

PREVALÊNCIA DOS TIPOS DE PAPILOMAVÍRUS HUMANO PELO MÉTODO PCR NO DIAGNÓSTICO PRECOCE E PREVENÇÃO DO CÂNCER

PREVALENCE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES BY PCR METHOD IN EARLY DIAGNOSIS AND CANCER PREVENTION

Julia Maria Gomes Silva¹

Alexandra Chamoun Del Piero²

RESUMO: O Papilomavírus humano, conhecido como HPV é uma infecção sexualmente transmissível, frequente em todo mundo. Ele infecta o epitélio cutâneo de seres humanos, podendo persistir de forma assintomática ou causar neoplasias. Visando isso, a técnica da biologia molecular PCR (reação em cadeia da polimerase) determina a presença desse vírus mesmo em pacientes assintomáticos, podendo separá-los em alto e baixo risco. O presente estudo buscou mostrar a importância da utilização da técnica de PCR para diagnóstico precoce para o HPV, por meio de uma revisão de literatura utilizando artigos científicos do período de 2011 a 2024. Foram obtidos artigos nos quais, mostrou que no Brasil, o câncer de colo de útero é o terceiro tipo de câncer mais comum entre mulheres, além de mostrar como a utilização do PCR, como padrão ouro de diagnóstico, pode diminuir a taxa de mortalidade desse câncer.

Palavras-chave: HPV; PCR; Diagnóstico; Câncer.

ABSTRACT: The human papillomavirus, known as HPV, is a sexually transmitted infection that is common worldwide. It infects the skin epithelium of human beings and can persist asymptotically or cause neoplasia. To this end, the molecular biology technique PCR (polymerase chain reaction) determines the presence of this virus even in asymptomatic patients, and can separate them into high and low risk. This study sought to demonstrate the importance of using the PCR technique for early diagnosis of HPV, through a literature review using scientific articles from the period 2011 to 2024. Articles were obtained that showed that in Brazil, cervical cancer is the third most common type of cancer among women, in addition to showing how the use of PCR, as the gold standard for diagnosis, can reduce the mortality rate of this cancer.

Keywords: HPV; PCR; Diagnosis; Cancer.

¹ Biomedicina, Centro Universitário Salesiano. Vitória/ES, Brasil. Juliagomes182017@outlook.com.

² Biomédica, Coordenadora do curso de Biomedicina, Centro Universitário Salesiano. Vitória/ES, Brasil. Alexandra.piero@salesiano.br.

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus pertencente ao grupo dos papovavírus com mais de 100 espécies conhecidas, das quais 45 podem infectar os órgãos genitais. A transmissão ocorre principalmente por contato sexual, afetando com frequência a região genital, podendo atingir também áreas como a cavidade oral. O HPV é classificado em dois grupos com base no risco carcinogênico. Os tipos de alto risco estão associados ao desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais e a cânceres como o de colo do útero, vulva, vagina e região anal (Kenne et al., 2014).

Além de ser a principal causa de diversas doenças epiteliais e de mucosas, como as verrugas genitais, o HPV de alto risco é responsável por infecções persistentes que podem levar ao desenvolvimento de câncer cervical. Essa doença é a mais comum entre mulheres, especialmente em países em desenvolvimento, sendo uma das principais causas de morte por câncer (Silva et al., 2015; Kenne et al., 2014). Embora as alterações causadas pelo HPV possam ser detectadas por exames preventivos, como o Papanicolau, ainda há grandes desafios para a saúde pública, principalmente no rastreamento eficaz das lesões e no diagnóstico precoce, fatores essenciais para garantir o tratamento adequado (Duarte et al., 2016).

Para melhorar a detecção do HPV, a biologia molecular tem se mostrado uma ferramenta fundamental, especialmente com o uso da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Essa técnica oferece alta sensibilidade na detecção do DNA do vírus, identificando os tipos de alto risco, como o 16 e 18, além de outros tipos com potencial oncogênico (Granato, 2014). O PCR também permite determinar o genótipo específico do vírus quando presente em uma amostra, o que contribui para um diagnóstico mais preciso e direcionado (Souza, 2020).

Desde a criação do PCR, que gera milhões de cópias de uma região específica do DNA, a biologia molecular tem avançado significativamente. Essa metodologia tornou-se essencial, especialmente durante a pandemia de COVID-19, quando foi amplamente usada como padrão ouro para o diagnóstico da doença. No contexto do HPV, o PCR tem se destacado como um método de diagnóstico promissor, oferecendo vantagens em relação a exames tradicionais, como o Papanicolau (Nogueira, 2020).

No Brasil, o HPV representa um grave problema de saúde pública, agravado pela falta de conscientização da população sobre a importância do diagnóstico precoce. Embora o exame de Papanicolau, oferecido pelo SUS, seja eficaz na detecção de alterações celulares, ele não identifica todas as variantes do vírus. Por outro lado, o PCR tem o potencial de identificar o HPV precocemente e com maior precisão, contribuindo para um tratamento mais eficaz e um melhor prognóstico. Com isso, o Ministério da Saúde (2024), decidiu sobre a incorporação desse método no Sistema Único de Saúde (SUS).

Este trabalho tem como objetivo geral destacar que a utilização da técnica de biologia molecular para a detecção do HPV, por meio do método PCR, pode contribuir significativamente para o diagnóstico precoce, permitindo um tratamento e acompanhamento adequado do paciente. Os objetivos específicos incluem: analisar o desempenho do PCR no diagnóstico molecular do HPV em comparação com outras técnicas disponíveis; investigar o potencial do PCR como ferramenta de triagem em

populações de alto risco e na prevenção do câncer cervical; e identificar os tipos de HPV mais prevalentes com base em estudos já publicados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O QUE É HPV

O Papilomavírus Humano, popularmente conhecido como HPV, é responsável pela infecção sexualmente transmissível mais frequente, sendo associado ao desenvolvimento da maioria dos cânceres de colo de útero, ou outros diversos tumores em homens e mulheres (Ministério da Saúde, 2024).

O Papilomavírus é de origem remota, abrangendo mais de 200 variedades organizadas em 16 gêneros. Apesar de não haver consenso sobre sua origem exata, pesquisas indicam que ele emergiu na época dos tetrápodes, durante o período carbonífero, ao final da era Paleozóica (Rector e Van Ranst, 2013).

