo da biologia molecular, a partir da segunda metade do século XX, novos recursos foram incluídos na compreensão sobre a etiologia das doenças. Estes indicam a existência de intrincadas interações entre elementos moleculares que constituem a relação entre agentes microbiológicos e células no fenômeno patológico. Os achados da Epigenética e da Proteômica apontam para uma concepção complexa do processo saúde-doença e limitam as possibilidades de que esta questão seja reduzida a uma relação linear de causa-e-efeito.

Apesar dos avanços obtidos na compreensão sobre a etiologia das doenças, a lógica das estratégias de controle não tem acompanhado tais avanços. O caso da atribuição de um papel etiológico ao HPV na carcinogênese do colo uterino testifica sobre a força deste modelo, ainda presente, de interpretar e agir sobre as doenças. Ainda que as pesquisas sobre a etiologia deste câncer assinalem haver uma complexa rede de interações entre este agente viral e a célula do colo uterino, o modelo hegemônico insiste em privilegiar uma medida específica de intervenção para o controle do câncer, a vacina contra os tipos de HPV de alto-risco.

A polêmica envolvendo a utilização de uma vacina na prevenção e controle do câncer do colo uterino resgata alguns dos elementos discursivos presentes na histórica tensão entre contagionistas e anticontagionistas, no século XIX. De um lado, estão os que defendem a idéia de agir sobre causas específicas, através da vacinação contra o agente viral. Do outro, aqueles que resistem à utilização da vacina por defenderem um ponto de vista que privilegia ações voltadas à melhoria das condições gerais de vida das mulheres mais vulneráveis e, ainda, a adição da tecnologia disponível, como a identificação da infecção pelo HPV, para auxiliar no rastreamento do câncer do colo uterino, uma doença potencialmente evitável. Cabe lembrar que a epidemiologia desta doença demonstra que as mulheres mais vulneráveis são

provenientes de classes sócio-econômicas desfavorecidas e sem acesso aos serviços de saúde. Este perfil de mulheres representa a maioria daquelas que desenvolverão persistência da infecção pelo HPV e, conseqüentemente, o câncer do colo uterino.

A inclusão do conhecimento sobre a origem infecciosa, no caso o HPV, na etiologia do câncer do colo uterino revela a importância do raciocínio epidemiológico na discussão sobre etiologia, prevenção e controle das doenças crônicas não transmissíveis, como o câncer. O aperfeiçoamento de seus conceitos e métodos e o desenvolvimento de uma postura reflexiva e crítica tornaram a epidemiologia um campo do conhecimento maduro o suficiente para participar dos debates mais complexos sobre a etiologia das doenças e as possíveis implicações nas estratégias de prevenção.

Em relação ao conhecimento sobre as doenças e sua etiologia, podemos notar que os limites teóricos que diferenciam os conceitos de doenças transmissíveis e não transmissíveis se fragilizaram após a comprovação do papel de um agente infeccioso na carcinogênese do colo uterino. Esta ruptura abre outros caminhos e possibilidades para novos modos de interpretar o fenômeno patológico pela ciência, principalmente nos domínios das que já conjecturavam ser este um fenômeno altamente complexo.

Neste sentido, a Saúde Pública e a Epidemiologia estiveram na vanguarda de uma postura racional mais dinâmica sobre a etiologia das doenças, na medida em que aliam o conhecimento biológico disponível ao conhecimento social/coletivo/cultural, também em construção, com vistas à maior compreensão do processo saúde-doença e à construção de estratégias mais eficientes de intervenção que possam incluir, de fato, todos os indivíduos de uma população.

Anexo 1: carcinogênese do colo uterino

O câncer cervical é a segunda neoplasia maligna mais comum entre mulheres no mundo³⁴. É também responsável por cerca de 10% de todas as mortes de mulheres devido ao câncer³⁵, ocorrendo principalmente nos países em desenvolvimento³⁶. Recentes estudos científicos apóiam a hipótese de que a infecção pelo vírus HPV está associada ao câncer cervical. É sabido que a carcinogênese consiste em um processo de muitas etapas pelo qual o epitélio normal se transforma em câncer, a partir de alterações no equilíbrio citogenético. Bases biomoleculares são necessárias para a compreensão da oncogênese cervical.

