



Teste de HPV no consultório

HPV testing in the office

Neila Maria de Góis Speck^{1*} 

RESUMO

O papilomavírus humano (HPV) é o principal causador do câncer cervical no Brasil, demandando detecção precoce para o monitoramento eficaz. A vacinação contra HPV e o teste de DNA-HPV são cruciais para reduzir a incidência e a mortalidade do câncer cervical, alinhados com as metas de erradicação da Organização Mundial da Saúde até 2030. O teste de DNA-HPV é mais sensível que a citologia, podendo ser combinado com ela para intervalos de rastreamento mais espaçados. Novas tecnologias, como genotipagem estendida e teste de dupla coloração, estão sendo introduzidas para ampliar a detecção do HPV. Recomenda-se o teste de DNA-HPV em casos de atipia de células escamosas de significado indeterminado e no controle pós-tratamento de lesões. Implementar o teste de DNA-HPV como rastreamento primário pode ser crucial na redução do câncer cervical, conforme as metas da OMS, aguardando-se sua adoção ampla no Brasil.

Palavras-chave: papillomavirus humano; testes de DNA para papilomavírus humano; rastreamento.

ABSTRACT

HPV is the main cause of cervical cancer in Brazil, requiring early detection for effective monitoring. HPV vaccination and DNA-HPV testing are crucial to reduce the incidence and mortality of cervical cancer, aligned with the WHO's eradication goals by 2030. DNA-HPV testing is more sensitive than cytology and can be combined with it for spaced screening intervals. New technologies, such as extended genotyping and dual-color staining tests, are being introduced to enhance HPV detection. DNA-HPV testing is recommended in cases of atypical squamous cells of undetermined significance and for post-treatment lesion monitoring. Implementing DNA-HPV testing as primary screening can be crucial in reducing cervical cancer, in line with WHO targets, awaiting widespread adoption in Brazil.

Keywords: human papillomavirus viruses; human papillomavirus DNA tests; screening.

O papilomavírus humano (HPV) é o agente etiológico do câncer de colo do útero e suas lesões precursoras. A pesquisa do vírus nas mulheres estratifica o risco de desenvolvimento das neoplasias cervicais.¹

O câncer de colo uterino é altamente prevalente na nossa população, ocupando o terceiro lugar no *ranking* dos tumores malignos entre as mulheres, e o quarto lugar em mortalidade por neoplasias das mulheres no Brasil¹. A cada dia, 25 mulheres morrem desse câncer em nosso país. É neoplasia de curso longo; desde a infecção primária pelo HPV até o aparecimento das lesões precursoras, podem decorrer anos, e para o câncer, até décadas. A pesquisa do HPV na população-alvo representa um teste de

triagem ideal, para assinalar aquela que está em risco de desenvolver doença, por ter um HPV oncogênico, assim programando-se vigilância maior a ela.¹

Medidas efetivas de prevenção primária (com vacinação), secundária (com diagnóstico precoce) e terciária (com tratamento precoce das lesões) são fundamentais para a diminuição da incidência e da mortalidade por essa neoplasia. Tanto é que a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a proposta de erradicação do câncer de colo uterino até o ano de 2030, com esses três pilares, tentando levar a incidência para menos de quatro casos por 100 mil mulheres ao ano².

A prevenção secundária, com métodos de rastreamento, pode detectar a infecção pelo HPV de alto risco

¹Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – São Paulo (SP), Brasil.

*Autora correspondente: nezespeck@uol.com.br

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

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

oncogênico, mesmo antes de alterações morfológicas no colo uterino.³

As estratégias no rastreamento do câncer de colo uterino são a citologia oncótica, o conhecido exame de Papanicolaou e os testes de biologia molecular, ou teste de DNA-HPV. O Papanicolaou representa estratégia mais comum e conhecida, porém apresenta sensibilidade baixa para diagnóstico das lesões de alto grau. Já o teste de DNA-HPV é considerado como o melhor teste para o rastreamento primário. Muitos países já o utilizam como estratégia de triagem, isoladamente, e a partir de um teste positivo, lançam mão de outros testes para diagnosticar a presença de doença HPV-induzida.³

TESTE DE DNA-HPV³

Os exames de biologia molecular têm demonstrado superioridade no rastreamento, apresentam melhor sensibilidade, com taxas superiores a 90% no diagnóstico da doença HPV-induzida. Têm alto valor preditivo negativo, assegurando inexistência de doença frente ao resultado negativo. Porém, apresentam menor especificidade, pois, quando positivo, é necessário utilizar outro teste diagnóstico para identificar a presença ou não de lesão³.

Esse tipo de teste pode ser utilizado de forma isolada ou associada à citologia oncótica — nessa última estratégia, conhecido como “coteste”. Sua utilização é recomendada:

1. No rastreamento do câncer, primário ou associado à citologia.
2. Nas citologias equívocas, como atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS).
3. No controle de cura após tratamento das lesões de alto grau.