O material genético do Papilomavírus foi detectado em répteis, aves e diversos mamíferos, como cangurus, gambás, cuícas, diabos-da-tasmânia e coalas, sugerindo uma trajetória evolutiva que ultrapassa 300 milhões de anos. O isolamento e o sequenciamento dos primeiros Papilomavírus em répteis não aviários ampliam essa trajetória para incluir todos os mamíferos, caracterizados por uma taxa de evolução mais rápida, e os sauropsídeos, que apresentam uma taxa evolutiva mais lenta (Rector e Van Ranst, 2013).

Em 1933 Rous, conseguiu isolar o PV, apontando-o como o causador potencial de verrugas em coelhos. A partir de então, esses vírus começaram a ser vistos como causadores naturais de verrugas em vários mamíferos, incluindo os humanos (Leto, 2011).

Nas últimas décadas, notou-se um aumento significativo na quantidade de pessoas infectadas pelo papilomavírus humano (HPV), afetando tanto homens quanto mulheres. Este vírus, que é de DNA e não pode ser cultivado em laboratório, faz parte da família Papovaviridae e tem uma afinidade notável por tecidos epiteliais e mucosos. Embora seja mais comum na área ano-genital, o aumento das práticas de sexo oral tem levado a uma maior presença do vírus na mucosa oral (Castro, 2004).

2.1.1 Tipos de HPV

De acordo com o Guia prático sobre HPV (2014, ministério da saúde), O papilomavírus humano (HPV) é categorizado em variantes com baixa e elevada chance de induzir o surgimento de câncer. Os tipos de HPV que infectam o trato genital são divididos em 2 grupos, considerando o risco oncogênico e o tipo de lesão como descrito na tabela abaixo:

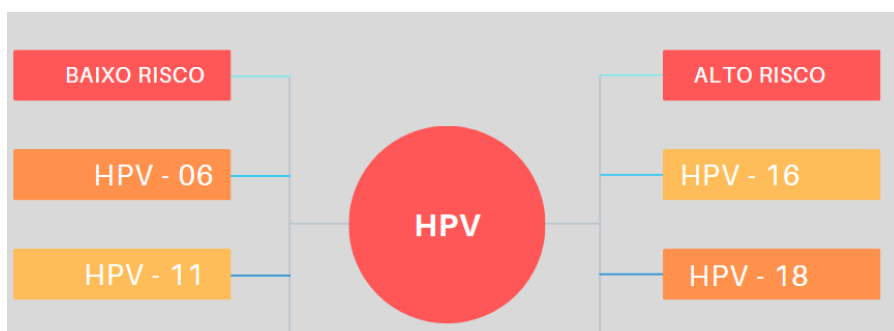
Tabela 1: Risco oncogênico e tipos

BAIXO RISCO ONCOGÊNICO	Detectados em lesões ano-genitais benignas e lesões intraepiteliais de baixo grau	Tipos: 6, 8, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
ALTO RISCO ONCOGÊNICO	Detectados em lesões intraepiteliais de alto grau, como carcinomas	Tipos: 16, 18 , 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

Fonte: Ministério da saúde (2014).

Essa classificação destaca a importância de identificar e monitorar os tipos específicos de HPV, como mostrado na tabela 1 devido ao seu potencial em evoluir para condições mais graves. Além disso, os tipos 16 e 18 do HPV são responsáveis pela grande maioria (aproximadamente 50% a 60%) dos casos de câncer cervical globalmente. Esses mesmos tipos também estão ligados a uma grande parcela de outros cânceres: cerca de 90% dos cânceres anais, até 60% dos cânceres de vagina, e aproximadamente 50% dos cânceres vulvares. Por outro lado, os tipos 6 e 11 do HPV, que são mais frequentemente associados a verrugas genitais e papilomas laríngeos, geralmente não apresentam risco de evolução para formas cancerígenas (Ministério da saúde, 2014).

Figura 1: manifestações do baixo e alto risco



Fonte: Autoria própria (2024).

Como a infecção pelo Papilomavírus humano é muito frequente embora seja transitória, ela acaba regredindo, na maioria das vezes. Em alguns casos, a infecção acaba persistindo, ocorrendo o desenvolvimento de lesões, que, se não tratadas, progridem para o câncer, principalmente no colo do útero (Ministério da saúde, 2014).

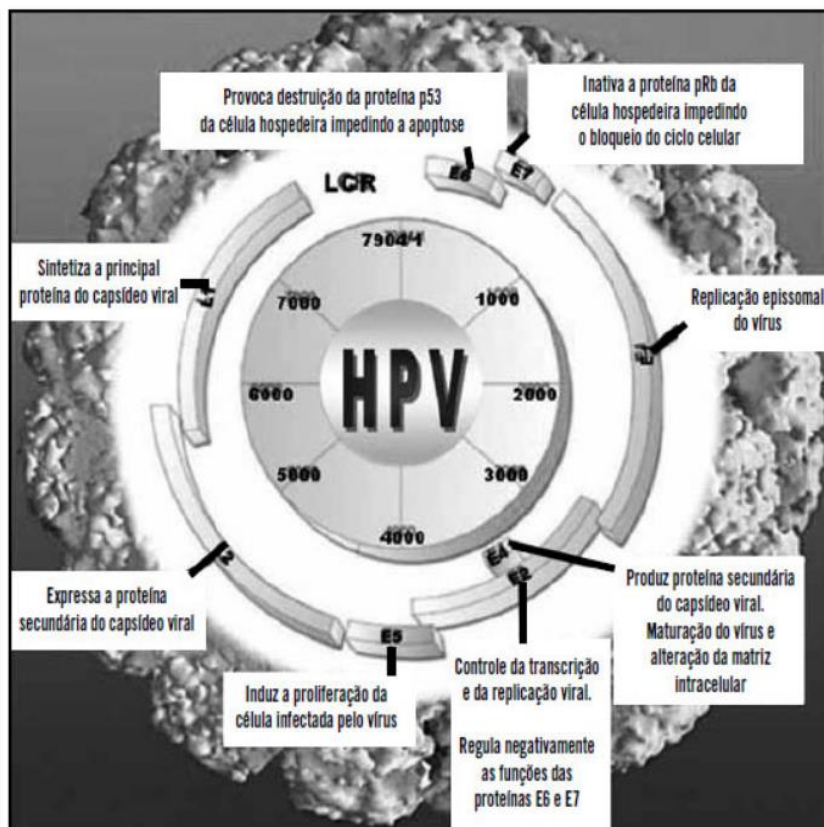
O carcinoma cervical, mais conhecido como câncer no colo do útero, está ligado a infecções prolongadas por variantes de alto risco do HPV, em particular os subtipos HPV-16 e HPV-18, que são implicados em aproximadamente 70% dos casos desse tipo de câncer (livro mundial do câncer, 2018)

2.1.2 Estrutura viral e ciclo viral

O Papilomavírus Humano, consiste em um vírus não envelopado, com simetria icosaédrica com 72 capsômeros (Rosa, *et al*, 2009). Tendo em sua estrutura uma dupla hélice de DNA circular, com aproximadamente 8 mil pares de bases, onde seu genoma é relativamente pequeno e contém apenas alguns genes, os quais são codificados na mesma cadeia (Gonçalves, *et al*, 2006).