A divisão celular pode ser descrita por movimentos cíclicos que ocorrem segundo etapas definidas, também conhecidas como ciclo celular. Este fenômeno acontece permeado por uma intrincada seqüência de eventos ordenados por uma espécie de equilíbrio citogenético. Alguns elementos responsáveis por este equilíbrio já são conhecidos pela ciência. Sabe-se que duas classes de genes expressam proteínas reguladoras do ciclo celular: as proto-oncogêneses, que estimulam o crescimento e divisão celular, e as supressoras, que inibem este processo. Os genes são seqüências de DNA que expressam proteínas, ou seqüência de aminoácidos, que realizam o efeito biológico do gene³⁷.

Durante o ciclo celular, existem dois pontos de checagem do processo de replicação do DNA. Caso haja falhas ou lesões no DNA, o ciclo celular é inibido e ocorre apoptose celular controlada pela proteína pRb (proteína do retinoblastoma) durante a interfase G1/S, ou pelo gene p53, durante a interfase G2. Outras proteínas participam do processo de regulação, inibindo o avanço do ciclo celular, caso ocorram erros. A p15 e p16 bloqueiam componentes essenciais ao ciclo celular (CDK e ciclinas). A p21 regula o gene proto-oncogênese *ras*. A p53 monitora a saúde celular, a integridade de seus cromossomos e a execução correta das diferentes fases do ciclo. Dois mecanismos se destacam no controle da divisão celular. A apoptose, induzida com a participação da proteína p53, consiste em senescência e morte celular programada. E uma limitação do número de divisões celulares, inscrita nos telômeros cromossomiais, que podem ser refeitas pelas enzimas telomerasas produzindo imortalização celular, evento crítico ao processo de carcinogênese³⁷.

Segundo Kuper *et al*²⁵, existem três mecanismos principais pelas quais as infecções podem explicar a origem do câncer:

(1) indução de inflamação crônica por infecção persistente. A inflamação crônica, além de produzir repetidos ciclos de danos celulares que induz proliferação celular compensatória, resulta em produtos danosos ao DNA, às proteínas e às membranas celulares, os oxigênios reativos e nitrogênios. Estes modulam expressão gênica e a atividade enzimática, em favor da carcinogênese;

(2) Inibição de genes supressores de tumor ou estimulação de mitose, mediados por oncogenes ativos que são inseridos no genoma da célula hospedeira;

(3) Imunossupressão e, conseqüentemente, redução da sobrevivência da célula hospedeira.

Apesar de altamente prevalentes na população, os agentes infecciosos somente não explicam a origem do câncer, pois raramente são capazes de desencadear o processo de malignização celular, ou seja, não são causa suficiente. Elementos da interação agente-hospedeiro devem ser evidenciados com o objetivo de compreender a carcinogênese, pois para a neoplasia se desenvolver, a infecção deve afetar as células indiferenciadas do tecido, as que são passíveis de imortalização.

A investigação sobre a causa infecciosa do câncer não é uma tarefa fácil: a alta prevalência, o prolongado tempo de latência e as variáveis de interação dificultam as associações, e os vírus podem não aparecer como um biomarcador, visto que são geralmente eliminados do genoma durante a carcinogênese. A simples presença do agente infeccioso no processo carcinogênico não é suficiente para estabelecer causalidade. Esta definição depende de critérios técnicos da epidemiologia, da microbiologia e da biologia molecular. A força de associação dos estudos epidemiológicos, preferencialmente prospectivos, deve ser plausível com os experimentos biológicos em cultura celular.

Vários estudos têm evidenciado cada vez mais o papel desempenhado pelo HPV no desenvolvimento da neoplasia cervical. Sabe-se que o HPV é sexualmente transmissível^{38;39}. Eles infectam o epitélio a partir de pequenas lesões das células basais, alcançam o interior da célula hospedeira pelo próprio mecanismo celular de endocitose e o DNA viral chega ao núcleo celular através dos lisossomas. Diversos fatores interagem para ocorrência de infecção após exposição viral, entre eles a função imune hospedeira, o hábito de fumar, a idade e outras infecções coexistentes⁴⁰.

