

ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E AVANÇOS TECNOLÓGICOS NA DETECÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS (HPV)

Diagnostic approaches and technological advances in HPV (human papillomavirus) detection

Jéssyka Hévellyn Sobral Lima¹

Ana Carolina Simari Mafra²

Daniella da Silva Porto Cavalcanti³

Ana Claudia Alves Oliveira Santos⁴

Yara Bandeira Azevedo de Alencar⁵

RESUMO: O papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA circular, não envelopado e de fita dupla, responsável por causar múltiplas lesões epiteliais e cânceres. É considerada a infecção viral sexualmente transmissível mais comum em todo o mundo. Pode manifestar-se como verrugas cutâneas e anogenitais, que dependendo do subtipo, podem evoluir para carcinoma. O objetivo deste trabalho foi conhecer as características do HPV conceituando-o e descrevendo os métodos laboratoriais mais comuns utilizados para a detecção. Além de destacar os principais sinais e sintomas clínicos associados ao HPV, bem como os tratamentos disponíveis. O estudo foi feito através de pesquisa bibliográfica, com levantamentos de dados através de livros, artigos, publicações em revistas científicas e dissertações. A pesquisa bibliográfica teve uma abordagem por meio do método exploratório através de busca em bases de dados virtuais em saúde, como SCIELO e LILACS. Conclui-se que os avanços tecnológicos na detecção do HPV têm transformado a prática clínica, permitindo a identificação mais precisa e rápida da infecção. Métodos como biologia molecular, citologia e colposcopia desempenham papéis fundamentais, possibilitando uma abordagem terapêutica direcionada e a prevenção de complicações, exigindo atualização dos profissionais de saúde.

¹ Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Alfredo Nasser

² Professora orientadora Graduada em Biomedicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, possui especialização em Docência Universitária pela UniAraguaia (2020);

³ Professora orientadora da Faculdade Alfredo Nasser. Mestre em Ecologia e Produção Sustentável; Especialista em Ciências Naturais e Docência Universitária; Bacharel e licenciada em Biologia;

⁴ Professora e orientadora no Centro Universitário Alfredo Nasser. Mestre em Microbiologia; Especialista em Capelania e Bacharel em Biomedicina.

⁵ Professora Faculdade Inpós. Mestre em Medicina Tropical. Especialista em Ozonioterapia e Bacharel em Farmácia Bioquímica

Palavras-chave: Diagnóstico. Infecção por HPV. Papanicolau. Biópsia. Técnicas Moleculares.

ABSTRACT: Human papillomavirus (HPV) is a circular, non-enveloped, double-stranded DNA virus responsible for causing multiple epithelial lesions and cancers. It is considered the most common sexually transmitted viral infection worldwide. It can manifest as cutaneous and anogenital warts, which depending on the subtype, can progress to carcinoma. The aim of this work was to understand the characteristics of HPV, conceptualizing it and describing the most common laboratory methods used for detection. In addition to highlighting the main clinical signs and symptoms associated with HPV, as well as available treatments. The study was conducted through bibliographic research, with data collection from books, articles, publications in scientific journals, and dissertations. Bibliographic research was approached through an exploratory method by searching virtual health databases such as SCIELO and LILACS. It is concluded that technological advances in HPV detection have transformed clinical practice, allowing for more precise and rapid identification of infection. Methods such as molecular biology, cytology, and colposcopy play fundamental roles, enabling a targeted therapeutic approach and the prevention of complications, requiring healthcare professionals' updating.

Keywords: Diagnosis. HPV Infection. Pap Smear. Biopsy. Molecular Techniques.

1. INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus de DNA de cadeia dupla, não encapsulado, que pertence à família *Papillomaviridae*. Este vírus tem a capacidade de infectar o epitélio escamoso induzindo a formação de diversas lesões nas regiões cutâneas e mucosas, especialmente na região anogenital. Até o momento, foram identificados mais de 200 tipos de HPV, dos quais aproximadamente 40 têm maior propensão a causar danos no trato anogenital (Carvalho *et al.*,2020).

As lesões causadas pelo HPV se manifestam sob a forma de verrugas comuns, bem como verrugas genitais ou condilomas, frequentemente referidas como "crista de galo". O

diagnóstico clínico pode ser obtido através da detecção de lesões únicas ou múltiplas, que podem apresentar características granulares e verrugosas. O HPV geralmente é assintomático, mas, quando há sintomas, estes podem incluir prurido, hiperemia variável e descamação local (Ross *et al.*, 2021; Romão *et al.*, 2022).