O código genético do Papilomavírus Humano, é dividido em três regiões, sendo elas: proximal (E) na qual demonstra até oito genes (E1a E8), os quais estão associados a replicação do HPV (E1e E2), transcrição do DNA (E2), maturação e liberação das partículas virais (E4), transformação celular (E5, E6, E7) e imortalização (E6 e E7), distal (L) que apresenta dois genes -L1e L2, onde os mesmos possuem importantes papéis estruturais e na entrada do vírus na célula e por fim, a região de longo controle (LCR), que está associada a vários locais que contêm fatores de transcrição nucleares e virais. (Entiauspe, *et al*, 2006).

Figura 2: Mapa genômico do HPV: replicação e transcrição viral



Fonte: Ferraro, *et al* (2011).

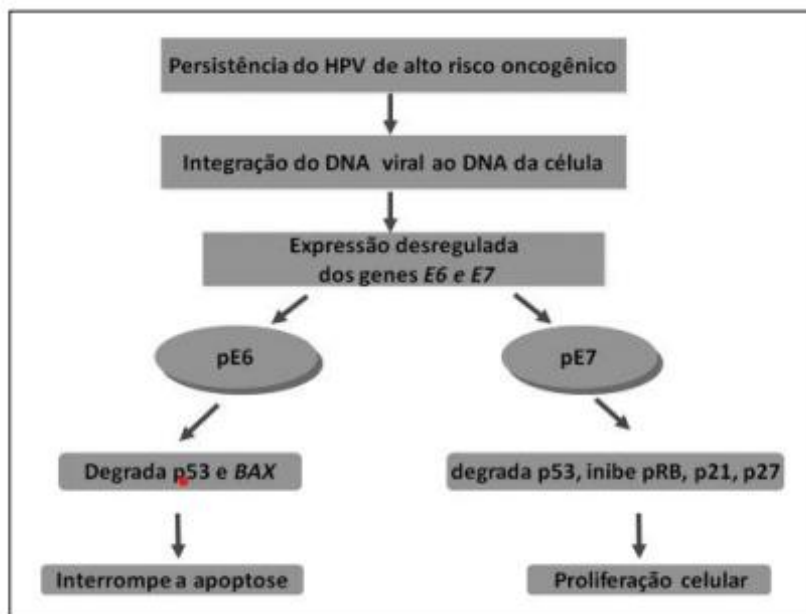
O ciclo viral do HPV ocorre em três fases:

1. Essa fase, conhecida como a fase de estabelecimento, esse vírus infecta as células do extrato basal, por microlesões, liberando o genoma viral no interior do núcleo, onde ocorre então o início da síntese das proteínas virais E1 e E2, onde elas são capazes de iniciar a replicação do genoma.

2. Nessa fase que ainda é no estrato basal, é chamada de fase de manutenção, onde o DNA viral vai replicar junto com o DNA celular, para garantir que o número de cópias permaneça igual nas células-filhas.
3. Por fim, a fase conhecida como fase produtiva, ocorre no estrato suprabasal, que é quando as proteínas iniciais E1 e E2 conseguem promover a amplificação das cópias de DNA viral (Entiauspe, *et al*, 2006).

O potencial oncogênico do HPV está relacionado aos produtos dos genes E6 e E7, que interagem com uma variedade de proteínas reguladoras do ciclo celular codificadas por genes supressores de tumor (figura 3). Além disso, essas duas proteínas E6 e E7, são as proteínas mais frequentemente detectadas em testes de PCR para HPV.

Figura 3: Principal atuação das proteínas virais sobre o ciclo celular



Fonte: Discacciati (2011).

2.1.3 Carga Viral

A carga viral de Papilomavírus Humano (HPV) está associada a um maior risco nas anormalidades de baixo grau, em irregularidade indeterminada ou em lesões intraepiteliais de baixo grau. De acordo com o estudo feito sobre as características epidemiológicas do HPV notou-se que mulheres com infecções por múltiplos genótipos de HPV, apresentaram maior chance de desenvolver alterações cervicais, em comparações com aquelas infectadas por um único tipo de HPV (Zhang, 2023).

2.2 VACINA HPV

Como método de prevenção para o vírus HPV, foi pensado em vacinas profiláticas, onde trouxe uma grande possibilidade de prevenção em nível primário, já que a forma de prevenção só ocorria de forma secundária. No ano de 2006, a vacina foi criada na Austrália, criando então esse método de prevenção (INCA, 2011).

No Brasil, a vacina passou a ser incorporada no Programa Nacional de Imunização, apenas no ano de 2014, começando de forma gradual. Essa inclusão começou com meninas de 11 a 13 anos de idade e, no ano de 2017 foi ampliado para meninas com 14 anos de idade. Nesse mesmo ano de 2017, os alvos principais do esquema vacinal foram para meninas de 9 a 14 anos, como também para meninos de 11 a 14 anos de idade (Instituto Butantan, 2020).

A Organização Mundial da Saúde tem como foco eliminar o câncer de colo de útero, através da vacina, já que ele é classificado como um problema de saúde pública mundial. Com isso, até o ano de 2030, é esperado que pelo menos, 90% das meninas com idade de 15 anos estejam vacinadas, além disso, é esperado que nesse mesmo ano, 90% das mulheres já diagnosticadas com o câncer de colo de útero, possam estar em tratamento (Instituto Butantan, 2020).

A vacina contra o HPV antigamente era feita com duas doses, e de acordo com o Ministério da Saúde (2024), o esquema vacinal será feito com dose única, dobrando a capacidade de imunização dos estoques no país. Ainda de acordo com o Ministério da Saúde, essa nova recomendação foi embasada através de estudos com evidências robustas sobre a eficácia do esquema.

