



Teste de DNA do Papilomavírus Humano (HPV-DNA): negativo ou não detectado? Existe impacto clínico?

Human Papillomavirus DNA Test (HPV-DNA): negative or not detected? Is there a clinical impact?

Newton Sergio de Carvalho¹ 

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) inicia-se por meio do relacionamento sexual com uma pessoa infectada, quando as soluções de continuidade da mucosa e/ou da pele, que ocorrem durante o ato sexual, “abrem a porta” para a entrada do HPV. Antes disso, a eventual permanência do vírus na superfície desses tecidos pode ser eliminada pela descamação, que funciona como “uma varrida descamativa”, frustrando a possível infecção. Entretanto, na ocorrência de microfissuras ou soluções de continuidade, a quantidade de vírus não eliminada na descamação pode penetrar nessas fissuras e infectar as células da base do epitélio (ceratinócitos). Nessa situação, configuram-se lesões de baixo grau (células infectadas pelo HPV ou associadas com neoplasia intraepitelial cervical grau 1 – NIC1). A partir da infecção na base do epitélio, dependendo do tipo de HPV e da manutenção da infecção, poderá ocorrer eliminação viral ou persistência viral. Assim, pode haver infecção pelo vírus do grupo de “alto risco”, iniciando na camada basal e, em caso de persistência, provocando alterações nas camadas média e superficial, o que corresponde a lesões de alto grau (NIC 2 e 3)¹.

Para que o HPV infecte, ele deve aderir à parede da célula e, então, receptores na membrana celular o conduzem para dentro do citoplasma. Esse mecanismo é neutralizado pelas vacinas profiláticas, pois estas têm a capacidade de induzir o organismo vacinado a formar anticorpos neutralizantes que bloqueiam esses receptores e, conseqüentemente, a entrada do vírus na célula. Entretanto, em pacientes não vacinadas, o HPV poderá penetrar no citoplasma e, em seguida, no núcleo, onde se mantém na

forma episomal (estrutura circular), replicando-se para infectar novas células. No caso dos HPV de alto risco e persistentes, somados a outras condições, sobretudo ao aspecto imunológico deficitário do hospedeiro, a estrutura viral pode se retificar e integrar-se ao genoma da célula infectada. Uma vez integrado, o HPV pode adquirir o potencial de iniciar o processo oncogênico. Iniciado esse processo, existe a possibilidade de ocorrência de lesões precursoras do câncer que, mantidas por longo tempo, podem transformar-se em lesões invasoras².

Portanto, a detecção da presença do HPV e a distinção entre os grupos de baixo e alto risco são fatores preditores importantes da possibilidade de integração viral e de início do processo oncogênico. Associadamente, detectar imunossupressão ou fatores que possam facilitar esse processo (como outras infecções genitais, por exemplo) é de suma importância. A presença de infecção pelos grupos de alto risco, sobretudo pelos tipos 16 e 18, implica maior risco para o processo oncogênico, embora tal situação isolada não possa ser definida como progressão para o câncer. Assim, é fundamental tranquilizar as pacientes de que o fato de apresentarem HPV de alto risco, mesmo sendo dos tipos 16 e 18, não significa que serão necessariamente candidatas a câncer, embora necessitem de vigilância nesse sentido.

Dentre as maneiras de rastrear as lesões que possam eventualmente evoluir para o câncer (lesões precursoras), o método consagrado e utilizado pela maioria dos sistemas de saúde mundiais até há algum tempo foi a busca por detectar essas lesões e, mediante tratamento, impedir

¹Universidade Federal do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

*Autor correspondente: newtonsd@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 20/09/2025. Aprovado em: 20/10/2025.

a possível evolução. A metodologia de coleta de células do colo do útero, submetidas à coloração criada por Papanicolaou — denominada, leigamente, “exame preventivo” — foi utilizada em nosso país até 2024. Posteriormente, por portaria do Ministério da Saúde, a metodologia de rastreamento por meio do teste de Papanicolaou foi substituída pela identificação da presença do HPV por meio de provas de biologia molecular, como o exame de reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction – PCR), que amplifica o agente ou partes dele³.

Mulheres entre 25 e 65 anos que realizarem o exame de HPV e apresentarem resultado negativo podem realizar o próximo exame após cinco anos. Quando o exame é positivo, a conduta dependerá do tipo de HPV: se for positivo para os tipos 16 e/ou 18, encaminha-se para colposcopia, com o objetivo de afastar a presença de uma lesão; e, se for positivo para os demais tipos de alto risco, deve-se realizar uma citologia reflexa⁴.

Uma forma de apresentação da infecção pelo HPV que tem sido discutida é a denominada latência viral⁵. A latência é uma estratégia de sobrevivência adotada por alguns vírus para permanecerem vivos e se disseminarem. Os vírus latentes permanecem no corpo e entram numa fase em que ficam inativos e não se replicam. Mais tarde — em alguns casos, após muitos anos —, o vírus pode “sair do esconderijo” e passar por uma fase de reativação, na qual volta a replicar-se e a infectar células, causando infecção recorrente⁶. Recentemente, a Sociedade Internacional do Papilomavírus, reuniu um grupo de trabalho para discutir a latência cervical do HPV, resultando em um estudo que atualiza a compreensão da história natural do HPV. Embora o modelo anterior da história natural do HPV considerasse a detecção como resultado da aquisição ou, possivelmente, de reinfecção, e a perda da detecção como resultado da eliminação viral (“*clearance*” ou clareamento), a compreensão atualizada apresenta considerações adicionais. Dessa forma, o termo “teste negativo para HPV-DNA” deve ser substituído por “HPV-DNA não detectado”, resultado que melhor reflete o estado da infecção pelo HPV⁷.

