

A importância da relação entre o diagnóstico molecular e o rastreamento da infecção por HPV associado aos métodos convencionais**The importance of the relationship between diagnosis molecular and the tracking of HPV infection associated with conventional methods**

DOI:10.34117/bjdv6n6-391

Recebimento dos originais: 17/05/2020

Aceitação para publicação: 17/06/2020

Amanda Dorneles de Carvalho

Acadêmica do curso de medicina na Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE
Endereço: R. Maringá, 1200 - Vila Nova, Francisco Beltrão - PR, 85605-010
E-mail: amandaddcarvalho@gmail.com

Carla Luize Canalle

Acadêmica do curso de medicina na Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE
Endereço: R. Maringá, 1200 - Vila Nova, Francisco Beltrão - PR, 85605-010
E-mail: carla.canalle@gmail.com

Matheus Ricardo Garbim

Acadêmico do curso de medicina na Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE
Endereço: R. Maringá, 1200 - Vila Nova, Francisco Beltrão - PR, 85605-010
E-mail: matheusgarbim@gmail.com

Léia Carolina Lúcio

Docente do Centro de Ciências da Saúde e do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE
Endereço: R. Maringá, 1200 - Vila Nova, Francisco Beltrão - PR, 85605-010
E-mail: leiacarol@gmail.com

Rosebel Trindade Cunha Prates

Mestre em Modelagem Matemática pela Universidade do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE
Endereço: R. Maringá, 1200 - Vila Nova, Francisco Beltrão - PR, 85605-010
E-mail: rosebel.prates@unioeste.br

RESUMO

O vírus HPV, ao modificar os mecanismos do ciclo celular, induz a proliferação do tecido infectado, podendo, posteriormente desenvolver lesões. Tais alterações podem tanto não ser visíveis quanto não ocorrer, situações observadas na maioria da população. Nesses casos, o diagnóstico de infecção pelo HPV torna-se um desafio, uma vez que os métodos convencionais como o teste Papanicolau apenas identificam lesões visíveis clinicamente, o que impossibilita a identificação de infecções latentes e lesões pré-neoplásicas. Por meio de revisão bibliográfica de artigos e a utilização de dados disponibilizados em plataformas governamentais, analisa-se da utilização do diagnóstico molecular na identificação de infecções pelo HPV frente aos métodos convencionais. Ademais evidencia-se a eficácia das técnicas de biologia molecular na triagem do vírus. A partir disso, o uso e o desenvolvimento das técnicas de diagnóstico molecular são ressaltados, devido à sua importância tanto para a identificação precoce da infecção quanto para a prevenção do desenvolvimento de lesões graves nos tecidos infectados.

Palavras-chave: Diagnóstico molecular, HPV, Neoplasia cervical.

ABSTRACT

The HPV virus, by modifying the mechanisms of the cell cycle, induces the proliferation of infected tissue, and can subsequently develop lesions. Such changes may not be visible or occur, situations observed in the majority of the population. In these cases, the diagnosis of HPV infection becomes a challenge, since conventional methods such as the Pap smear only identify clinically visible lesions, which makes it impossible to identify latent infections and pre-neoplastic lesions. Through a bibliographic review of articles and the use of data made available on government platforms, the use of molecular diagnostics in the identification of HPV infections in relation to conventional methods is analyzed. In addition, it demonstrates the effectiveness of molecular biology techniques in screening for the virus. From this, the use and development of molecular diagnostic techniques are highlighted, due to their importance both for the early identification of the infection and for the prevention of the development of serious lesions in the infected tissues.

Keywords: Molecular diagnosis, HPV, Cervical neoplasia.

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um pequeno vírus icosaédrico, de DNA circular, sem envelope viral, com mais de 200 subtipos reconhecidos atualmente e, possui a capacidade de infectar tecidos epiteliais e mucosos, principalmente nas regiões anogenital e bucofaríngea, ocasionando a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) de maior frequência no mundo. Além disso, são divididos em dois grupos de acordo com o seu potencial oncogênico. Os de alto risco caracterizam-se pela desregulação celular e oncogênese, enquanto os de baixo risco estão associados as verrugas vulgares e genitais (KENNE et al, 2014).

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) geralmente se dá devido ao contato sexual, e tem recebido atenção especial da mídia, por tratar-se de uma doença que se não

diagnosticada a tempo poderá ser oncogênica. O HPV é um agente etiológico causador de doenças dermatológicas e sexualmente transmissíveis comumente encontradas na espécie humana, tendo como porta de entrada as células basais, principalmente do epitélio vaginal. A infecção pelo HPV se inicia através do contato sexual, embora geralmente seja detectada e combatida pelo próprio sistema imunológico. Em todo o mundo, o risco de ser infectado pelo menos uma vez na vida entre homens e mulheres chega a ser média 50% (GRAHAM, 2017).

