

ARTIGO ORIGINAL

EXISTE RELAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO DO GENE DA INTERLEUCINA-6 (rs1800795) E O PAPILOMAVÍRUS HUMANO?

Malene Lima Gomes Pereira¹; Alice de Sá Ferreira²; Pablo de Matos Monteiro³
Ilka Cassandra Pereira Belfort⁴; Ana Paula Almeida Cunha⁵
Francisco Pedro Belfort Mendes⁶; Gerusinete Rodrigues Bastos dos Santos⁷
Flávia Castello Branco Vidal⁸; Maria do Desterro Soares Brandão⁹
Sally Cristina Moutinho Monteiro¹⁰

Destaques:

- (1) A prevalência de HPV no estudo de 34,88%, a qual pode ser considerada elevada.
(2) É o primeiro estudo no Estado do Maranhão que aborda a relação do polimorfismo IL6 e presença de HPV.
(3) Os dados obtidos nesse estudo não demonstraram associação entre a presença do DNA-HPV e o polimorfismo IL6 -174G>C (rs1800795) em mulheres ludovicenses sexualmente ativas.

RESUMO

Objetivo: O presente trabalho teve como objetivo verificar a possível relação entre o polimorfismo da IL6 (rs1800795) e a presença da infecção por HPV em mulheres em uma capital do nordeste brasileiro. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal com mulheres sexualmente ativas que utilizaram o sistema público de saúde de São Luís/Maranhão/Brasil. Avaliaram-se dados sociodemográficos, informações relativas à saúde sexual e a gestação das participantes. A análise citopatológica foi realizada utilizando-se a coloração de Papanicolaou. A detecção do HPV foi realizada com a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), do tipo Nested e o polimorfismo da IL6 -174G>C (rs1800795) utilizando a técnica de PCR em tempo real (PCR Real Time). Para a avaliação da relação entre os dados epidemiológicos e clínicos e a presença de HPV, utilizaram-se dois grupos (positivo para DNA-HPV e negativo para DNA-HPV), com os resultados considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. **Resultados:** Entre as 195 participantes, 68 (34,88%) foram positivas para o DNA-HPV. Verificou-se que a distribuição do alelo C do IL6 -174G>C (rs1800795) foi de 28,72%, em que 2,05% apresentaram em homocigose (CC) e 26,67% em heterocigose (GC), apresentando equilíbrio de Hardy-Weinberg. **Conclusão:** Não houve associação entre o polimorfismo da IL6 -174G>C (rs1800795) e a presença de HPV nos grupos analisados. Os dados obtidos nesse estudo não demonstraram associação entre a presença do DNA-HPV e o polimorfismo IL6 -174G>C (rs1800795) em mulheres ludovicenses sexualmente ativas.

Palavras-chave: papilomavírus humano; inflamação; polimorfismo; interleucina 6.

¹ Universidade Federal do Maranhão – Ufma. São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-7699-4695>

² Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr. Parnaíba/PI, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-5401-0843>

³ Universidade Federal do Maranhão – Ufma. São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-3879-5326>

⁴ Universidade Federal do Maranhão – Ufma. São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0734-0353>

⁵ Universidade Federal do Maranhão – Ufma. São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-2594-0296>

⁶ Universidade Federal do Maranhão – Ufma. São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-4969-2776>

⁷ Universidade Federal do Maranhão – Ufma. São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-1602-4563>

⁸ Universidade Federal do Maranhão – Ufma. São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-4721-6824>

⁹ Universidade Federal do Maranhão – Ufma. São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-2783-362X>

¹⁰ Universidade Federal do Maranhão – Ufma. São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-4425-1552>

INTRODUÇÃO

Os Papilomavírus humano (HPV) são uma grande família de vírus DNA transmitidos sexualmente e reconhecidos como um dos principais fatores relacionados com o desenvolvimento de câncer cervical. A infecção persistente pelo vírus de alto risco, especialmente HPV16 e HPV18, é a principal responsável pelo desenvolvimento do câncer cervical e suas lesões precursoras¹. Em 2020 aproximadamente 604.127 mulheres receberam um novo diagnóstico de câncer cervical, e 341.831 perderam sua vida para esta doença em escala global².

