

‘O câncer cervical é uma doença que revela claramente inequidades’

Referência mundial em HPV, a pesquisadora Luisa Villa explica em entrevista à Agência FAPESP por que tumores de colo do útero ainda matam milhares de brasileiras, embora sejam quase totalmente evitáveis com vacinas e rastreamento

Karina Toledo | Agência FAPESP – Celebrado nesta quarta-feira (04/03), o Dia Internacional de Conscientização sobre o Papilomavírus Humano (HPV) traz para o foco um dos tipos de câncer que mais matam mulheres no Brasil: o de colo do útero. Embora seja possível prevenir quase 99% dos casos com vacinação e rastreamento, a doença ainda avança no país. E o principal motivo é a desigualdade, alerta uma das principais especialistas mundiais no tema, Luisa Villa.

Graduada em ciências biológicas pela Universidade de São Paulo (USP), onde também cursou o doutorado em bioquímica, Villa foi pesquisadora da filial paulista do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer (1983-2011), que funcionava em parceria com o Hospital AC Camargo, tendo sido sua diretora no período de 2006 a 2010. Também coordenou, entre 2009 e 2017, o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavírus – Instituto do HPV, apoiado pela FAPESP e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Atualmente, é professora da Faculdade de Medicina (FM) da USP e chefe do Laboratório de Inovação em Câncer do Centro de Investigação Translacional em Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp).

Nas décadas de 1980 e 1990, Villa participou de estudos fundamentais para decifrar a história natural do HPV, isto é, para mapear o ciclo de vida do patógeno no organismo humano. Os resultados revelaram que apenas infecções persistentes por tipos de alto risco, como o HPV-16 e 18, levam ao desenvolvimento de tumores. E forneceram a base científica necessária para a aprovação global da vacina quadrivalente em 2006, bem como para sua posterior implementação no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, em 2014.

Hoje, o Brasil colhe os frutos desse trabalho, com coberturas vacinais expressivas – de 82% entre meninas de 9 a 14 anos e 67% entre meninos – e a recente incorporação de testes moleculares para rastreio de HPV na rede pública. No entanto, Villa alerta que o número de casos de câncer de colo do útero ainda

cresce no país, com uma estimativa de 19 mil novos casos para 2027, reflexo de diagnósticos tardios em gerações não vacinadas e de falhas no rastreamento tradicional por Papanicolau.

Segundo a pesquisadora, o câncer de colo do útero é uma doença que escancara as inequidades brasileiras, matando principalmente mulheres em regiões remotas sem acesso ao diagnóstico precoce. Hoje, o grande desafio nacional não é apenas o combate ao negacionismo e à hesitação vacinal, mas garantir que a tecnologia de ponta, como o teste molecular e a autocoleta vaginal, chegue a cada canto do país.

Em entrevista à Agência FAPESP, a vencedora do 7º Prêmio Carolina Bori Ciência & Mulher, oferecido pela Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC), reflete sobre o caráter translacional de seus estudos, a importância de incentivar novas gerações de mulheres na ciência e a persistência necessária para transformar a pesquisa básica em vidas salvas.

Agência FAPESP – A senhora começou a pesquisar o HPV no início dos anos 1980. O que se sabia sobre o vírus e sua relação com o câncer na época?

Luisa Villa – No começo dos anos 1980, quando eu estava no Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, sob a direção do professor Ricardo Brentani [1937-2011], eu não sabia nada sobre o HPV ou sobre vírus causadores de tumor. Mas eu já vinha me interessando, porque era um campo que crescia. Brentani voltou de uma reunião no exterior e me disse: ‘Estive com meu amigo Harald’ – e eu não tinha a menor noção de que ele se referia ao futuro Prêmio Nobel, Harald zur Hausen [1936-2023]. E esse amigo disse: ‘No Brasil tem muito câncer de colo do útero e de pênis, por que vocês não estudam isso?’ Tudo começou aí. Como eu dominava as técnicas de biologia molecular, por exemplo, a identificação de genes – e naquela época era tudo feito de forma indireta, pois não tínhamos sequenciamento como temos hoje –, começamos a estudar uma série de tumores de pênis, muito raros na maioria do mundo e um pouco mais comuns no Brasil. Foi a nossa primeira publicação. Desde os anos 1970 havia evidências da relação entre HPV e câncer, do vínculo do vírus com verrugas, casos de pessoas que tinham câncer de colo do útero e cujos parceiros também desenvolviam tumores de pênis. Eram estudos muito iniciais, mas sugeriam haver um agente de transmissão sexual. A partir dos anos 1980 houve um crescimento esplêndido nessa área.