2.3 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

O câncer de colo do útero (CCU), também conhecido como câncer cervical é considerado um dos tipos de câncer mais comum entre as mulheres, sendo equivalente a aproximadamente 528 mil casos novos por anos, além disso, ele é responsável pelo óbito de diversas mulheres por ano (Pancera, 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2014, o câncer de colo de útero estava entre as cinco neoplasias mais frequentes na população feminina e é a segunda principal causa de morte em mulheres com idades entre 20 e 39 anos, de acordo com a American Cancer Society, 2014.

O câncer do colo do útero é classificado em quatro estágios. No estágio I, o câncer é limitado apenas ao colo uterino, no estágio II, o tumor já atinge a vagina e/ou os paramétrios, estendendo-se a vagina sem atingir o terço inferior, e sem atingir a parede pélvica. Já no estágio III, a lesão infiltra o terço inferior da vagina, além de infiltrar os paramétrios até a parede pélvica, e por fim no estágio IV, o tumor atinge o reto, a bexiga e o comprometimento de estruturas extra pélvicas, podendo apresentar metástase (INCA, 2015).

Nos últimos anos a pesquisa sobre a prevenção do câncer, progrediu bastante. Evoluindo com conhecimento científico adequado, com a identificação da infecção por tipos de alto risco oncogênico, e revolução convencional da prevenção da doença, com os métodos de diagnósticos mais eficazes (INCA, 2022).

Apesar do câncer do colo do útero ser uma doença com o desenvolvimento lento, pode não apresentar sintomas na fase inicial. Quando esse câncer já atinge a fase avançada, ele evolui para sangramento vaginal, aonde o sangramento vai e volta, além de sangramento após a relação sexual. Além disso, pode surgir secreção vaginal anormal, dor durante a relação sexual, dor abdominal, como também queixas urinárias e intestinais (INCA, 2022).

É importante destacar que Papilomavírus humano não apresenta sinais ou sintomas logo na sua fase inicial, então, o paciente acaba não procurando um médico. Com isso, os portadores do HPV procuram uma consulta médica apenas quando ocorre alguma manifestação (Medrado, 2017).

2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do HPV é atualmente realizado por meio de exames clínicos e laboratoriais, dependendo do tipo de lesão, se clínica ou subclínica.

- Lesões clínicas: se apresentam como verrugas na região genital e no ânus (denominadas tecnicamente de condilomas acuminados e popularmente conhecidas como "crista de galo", "figueira" ou "cavalo de crista"). Podem ser únicas ou múltiplas, de tamanhos variáveis, achatadas ou papulosas (elevadas e solidas). Em geral, são assintomáticas, mas podem causar coceira no local. Essas verrugas, geralmente, são causadas por tipos de HPV não cancerígenos.
- Lesões subclínicas (não visíveis ao olho nu): podem ser encontradas nos mesmos locais das lesões clínicas e não apresentam sinal/sintoma. As lesões subclínicas podem ser causadas por tipos de HPV de baixo e de alto risco para desenvolver câncer (Ministério da Saúde, 2020).

Existem diversos métodos de diagnósticos para o HPV, dentre esses existem três principais, tais como:

2.4.1 Captura Híbrida

A técnica de captura híbrida possibilita a detecção dos tipos mais comuns de HPV oncogênico, além de oferecer uma estimativa da carga viral. Esse método identifica a presença de qualquer um dos tipos mais frequentes de HPV de alto risco sem diferenciá-los individualmente. É amplamente utilizado na prática clínica por sua elevada sensibilidade, que varia entre 95% e 97% (Castle, *et al*, 2002).

A captura híbrida consiste em um teste qualitativo e quantitativo, onde baseia-se na hibridização de sondas de RNA dos 18 tipos de HPV, com o tipo de vírus presente na amostra. Apesar de ser um teste eficaz e sensível para o teste de diagnóstico de HPV, ele não é capaz de determinar o tipo específico, apenas consegue identificar os grupos, se eles são de baixo ou de alto risco oncogênico (Castle, *et al*, 2002).

2.4.2 Método Papanicolau

O diagnóstico do Papilomavírus Humano restringiu-se primeiramente à citopatologia, onde é utilizado o exame Papanicolau, onde é feito o rastreamento das lesões provocadas pelo HPV nos programas de triagem, visando a sua grande amplitude, além da sua facilidade de execução e por ser o mais comum no Sistema Único de Saúde (SUS) (Cavalcanti; Carestiato, 2006).

O exame citológico conhecido como Papanicolau é uma ferramenta de baixo custo eficaz no rastreamento, identificação e tratamento de lesões pré-cancerosas, contribuindo para a prevenção do câncer em mulheres. A eficácia deste exame é estimada em cerca de 75% devido à ocorrência de resultados falso-negativos ou falso-positivos (Augusto, 2014).

Porém, quando implementado corretamente em programas de rastreamento, pode reduzir significativamente a incidência de câncer de colo de útero na população atendida (Augusto, 2014). Ela possibilita a detecção de células que podem indicar desde uma pré-invasão até lesões cancerígenas, por meio da aplicação de uma coloração variada em lâminas que contêm células descamadas do colo do útero (Jorge, 2008).

O teste é frequentemente aplicado durante consultas de planejamento familiar, pré-natal, ginecologia, entre outras. Normalmente, é feito em mulheres que já utilizam os serviços de saúde, o que não reduz de forma significativa a incidência de câncer cervical (Jorge, 2008).

2.4.3 Método PCR

Em 1983, a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR, sigla em inglês de Polymerase Chain Reaction) foi desenvolvida, possibilitando a geração de milhões de cópias de um gene específico ou qualquer outra região do DNA (Pereira, 2019).

A técnica de PCR destaca-se por sua elevada precisão e é amplamente utilizada em estudos para detectar a presença do HPV, incluindo os tipos de baixo risco. Este diagnóstico envolve a amplificação do DNA do HPV utilizando sequências específicas conhecidas como primers, que são partes conservadas da região L do vírus (Souza, 2020).

A PCR foi rapidamente adotada em laboratórios de pesquisa globais, contribuindo significativamente para o progresso da Biologia Molecular. O sucesso dessa metodologia foi fundamental para empreendimentos complexos, como o mapeamento do genoma humano (Pereira, 2019).

O método PCR teve um grande destaque nos últimos anos, e por conta da sua precisão em diagnósticos de diversas doenças, no ano de 2024, ele foi empregado no Sistema Único de Saúde (SUS) para detecção precoce do Papilomavírus Humano. Apesar de ainda não ser muito conhecido, esse método tende a crescer e inovar ainda mais na detecção desse vírus (GOV, 2024).