O HPV compreende uma família de vírus (Papoviridae) composta por mais de cem subtipos identificados, altamente tecido-específicos, divididos em cutaneotrópicos e mucotrópicos – estes últimos são os mais associados às neoplasias.

Todos os subtipos de HPV possuem duplo filamento de DNA circular contendo 8 a 9 janelas de leitura e uma região regulatória, responsável pela regulação gênica, replicação genômica e reunião da partícula viral. Eles possuem genes codificadores (E1-E8) envolvidos nas funções de replicação de DNA, regulação transcricional e transformação celular e, ainda, uma região (L1, L2) que codificam proteínas da estrutura viral³⁶.

Os tipos também podem ser classificados segundo a frequência em que aparecem associados aos cânceres: HPV de alto risco (HPV-HR), HPV de baixo risco (HPV-LR) e HPV de risco intermediário (HPV-IR)⁴¹. Os subtipos de HPV-HR mais comuns são os HPV16 e HPV18, definidos como carcinógenos humanos pela International Agency of Research on Cancer (IARC). Contudo, como dito anteriormente, apenas uma minoria das infecções do colo uterino por HPV-HR progridem em carcinoma²⁵.

A diferença é que os subtipos 16 e 18 integram seus DNA virais aos cromossomos hospedeiros, após quebra do genoma viral nas regiões E1 e E2 (responsáveis pelo controle e regulação da transcrição e replicação viral), resultando em disfunção destes genes e desregulação dos genes E6 e E7 (responsáveis pela ativação transcricional e replicação viral, e inativação dos genes ou proteínas hospedeiras que regulam o ciclo celular). O mecanismo exato ainda não foi esclarecido, mas é possível que as proteínas reguladoras do ciclo celular humano p53 e pRb tenham suas ações interferidas, respectivamente, pelos oncogenes virais E6 e E7, causando desregulação do ciclo celular³⁸.

Anexo 2: estratégia de revisão da literatura

Primeiro passo: seleção dos artigos históricos

- Base de dados utilizada: MEDLINE (via Pubmed).
- Total de buscas: 03.
- Critérios de exclusão: repetição, erro de busca ou arquivos não relacionados ao tema HPV e câncer cervical.
- Destaque em negrito: arquivos históricos elegíveis para esta pesquisa.

- ✓ BUSCA 01:
- ✓ Descritores: “*cervical cancer AND HPV*”.
- ✓ Limites: “*Publication Date from 1976/01/01 to 2009/01/01, Historical Article, English, Portuguese*”.

1: Weiss RA. On viruses, discovery, and recognition. *Cell*. 2008 Dec 12;135(6):983-6. PubMed PMID: 19070561.

2: Hampton T. Nobel Prize honors HIV, HPV discoveries. *JAMA*. 2008 Nov 12;300(18):2109. PubMed PMID: 19001616.

3: Cohen J, Enserink M. Nobel Prize in Physiology or Medicine. HIV, HPV researchers honored, but one scientist is left out. *Science*. 2008 Oct 10;322(5899):174-5. PubMed PMID: 18845715.

4: Morris BJ. Why circumcision is a biomedical imperative for the 21(st) century. *Bioessays*. 2007 Nov;29(11):1147-58. Review. PubMed PMID: 17935209.

5: Tsai HJ, Peng YW, Lin LY, Chou MC, Lee H, Chiou HL. An association between human papillomavirus 16/18 deoxyribonucleic acid in peripheral blood with p16 protein expression in neoplastic cervical lesions. *Cancer Detect Prev*. 2005;29(6):537-43. Epub 2005 Nov 9. PubMed PMID: 16289504.

6: De Palo G. Cervical precancer and cancer, past, present and future. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25(3):269-78. PubMed PMID: 15171300.