Agência FAPESP – Na década de 1990 a senhora coordenou um estudo considerado fundamental para o entendimento do HPV, o Ludwig-McGill. O que foi possível descobrir por meio dessa pesquisa?

Villa – Esse estudo surgiu de uma colaboração com Eduardo Franco, que há

muitos anos atua na Universidade McGill [Canadá]. Nós desenhamos esse estudo para entender a história natural do vírus. Foi criada uma coorte de quase 2,5 mil mulheres em São Paulo, que foi acompanhada por, no mínimo, cinco anos, em alguns casos até dez anos. Um dos objetivos era entender se quando uma mulher adquire o HPV seu risco para desenvolver uma lesão no colo do útero se torna diferente do de uma mulher sem HPV. E quais comportamentos e outras variáveis influenciam nesse processo. Isso permitiu determinar quem está sob risco de desenvolver lesões no colo do útero. Descobrimos que não era qualquer infecção por HPV que causava. Era fundamental que fossem tipos virais considerados de alto risco oncogênico, particularmente o HPV-16 e o HPV-18, que – hoje sabemos – estão presentes na grande maioria dos tumores de colo do útero e nas lesões precursoras. O segundo achado fundamental foi que nem toda infecção por esses tipos representa risco. Algumas podem ser transitórias, ou seja, o próprio sistema imune elimina o vírus. Outras persistiam. As mulheres de nossa coorte voltavam a cada seis meses, nós fazíamos a coleta e o teste do HPV nas células do colo do útero. Em algumas mulheres observamos a persistência do mesmo tipo de HPV de alto risco por dois ou três anos e eram essas que, após um tempo, desenvolviam lesões precursoras de tumor. Esse resultado mostrou em quais casos nós precisamos atuar para prevenir o câncer.

Agência FAPESP – E o que determina se a infecção será ou não persistente? Seria simplesmente a capacidade do sistema imune de combater o vírus?

Villa – É uma série de fatores, na verdade. O principal é a resposta imune. Numa mulher imunologicamente competente, o sistema de defesa reconhece que as células estão um pouco alteradas e dispara um processo inflamatório. Vale ressaltar que, na maioria das vezes, isso ocorre de maneira silenciosa, não há os sinais clássicos de inflamação, como vermelhidão, edema ou pus. Por isso, muitas vezes, a mulher nem percebe que está com HPV. Algumas vezes o vírus não é totalmente eliminado e fica silencioso no organismo até que algo – como um episódio de estresse – cause queda na imunidade. Além disso, o comportamento pode contribuir para a persistência da infecção. Indivíduos que mantêm atividade sexual constante com múltiplos parceiros têm risco maior de continuar se infectando e, eventualmente, pode ser que o sistema imune não consiga combater o vírus. O fumo é um fator de risco muito importante, porque compromete o sistema imune. Outro é o uso de pílula contraceptiva, principalmente as mais antigas, que têm alta dosagem hormonal. Há ainda fatores de menor peso, como o estado nutricional e o background genético. Em algumas populações o risco aparentemente é maior por fatores genéticos, mas isso ainda não está bem estabelecido.

Agência FAPESP – As pílulas anticoncepcionais mais modernas, de menor dosagem, também são um fator de risco?

Villa – Aparentemente muito menor. De qualquer maneira, mulheres que fazem uso contínuo de pílula devem estar mais atentas diante de uma infecção persistente por HPV, ou de uma lesão, ou de infecções recorrentes. Agora, é muito claro que a contracepção oral é fundamental para o bem-estar da mulher. Não podemos simplesmente dizer ‘não tomem mais a pílula’. Algumas poderiam, eventualmente, optar por outros métodos contraceptivos.