2.5 SINAIS E SINTOMAS

Na maioria das pessoas, a infecção por HPV é assintomática. Em alguns casos, o vírus pode permanecer inativo por meses ou anos, sem apresentar sinais visíveis, ou pode causar manifestações subclínicas, que não são detectáveis a olho nu. Uma queda na imunidade pode favorecer a replicação do HPV, resultando no aparecimento de lesões. A maioria das infecções é resolvida espontaneamente pelo sistema imunológico dentro de um período de até 24 meses. As primeiras manifestações do HPV podem surgir em um intervalo de 2 a 8 meses após a infecção, embora, em alguns casos, os sinais possam levar até 20 anos para se tornarem evidentes. As manifestações são mais comuns em gestantes e em indivíduos com baixa imunidade (Ministério da Saúde, 2020).

2.6 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O tratamento da doença tem como objetivo reduzir ou até mesmo eliminar as lesões causadas, e para isso, a forma de tratar depende de diversos fatores, como a idade do paciente, o tipo e até mesmo a localização da lesão (INCA, 2022).

O tratamento pode variar da utilização de agentes tópicos como um ácido tricoloroacético, que pode ser aplicado uma vez por semana, ou dependendo do caso, pode ser feito uma cirurgia, que varia entre uma laserterapia até uma crioterapia, sempre dependendo de qual grau está a infecção (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, 2020).

A melhor forma de prevenção do HPV é o uso de preservativo durante as relações sexuais, como também a vacinação, onde é importante destacar que o imunizante é distribuído gratuitamente pelo SUS (Ministério da Saúde, 2024).

É importante ressaltar que, apesar do preservativo ser um dos métodos de prevenção, ele não impede totalmente a infecção pelo HPV, já que as lesões podem estar presentes em áreas não protegidas por ele (Ministério da Saúde, 2024).

3 METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste trabalho refere-se a uma revisão integrativa, com a finalidade de reunir e sintetizar estudos relevantes sobre a importância do método de diagnóstico precoce do HPV. Foram realizadas buscas em diversas bases de dados científicas e virtuais especializadas em saúde, como Scielo, GOV, INCA, Web of Science, Scopus e Agência Brasil, sendo todos disponíveis na íntegra, as quais foram escolhidas com base em critérios como: reconhecimento acadêmico, na qual foram fornecidos estudos rigorosos e atualizados, busca por fontes que ofereçam acesso a estudos científicos organizados e revisados, garantindo a qualidade e a relevância das publicações. Além disso, foram utilizados os seguintes descritores para a busca: "Diagnóstico de HPV", "Câncer do colo de útero", "Vacina contra Papilomavírus Humano", "PCR e COVID-19", "Papanicolaou".

Para critérios de inclusão, foram selecionados estudos publicados entre os anos de 2011 e 2024, pois esse intervalo temporal concentra pesquisas mais atualizadas e inovadoras, particularmente no que diz respeito aos avanços tecnológicos e às discussões sobre o potencial oncogênico do HPV, com destaque para os anos de 2011 a 2013. Foram considerados artigos em português, inglês e espanhol, o que facilitou o acesso a uma ampla variedade de pesquisas e permitiu a inclusão de estudos de diferentes contextos culturais, além de estudos que abordavam diretamente o diagnóstico do HPV, prevenção, métodos de detecção precoce, e aspectos relacionados à vacinação e controle da doença foram priorizados. Por fim, os tipos de estudos foram incluídos revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e pesquisas experimentais que apresentassem discussões robustas e metodologias consistentes.

O critério de exclusão foi sobre estudos fora do intervalo de tempo, ou seja, estudos publicados antes de 2011 foram excluídos, pois o foco da revisão foi centrado em pesquisas que acompanharam as inovações e mudanças significativas na detecção e prevenção do HPV nos últimos anos, publicações que não tratavam especificamente do HPV ou que não se concentravam em métodos de diagnóstico precoce, prevenção

ou vacinação contra o vírus foram excluídas, além de artigos que não cumpriam com o rigor acadêmico e estudos repetidos em diferentes bases de dados.

Após a aplicação dos critérios mencionados, foram selecionados aproximadamente 40 artigos, dos quais 25 foram considerados adequados para a pesquisa. A análise criteriosa dessas publicações possibilitou a organização das ideias em ordem de relevância, destacando opiniões essenciais para a resolução do problema de pesquisa. Por fim, os resultados foram discutidos através de artigos científicos, além da utilização de revistas científicas, para construir um panorama completo, sobre as vantagens da utilização do método de diagnóstico PCR em suas implicações no contexto da prevenção e no controle do HPV.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PREVALÊNCIA DO CÂNCER CERVICAL NO BRASIL

Tabela 2: Câncer cervical no Brasil

INCIDÊNCIA CÂNCER CERVICAL	TERCEIRO TIPO DE CÂNCER
ESTIMATIVA DE NOVOS CASOS (2023 - 2025)	MAIS DE 17 MIL NOVOS CASOS
CAUSA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO	PAPILOMAVÍRUS HUMANO
TRANSMISSÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO	CONTATO COM PELE OU MUCOSA INFECTADA
EXAME PREVENTIVO MAIS COMUM	PAPANICOLAU
FAIXA ETÁRIA RECOMENDADA PARA O PAPANICOLAU	MULHERES COM 25 A 64 ANOS
MÉTODO DE DIAGNÓSTICO MAIS PRECISO PARA HPV	REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR)

Fonte: Inca (2023)