7: Benedet JL. Progress in gynecologic cancer detection and treatment. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Jul;70(1):135-47. Review. PubMed PMID: 10884542.

8: Ho L, Chan SY, Burk RD, Das BC, Fujinaga K, Icenogle JP, Kahn T, Kiviat N, Lancaster W, Mavromara-Nazos P, et al. The genetic drift of human papillomavirus type 16 is a means of reconstructing prehistoric viral spread and the movement of ancient human populations. *J Virol*. 1993 Nov;67(11):6413-23. PubMed PMID:8411343; PubMed Central PMCID: PMC238076.

- ✓ BUSCA 02:
- ✓ Descritores: “*cervical cancer AND papillomavirus*”.
- ✓ Limites: “*Publication Date from 1976/01/01 to 2009/01/01, Historical Article, English, Portuguese*”.

9: Weiss RA. On viruses, discovery, and recognition. *Cell*. 2008 Dec12;135(6):983-6. PubMed PMID: 19070561.

10: Ellenbogen RG. The Nobel Prize in Medicine goes to fighters of global epidemics. *Neurosurgery*. 2008 Dec;63(6):10. PubMed PMID: 19057302.

11: Hampton T. Nobel Prize honors HIV, HPV discoveries. *JAMA*. 2008 Nov 12; 300(18):2109. PubMed PMID: 19001616.

12: Ballantyne C. Nobel decision stirs viral dismay. *Nat Med*. 2008 Nov;14(11):1132. PubMed PMID: 18989265.

13: Pincock S. Virologist wins Nobel for cervical cancer discovery. *Lancet*. 2008 Oct 18;372(9647):1374. PubMed PMID: 18946899.

14: Lever AM, Berkhout B. 2008 Nobel prize in medicine for discoverers of HIV. *Retrovirology*. 2008 Oct 14;5:91. PubMed PMID: 18854052; PubMed Central PMCID: PMC2579300.

15: Cohen J, Enserink M. Nobel Prize in Physiology or Medicine. HIV, HPV researchers honored, but one scientist is left out. *Science*. 2008 Oct 10;322(5899):174-5. PubMed PMID: 18845715.

16: Müller M, Gissmann L. A long way: history of the prophylactic papillomavirus vaccine. *Dis Markers*. 2007;23(4):331-6. Review. PubMed PMID: 17627066.

17: McNeil C. Who invented the VLP cervical cancer vaccines? *J Natl Cancer Inst*. 2006 Apr 5;98(7):433. PubMed PMID: 16595773.

18: Tsai HJ, Peng YW, Lin LY, Chou MC, Lee H, Chiou HL. An association between human papillomavirus 16/18 deoxyribonucleic acid in peripheral blood with p16 protein expression in neoplastic cervical lesions. *Cancer Detect Prev*. 2005;29(6):537-43. Epub 2005 Nov 9. PubMed PMID: 16289504.

19: Koss LG. Evolution in cervical pathology and cytology: a historical perspective. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21(6):550-4. PubMed PMID: 11214608.

20: Wildner M. Aristotle and the human genome project. *Lancet*. 2000 Oct 14;356(9238):1360. PubMed PMID: 11073058.

21: zur Hausen H. Yohei Ito Memorial Lecture: Papillomaviruses in human cancers. *Leukemia*. 1999 Jan;13(1):1-5. Review. PubMed PMID: 10049043.

22: Elliott P. Prognostic factors in cervical cancer: the First Chien-Tien HSU Memorial Lecture. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1994 Jun;20(2):v-xv. PubMed PMID: 8092952.

23: Ho L, Chan SY, Burk RD, Das BC, Fujinaga K, Icenogle JP, Kahn T, Kiviat N, Lancaster W, Mavromara-Nazos P, et al. The genetic drift of human papillomavirus

type 16 is a means of reconstructing prehistoric viral spread and the movement of ancient human populations. *J Virol.* 1993 Nov;67(11):6413-23. PubMed PMID:8411343; PubMed Central PMCID: PMC238076.