Agência FAPESP – De que modo os achados dessa coorte contribuíram para o desenvolvimento da vacina e sua implementação no sistema público de saúde?

Villa – Eles delinearão em qual população nós deveríamos focar inicialmente, mesmo quando ainda não se sabia se a vacina seria imunogênica, eficiente e, principalmente, segura. Isso foi crítico para os estudos clínicos de fase 1 e 2. Nós tivemos a oportunidade de participar da fase 2, cujos resultados foram publicados na revista *The Lancet Oncology*, em 2005. Foram incluídas pouco mais de 500 mulheres de 16 a 25 anos de idade, do Brasil e dos países nórdicos. Os resultados confirmaram que a vacina quadrivalente é segura e altamente imunogênica. E foi o primeiro trabalho a mostrar uma redução das infecções e de algumas doenças associadas em mulheres vacinadas, em comparação às não imunizadas. Claro que a condução dos ensaios clínicos dessa vacina foi feita pela indústria farmacêutica, mas houve grande contribuição de pesquisadores da ciência básica.

Agência FAPESP – Seus estudos também foram importantes para estender a vacinação aos meninos e para implementar o teste molecular no SUS, certo?

Villa – Sim. No final dos anos 1990, começo dos 2000, nós propusemos outra coorte de homens, concomitante à do Ludwig-McGill, em um estudo conhecido pelo acrônimo HIM, de HPV in men. Ele foi fundamental para estabelecer a história natural das infecções nos homens e serviu de base para os ensaios clínicos que mostraram que a vacina também era imunogênica, segura e eficaz em homens. Depois, todos esses achados contribuíram para a inclusão do teste molecular no SUS, que ocorreu recentemente. Sem dúvida essa é uma contribuição ainda mais direta dos estudos de ciência básica feitos em todo o mundo, inclusive por nós aqui no Brasil. Mostramos que nem todo HPV pode levar ao surgimento de lesões. O que se fazia no passado era testar e, quando dava positivo para qualquer tipo de HPV, mesmo os de baixo risco – o que é muito comum –, dizia-se à mulher que ela estava sob risco de câncer. Isso criou muita confusão e levou a tratamentos inadequados. Houve médicos que fizeram cauterizações extensas e até cirurgias, comprometendo a capacidade reprodutiva de mulheres jovens. A partir da consolidação do conceito de que precisa ser um tipo de alto risco e haver

persistência, começamos a pensar: ‘Será que eu posso usar o teste de HPV para o rastreamento da população?’ Há 70 anos o rastreamento vinha sendo feito com o Papanicolaou e isso salvou muitas vidas, mas também muitas mulheres foram para casa com um resultado que não era preciso. E houve gente que morreu de câncer de colo do útero mesmo após um exame morfológico com resultado negativo. Então, após muitos estudos, vimos que as mulheres rastreadas pelo teste molecular e que apresentavam os tipos HPV-16 e HPV-18 eram as que teriam risco de desenvolver a doença. A partir daí, vários algoritmos foram desenhados, várias formas de atuar. Os resultados mostravam claramente: para quem não tem HPV o risco de câncer do colo do útero é praticamente nulo, portanto, essas mulheres podem ser acompanhadas a cada cinco anos, ou até mais em alguns países. Aquelas com HPV-16 ou 18 devem ser imediatamente analisadas pelo médico com cuidado, pois cerca de 20% já têm uma lesão. Se a mulher apresentar outro tipo de HPV oncogênico, ela pode ser acompanhada após um ano ou dois. Pelo conhecimento que tenho, cerca de 15 municípios do país já estão introduzindo o teste de HPV na rede pública. Mas acho que ainda falta um bocadinho para que isso seja consolidado.

Agência FAPESP – Na sua avaliação, todos esses estudos feitos no Brasil colocaram o país em uma situação vantajosa no que diz respeito à prevenção do câncer de colo do útero?