A infecção por HPV é atualmente uma prioridade global de saúde pública, especialmente entre as mulheres. Estima-se que sua prevalência mundial alcance 10% a 20% da população adulta sexualmente ativa¹. No Brasil, de acordo com Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo Papilomavírus humano (POP-Brasil), a prevalência é de 53,6%, observando-se que na capital maranhense (São Luís) essa porcentagem atinge 60,2%³.

O câncer cervical é um processo multifatorial no qual a infecção pelo HPV está associada a outros fatores, como histórico familiar, idade, características socioeconômicas, histórico sexual e reprodutivo, tabagismo, coinfeções, imunossupressão, variação da resposta inflamatória, polimorfismos de citocinas, entre outros^{2,4}.

No desenvolvimento do câncer inflamação, angiogênese e trombose estão envolvidas, gerando um microambiente tumoral. A relação entre inflamação e o câncer está bem estabelecida, principalmente no que diz respeito à inflamação crônica⁵. Diferentes citocinas podem inibir ou promover a progressão do tumor, pois estão envolvidas em diversos estágios do seu desenvolvimento (p. ex.: iniciação, conversão maligna, invasão, promoção e metástase)⁶. Evidências crescentes demonstram que polimorfismos em genes de citocinas e interleucinas desempenham um papel crítico no desenvolvimento e prognóstico de câncer cervical⁵⁻⁷.

A interleucina 6 (IL6) é uma das citocinas mais amplamente reconhecidas nesse processo de carcinogênese cervical. É uma citocina pleiotrópica que desempenha um papel importante na regulação da resposta imunológica, bem como na proliferação e na diferenciação celular. Além disso, induz a expressão gênica do fator de crescimento endotelial vascular e favorece o crescimento tumoral^{5,8}. Níveis elevados de IL6 foram encontrados em tecidos tumorais^{6,9} e em pessoas com HPV¹⁰. Além disso, o polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs) no gene IL6 (rs1800795) foi relacionado com risco aumentado de câncer cervical^{5,7,11-12} e presença de HPV^{7,13}.

Os resultados, no entanto, ainda são controversos e variam em diferentes populações¹⁴⁻¹⁵ e os potenciais fatores de confusão, como raça, idade e distribuição geográfica, podem existir. Diante disso, o objetivo do presente trabalho foi verificar a possível relação entre o polimorfismo da IL6 (rs1800795) e a presença da infecção por HPV em mulheres em uma capital do nordeste brasileiro.

MÉTODOS

Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo transversal com 195 mulheres adultas sexualmente ativas que buscaram atendimento na Atenção Primária em Saúde (APS) do Sistema Único de Saúde (SUS).

Local de Estudo

As participantes deste estudo foram mulheres que utilizaram a atenção primária em saúde (APS) do Sistema Único de Saúde (SUS) de São Luís/Maranhão/Brasil, por livre demanda. Foi aplicado um questionário semiestruturado (face a face) com informações sociodemográficas e comportamentais

(idade, cor da pele, estado civil, tabagismo) e características reprodutivas (sexarca, menarca, número de gestações, uso de contraceptivo oral).

Como critério de inclusão utilizou-se: mulheres com 20 anos ou mais e com vida sexual ativa. Não foram incluídas gestantes ou mulheres com menos de 45 dias de puerpério, lactantes, mulheres hysterectomizadas e/ou que fizeram cirurgias nos últimos três meses que antecederam a coleta de amostra biológica, bem como aquelas que se apresentaram em fase menstrual no dia da coleta do material cervico-vaginal.

Coleta de material cervical e exame citopatológico

Esfregaços citológicos foram obtidos com espátula de Ayres e escova endocervical (amostra ecotocervical e endocervical), estendidos em lâmina de vidro, fixados com etanol. As lâminas foram coradas pela técnica de Papanicolaou. A avaliação celular e sua classificação foram realizadas de acordo com as recomendações das Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero¹⁶. Os resultados foram entregues às participantes, acompanhados de orientações pertinentes a cada caso e encaminhamento médico, quando necessário.

Coleta de amostra e extração de DNA

A coleta do material cervical para extração de material genético (DNA) foi obtida com escovado cervical utilizando o Kit HC2 DNA Collection (Qiagen, Valencia CA). Estas amostras foram armazenadas em tampão Tris-EDTA pH 7,4 e mantidas em freezer a - 20°C até o seu processamento.