24: Koss LG. Cervical (Pap) smear. New directions. *Cancer.* 1993 Feb 15;71(4Suppl):1406-12. PubMed PMID: 8381706.

- ✓ BUSCA 03:
- ✓ Descriptores: “*cervical cancer and etiology*”.
- ✓ Limites: “*Publication Date from 1976/01/01 to 2009/01/01, Historical Article, English, Portuguese*”.

25: Weiss RA. On viruses, discovery, and recognition. *Cell.* 2008 Dec 12;135(6):983-6. PubMed PMID: 19070561.

26: Ellenbogen RG. The Nobel Prize in Medicine goes to fighters of global epidemics. *Neurosurgery.* 2008 Dec;63(6):10. PubMed PMID: 19057302.

27: Hampton T. Nobel Prize honors HIV, HPV discoveries. *JAMA.* 2008 Nov 12;300(18):2109. PubMed PMID: 19001616.

28: Ballantyne C. Nobel decision stirs viral dismay. *Nat Med.* 2008 Nov;14(11):1132. PubMed PMID: 18989265.

29: Pincock S. Virologist wins Nobel for cervical cancer discovery. *Lancet.* 2008 Oct 18;372(9647):1374. PubMed PMID: 18946899.

30: Cohen J, Enserink M. Nobel Prize in Physiology or Medicine. HIV, HPV researchers honored, but one scientist is left out. *Science.* 2008 Oct 10;322(5899):174-5. PubMed PMID: 18845715.

31: Morris BJ. Why circumcision is a biomedical imperative for the 21(st) century. *Bioessays.* 2007 Nov;29(11):1147-58. Review. PubMed PMID: 17935209.

32: Aust T, Herod J, Macdonald R, Gazvani R. Infertility after fertility-preserving surgery for cervical carcinoma: the next challenge for reproductive medicine? *Hum Fertil (Camb).* 2007 Mar;10(1):21-4. PubMed PMID:17454205.

33: Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol.* 2007 May;14(3):149-77. Review. PubMed PMID: 17452813.

34: Tee YT, Chen GD, Lin LY, Ko JL, Wang PH. Nm23-H1: a metastasis-associated gene. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2006 Jun;45(2):107-13. Review. PubMed PMID:17197349.

35: Scott CS, Chiu WA. Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues. *Environ Health Perspect.* 2006 Sep;114(9):1471-8. Review. PubMed PMID: 16966107; PubMed Central PMCID: PMC1570052.

36: McNeil C. Who invented the VLP cervical cancer vaccines? *J Natl Cancer Inst.* 2006 Apr 5;98(7):433. PubMed PMID: 16595773.

37: Tsai HJ, Peng YW, Lin LY, Chou MC, Lee H, Chiou HL. An association between human papillomavirus 16/18 deoxyribonucleic acid in peripheral blood with p16 protein expression in neoplastic cervical lesions. *Cancer Detect Prev.* 2005;29(6):537-43. Epub 2005 Nov 9. PubMed PMID: 16289504.

38: Heslop B. 'All about research'--looking back at the 1987 Cervical Cancer Inquiry. *N Z Med J.* 2004 Aug 6;117(1199):U1000. PubMed PMID: 15475970.

39: Sandritter W. DNA content of tumours: cytophotometric measurements. 1965. *Eur J Cancer.* 2004 Sep;40(13):1941-4. PubMed PMID: 15315801.

40: De Palo G. Cervical precancer and cancer, past, present and future. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(3):269-78. PubMed PMID: 15171300.

41: Alanis MC, Lucidi RS. Neonatal circumcision: a review of the world's oldest and most controversial operation. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 May;59(5):379-95. Review. PubMed PMID: 15097799.

42: Chang AR, Sewell H. Cervical cytology screening in Vietnamese asylum seekers in a Hong Kong detention center. Population demographics and historical perspectives. *Acta Cytol.* 2002 May-Jun;46(3):475-80. PubMed PMID: 12040640.

43: Koss LG. Evolution in cervical pathology and cytology: a historical perspective. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(6):550-4. PubMed PMID: 11214608.

