


Testes de detecção do HPV: importância e aplicabilidade

HPV Detection Tests: Importance and Applicability

José Eleutério Jr.^{1,2} , Renata Mírian Nunes Eleutério^{2,3} ,
Marina Helena da Silva Lopes^{3,4} , Maria Natalice Lima da Silva^{2,4} 

RESUMO

O Papilomavírus Humano (HPV) está associado a vários tipos de câncer, como os de colo uterino, vagina, vulva, pênis, ânus, cabeça e pescoço, além de causar verrugas genitais e não genitais, como a papilomatose laríngea recorrente. A biologia molecular permitiu a detecção do DNA do HPV, com subsequente investigação das proteínas E6 e E7, sintetizadas a partir dos oncogenes virais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere a pesquisa de HPV com genotipagem para rastreamento de câncer do colo uterino devido ao alto valor preditivo negativo do teste. No entanto, por causa da alta sensibilidade, um teste de triagem é necessário para identificar casos com maior chance de doença. Além do colo uterino, a genotipagem de HPV pode orientar o tratamento do câncer anal e de orofaringe. Em urologia, a detecção de HPV pode ajudar a evitar biópsias desnecessárias.

Palavras-chave: Papillomavirus Humano; testes de DNA para Papilomavírus Humano; sondas de DNA de HPV.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is linked to several types of cancer, including cervical, vaginal, vulvar, penile, anal, and head and neck cancers. It also causes genital and non-genital warts, such as recurrent laryngeal papillomatosis. Molecular biology has enabled the detection of HPV DNA, leading to further investigation of the E6 and E7 proteins, which are synthesized from the viral oncogenes. The World Health Organization (WHO) recommends HPV testing with genotyping for cervical cancer screening, due to the test's high negative predictive value. However, because of its high sensitivity, a secondary test is needed to identify cases with a higher likelihood of disease. Beyond cervical cancer, HPV genotyping can guide treatment for anal and oropharyngeal cancers. In urology, HPV detection can help avoid unnecessary biopsies.

Keywords: Human Papillomavirus Viruses; Human Papillomavirus DNA tests; DNA probes, HPV .

O Papilomavírus Humano (HPV) está associado aos cânceres de colo uterino, vagina, vulva, pênis, ânus, cabeça e pescoço e causa verrugas genitais e não genitais (incluindo a papilomatose laríngea recorrente). A partir da década de 1980 do século XX, houve grande aumento de estudos de biologia molecular com detecção do DNA do HPV. Posteriormente, foram acrescentados estudos de detecção de E6 e E7 (proteínas sintetizadas na célula) a partir de oncogenes E6 e E7 do vírus¹.

Chegou-se ao século XXI com grande conhecimento da biologia do HPV através de pesquisas biomoleculares. Entrementes, de grande importância foi a possibilidade de uso clínico dos testes de HPV, em especial os mais recentes, que permitem genotipagem².

Os fluxogramas e protocolos das associações médicas já trazem a genotipagem como instrumento a orientar condutas a serem seguidas. Em relação ao colo uterino, área melhor estudada, a Organização Mundial de Saúde (OMS)

¹Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.

²Laboratório Prof. Eleutério – Fortaleza (CE), Brasil.

³Centro Universitário Christus – Fortaleza (CE), Brasil.

⁴Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.

*Autor correspondente: prof.eleuterio@gmail.com

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

Recebido em: 15/05/2024. Aprovado em: 20/05/2024.

sugere o uso da pesquisa de HPV com genotipagem no rastreamento de câncer. Secundariamente, onde ainda se usa a citologia como rastreamento, o teste pode ser usado para casos de atipias de significado indeterminado (escamosas e glandulares) e como teste pós-tratamento².