No “rastreamento”, trabalhos que compararam as três estratégias (citologia, citologia + teste de DNA e teste de DNA isolado) mostraram a superioridade da utilização do teste de DNA, isolado ou associado à citologia, com menor incidência cumulativa de câncer ao longo dos anos⁴. Não há diferença em termos de sensibilidade e incidência de câncer na utilização conjunta com a citologia, pois todos os benefícios encontrados foram decorrentes do exame de biologia molecular. Além disso, a utilização do teste de DNA assegura maiores intervalos no rastreamento, podendo chegar entre 5 e 10 anos, intervalo este que não pode passar de 3 anos na estratégia com a citologia isolada. Manter a citologia no rastreamento junto ao teste de DNA encarece as ações de saúde e acrescenta pouco benefício no diagnóstico. A citologia teria melhor indicação como exame

reflexo, ou seja, no segundo tempo após um teste de DNA positivo, para identificar se há doença associada ou não.

Então, o que recomendamos como estratégia de rastreamento, conforme dossiê publicado em 2018 pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), está apresentado na Figura 1⁵.

Na possibilidade de realizar o teste de DNA com genotipagem, ao identificar a presença do HPV 16 e 18, encaminha-se a mulher para colposcopia imediata, pelo maior risco de haver lesão.

E O QUE MUDA NO CONSULTÓRIO?

Praticamente nada, porém temos acesso a mais exames custeados pelos planos de saúde ou mesmo pela paciente.

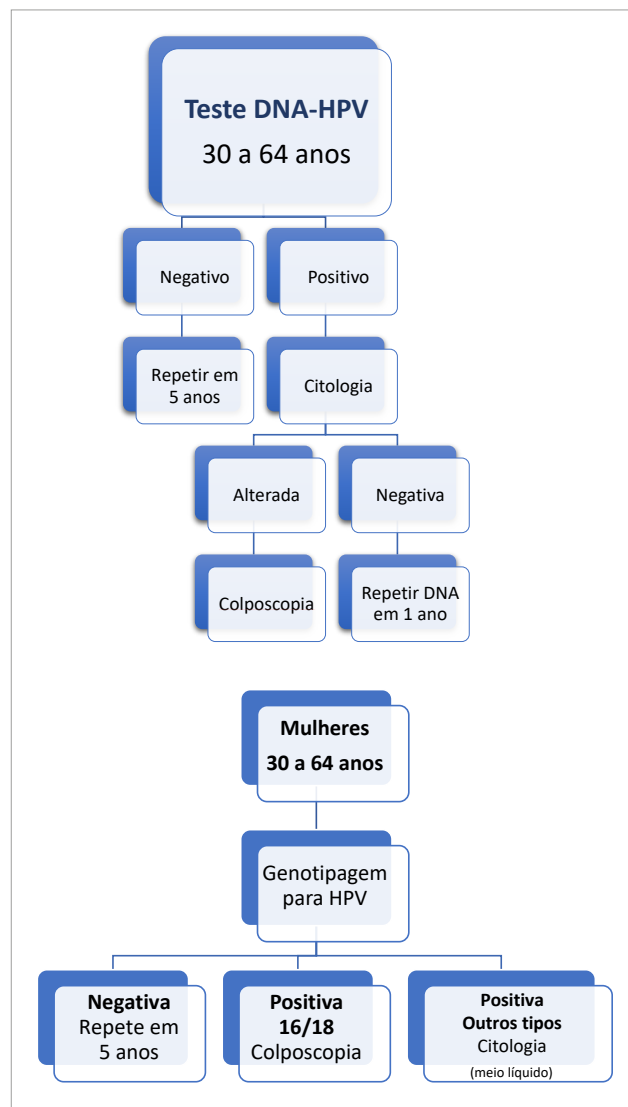


Figura 1. Estratégia de rastreamento para identificação do HPV.

Entre os novos exames estão a genotipagem estendida e o teste imunocitoquímico de dupla coloração (*dual staining*/Cintec Plus). Outra metodologia que tem sido divulgada com melhor *performance* e sensibilidade é a metilação do DNA do hospedeiro, a qual traduz a real gravidade do indivíduo infectado pelo HPV. Esse teste, porém, não está disponível no Brasil.⁶

A genotipagem estendida tem sido valorizada nos dias atuais, pois com a implantação das primeiras vacinas de HPV, já se observa a redução da circulação dos HPV 16 e 18. Assim, a valorização de outros HPV, como o 31, 33, 35, 45, 52 e 58, por novos testes de biologia molecular dará uma abrangência de 90% na pesquisa dos agentes etiológicos do câncer de colo uterino. Estudos demonstram que o segundo HPV de maior risco seria o 33, com chance de 18% de aparecimento de doença com gravidade, a partir do 7º ano de infecção persistente. O HPV 18 estaria incluído em uma nova faixa de risco, entre 5 e 10% de aparecimento de lesão de gravidade para a infecção persistente, em conjunto com os HPV 31, 35, 45, 52 e 58⁶.