Villa – Definitivamente o Brasil se beneficiou e continua se beneficiando muito da pesquisa in loco. Um grande investimento foi feito nos últimos dez anos num estudo que se chama POP-Brasil, sobre a prevalência de HPV, patrocinado pelo Ministério da Saúde e conduzido no Hospital Moinhos de Vento, de Porto Alegre [RS]. Nós participamos da primeira fase do estudo, na qual foi revelado que 50% dos jovens brasileiros de 16 a 25 anos podem ter HPV. Nosso grupo já havia observado isso, mas o estudo confirmou em todas as capitais do Brasil. Isso colocou o país na dianteira de aprovar a vacina, em 2006, logo após a aprovação nos Estados Unidos e em alguns outros países do hemisfério Norte. Só que houve muita demora na implementação do plano, que só começou a oferecer a vacina gratuita em 2014, primeiro para meninas, depois, em 2017, para os meninos. O Brasil passou a estar no grupo dos países que têm conhecimento do que acontece com o HPV e as doenças associadas no seu país, que têm boa pesquisa epidemiológica e pesquisa básica muito significativa. Isso deu segurança aos órgãos governamentais para a implementação dessas práticas e com certeza coloca o Brasil entre os países onde existe uma possibilidade de haver uma redução da incidência do câncer de colo do útero – se continuarmos aplicando adequadamente as orientações da Organização Pan-Americana da Saúde e da Organização Mundial da Saúde. Os países mais desenvolvidos têm taxas de dez

casos a cada 100 mil mulheres e querem baixar para quatro por 100 mil. Nós temos taxas de 20 por 100 mil. E se você vai para alguns estados do Nordeste, Norte ou para o centro do país, essa taxa pode chegar a 30 por 100 mil, então o nosso trabalho é maior. Segundo dados do Inca [Instituto Nacional de Câncer] recentemente publicados, a expectativa para 2027 é de quase 19 mil novos casos. A última estimativa era de 17 mil. A doença ainda está crescendo, portanto. Nos locais mais distantes do país, em zona rural, a doença ainda mata muita gente.

Agência FAPESP – Segundo dados oficiais, mais de 80% das meninas entre 9 e 14 anos e quase 70% dos meninos já foram vacinados contra o HPV. Por que mesmo assim o número de casos continua crescendo?

Villa – Os jovens que se vacinaram em 2016, há dez anos, têm hoje em torno de 20 anos de idade. Eles não vão desenvolver lesões precursoras de tumores, isso já está provado. Nas mulheres que não se vacinaram essas lesões levam um tempo para aparecer, surgem geralmente com 30 ou 35 anos e, se não houver rastreamento, elas não serão detectadas, parte delas vai desenvolver câncer. Estamos vendo a redução dos casos em países com mais de dez anos de vacinação e com altas taxas de cobertura quando se compara a população que se vacinou com a que não se vacinou. No Brasil já temos um artigo mostrando que isso ocorreu, publicado no fim de 2025. Mas quantas são as meninas vacinadas no Brasil, 4 milhões? Dez milhões em uma população de 220 milhões? E as mulheres que não tomaram a vacina e que precisam continuar sendo rastreadas? Quantas têm acesso ao rastreamento? Nas capitais temos evidências de que 80% fazem Papanicolau, mas eu duvido que o mesmo ocorra nas regiões mais remotas do país. Às vezes até é feita a coleta, onde há posto de saúde, mas a mulher não volta para saber o resultado, que pode ser câncer. Então isso é um problema grave para o Brasil, como é para países africanos, como é para populações em regiões isoladas, que não têm o mesmo atendimento. É uma doença que revela claramente inequidades. Existem alternativas que começam a ser discutidas, como a autocoleta vaginal para o teste do HPV, que é feita pela própria mulher com um tipo de cotonete e depois o material pode ser examinado em um laboratório central. Essa é a proposta para salvar mais vidas no país.

Agência FAPESP – Então, a seu ver, a desigualdade ainda prejudica mais a prevenção ao câncer de colo do útero do que a hesitação vacinal ou o negacionismo científico?