Ainda considerado como ferramenta de rastreamento de câncer de colo uterino, a grande vantagem dos testes de DNA-HPV é seu alto valor preditivo negativo, ou seja, quando seu resultado é negativo, a chance de ter doença é praticamente nenhuma. Por outro lado, por ter uma alta sensibilidade, muitos dos casos positivos serão de latência viral, sem doença detectável. Assim, é necessário um teste de triagem, ou seja, que sejam identificados casos que tenham maior chance de ter doença. A própria identificação de genótipos 16, 18, 31, 33 e 45 pode ser uma abordagem; outra pode ser a citologia reflexa, uma vez que, embora tenha moderada sensibilidade, tem alta especificidade, em especial em mãos e olhos experientes³.

Entretanto, não só no colo uterino há possibilidade de genotipagem de HPV para ajudar em conduta. Em câncer de orofaringe, a presença de HPV, mesmo 16, é um bom fator de prognóstico. Parece estranho, mas é isso mesmo:

uma vez que os carcinomas escamosos são melhor diferenciados, em especial quando positivos para a proteína de supressão tumoral p16ink4a, há melhor resposta terapêutica¹.

O uso em urologia tem sido defendido principalmente para, em casos negativos, evitar biópsias desnecessárias em situações com suspeita de lesões HPV induzidas não neoplásicas ou para identificar casos associados ao HPV⁴, que são cerca de 60%. No entanto, não há consenso. O mesmo se dá em relação à região do ânus. Nesse caso, o uso de biologia molecular tem sido muito estudado, porém, a ferramenta pode não ser útil como rastreamento primário, mas, talvez, interessante em casos de citologia atípica. Entrementes, a Sociedade Internacional de Neoplasia Anal (IANS) publicou seu consenso sobre rastreamento de câncer anal em grupos de risco, em que se considera que a citologia, o teste de HPV com genotipagem e o co-teste (citologia + HPV) mostram performance aceitável⁵.

Os testes disponíveis na clínica são inúmeros e apresentam variadas conformações e sítios virais de identificação (Tabela 1).

Na Tabela 2 são sintetizadas as atuais indicações dos testes de DNA-HPV.

Tabela 1. Testes de DNA-HPV disponibilizados para uso clínico.

Nome comercial	Fabricante	Genotipagem
cobas® HPV	Roche	16 e 18; Sonda para mais 12 tipos.
Xpert® HPV	Cepheid	16 e 18/45; Sonda para mais 11 tipos.
BD Onclarity™ HPV	BD	16, 18, 31, 51 e 52 (individualmente); Sondas para 33/58, 35/39/68 (juntos) e para 56/59/66 (juntos).
Allplex™ HPV	Seegene	HPV 28: identifica individualmente 28 tipos de HPV: alto risco (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73 e 82) e de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 e 70). HPV 14: identifica individualmente 14 genótipos de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68).

Tabela 2. Indicações para o uso de testes de DNA-HPV.

Região	Indicação
Colo uterino	Rastreamento Teste de reflexo para citologia com células atípicas de significado indeterminado (ASC-US e AGC); LSIL em mulheres com mais de 40 anos; Pós-tratamento de lesão intraepitelial escamosa.
Pênis	Adjuvante a peniscopia para evitar biópsia desnecessária (não há consenso); Lesão suspeita de HPV não típica.
Orofaringe	Para identificar casos de câncer associados ao HPV com finalidade prognóstica.
Ânus	Rastreamento de câncer anal associado a citologia (não há consenso).

ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; AGC: células glandulares atípicas; LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.

REFERÊNCIAS

1. Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-associated diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(4):765-78. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.001>
2. Miranda WK, Eleutério Júnior J. Testes de amplificação de ácido nucleico - NAAT: aspectos práticos e perspectivas futuras. *Rev Bras Patol Trat Gen Inf.* 2020;4(3):36-39.
3. Eleutério Junior J, Sobreira SRD, Teixeira MS, Bezerra ED. Colo uterino: rastreio com autocoleta é seguro e viável?. *Rev Bras Patol Trat Gen Inf.* 2023;7(1):24-27.
4. Giraldo PC, Eleutério Jr J, Cavalcante DIM, Gonçalves AKS, Romão JAA, Eleutério RMN. The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137(1):88-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.12.026>
5. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer.* 2024;154(10):1694-1702. <https://doi.org/10.1002/ijc.34850>