Algo que também tem sido indicado com essas novas tecnologias de biologia molecular é a realização de auto-coleta, por escova vaginal ou por urina. A auto-coleta pode favorecer o rastreamento de populações longínquas, com pouco acesso à saúde. Nesses casos, o material para coleta é encaminhado via correio, atingindo os confins do país. Esse procedimento já é utilizado rotineiramente em alguns países da África e na Austrália, atingindo, assim, uma parcela da população que não era aderente às ações de rastreamento. A auto-coleta apresenta sensibilidade de diagnóstico tão boa quanto o material adquirido por profissional de saúde. Porém, para essa estratégia, é necessário que o teste seja baseado em reação de polimerase em cadeia (PCR)⁷.

A técnica de dupla coloração, a qual utiliza o marcador p16 e Ki-67 por imunocitoquímica, hoje é considerada como a melhor estratégia para o segundo exame após o teste de HPV positivo. A proteína p16 é um marcador de infecção transformante de HPV de alto risco, e o Ki-67 é um marcador de proliferação celular; os dois corados significam desregulação do ciclo celular. Se houver uma única célula corada pelos dois marcadores, o citoplasma em marrom da p16 e o núcleo em vermelho do Ki-67, considera-se o teste positivo. A Food and Drug Administration (FDA) e a American Society of Cervical Pathology and Colposcopy (ASCCP) publicaram, em 2024, que a técnica de dupla coloração é considerada a melhor segunda estratégia após a triagem com teste de

HPV⁸. Essa técnica, no achado de doença, é superior à citologia em mais de 20% dos casos.

A outra recomendação de utilização do teste de DNA-HPV é na “citologia ASCUS”. Dois terços dessa alteração citológica não têm correlação com a infecção pelo HPV, não necessitando, assim, de outras investigações. O ASCUS pode estar presente em processos inflamatórios inespecíficos ou mesmo na atrofia, em que não há risco de neoplasia cervical. Quando há ASCUS com teste de HPV positivo, a mulher precisa ser investigada, realizando a colposcopia para a procura de uma lesão precursora. Segundo o estudo Athena, 25% dos casos de citologia ASCUS com HPV 16 e 18 positivos têm lesão de alto grau oculta, não identificada pela citologia^{4,9}.

A terceira recomendação do teste de HPV é no “controle após tratamento” de uma lesão de alto grau. Mulheres tratadas com excisão da zona de transformação, no controle após 6 meses, o teste negativo confere alta probabilidade de cura. Em casos de margem positiva na excisão, a positividade do DNA-HPV pode ser um indicador de doença persistente. O protocolo recomendado da ASCCP é que se faça o teste em 6, 18 e 30 meses após a excisão; se estiver negativo, poderá ser mantido a cada 3 anos^{3,9,10}.

Algumas observações importantes na utilização do teste de DNA-HPV:

- Deve ser aplicado em mulheres acima de 25 anos, pois mulheres mais jovens apresentam alta prevalência de infecção por HPV de caráter transitório.
- O teste deve apenas pesquisar HPV de alto risco, com coleta na zona de transformação do colo uterino ou por auto-coleta no ambiente vaginal.
- Frente ao diagnóstico de lesão já estabelecida, não há recomendação do teste para decisão de conduta.
- O intervalo de coleta, frente à positividade do vírus sem doença diagnosticada, não deve ser inferior a 12 meses, pois a infecção tem o seu tempo de clearance, que deve ser respeitado^{3,10}.

Na recomendação da OMS, como estratégia para erradicação do câncer de colo uterino, a realização de dois testes de alta *performance*, como o teste de DNA-HPV entre 35 e 45 anos, pode reduzir a incidência de morte para menos de duas em 100 mil mulheres/ano². Acredita-se que o mundo estará usando o teste de DNA-HPV como o melhor método para rastrear essa neoplasia. Nós aguardamos ansiosamente a aplicação do método no Brasil, que já teve sua aprovação de implantação².

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023.
2. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: WHO; 2020. [cited 2024 Jun 16]. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240014107>
3. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: updates through 2023. *J Low Genit Tract Dis.* 2024;28(1):3-6. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000788>
4. Wright T, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Whirgt TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-97. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.076>
5. Speck NMG, Carvalho JP. Dossiê de estratégias do rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil. [acessado em 2024 maio 10]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/456-dossie-de-estrategias-do-rastreamento-do-cancer-de-colo-uterino-no-brasil>
6. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine.* 2020;22:100293. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100293>
7. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ.* 2018;363:k4823. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4823>
8. Wentzensen N, Garcia F, Clarke MA, Massad LS, Cheung LC, Egemen D, et al. Enduring Consensus Guidelines for Cervical Cancer Screening and Management: introduction to the scope and process. *J Low Genit Tract Dis.* 2024;28(2):117-23. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000804>
9. Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(1):1-13. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000494>
10. Graça J, Preti M, Pollano B, Vieira-Baptista P. Performance of different follow-up strategies and genotype-based recurrence risk after treatment of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion. *J Low Genit Tract Dis.* 2024;28(2):131-6. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000803>