Portanto, em relação à latência do HPV, têm-se as seguintes considerações:

1. A latência é a capacidade do HPV permanecer inativo (latente) em uma célula, caracterizada pela fase lisogênica do ciclo viral, em que o material genético do vírus se integra ao DNA celular, mas não se replica.
2. A infecção latente pelo HPV distingue-se da infecção viral crônica ou de latência clínica, pois, neste caso, o vírus permanece replicando, embora não apresente lesões clínicas ou sinais cito-histológicos

da presença viral, ao passo que, na latência viral, a proliferação viral cessa.

3. Portanto, na latência viral, o genoma viral não foi erradicado, e o vírus pode ser reativado e voltar a replicar-se, sem que o hospedeiro seja reinfestado por um novo vírus externo, podendo permanecer infectado indefinidamente⁸.

Ao acompanhar 189 mulheres jovens por dois anos, um estudo mostrou que a infecção viral transitória é caracterizada por um aumento acentuado do vírus, que se estabilizou cerca de dois meses após a infecção inicial e durou de 13 a 20 meses antes de diminuir rapidamente. Também foi identificado que algumas características da resposta imune inata — a primeira linha de defesa do corpo contra patógenos — estavam associadas a infecções mais leves, incluindo uma proteína chamada CXCL10, que desempenha papel na inflamação e nas respostas imunológicas. Houve também forte correlação entre um tipo de célula T imune ativada durante infecções virais e a quantidade total de vírus produzidos. Uma possibilidade é que uma fração das infecções por HPV consiga escapar do sistema imunológico inato e estabelecer uma infecção persistente, desencadeando uma resposta imune mais específica, envolvendo células T⁹.

Assim, para analisar o impacto clínico da latência viral, devem-se considerar as seguintes afirmações:

1. Uma nova detecção de HPV anteriormente não presente nas provas de PCR não reflete aquisição recente, seja por nova infecção ou reinfecção; e
2. A perda de detecção do HPV não reflete, obrigatoriamente, a eliminação ou erradicação viral, pois o vírus, estando latente, pode voltar a replicar-se a qualquer momento e, novamente, refletir-se na positividade das provas de PCR.

Desta forma, é importante comentar que:

1. Diante de uma paciente que apresentava negatividade para HPV-DNA e retorna com positividade, questionando a fidelidade do parceiro, não se deve opinar sobre esse tipo de questão. Entretanto deve-se orientar que não é possível afirmar se essa positividade ocorreu devido à interrupção da fase de latência ou a uma nova contaminação;
2. Em caso de presença de lesão de alto grau na qual foi realizada a ressecção, o fato de o teste de HPV-DNA estar negativo não significa que o vírus não possa estar presente; nesse caso, o seguimento, em teste, deve manter-se indefinidamente;

3. A presença de uma lesão de neoplasia intraepitelial, com posterior desaparecimento e eventual retorno, não significa necessariamente que ocorreu uma nova infecção, podendo tratar-se da mesma infecção inicial que entrou em fase de latência e retornou posteriormente, com as respectivas alterações celulares.

Conclui-se que a latência viral pode acarretar mudanças na conduta prática tanto do ponto de vista da contaminação quanto, principalmente, em relação à presença e ao controle das lesões, refletindo a manifestação viral passível de transitar entre latência e atividade

REFERÊNCIAS

1. Carvalho NS, Roteli-Martins C. Infecção pelo papilomavírus humano. In: Carvalho NS, Maia AF, Martins CMR, Mortoza Junior G, Eleuterio Junior J, Focchi J, et al., eds. Patologia do trato genital inferior e colposcopia: manual prático com casos clínicos e questões comentadas. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2025. p. 35-9.
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244-65. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do complexo econômico-industrial da saúde. Portaria SECTICS/MS nº 3, de 7 de março de 2024. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os testes moleculares para detecção de HPV oncogênico, por técnica de amplificação de ácido nucléico baseada em PCR, com genotipagem parcial ou estendida, validados analítica e clinicamente segundo critérios internacionais para o rastreamento do câncer de colo de útero em população de risco padrão e conforme as Diretrizes do Ministério da Saúde. Diário Oficial da União; 2024.
4. Teixeira JC, Zeferino LC. Rastreamento do câncer do colo do útero. In: Carvalho NS, Maia AF, Martins CMR, Mortoza Junior G, Eleuterio Junior J, Focchi J, et al., eds. Patologia do trato genital inferior e colposcopia manual prático com casos clínicos e questões comentadas. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2025. p. 52-7.
5. Doorbar J. The human papillomavirus twilight zone – latency, immune control and subclinical infection. *Tumour Virus Res.* 2023;16:200268. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200268>
6. Gravitt PE, Winer RL. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. *Viruses.* 2017;9(10):267. <https://doi.org/10.3390/v910026>
7. Lycke KD, Steben M, Garland SM, Woo YL, Cruickshank ME, Perkins RB, et al. An updated understanding of the natural history of cervical human papillomavirus infection-clinical implications. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;232(5):453-60. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2025.02.029>
8. Syrjänen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(3):205-21. PMID: 18592782.
9. Tessandier N, Elie B, Boué V, Selinger C, Rahmoun M, Bernat C, et al. Viral and immune dynamics of genital human papillomavirus infections in young women with high temporal resolution. *PLoS Biol.* 2025;23(1):e3002949. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002949>