A extração do DNA genômico foi realizado com utilização de kit QIAamp DNA Mini and Blood Mini (Qiagen, Valencia, CA), conforme instruções do fabricante. O DNA total foi eluído em tampão Tris EDTA (TE) e armazenado a - 20°C. A pureza e a concentração do DNA foram determinadas por meio do espectrofotômetro Nanodrop (Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA), em 280 e 260 nanômetros, respectivamente.

Identificação e genotipagem do HPV

A detecção de DNA-HPV foi realizada utilizando-se amplificação de DNA pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) do tipo Nested (Nested PCR), utilizando dois conjuntos de iniciadores PGMY09 e 11 (amplificando sequências de 450 pb da região L1 do DNA viral) e GP+5 e GP+6 (amplificam sequências de 190pb da região L1 do DNA viral)¹⁷, utilizando o termociclador Thermal Cycler PCR-VERITI Dx 96 well (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA). Como controle positivo da reação utilizou-se amostras previamente positivas para HPV e como controle negativo utilizou-se água ultrapura.

Os produtos amplificados na PCR-Nested foram observados através de eletroforese em gel de agarose (1,5%), corados com intercalante de DNA Gel Red a 0,1% e visualizados em um transiluminador de luz ultravioleta (BIO-RAD Laboratories, EUA).

Os produtos de PCR-Nested positivos para o DNA-HPV foram purificados com o kit Genelute PCR Clean up de acordo com o protocolo do fabricante (Sigma-Aldrich, USA). As reações de genotipagem foram submetidas à técnica de sequenciamento de Sanger na empresa ACTGene Análises Moleculares Ltda (Centro de Biotecnologia, UFRGS, Porto Alegre, RS) utilizando o sequenciador automático AB 3500 Genetic Analyzer equipado com capilares de 50 cm e polímero POP7 (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA). Os DNA-moldes foram purificados com o reagente ExoSAP-IT™ PCR Product Cleanup (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA) e quantificados no equipamento Nanodrop 2000 c (Thermo Fischer Scientific, Califórnia, USA). Os genótipos de HPV foram identificados usando BLASTn (Basic Local Alignment Search Tool, <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Polimorfismo da interleucina 6

A detecção do polimorfismo da IL-6 -174G>C (rs1800795) foi realizada segundo a técnica de reação em cadeia de polimerase do tipo real time (PCR Real Time), no equipamento StepOne (Life Technology, USA) utilizando sondas Taqman específicas (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA) para o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs1800795. O protocolo de análise foi composto por 10 µL de Taqman™ GTXpress™ Master Mix (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA), acrescido de 20 ng de DNA e 0,5 µL de sonda Taqman. As condições de reação foram: 60º. C por 30 segundos, 95º. C por 20 segundos, 95º. C por 3 segundos, 60º. C por 20 segundos e 60º. C por 30 segundos, por 40 ciclos. O Primer Express® Software v3.0 (Life Technology, USA) foi utilizado para visualização e análise dos produtos amplificados. Todas as amostras foram genotipadas em duplicata.

Aspectos Éticos

As participantes foram esclarecidas sobre o objetivo e procedimento deste estudo e as que concordaram em participar assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS)¹⁷. Este trabalho seguiu as normas de pesquisa em saúde com seres humanos de acordo com a Resolução CNS 466/2012 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Presidente Dutra, da Universidade Federal do Maranhão com parecer 6.562.945 e CAAE 75975223.2.0000.5086.

Análise Estatística

Para a avaliação da relação entre os dados epidemiológicos e clínicos e a presença de HPV, utilizou-se o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher, com os resultados sendo considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi avaliado por meio do teste do qui-quadrado. O teste do qui-quadrado ou exato de Fisher foi utilizado para comparação par a par de alelos e genótipos nas tabelas de contingência. As análises estatísticas foram realizadas estratificando a amostragem em dois grupos, de acordo com a positividade para o DNA-HPV ou de acordo com a presença do polimorfismo da IL6.

Dessa maneira, o Grupo 1 foi composto por mulheres que foram negativas para o DNA-HPV (DNA-HPV NEG) e o Grupo 2 foi constituído por mulheres que foram positivas para o DNA-HPV (DNA-HPV POS). Na análise de resultados citopatológicos os grupos também foram categorizados de acordo com o polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795). Toda a análise estatística foi realizada no programa IBM SPSS versão 24, considerando um p valor significativo $< 0,05$.