As variações do HPV provocam diferenças no seu tropismo tecidual, nas associações com diferentes lesões e no seu potencial oncogênico. Atualmente, sabese que cerca de 40 tipos de HPV infectam o trato anogenital, e destes pelo menos 20 estão associados ao câncer de colo do útero, sendo os tipos 16 e 18 mais prevalentes nesse caso, correspondendo a 70% dessas neoplasias (INCA, 2018).

As alterações favorecidas pelo vírus HPV, quando acometem o útero podem ser detectadas a partir do exame preventivo ou Papanicolau, com grande chance de cura se a identificação e o diagnóstico forem precoces (INCA, 2018). No entanto, de acordo com Duarte et al. (2016) o maior desafio da saúde pública, nesse sentido, é rastrear as lesões e realizar o diagnóstico, para que a paciente possa ser tratada da melhor forma possível. Afinal, sabe-se que o diagnóstico precoce de doenças como o câncer oferece possibilidades tanto no aumento das chances de cura quanto na qualidade de vida dos pacientes.

Nesse sentido, o Instituto Nacional do Câncer em 2016, estimou que somente cerca de 5% das pessoas infectadas pelo HPV desenvolverá alguma forma de manifestação. Conseqüentemente, a maior parte das infecções evidenciam-se como lesões microscópicas ou sequer produzem lesões, fase essa conhecida como infecção latente. Por esse motivo, quando a infecção não é visível clinicamente não é possível garantir que o vírus não esteja presente. A partir disso, é notável a necessidade de métodos de diagnóstico e rastreio mais eficientes para a população.

2 MÉTODO

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica baseada em 8 artigos e pesquisas encontrados na base Scientific Electronic Library Online (SciELO), no LILACS, no INCA e no Ministério da Saúde. Para a seleção bibliográfica, utilizaramse os seguintes descritores: HPV, diagnóstico molecular, captura híbrida (CH) e reação em cadeia da

polimerase (PCR) em materiais disponíveis em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2006 e 2019.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diagnóstico das lesões causadas pelo HPV é realizado através de métodos morfológicos que vão desde o exame clínico, citologia oncótica, colposcopia e histopatologia ou biópsia (RAMA et al., 2006). O principal método de rastreio é a citologia oncótica ou teste de Papanicolau que é tido como técnica de triagem que identifica células malignizadas ou em processo de malignização (PRIMO et al., 2006). No entanto, são comprovados os índices de sensibilidade do teste de Papanicolau nos valores entre 50 a 60%, que são considerados valores fora do ideal para que o teste seja usado de forma única e comprobatória no diagnóstico do HPV. Os testes específicos e confirmatórios para o vírus tratam-se de técnicas de biologia molecular que consistem na identificação do ácido desoxirribonucléico (DNA) dos vírus (TÚLIO et al., 2007).

Segundo Silva et al. (2015), a descoberta da associação entre o câncer e o HPV levou a avanços tecnológicos importantes, incluindo o desenvolvimento de testes moleculares. As técnicas de biologia molecular identificam a presença do vírus mesmo em pacientes assintomáticos, podendo separá-los em vírus de alto e baixo risco. De acordo com Kenne et al. (2014), os métodos moleculares servem para auxiliar o método do Papanicolau, identificar lesões pré-neoplásicas, infecções latentes ou subclínicas e relacionar o tipo viral envolvido na infecção.

O diagnóstico molecular da infecção pelo HPV é importante para a triagem do vírus e baseia-se, principalmente, em métodos como: captura híbrida (CH), southern blot, hibridização *in situ*, hibridização em fase sólida (microarrays) e reação em cadeia da polimerase (PCR). Entre eles, a captura híbrida 2 (CH2) é o método molecular mais utilizado em nosso meio para a detecção de HPV (RODRIGUES et al., 2009).

Bringhenti et al. (2010), explica que a captura híbrida consiste em um método de amplificação de sinal que usa sondas de RNA marcadas para hibridização ao DNA alvo do HPV. A segunda geração desta técnica, a versão captura híbrida II, está sendo utilizada nos laboratórios de diagnóstico, em complemento à citologia. Este método detecta o DNA viral em materiais cérvico-vaginais, por meio de sondas de RNA capazes de reconhecer sequências de HPV de baixo e de alto risco, sendo útil para determinar a carga viral.