A triagem citológica é um método eficaz para a detecção precoce do câncer cervical, mas estudos indicam que os testes de detecção de HPV de alto risco têm maior sensibilidade em comparação com a citologia. Enquanto a colpocitologia apresenta uma sensibilidade de aproximadamente 73% na detecção de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau ou carcinomas, o método de captura híbrida com DNA de HPV de alto risco demonstra uma sensibilidade de cerca de 96% para lesões intraepiteliais de alto grau (CIN2) e 95,3% para lesões de alto grau (CIN3) (Adormo *et al.*, 2020).

Em relação ao tratamento, a prioridade é melhorar a condição clínica dos pacientes e prevenir novas transmissões do vírus. Posteriormente, procede-se à remoção das lesões, levando em consideração sua extensão, localização e quantidade. A remoção pode ser realizada através do uso de ácido tricloroacético, cauterização ou laser diretamente nas verrugas. É importante destacar que o tratamento do HPV, conforme descrito por diferentes autores, visa à cura clínica, uma vez que não há uma erradicação definitiva do vírus, e a recidiva pode depender do sistema imunológico de cada indivíduo portador (Galvão & Silva, 2022; Ross *et al.*, 2021).

Um dos fatores que contribuem para a baixa adesão ao exame de prevenção, como o Papanicolau, é a situação socioeconômica das mulheres, que afeta sua capacidade de realizar o exame. O grupo com maior evasão é composto por mulheres jovens, de baixa renda, com baixa escolaridade e condição familiar desfavorável. São várias as dificuldades enfrentadas por essas mulheres, incluindo o acesso limitado aos serviços de saúde, tanto em áreas urbanas quanto rurais, a sobrecarga de responsabilidades femininas entre o trabalho formal e as tarefas domésticas, bem como a dificuldade em encontrar alguém para cuidar dos filhos durante o período do exame. Além disso, a falta de educação, fatores culturais, sociais e religiosos também desempenham um papel significativo nesse cenário (Laurent; Luckett; Feldman, 2018).

Segundo a literatura, é de extrema importância conhecer e aprofundar os estudos sobre o HPV, no cenário de saúde pública, pois houve um aumento da incidência entre adolescentes,

além da necessidade de prevenção e diagnóstico precoce, e disponibilidade de recursos e pelas implicações sociais e individuais (Carvalho *et al.*, 2020).

Este artigo tem como objetivo principal conhecer as características do Papilomavírus Humano (HPV) conceituando-o e descrevendo os métodos laboratoriais mais comuns utilizados para a detecção. Além de destacar os principais sinais e sintomas clínicos associados ao HPV, bem como os tratamentos disponíveis.

2. METODOLOGIA

Desenvolveu-se uma revisão integrativa de literatura do tipo exploratória que consiste em leitura, análise e interpretação de artigos e teses. Para a coleta dos dados foram analisados trabalhos e artigos na mesma linha de pesquisa, que descrevem sobre o diagnóstico do HPV.

A pesquisa foi feita a partir de artigos selecionados em língua portuguesa e inglesa, nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) contendo as palavras-chave: Diagnóstico do HPV, tecnologias no diagnóstico, prevenção do papilomavírus humano. Foram pesquisados 46 artigos e periódicos publicados entre os anos de 2017 a 2024, e 34 foram selecionados, deste 18 continham informações gerais sobre o HPV ou maneiras de transmissão desse vírus, e 16 se tratavam sobre HPV e seu diagnóstico.

Foram incluídos na revisão, artigos de revisão bibliográfica ou pesquisa em campo, ou outros trabalhos publicados ou de dissertação que estão relacionados com o tema abordagens diagnósticas e avanços tecnológicos na detecção do HPV. Foram descartados 14 artigos repetidos nas bases de dados, artigos de opinião, editoriais ou artigos que não abordaram de forma direta o tema desta revisão.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