RESULTADOS

Este estudo foi composto por 195 mulheres adultas, das quais 68 (34,88%) foram positivas para o DNA-HPV. Os dados demográficos, comportamentais e características reprodutivas (idade, cor da pele, estado civil, menarca, sexarca, menopausa, número de gestações, tabagismo e uso de contraceptivo oral) foram analisados segundo a presença do DNA-HPV e verificou-se que a cor da pele e o tabagismo apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos, comportamentais e características reprodutivas, categorizados segundo a presença de DNA-HPV, de mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022

	DNA-HPV NEG N=127 (%)	DNA-HPV POS N=68 (%)	p valor
Idade			
22 a 34 anos	49 (38,6)	24 (35,3)	0,423
35 a 64 anos	61 (48)	30 (44,1)	
≥ 65 anos	17 (13,4)	14 (20,6)	
Cor da Pele			
Branca	12 (9,4)	0 (0)	0,028
Parda	81 (63,8)	42 (61,8)	
Preta	29 (22,8)	24 (35,3)	
Indígena	5 (3,9)	2 (2,9)	
Estado Civil			
Sem Parceiro	60 (47,2)	38 (55,9)	0,250
Com Parceiro	67 (52,8)	30 (44,1)	
Menarca			
<13 anos	52 (40,9)	31 (45,6)	0,532
≥ 13 anos	75 (59,1)	37 (54,4)	
Sexarca			
<15 anos	50 (39,4)	27 (39,7)	0,964
≥ 15 anos	77 (60,6)	41 (60,3)	
Nº Gestação			
Nenhum	19 (15)	9 (13,2)	0,751
1 a 3 Gestações	72 (56,7)	39 (57,4)	
4 a 6 Gestações	31 (24,4)	15 (22,1)	
≥7	5 (3,9)	5 (7,4)	
Tabagismo			
Não	6 (4,7)	9 (13,2)	0,040
Sim	101 (79,5)	44 (64,7)	
Ex-fumante	20 (15,7)	15 (22,1)	
ACO			
Não	110 (86,6)	11 (16,2)	0,596
Sim	17 (13,4)	57 (83,8)	

ACO: Anticoncepcional Oral. Dados apresentados em formato de proporção, sendo avaliados pelo teste do qui-quadrado considerando um p valor significativo $<0,05$.

Fonte?

A genotipagem do HPV identificou que entre as 68 mulheres com presença de DNA-HPV 35,29% possuíam HPV de baixo risco, encontrando-se presentes os tipos 6, 11, 66, 54, 71,72 e 81. Já o HPV de alto risco foi encontrado em 64,70% mulheres, sendo eles 16, 18, 33, 35, 39, 45, 52, 58 e 67. Entre os HPVs de alto risco oncogênico os tipos 16 e 18 foram os com maior proporção, com 28,89% e 17,78%, respectivamente (Figura 1). Observou-se ainda que 38,24% mulheres apresentaram infecção com múltiplos tipos de HPVs.

