

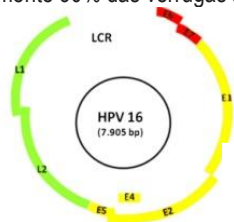
Detecção do vírus HPV

As técnicas moleculares para o teste de HPV são o padrão ouro para o diagnóstico

O papilomavírus humano (HPV) pertence à família dos papilomavírus. A infecção pelo HPV de alto risco desempenha um papel crucial no desenvolvimento do câncer do colo do útero, que é a terceira neoplasia maligna ginecológica mais frequente em mulheres em todo o mundo. No Brasil, estima-se aproximadamente 16.340 novos casos e 5.430 mortes em um ano.

O VÍRUS

O genoma do vírus apresenta forma circular, com dupla hélice de DNA, e mais externamente está recoberto pelo capsídeo. É dividido em três regiões: precoce (early = genes E), tardia (late = genes L) e região regulatória contracorrente (URR). Os genes L codificam as proteínas do capsídeo viral e os genes E codificam as proteínas com funções reguladoras da atividade celular, destacando-se as oncoproteínas E6 e E7 que interferem com a função dos genes celulares supressores de tumores p53 e pRB. O vírus ativa o ciclo celular à medida que a célula epitelial infectada se diferencia, a fim de criar um ambiente de replicação que permite a amplificação e o acondicionamento do genoma viral em partículas infecciosas. Isto é mediado pelas proteínas virais E6, E7 e E5. As proteínas E6 e E7, de alto risco, diferem das de baixo risco, no entanto, são capazes de conduzir a entrada do ciclo celular nas camadas epiteliais superiores e também estimular a proliferação celular nas camadas basal e parabasal. A expressão desregulada do ciclo celular está subjacente à neoplasia em indivíduos que não conseguem resolver a infecção pelo HPV de alto risco. Existem muitos tipos diferentes de HPV. Alguns estão associados ao desenvolvimento de lesões cervicais que podem se tornar cancerosas e são consideradas HPV de alto risco (**hrHPV**). Dois desses tipos de alto risco (HPV16 e HPV18) representam cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero em todo o mundo e os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 causam um adicional de 20%. Os HPV 16 e 18 também causam quase 90% dos cânceres anais e uma proporção significativa de câncer de orofaringe, câncer vulvar e vaginal e câncer de pênis. Os tipos 6 e 11 do HPV causam aproximadamente 90% das verrugas anogenitais.



Organização do genoma do vírus e principais proteínas

TRANSMISSÃO

A transmissão ocorre por meio de trauma cutâneo ou mucoso, pelo contato com a pele e mucosa-mucosa. A infecção pelo HPV é a doença sexualmente transmissível mais comum, e geralmente é curada pelo sistema imunológico. O HPV, historicamente é conhecido como causa de verrugas comuns e anogenitais, porém há numerosos estudos desde 1980, explorando o seu papel no desenvolvimento do câncer do colo do útero e em outros tumores. Tanto o HPV 16 quanto o HPV 18 são evitáveis pela vacinação. Atualmente, não há tratamento confiável para infecções por HPV, exceto por remoção cirúrgica completa do local da doença.

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HPV

Na rotina dos consultórios ginecológicos e programas de rastreamento, a infecção sub-clínica é identificada pelas alterações morfológicas iniciais da célula através da citologia oncológica cervico-vaginal (exame de Papanicolaou). No entanto, com base na estreita relação causal entre hrHPVs e câncer do colo do útero, as diretrizes da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical recomendam o teste de DNA do HPV

em vez da citologia para realizar a triagem em uma população rastreada. Os ensaios moleculares devem detectar as infecções por hrHPV que estão preferencialmente associadas a NIC2+ (Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2). Esses testes moleculares são recomendados pelo *Guideline Development Group* para a estratégia de triagem e tratamento, porque sua contribuição pode ser superior à inspeção visual com ácido acético e iodo de lugol, para reduzir o câncer do colo do útero e a mortalidade relacionada. Com a popularização dos ensaios, mesmo em países de baixa e média renda, pode ser mais fácil o uso dos testes moleculares do que programas de rastreamento baseados em citologia.

Os testes comerciais existentes são a **captura híbrida e o PCR**. O objetivo é identificar a mulher portadora do HPV oncogênico, pois esta apresenta risco de desenvolvimento das lesões de alto grau ou câncer.

Indicações dos testes biomoleculares (DNA-HPV):

- Mulheres com idade entre 25-30 anos ou mais, como exame de rastreamento. A infecção latente está presente em cerca de 30% das mulheres sexualmente ativas. NÃO realizar o teste em mulheres abaixo desta faixa etária, pois há alta prevalência de infecção por HPV nas jovens, que habitualmente terão resolução espontânea. Na infecção latente, os testes biomoleculares detectam a presença do DNA do vírus.
- Em mulheres com citologia revelando atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS). Um exame positivo para DNA-HPV indica a colposcopia e direciona para realizar o local de biópsia da lesão.
- Avaliação de mulheres tratadas com conização devido a lesão de alto grau do colo uterino. A positividade do teste sugere uma maior taxa de recidiva e a negatização é a forma de se evidenciar o clareamento da infecção, com um alto valor preditivo negativo.

CAPTURA HÍBRIDA OU PCR

A captura híbrida e a reação em cadeia da polimerase (PCR) detectam o DNA do vírus e apresentam sensibilidade elevada de 90% a 100% e especificidade de 20% a 30%.

A captura híbrida é capaz de detectar vários subtipos de vírus de alto risco, porém não informa individualmente qual deles está presente. Atualmente, considera-se de valor clínico apenas a identificação dos tipos de HPV de alto risco oncogênico.

A limitação do teste de captura, que é considerado um teste de carga viral, é a quantidade de células presentes na amostra. As condições da coleta são fundamentais para a qualidade do resultado. Um teste positivo baixo pode não representar de modo efetivo a carga viral, indicar um pequeno número de cópias virais por célula, podendo significar ainda uma infecção inicial ou em fase de remissão espontânea.

PCR-RT(PCR em tempo real) possui elevada sensibilidade, além da vantagem de distinguir os tipos 16 e 18 e outros tipos no grupo dos vírus de alto risco. Tecnicamente as vantagens são a possibilidade de usar controles individuais por amostras, eliminando falso-negativos e também a opção de se realizar em conjunto os testes de HPV e *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, com apenas uma coleta.

O teste do RNA mensageiro para as oncoproteínas E6/E7 baseia-se em RNA e está indicado nas pacientes que já apresentam exame de DNA de HPV positivo para tipos de alto risco oncogênico, não devendo ser usado para investigação inicial.

Assessoria Científica Lab Rede

Referências

1. Journal of Clinical Virology 2017; 87:23-29
2. Virology Journal 2012; 9:262
3. Reviews in Medical Virology 2015; 25(Suppl Suppl 1): 2-23
4. Papillomavirus Research 2016; 2:185-189