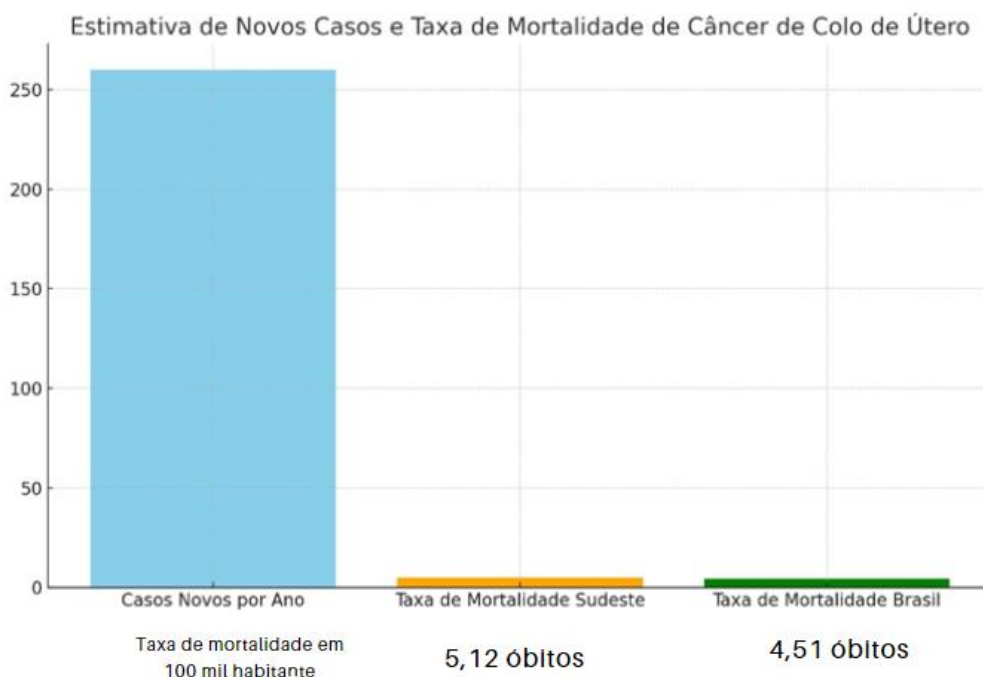
Como visto na tabela 2, no Brasil, o câncer de colo de útero é o terceiro tipo de câncer mais comum entre mulheres. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA); 2023, para o ano de 2023 a 2025, a estimativa de novos casos pode crescer para 17 mil, correspondendo a uma taxa de incidência de 15,38 caso por cada 100 mil mulheres. Além disso, como visto acima, o câncer de colo de útero é causado pelo papilomavírus humano (HPV), tendo como forma de transmissão, o contato com a pele e/ou mucosa infectada, durante a relação sexual. O exame de Papanicolau é o método mais comum e recomendado no rastreamento para mulheres ou pessoas com colo do útero que tenham entre 25 e 64 anos e já tenham tido atividade sexual. Embora o exame de Papanicolau seja tradicionalmente utilizado para o rastreamento de alterações do câncer, a Reação em cadeia da polimerase (PCR), complementa esse exame, fornecendo informações sobre a presença e o tipo do vírus, melhorando então, a avaliação do risco.

4.2 MÉTODO DE DIAGNÓSTICO PCR NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

No mês de março de 2024, o Ministério da Saúde anunciou a incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS), o teste de biologia molecular para detecção de HPV em mulheres, na qual essa técnica utiliza a testagem molecular para a detecção do vírus e o rastreamento do câncer do colo do útero (Agência Brasil, 2024).

Ainda neste ano de 2024, o Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Espírito Santo (Lacen/ES) iniciou a implementação de uma nova tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS), na qual auxilia na detecção da carga viral do Papilomavírus Humano (HPV). Esse processo acontece por meio de testes moleculares para a detecção de HPV oncogênico pelo exame PCR (Governo ES, 2024).

Tabela 3: estimativa de novos casos e taxa de mortalidade de Câncer de Colo de útero



Fonte: autoria própria, 2024

De acordo com os dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2023, o câncer de colo de útero possui uma estimativa de 260 novos casos por ano, como visto na tabela acima, além disso, a região sudeste possui a maior taxa de mortalidade com uma média de 5,12 óbitos em 100 mil habitantes, sendo a taxa do Brasil de 4,51.

Esse caso agravante chamou atenção dos profissionais do laboratório, e de acordo com a médica patologista do Lacen/ES, Ana Maria Gonçalves Cruz, foi um “start” para os trabalhos para a utilização da nova tecnologia (Governo ES, 2024).

4.3 DIAGNÓSTICO PCR PARA HPV

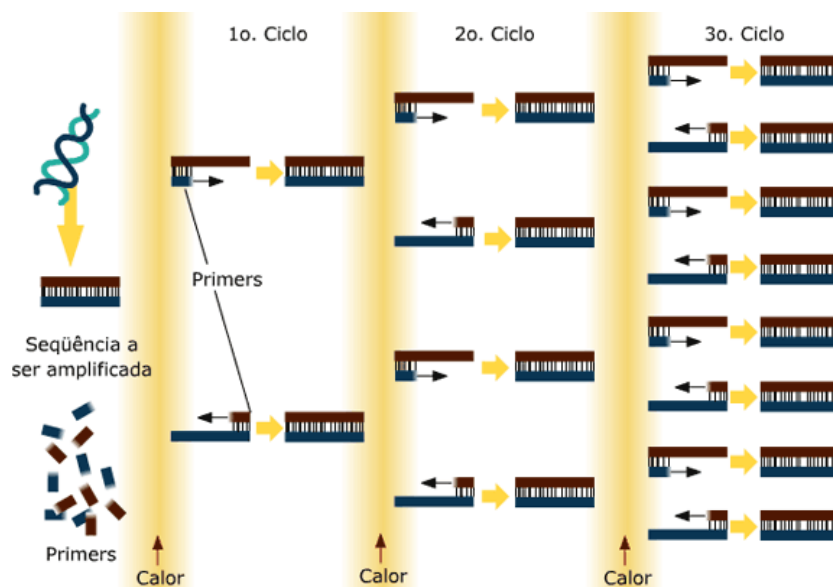
Dentre os tipos de PCR, a técnica conhecida como Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR), que tem como objetivo a conversão da fita simples de mRNA em DNA complementar, sendo utilizada a enzima transcriptase reversa, é muito importante e pode ser utilizada para a detecção do HPV (Assunção; Correia (2014, p. 03 apud Santos, 2016).

No entanto, para a detecção básica do HPV, a PCR convencional é geralmente considerada a melhor opção porque o HPV é um vírus de DNA, já que a utilização dela junto a polimorfismos de comprimentos dos fragmentos de restrição, possibilitam a detecção de cerca dos tipos de HPV além disso, é mais acessível que a RT-PCR, que apesar de ser sensível e mais rápida, e fornecer informações qualitativas e quantitativas, não é tão acessível quanto a cPCR (Mendes, 2019).