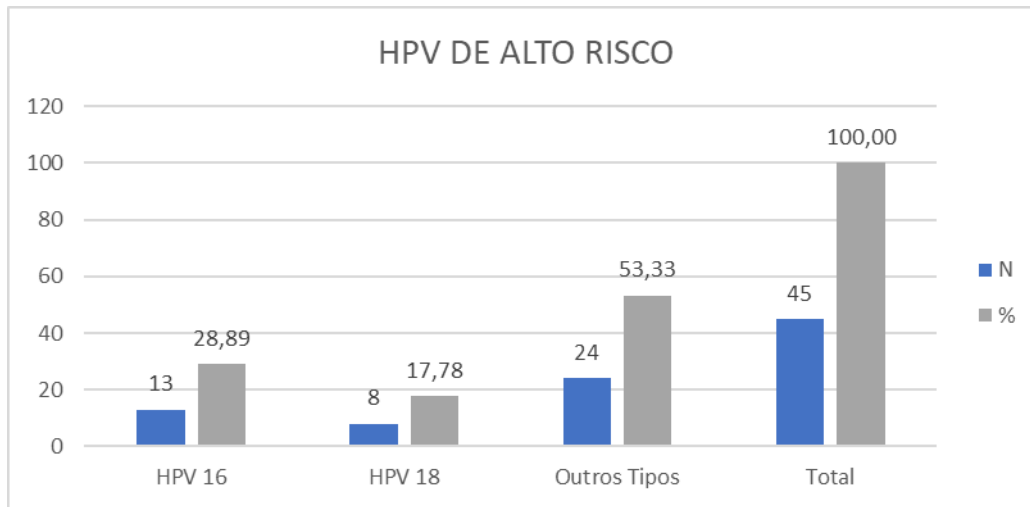


Figura 1 – Distribuição de HPV de alto risco tipos 16 e 18, bem como outros tipos em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.

Os resultados do exame citopatológico demonstraram que 91,8% das amostras não apresentaram alterações celulares e 27,17% tinham presença de *Trichomonas vaginais*, dados apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Resultados do exame citopatológico, categorizado segundo a presença de DNA-HPV, em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022

	DNA-HPV NEG 127 (%)	DNA-HPV POS 68 (%)	p valor
Citopatológico			
Sem alterações	118 (92,9)	61 (89,7)	0,174
LSIL	2 (1,6)	1 (1,5)	
HSIL	0 (0,0)	0 (0,0)	
ASC-H	3 (2,4)	0 (0,0)	
ASC-US	4 (3,1)	6 (8,8)	
<i>Trichomonas vaginalis</i>			
Não	101 (79,5)	41 (60,3)	0,004
Sim	26 (20,5)	27 (39,7)	

LSIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, HSIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau, ASC-H: Células escamosas atípicas, ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado. Dados apresentados em formato de proporção, sendo avaliados pelo teste do qui-quadrado considerando um *p* valor significativo <0,05.

No que respeita ao polimorfismo da interleucina verificou-se que a distribuição do alelo C da IL-6 -174G>C (rs1800795) foi de 28,72%, onde 2,05% apresentaram em homozigose (CC) e 26,67% em heterozigose (GC), apresentando equilíbrio de Hardy-Weinberg. Dados apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) de mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022

IL-6 -174G>C (rs1800795)	N	Frequência (%)
GG	139 ^a	71,28 ^a
GC	52 ^a	26,67 ^a
CC	4 ^a	2,05 ^a
G	191	97,95
C	56	2,05

a: equilíbrio de Hardy-Weinberg (p=0,838) avaliado pelo teste de qui-quadrado comparando os valores observados (GG-139; GC-52; CC-4) e os valores esperados (GG-139; GC-50; CC-3). GG: homocigoto selvagem; GC: heterocigoto; CC: homocigoto polimórfico.

Ao analisar-se a relação entre o polimorfismo da IL-6 -174G>C (rs1800795) entre os grupos positivos e negativos para o DNA-HPV, verificou-se não haver dados estatisticamente significativos (Tabela 4). Nesse contexto ainda se analisou a relação entre o polimorfismo do IL6 com a presença de HPV de alto risco e mais de um tipo de HPV na mesma amostra biológica, mas essas análises também não resultaram em dados estatisticamente significativos (Tabela 4).

Tabela 4 – Relação entre o polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) e a presença do DNA-HPV, em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022

	DNA-HPV NEG N =127(%)	DNA-HPV POS N = 68 (%)	p valor
IL6 (rs1800795)			
GG	87 (68,5)	52(76,5)	0,232
GC	36 (31,5)	16 (23,5)	
CC	0 (0)	0 (0)	
Presença do alelo polimórfico			
Não	16 (23,5)	16 (23,5)	0,241
Sim	52 (76,5)	52 (76,5)	

GG: Homocigoto Selvagem; GC: Heterocigoto, CC: Homocigoto Polimórfico.

Fonte?