Villa – Claramente. Hoje em dia existem movimentos de desinformação muito importantes no país, mas a mulher é muito especial, presta muita atenção nas informações, conhece seu corpo. A questão é que às vezes ela não consegue ajuda no momento em que precisa. Às vezes sangra um ou dois anos e aguenta,

até que a dor a leva a tomar um ônibus ou um caminhão, por horas, para chegar em algum centro onde possa ser examinada. Muitas vezes já é tarde demais. Existem grupos que levam informação a locais remotos e as mulheres respondem. Como diz o lema ‘Nenhuma Mulher Deixada para Trás’ [uma adaptação do princípio central da Agenda 2030 da ONU: Ninguém deixado para trás], ninguém pode ficar de fora das campanhas de conscientização, eu incluo os homens, que também sofrem de tumores causados por HPV. Ambos têm de estar bem conscientizados. Para marcar o Dia Internacional de Conscientização sobre o HPV, o Icesp organizou uma grande ação pública na avenida Paulista em parceria com a Sociedade Internacional do Papilomavírus.

Agência FAPESP – A vacina hoje oferecida no SUS protege contra quatro tipos de HPV, enquanto a oferecida na rede particular tem cobertura contra nove. Do ponto de vista da saúde pública compensaria estender a vacina nonavalente para todos?

Villa – A vacina que está no SUS pode prevenir pelo menos 70% dos casos de câncer de colo do útero e 90% das verrugas genitais. A vacina nonavalente, com adição de cinco tipos virais de alto risco, além do 16 e do 18, previne 95% dos tumores de colo do útero. Por isso essa foi a vacina escolhida na maioria dos planos nacionais de imunização. No Brasil, como o investimento já foi feito numa vacina quadrivalente, ela continua sendo aplicada e o benefício é muito grande, mas pode ser ainda maior com a introdução da vacina nonavalente para todos.

Agência FAPESP – Com base em tudo que conversamos, podemos afirmar que suas pesquisas tiveram um impacto bem direto e significativo na saúde das mulheres do Brasil e do mundo. Esse caráter translacional dos estudos foi algo que a senhora sempre buscou ou aconteceu naturalmente?

Villa – Com toda a sinceridade, acho que só percebi a magnitude do que comecei 40 anos atrás depois de observar a introdução da vacinação em vários países do mundo. Quando eu vi o impacto no mundo real, eu acho que aí começou a cair a ficha, de verdade. Hoje eu consigo avaliar e me sentir privilegiada por ter tido essa oportunidade.

Agência FAPESP – O fato de ser mulher influenciou de alguma forma sua carreira, por exemplo, na escolha do tema de pesquisa? A senhora teve de lidar com algum tipo de preconceito?

Villa – Eu não sofri preconceito direto, particularmente porque, durante quase 30 anos, estive numa instituição com um diretor, o professor Brentani, que tinha uma visão muito clara de que todos podem contribuir com a ciência, independentemente de ser mulher ou homem. E realmente eu fui muito apoiada por ele e por colegas, nós buscávamos fazer boa ciência. E não acho que pesquisei a questão do colo do útero por ser mulher. Eu sempre tive um interesse muito grande em conhecer

mecanismos de doenças por microrganismos, influenciada que fui pelo meu orientador de doutorado, o doutor Sérgio Olavo Pinto da Costa [1930-2023]. Na época eu estudava genética de leveduras, mas eu sempre fui muito atraída pelo que os microrganismos podiam fazer, do lado positivo e do lado negativo, provocando várias doenças. A pesquisa básica sempre me encantou muito. Claro que, a partir do momento que percebi que esse trabalho podia ser traduzido para o benefício de salvar vidas, tudo ganhou outra estatura.

Agência FAPESP – Sua trajetória certamente pode servir de inspiração para meninas interessadas em seguir a carreira científica, como ficou evidenciado pelo prêmio concedido recentemente à senhora pela SBPC. Qual mensagem deixaria para elas?

Villa – Quem é curioso deve explorar essa curiosidade, em qualquer campo. Muitas vezes requer alguns sacrifícios, muita determinação, muita persistência. Persigam seus sonhos, eu persequi o meu e fui muito privilegiada em encontrar locais que me abriram as portas e me estimularam. Não basta ter o desejo dentro de si, é preciso encontrar locais onde esse desejo possa ser satisfeito. Se você ainda não achou um local onde sua curiosidade possa ser preenchida, continue procurando.

<https://agencia.fapesp.br/o-cancer-cervical-e-uma-doenca-que-revela-claramente-inequidades/57365>

Veículo: Online -> Agência de Notícias -> Agência de Notícias - Agência FAPESP