A detecção de HPV pelo método PCR, fica dividida em etapas (figura 4):

1. primeiro é feito a coleta da amostra, onde geralmente são colhidas do colo do útero, através de um esfregaço cervical, ou então de outras áreas que também podem estar infectadas, como a pele ou mucosa;
2. Após esse processo, é feito o processo da técnica, onde primeiro as duplas fitas de DNA que estão unidas através de fracas ligações chamadas pontes de hidrogênio, são separadas por um aumento da temperatura;
3. Após isso, os primers se analisam a regiões homólogas do DNA da fita mãe. Se não houver regiões homólogas, eles não se anelizarão e não ocorrerá a formação de uma nova fita. Portanto, não haverá amplificação de DNA, não ocorrendo o aparecimento da banda correspondente em gel de agarose e poliacrilamida ou do sinal gráfico no eletroferograma em sistemas automatizados;
4. E então, uma enzima termoestável chamada Taq DNA Polymerase age fixando os nucleotídeos na fita complementar que vai ser formada a partir da fita molde. Desta maneira, no primeiro ciclo irão se formar quatro fitas a partir das duas primeiras; no segundo ciclo irão se formar oito fitas, e assim por diante;
5. Por fim, ao final de trinta e seis ciclos, teremos uma quantidade de fitas de DNA da ordem de 2 ou 137.438.973.472 de fitas a partir das duas primeiras (citocamp, 2020).

Figura 4: Amplificação do DNA mediante o PCR



Fonte: citocamp, 2020

4.4 DIFERENTES MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O Papanicolau no qual consiste em um exame preventivo mais comum, detecta alterações celulares causadas pelo HPV, tais como lesões pré cancerígenas ou o câncer de colo do útero. No entanto, este teste não identifica a presença do vírus em si, apenas as alterações celulares decorrentes da infecção (INCA, 2014).

No entanto, existem outros métodos utilizados como diagnóstico dessa infecção, como a captura híbrida, e o método PCR, técnica de biologia molecular (Macedo, 2015).

Os testes de Captura híbrida, por sua vez, possuem alta sensibilidade para detectar o DNA do HPV. Essa técnica envolve cinco etapas principais: desnaturação, hibridização, captura dos híbridos, reação com o conjugado, e por fim, a detecção por quimioluminescência. O método de Captura híbrida é eficaz na identificação do vírus por conta de uma leitura enzimática, na qual consiste em uma elevada precisão (Macedo, 2015).

Já o método de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) baseia-se na amplificação específica de segmentos do DNA viral. Onde ele é capaz de identificar até mesmo pequenas quantidades do vírus em células e tecidos, incluindo infecções não produtivas. Embora seja um método mais caro, ele tem a vantagem de diferenciar os diversos tipos de HPV presentes na amostra (Cantarelli *et al.*, 2009).

Tabela 2: Sensibilidade de diagnósticos

CAPTURA HÍBRIDA	SENSIBILIDADE 91,7%
PAPANICOLAU	SENSIBILIDADE 70%
PCR	SENSIBILIDADE 98%

Fonte: Castle, 2002.

O comparativo entre o PCR e o exame de Papanicolau demonstra que, enquanto o Papanicolau identifica células já alteradas, o PCR consegue detectar o HPV em estágio inicial, antecipando o diagnóstico em até dez anos (UNICAMP, 2021). Em uma análise das principais metodologias utilizadas para a detecção do HPV, observa-se que cada uma apresenta níveis diferentes de sensibilidade. A Tabela 2 mostra essa comparação, destacando que a técnica de PCR possui a maior sensibilidade, alcançando 98%, seguida da Captura Híbrida com 91,7%, e, por último, o Papanicolau com 70% (Castle *et al.*, 2002).

Essa diferença na sensibilidade dos testes reforça a importância do uso de métodos mais avançados, como o PCR, principalmente em casos em que a detecção precoce do HPV é crucial para prevenir o desenvolvimento de lesões e cânceres associados ao vírus (UNICAMP, 2021).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados apresentados, este estudo evidenciou a relevância da utilização da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) no diagnóstico precoce do Papilomavírus Humano (HPV). A elevada sensibilidade e especificidade do método PCR foram destacadas como um diferencial em comparação a outros

métodos diagnósticos, como o Papanicolau, permitindo a detecção precisa e antecipada de infecções, inclusive em casos de variantes oncogênicas de alto risco. Através da análise da literatura científica, ficou claro que o uso do PCR contribui significativamente para o tratamento eficaz e para a prevenção de complicações mais graves, como o câncer cervical.

Além disso, este trabalho reforça a importância de estudos contínuos sobre a aplicação de tecnologias moleculares no diagnóstico de doenças infecciosas, incentivando futuras pesquisas que possam aprimorar ainda mais a eficácia dos testes e ampliar o acesso a essas tecnologias. O uso do PCR, apesar de mais oneroso, mostra-se uma ferramenta indispensável no manejo clínico e na redução da incidência de complicações relacionadas ao HPV. Assim, a implementação do PCR em larga escala pode ser uma estratégia eficaz para o controle da infecção pelo HPV e, consequentemente, para a redução da mortalidade associada ao câncer cervical.

Apesar dos resultados favoráveis, este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, a revisão integrativa, embora abrangente, não conseguiu incluir todas as publicações pertinentes sobre o tema devido às limitações de tempo e recursos. Além disso, a diversidade dos contextos clínicos e tecnológicos avaliados nos artigos revisados pode impactar a aplicabilidade prática dos achados em diferentes regiões geográficas e situações econômicas. Por fim, o alto custo associado à implementação de testes de PCR em grande escala continua sendo um desafio para sua adoção generalizada, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados ou no sistema único de saúde, já que a implementação dele no sistema começou neste ano.

Por fim, os achados deste estudo têm implicações práticas significativas no contexto de saúde pública. A adoção do PCR como uma ferramenta padrão para o diagnóstico do HPV pode transformar a maneira como infecções e potenciais casos de câncer cervical são gerenciados, permitindo intervenções precoces e reduzindo a carga sobre os sistemas de saúde. Embora haja desafios na sua implementação em larga escala, como os custos, o impacto na redução de mortalidade e morbidade relacionadas ao HPV justifica os investimentos necessários. Além disso, o estudo demonstra a importância de promover o acesso a tecnologias de diagnóstico de ponta, sobretudo em áreas com alta prevalência de câncer cervical, reforçando a necessidade de políticas públicas que facilitem a implementação dessas técnicas.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASIL. Pesquisa comprova maior eficácia de teste HPV para detecção de câncer, 2021. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-11/pesquisa-comprova-maior-eficacia-de-teste-hpv-para-deteccao-de-cancer>. > Acesso em: 18 abr. 2024.