Tabela 5 – Relação entre o polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) e a presença de HPV de alto risco ou mais de um tipo de HPV, em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço de Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022

	Tipo de HPV			Número de HPV		
	Alto Risco	Outros	p valor	1 Tipo	>1 Tipo	p valor
IL6 -174G>C (rs1800795)						
Alelo						
G	44 (81,48)	24 (80)	0,868	42 (79,25)	26 (83,87)	0,602
C	10 (18,52)	6 (20)		11 (20,75)	5 (16,13)	
IL6 -174G>C (rs1800795)						

Genótipo						
GG	34 (77,3)	6 (25)	0,833	31 (73,8)	21 (80,8)	0,511
GC	10 (22,7)	18 (75)		11 (26,2)	5 (19,2)	
CC	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	

GG: Homozigoto Selvagem; GC/CC: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. GG: Homozigoto Selvagem; GC/CC: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. Dados apresentados em formato de proporção, sendo avaliados pelo teste do qui-quadrado considerando um *p* valor significativo <0,05.

Fonte: Dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

A prevalência de HPV neste estudo foi de 34,88%, a qual pode ser considerada elevada, porém com menor proporção em relação ao que foi encontrado nos estudos maranhenses de Cunha et al.¹⁹ (59,7% de HPV em mulheres atendidas em unidades básicas de saúde de São Luís/MA) e Ross et al.²⁰ (41,37% em mulheres quilombolas no Maranhão), Evidenciando, assim, uma elevada prevalência de HPV na população maranhense, como anteriormente demonstrado pelo Estudo POP-Brasil³.

O polimorfismo da IL6 -174G>C (rs1800795) tem sido relatado como possuidor de um importante papel no desenvolvimento do câncer cervical devido a sua participação na patogênese e persistência do HPV no tecido cervical, sendo um processo inflamatório crônico que pode influenciar no desenvolvimento e crescimento das células cancerígenas⁵⁻⁷. O polimorfismo da IL6 -174G>C (rs1800795) está relacionado com variações nos níveis séricos e locais de IL6, indicando que a presença do alelo polimórfico C correlaciona-se com baixas produções da citocina pró-inflamatória, criando assim um ambiente propício para a infecção e persistência do HPV²¹.

No presente estudo a frequência do alelo C foi de 24,4%; porém não houve associação entre o polimorfismo da IL6 -174G>C (rs1800795) e a presença de HPV. Os estudos de Albosale, Mashkina²², Fernandes et al.²³, Marangon et al.²⁴ e Lima Júnior et al.²⁵ também não observaram associação entre o polimorfismo da IL6 -174G>C (rs1800795) e a presença de HPV, observando-se que os três últimos foram realizados em território brasileiro.

Apesar do presente estudo não demonstrar associação entre o polimorfismo da IL6 -174G>C (rs1800795) e a presença de HPV, a literatura científica mundial tem evidenciado que a IL6 se encontra amplamente associada ao câncer cervical^{5,7,11-12} e à presença de HPV^{7,13}. A regulação e alteração na produção da IL6 está relacionada com o mecanismo de controle e gerenciamento da infecção pelo HPV. Dessa maneira, polimorfismos de proteínas envolvidas na regulação do sistema imune, como o IL6 -174G>C (rs1800795), alteram os níveis da produção dessa interleucina, levando à variação na produção das vias de sinalização como a Janus Kinase (JAKs), desencadeando, assim, a proliferação local de células epiteliais, metástase e a progressão da lesão cervical para câncer²².

Prema et al.¹⁴ e Porto et al.¹⁵ enfatizaram que diferentes etnias, idade e distribuição geográfica podem influenciar a associação entre o polimorfismo IL6 -174G>C (rs1800795) e a infecção por HPV ou o próprio câncer cervical. Isso pode ter ocorrido no presente estudo, uma vez que todos os casos foram selecionados em duas instituições públicas de saúde e, portanto, podem não representar idealmente a população geral. Ressalta-se, porém, que esse é o primeiro estudo realizado no Estado do Maranhão e há uma escassez de estudos sobre a temática no Brasil²³⁻²⁵.

Além disso, deve-se enfatizar que as interações intergênicas que podem influenciar na infecção por HPV, ou seja, o tipo de HPV ou a presença/persistência dele pode ter influência de um ou mais genes²². Assim, considerando que o HPV é um dos principais fatores associados ao desenvolvimento do câncer de colo de útero faz-se necessário aumentar a conscientização pública sobre os fatores causais subjacentes e aumentar esforços no sentido de se realizar estudos direcionados a investigar causa e efeito do papel da IL6 na persistência do HPV e a sua participação no processo de carcinogênese.

CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não houve associação entre a presença do DNA-HPV e o polimorfismo IL6 -174G>C (rs1800795) em mulheres ludovicenses sexualmente ativas. Verificou-se ainda alta prevalência de DNA-HPV e de HPV do tipo de alto risco oncogênico entre as participantes, o que destaca a importância de políticas públicas voltadas à educação em saúde e programa de vacinação; bem como a prevenção e rastreamento do câncer de colo do útero de forma ativa e constante.

REFERÊNCIAS

- ¹ Akbari E, Milani A, Seyedinkhorasani M, Bolhassani A. HPV co-infections with other pathogens in cancer development: a comprehensive review. *J Med Virol.* 2023;95:e29236.
- ² Viveros-Carreño D, Fernandes A, Pareja R. Updates on cervical cancer prevention. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(3):394-402.
- ³ Brasil. Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-BRASIL) – 2015-2017/ Associação Hospitalar Moinhos de Vento. Porto Alegre, 2020. 89 p.
- ⁴ Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Câncer cervical. *Lancet.* 2019;393(10167):169-182.
- ⁵ Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, Li Y. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Sig Transduct Target Ther.* 2021;6:263.
- ⁶ Cai C, Peng X, Zhang Y. Serum IL-6 level predicts the prognosis and diagnosis in cervical cancer patients. *Int J Women's Health.* 2022;14:655-663.
- ⁷ Vitkauskaitė A, Celiesiute J, Juseviciute V, Jariene K, Skrodeniene E, Samuolyte G, Nadisauskiene RJ, Vaitkiene D. IL-6 597A/G (rs1800797) and 174G/C (rs1800795) Gene Polymorphisms in the Development of Cervical Cancer in Lithuanian Women. *Medicina.* 2021;57:1025.
- ⁸ Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and câncer. 2021;33(3):127-148.
- ⁹ Li X, Zhang X, Wang Y, Li J, Guo Y, Zhao L, et al. The cervicovaginal expression level of interleukin-6 can be a prediction factor for cervical intraepithelial neoplasias and cervical cancer: a prospective cohort study. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2023;50(11):239.
- ¹⁰ Bonin-Jacob CM, Almeida-Lugo LZ, Puga MAM, Machado AP, Padovani CTJ, Noceti MC, et al. L-6 and IL-10 in the serum and exfoliated cervical cells of patients infected with high-risk human papillomavirus. *Plos One.* 2021;16(3):e0248639.
- ¹¹ Shaswati M, Oeishy FH, Mumu SB, Zahid MZI, Hossain M, Haque MA, et al. Polymorphism of the interleukin-6 (IL-6) gene contribute to cervical câncer susceptibility in Bangladeshi women: a case-control study. *Helath Sci Rep.* 2023;6e1238.
- ¹² Harun-Or-Roshid M, Ali MB, Jesmin, Mollah MNH. Statistical meta-analysis to investigate the association between the Interleukin-6 (IL-6) gene polymorphisms and cancer risk. *Plos one.* 2021;16(3):e0247055.
- ¹³ Pourroostaei Ardakani P, Abkhiz S, Sheykhi K, Adhami Mojarad K, Rahimi B, Panahi M, Hooshmand M. Molecular Investigation of the Association Among Common Interleukin-6 Polymorphism and Human Papillomavirus Genotypes with Cervical Cancer Among Iranian Women. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2023;42(4):125-131.
- ¹⁴ Prema A, Kalarani I, Veerabathiran R. Genetic predisposition of interleukin-6 (rs1800797) polymorphism in cervical cancer: A Meta-analysis. *Biomedical Research and Therapy.* 2024;11(3):6268-6275.
- ¹⁵ Porto CR, De Oliveira Kleine JP, Longatto Filho A, Da Silva ID. Polymorphism of Interleukin-6 is not associated with the presence or absence of high HPV E6/E7. *Anticancer Res.* 2014;34(7):3501-3504.
- ¹⁶ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
- ¹⁷ Coutlee F, Gravitt P, Kornegay J, Hankins C, Richardson H, Lapointe N, et al. Use of PGM1 primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples use of PGM1 primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples. *J Clin Microbiol.* 2002;40(3):902-907.
- ¹⁸ Ministério da Saúde (BR); Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga as Resoluções CNS nos. 196/96, 303/2000 e 404/2008. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2013 jun 13; Seção I:549.