Ainda segundo esses autores, a PCR (reação em cadeia da polimerase) é um teste de alta sensibilidade, utilizado, principalmente, em pesquisas para comprovar a existência ou não do DNA do HPV. A reação de PCR consiste na amplificação do DNA viral (HPV) utilizando-se, como iniciadores (primers), sequências conservadas da região L do HPV. E, nas amostras com DNA detectado, possibilita a identificação do genótipo do HPV por meio da amplificação de regiões específicas para cada um dos vírus de alto ou baixo grau, geralmente sequências dos genes E6 e E7 dos subtipos de HPV. A pesquisa do DNA do HPV, utilizada em associação à citologia, é considerada muito eficaz, principalmente para o diagnóstico precoce, uma vez que é possível fazer acompanhamento clínico e/ou terapêutico para o seguimento das pacientes que apresentam DNA de HPV de alto grau, e evitar a evolução para o câncer.

Dessa forma, como concluído por Rodrigues et al. (2009), todas as técnicas abordadas são importantes e adequadas para o diagnóstico do HPV e para o acompanhamento do impacto das vacinas contra HPV em ensaios clínicos. Também são necessários mais estudos comparativos para definir os custos de cada técnica na prática clínica, pois a CH acaba sendo mais barata que as técnicas de PCR e pode ser utilizada com mais frequência em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Enfim, é necessário que cada vez se tenha um cuidado maior na triagem do HPV, visto que a infecção por este vírus é bastante frequente na população e, se não prevenida ou tratada, podem progredir para o câncer e culminar em óbito.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma vez que a infecção pelo HPV é a IST de maior frequência no mundo e pode desenvolver lesões como o câncer e até mesmo levar à morte, é de grande importância que a triagem do vírus receba a atenção adequada. Visto que a maioria das infecções pelo HPV são assintomáticas ou inaparentes. Logo, um dos grandes desafios da saúde pública é a realização do diagnóstico das infecções. Nesse aspecto, observa-se a maior eficácia de técnicas de diagnóstico molecular, por detectarem a presença do DNA viral mesmo em casos assintomáticos, não dependendo da observação de células malignizadas como no teste de Papanicolau.

Sendo assim, é evidente a importância dos testes moleculares para a realização do diagnóstico precoce de infecções pelo HPV, para o início do acompanhamento clínico e para evitar a evolução da infecção para o câncer.

REFERÊNCIAS

BRINGHENTI, Márcia Elena Z, et al. Prevenção do câncer cervical: associação da citologia oncológica a novas técnicas de biologia molecular na detecção do papilomavírus humano (HPV). 2010.

Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=573325&indexSearch=ID/>>. Acesso em: 22 Jun.2019.

DUARTE, B. F, et al. Diagnóstico do câncer anal na coinfeção pelo papiloma vírus humano (HPV) e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). 2016. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/rial/10/rial75_completa/artigos-separados/1710.pdf/> Acesso em: 28 Jun.2019.

DUARTE, Suzane Meriely da Silva, et al. Métodos diagnósticos para a caracterização de candidíase e papilomavírus humano. 2019.

Disponível em: <<http://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/3647>> Acesso em: 03 Jun. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Câncer de Colo de útero, 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/>> Acesso em: 01 jul.2019.

KENNE, Edilaine Leimann et al. Diagnóstico molecular de HPV em amostras cérvicovaginais de mulheres que realizam o papanicolaou. Cinergis, Santa Cruz do Sul, v. 15, n. 4, dez. 2014. ISSN21774005. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/cinergis/article/view/5517/>>. Acesso em: 02 jul. 2019.

NONNENMACHER, Bernadete et al . Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. Rev. Saúde Pública, São Paulo , v. 36, n. 1, p. 95-100, Feb.2002 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000100015&lng=en&nrm=iso/>. Acesso em: 01 Jul.2019.

RODRIGUES, Adriana Dalpicolli et al. Comparação das técnicas de captura de híbridos e PCR para a detecção de HPV em amostras clínicas. J. Bras. Patol. Med. Lab., Rio de Janeiro , v.45, n.6, p.457462, Dec.2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000600004&lng=en&nrm=iso/>. Acesso em: 02 Jul.2019.

SÁ, Rayanne Oliveira, et al. Diagnóstico molecular do papiloma vírus humano (hpv): uma prospecção tecnológica. 2016. Disponível em: <<http://www.revistageintec.net/index.php/revista/article/view/543/>>. Acesso em: 01 Jul.2019.

SILVA, E. R.; MACÊDO F. L. S, et al. Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase. 2015. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n4/a5311.pdf/>>. Acesso em: 29 Jun.2019.