AMATO, J. HPV: O que é, como prevenir e tratar. 2023. Disponível em: <https://www.amato.com.br/hpv-o-que-e-como-prevenir-e-tratar/> > Acesso em: 20 set. 2024.

CASTLE, Philip; Lorincz, Attila; Mielzynska, Iwona; Scott, David; Glass, Andrew; Sherman, Mark; Schussler, John; Schiffman, Mark. (2002). Results of Human Papillomavirus DNA Testing with the Hybrid Capture 2 Assay Are Reproducible. **Journal of clinical microbiology**. 40. 1088-90. 10.1128/JCM.40.3.1088-1090.2002. > Acesso em: 18 abr. 2024.

Citocamp. Técnica de PCR - **Polymerase Chain Reaction**, 2020. Disponível em: <https://www.citocamp.com.br/hpv/pcr.html>. > Acesso em: 20 mai. 2024.

Entiauspe, Ludmila; Gonçalves, Carla; Sassi, Raúl; Martinez, Ana. Papilomavírus Humano: Uma abordagem atual. Portal de periódicos científicos – FURG, 2006. > Acesso em: 18 abr. 2024.

Ferraro, C; Canedo, N; Oliveira, S; Carvalho, M; Dias, E. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/hzN4FnSQNn58Tmzs5KX3DWs/?format=pdf> > Acesso em: 18 abr. 2024.

INSTITUTO BUTANTAN. **Vacina HPV. A melhor e mais eficaz forma de proteção contra o câncer de colo de útero**, 2020. Disponível em: <https://butantan.gov.br/hpv>. > Acesso em: 20 mai. 2024.

Instituto Nacional de Câncer. Informativo Detecção Precoce, 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/informativo_21.pdf > acesso em: 20 mai. 2024

Instituto Nacional de Câncer. Câncer de Colo Uterino, 2015. Disponível em: [Colo Uterino](#) > Acesso em: 15 out. 2024.

LETO, M; SANTOS, J; *et al.* 2011. INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO: ETIOPATOGENIA, BIOLOGIA MOLECULAR E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200014> > Acesso em: 18 abr. 2024.

Levi AW, Bernstein JI, Hui P, Duch K, Schofield K, Chhieng DC. **A comparison of the roche cobas HPV test with the hybrid capture 2 test for the detection of high-risk human papillomavirus genotypes**. Arch Pathol Lab Med. 2016; 140(2): 153-7. doi: 10.5858/arpa.2015-0027-AO > Acesso em: 10 set. 2024.

LUO, Q; ZENG, X; PAN, L; HUANG, Y; ZHANG, H; HAN, N. Epidemiologic characteristics of high-risk HPV and the correlation between multiple infections and cervical lesions, BMC INFECTIOUS DISEASES, 2023. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08634-w#Tab1> > Acesso em: 10 set. 2024.

MARTINELLO, F; OLIVEIRA, L; MENEZES, M. Diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em

tempo real (RT-PCR). Universidade Federal de Santa Catarina -UFSC, Florianópolis, 2020. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-conteúdo/uploads/2020/10/RBAC - Vol-52-2-2020-Revista-completa-1.pdf> #página=19 > Acesso em: 20 mar. 2024.

McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press; 2015. Advance in Nutrittion. 2016; 7(2);418-419. doi:10.3945/an. 116.012211. > Acesso em: 18 abr. 2024.

Medrado, K; Santos, M; Filho, A. Papilomavírus Humano (HPV): revisão bibliográfica. Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde – citado por 6. > Acesso em: 18 abr. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. HPV. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv>. > Acesso em: 18 abr. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Cartilha para profissionais de saúde: HPV**. Disponível em: http://inca.gov.br/Cartilha_profissionais_de_saude_MS HPV-2.indd. > Acesso em: 25 mai. 2024.

PAIVA, L; LOS, M; OLIVEIRA, V; *et al.* Manual de orientações para o HPV. Disponível em: <https://www.extranet.ceuma.br/ceuma-wordpress/wp-content/uploads/2021/04/Manual-de-HPV.pdf>. > Acesso em: 18 abr. 2024.

Pancera, TR; Santos GHN (2018) Epidemiologia molecular da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) e câncer cervical no Brasil: revisão integrativa. Revista de Patologia do Tocantins,5(2):79-83. Disponível em: Vista do EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E CÂNCER CERVICAL NO BRASIL: REVISÃO INTEGRATIVA (uft.edu.br) > Acesso em: 20 set. 2024.

RECTOR, Annabel & RANST, M. V. (2013). Animal papillomaviruses. Virology, 445(1–2), 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.007> > Acesso em: 29 nov. 2024.

SESA (Secretária de Estado da Saúde do Espírito Santo). Lacen/ES implementa nova tecnologia para prevenção ao câncer do colo de útero no Estado. 2024. Disponível em: [Governo ES - Lacen/ES implementa nova tecnologia para prevenção ao câncer do colo de útero no Estado \(www.es.gov.br\)](http://www.es.gov.br) > Acesso em: 20 out. 2024.

SILVA, E. F. S. et al. Pesquisa qualitativa sobre a atuação de enfermeiros na atenção primária à saúde. Revista Latino-Americana de Enfermagem, [S.I.], v. 28, e3334, 2020. Disponível em: <https://scielo.br/j/rlae/a/YWGKPV6BWYQzmFRrPDRDtQb/?format=pdf&lang=pt>. > Acesso em: 18 abr. 2024.

SILVA, E; MACEDO, F; SOARES, L; ROSAL, V; CARVALHO, N; ROCHA, M (2015). Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em

cadeia da polimerase (Molecular diagnosis of human papillomavirus in hybrid capture and polymerase chain reaction). Disponível em:

<https://docs.bvsalud.org/upload/S/0100-7254/2015/v43n4/a5311.pdf> > Acesso em: 18 abr. 2024.

UNICAMP. Novo teste é mais eficaz no rastreamento do câncer de colo uterino. Portal da Unicamp, 2021. Disponível em:

<https://unicamp.br/unicamp/ju/noticias/2021/11/17/novo-teste-e-mais-eficaz-no-rastreamento-do-cancer-de-colo-uterino>. Acesso em: 18 abr. 2024.

Wottrich, K. D., Assunção, L. M. de, Trindade, N. da S., & Fortes, I. G. (2021). RT-PCR: importância e limitações no diagnóstico da covid-19 / RT-PCR: importance and limitations in the diagnosis of covid-19. Brazilian Journal of Development, 7(8), 85067–85075. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-62>. Acesso em: 20 abr. 2024.