- ¹⁹ Cunha APA, Belfort IKP, Mendes FPB, Santos GRB, Costa LHL, Monteiro PM, et al. Human papillomavirus and its association with other sexually transmitted coinfection among sexually active women from the northeast of Brazil. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2020;29:e8838317.
- ²⁰ Ross RJ, Marinelli N, Vidal FCB, Fraga EC, Nascimento MDSB, Safadi MAP. Frequency of human papillomavirus and associated factors in gypsy and quilombola women. *BMC Women's Health.* 2023;23:160.
- ²¹ Wagh P, Kulkarni P, Kerkar S, Tongaonkar H, Chaudhari H, Warke H, et al. Polymorphism of interleukin-6 – 174 G/C (rs1800795) & the corresponding interleukin-6 level as a prognostic marker of cervical cancer. *Indian J Med Res.* 2021;154(2):391-398.
- ²² Albosale AH, Mashkina EV. Association between promoter polymorphisms of IL-1B, IL-4 and IL-6 genes and a viral load infected women with human papillomavirus. *J Reprod Infertil.* 2021;22(2)92-102.
- ²³ Fernandes AP, Gonçalves MA, Simões RT, Mendes-Junior CT, Duarte G, Donadi EA. A pilot case-control association study of cytokine polymorphisms in Brazilian women presenting with HPV-related cervical lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140(2):241-244.
- ²⁴ Marangon AV, Guelsin GA, Visentainer JE, Borelli SD, Watanabe MA, Consolaro ME, et al. The association of the immune response genes to human papillomavirus-related cervical disease in a Brazilian population. *Biomed Res Int.* 2013;2013:146079.
- ²⁵ Lima Júnior SF, Tavares MM, Macedo JL, Oliveira RS, Heráclio SA, Maia MM, et al. Influence of IL-6, IL-8, and TG-F-β1 gene polymorphisms on the risk of human papillomavirus-infection in women from Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;111:663-669.

Submetido em: 9/2/2024

Aceito em: 11/2/2024

Publicado em: 10/6/2025

Contribuições dos autores

Malene Lima Gomes Pereira: Conceituação, curadoria dos dados, análise formal, investigação, metodologia, administração de projeto, disponibilização de ferramentas, validação de dados de experimentos, design da apresentação de dados, redação do manuscrito original, redação-revisão e edição.

Alice de Sá Ferreira: Metodologia, disponibilização de ferramentas, validação de dados de experimentos, design da apresentação de dados, redação do manuscrito original, redação-revisão e edição.

Pablo de Matos Monteiro: Análise formal, investigação, metodologia, validação de dados de experimentos, e design da apresentação de dados.

Ilka Cassandra Pereira Belfort: Conceituação, curadoria dos dados, análise formal, investigação, metodologia, administração de projeto e disponibilização de ferramentas.

Ana Paula Almeida Cunha: Análise formal, investigação, metodologia, validação de dados de experimentos, e design da apresentação de dados.

Francisco Pedro Belfort Mendes: Análise formal, investigação, metodologia, validação de dados de experimentos, e design da apresentação de dados.

Gerusinete Rodrigues Bastos dos Santos: Investigação, metodologia e validação de dados de experimentos.

Flávia Castello Branco Vidal: Conceituação, metodologia, administração de projeto, disponibilização de ferramentas, supervisão, validação de dados de experimentos e design da apresentação de dados.

Maria do Desterro Soares Brandão: Conceituação, curadoria dos dados, administração de projeto, disponibilização de ferramentas, supervisão, validação de dados de experimentos e design da apresentação de dados.

Sally Cristina Moutinho Monteiro Conceituação, curadoria dos dados, análise formal, metodologia, administração de projeto, disponibilização de ferramentas, supervisão, validação de dados de experimentos, design da apresentação de dados, redação do manuscrito original e redação-revisão e edição.

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.

Financiamento: Não possui financiamento.

Autor correspondente: Alice de Sá Ferreira
Universidade Federal do Delta do Parnaíba
Av. São Sebastião, 2819 – Nossa Sra. de Fátima, Parnaíba/PI, Brasil CEP
64202-020
ferreiraalicedesa@gmail.com

Editor: Dr. Matias Nunes Frizzo

Editora chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

Este é um artigo de acesso aberto distribuído
sob os termos da licença Creative Commons.