44: Wildner M. Aristotle and the human genome project. *Lancet.* 2000 Oct 14; 356(9238):1360. PubMed PMID: 11073058.

Relação dos 10 artigos históricos

- Total de artigos históricos encontrados nesta estratégia de busca: 7.

de Palo G. Cervical precancer and cancer, past, present and future. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(3):269-78. PubMed PMID: 15171300 – **aparece em duas das buscas.**

Hampton T. Nobel Prize honors HIV, HPV discoveries. *JAMA.* 2008 Nov 12;300(18):2109. PubMed PMID: 19001616 – **aparece nas três buscas.**

Koss LG. Cervical (Pap) smear. New directions. *Cancer.* 1993 Feb 15;71(4Suppl):1406-12. PubMed PMID: 8381706 – **aparece em uma das buscas.**

Koss LG. Evolution in cervical pathology and cytology: a historical perspective. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(6):550-4. PubMed PMID: 11214608 – **aparece em duas das buscas.**

Müller M, Gissmann L. A long way: history of the prophylactic papillomavirus vaccine. *Dis Markers.* 2007;23(4):331-6. Review. PubMed PMID: 17627066 – **aparece em uma das buscas.**

Wildner M. Aristotle and the human genome project. *Lancet.* 2000 Oct 14; 356(9238):1360. PubMed PMID: 11073058 – **aparece em duas das buscas.**

zur Hausen H. Yohei Ito Memorial Lecture: Papillomaviruses in human cancers. *Leukemia.* 1999 Jan;13(1):1-5. Review. PubMed PMID: 10049043 – **aparece em uma das buscas.**

- Artigos encontrados casualmente, durante o desenvolvimento da pesquisa: 3.

Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as the major preventable cause of human cancer. *J Intern Med.* 2000 Sep; 248 (3): 171-83. Review.

zur Hausen H. Cervical Carcinoma and Human Papillomavirus: On the Road to Preventing a Major Human Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 93, No. 4, February 21, 2001.

zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology* 384(2009)260–265.

Segundo passo: identificação e busca dos principais artigos científicos que contribuíram para a atribuição etiológica do HPV na carcinogênese do colo uterino.

- Foram considerados como principais publicações os artigos referenciados pelos autores dos 10 artigos históricos, encontrados na primeira etapa desta estratégia de busca.
- Foram selecionados os artigos que marcaram historicamente o processo de atribuição do papel etiológico do HPV na carcinogênese do colo uterino.
- Cabe lembrar que a preocupação do presente estudo não se orientou na quantidade ou representatividade dos artigos utilizados. O que se considerou como relevante durante a realização desta pesquisa foi a importância e o grau de significação dos achados publicados nestes artigos.

Referencial Bibliográfico - Dissertação

1. Foucault M. **O nascimento da clínica**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Forense-Universitária; 1987.
2. Czeresnia D. **Do contágio à transmissão: ciência e cultura na gênese o conhecimento epidemiológico**. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997.
3. Otis L. **Membranes: metaphors of invasion in nineteenth-century literature, science, and politics**. Baltimore/London: John Hopkins University Press; 1999. p.21.
4. Dubos R. **The Mirage of Health. Utopias, progress and biological change**. New York: Anchor Books; 1959.
5. Gordis L. **Epidemiology**. 2ª edição. Saunders Company; 1993.
6. Rosen G. **Uma história da saúde pública**. São Paulo: Hucitec/Unesp/Abrasco; 1994.
7. Capra F. **O ponto de mutação**. 28ª Edição. São Paulo: Cultrix; 1982.
8. Pereira MG. **Epidemiologia: Teoria e Prática**. 3ª. Reimpressão. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
9. Mckeown T. **The role of medicine: dream, mirage or nemesis?** Brasil: Oxford; 1979.
10. Susser M. **Epidemiology in the united states after world war II: the evolution of technique**. Epidemiologic Reviews. 1985;7:147-177.
11. Whitehead M, Dahlgren G. **What can be done about inequalities in health?** Lancet. 1991;338(8774):1059-63
12. OMS. Comissão de determinantes sociais de saúde. **Rumo a um Modelo Conceitual para Análise e Ação sobre os Determinantes Sociais de Saúde**. Genebra; 2005.
13. Vaz NM, Faria AMC. **Guia incompleto de imunologia: imunologia como se o organismo importasse**. Belo horizonte: Coopmed; 1993.
14. Czeresnia D. **Interfaces do corpo: integração da alteridade no conceito de doença**. Rev. Bras. Epidemiol. 2007;10(1):19-29.
15. Keller EF. **O século do gene**. Vaz N, tradutor. Belo Horizonte: Crisálida; 2002.
16. Almeida Filho N. **Bases históricas da epidemiologia**. Cadernos de Saúde Pública. 1986 jul-set;2(3):304-311.
17. Leavell HR, Clark EG. **Níveis de aplicação da medicina preventiva**. In: Medicina preventiva. MC Graw-Hill do Brasil LTDA; 1978.

18. Sabroza PC. **Concepções de saúde e doença**. Texto de apoio. EAD/ENSP/FIOCRUZ; 2001.
19. Doll R, Hill AB. **Smoking and carcinoma of the lung**. *BMJ*. 1950;2:739-58.
20. Zamboni. **Epidemiologia do câncer do pulmão**. *J. Pneumol*. 2002;28(1):41-7
21. Hill AB. **The environment and disease: association or causation?** *Proc. R. Soc. Me.* 1965;58:295-300.
22. Kundi M. **Causality and the interpretation of epidemiologic evidence**. *Journal Environmental Health Perspectives*. 2006;114:969-74.
23. Rothman KJ. **Modern epidemiology**. Boston: Little, Brown and Company; 1986.
24. Rothman KJ. **Causal Inference**. Chestnut Hill: Epidemiology Resources; 1988.
25. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. **Infections as the major preventable cause of human cancer**. *J. Intern. Med.* 2000;248(3):171-83.
26. Hampton T. **Nobel Prize honors HIV, HPV discoveries**. *JAMA*. 2008 Nov 12; 300(18): 2109.
27. Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, Herero R; Castellsagué X, Shah K, Snijders P, Meijer C. **Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer**. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(6): 518-27.
28. Franco EL. **The sexually transmitted disease model for cervical cancer: incoherent epidemiologic findings and the role of misclassification of human papillomavirus infection**. *Epidemiology*. 1991;2(2): 98-106.
29. Novaes HMD. **A vacina contra HPV e o câncer de colo de útero: desafios para a sua incorporação em sistemas de saúde**. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2008;11(3):524-5.
30. Piñeros M. **Qué implicaciones tiene la discrepancia entre la edad óptima versus la edad aprobada para la vacunación contra el VPH**. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2008; 11(3):519-20.
31. Azevedo e Silva G. **Cervical cancer control and HPV vaccine in Latin America**. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2008;11(3):514-5.
32. zur Hausen H. **Condylomata acuminata and human genital cancer**. *Cancer Res.* 1976;36(2pt2):530.
33. Foucault M. **Practicing Criticism**. In: Kritzman, L. (org) *Politics, Philosophy, Culture: interviews and other writings*. Londres: Routledge; 1988. p.1977-84.
34. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. **Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human**

papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2007;7:453-9.

35. Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Piñeros M. **Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the latin america and Caribbean region.** *Vaccine.* 2008;19(26Suppl11):L1-15.

36. Martín AG. **Molecular biology of cervical cancer.** *Clin. Transl. Oncol.* 2007;(9):347-54.

37. Rivoire WA, Corleta HVE, Brum IS, Capp E. **Biologia Molecular do câncer cervical.** *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2006;6(4):447-51.

38. Doobar J. **Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer.** *Clinical Science.* 2006;110:525-41.

39. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Sholom W. **Human papillomavirus and cervical cancer.** *Lancet.* 2007;370:890-970.

40. Wheeler CM. **Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer.** *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2008;35(4):519-36.

41. Castellsagué X. **Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer.** *Gynecologic. Oncology.* 2008;110:S4-7.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)