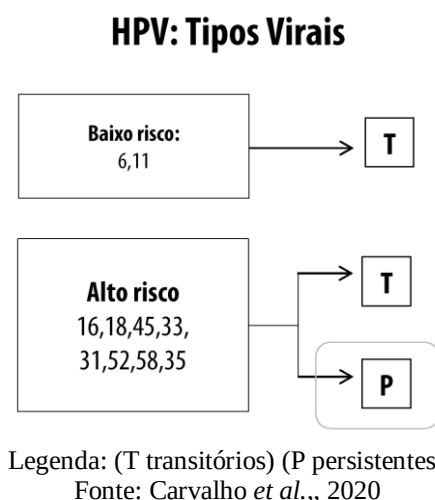
3.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

O HPV consiste em um grupo de vírus de DNA icosaédricos pequenos, desprovidos de envelope, com um diâmetro de aproximadamente 52-55 nm. Esses vírus são caracterizados

por uma única molécula de DNA de fita dupla, composta por cerca de 8.000 pares de bases, ligada a histonas celulares e encapsulada por um capsídeo protéico composto por 72 capsômeros pentaméricos (Romão *et al.*, 2022).

Os diferentes tipos de HPV que afetam a área anogenital podem ser categorizados como de baixo risco ou alto risco para câncer. Os tipos de baixo risco, tais como 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81, são comumente presentes em lesões benignas e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau. Por contraste, os tipos de alto risco, como 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82, estão frequentemente relacionados a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e cânceres (Figura 1). É importante ressaltar que cerca de 85% das lesões de baixo grau contêm HPVs considerados de alto risco (Carvalho *et al.*, 2020).

Figura 1: Classificação dos tipos virais de HPV de baixo e alto risco.



Uma infecção pelo HPV frequentemente resulta no desenvolvimento de verrugas em partes do corpo. Em homens, é mais comum encontrar verrugas na glândula (cabeça do pênis) e na região anal, enquanto em mulheres, as verrugas podem surgir na vagina, vulva, região anal e colo do útero. Além disso, lesões provocadas pelo HPV também podem se manifestar na boca e na garganta (Carvalho *et al.*, 2020).

A manifestação da infecção pelo HPV passa por diferentes estágios, e é possível que os sinais sejam manifestos tardiamente. Após o contágio, o vírus pode causar lesões clínicas conhecidas como verrugas, as quais se desenvolvem nas regiões genital, oral e na garganta.

Nos casos de lesões de colo de útero o perigo reside no fato de que, se essas lesões não forem identificadas e tratadas, há um risco substancial de progressão para o câncer de colo do útero, pênis e garganta (Meneses; Toralles; Mendes, 2019).

À medida que a doença evolui, os sinais tendem a se intensificar. Portanto, é absolutamente essencial que qualquer pessoa que observe os primeiros sinais da infecção pelo HPV procure assistência médica o mais rapidamente possível. A detecção precoce e o tratamento adequado não apenas controlam, mas também reduzem significativamente o risco de complicações graves, incluindo o desenvolvimento de câncer. A conscientização, a prevenção e a detecção precoce são, portanto, fundamentais no combate ao HPV, garantindo uma melhor qualidade de vida (Laurent; Luckett; Feldman, 2018).

3.2 DIAGNÓSTICO DO HPV

O diagnóstico preciso da infecção por HPV é essencial para um tratamento eficaz e para prevenir complicações, como o câncer cervical. Diferentemente de outros vírus, o HPV não pode ser facilmente detectado por métodos tradicionais, como microscopia eletrônica ou cultura celular. Portanto, os profissionais de saúde dependem de técnicas avançadas para identificar e avaliar lesões relacionadas ao HPV (Meneses; Toralles; Mendes, 2019).

É de fundamental relevância o diagnóstico clínico pois é determinado pela presença de lesões únicas ou múltiplas, com características granulares e verrucosas. Em sua maioria, a condição é assintomática, mas quando sintomática, pode manifestar prurido, hiperemia variável e descamação local. O exame de Papanicolau é empregado para detectar as alterações celulares decorrentes dessa condição no colo do útero, sendo fundamental como parte do protocolo de rastreamento para o câncer cervical (Abreu *et al*, 2018).

Para mulheres com verrugas anogenitais, é recomendado um exame ginecológico completo, incluindo triagem para câncer cervical, e, se houver alterações citológicas, considerar colposcopia com ou sem biópsia. Para pacientes com lesões anais, é preferível um exame proctológico que inclua anuscopia e toque retal. Embora o uso da citologia anal seja controverso, pode ser relevante em grupos de alto risco, como homens que fazem sexo com homens e indivíduos envolvidos em práticas sexuais anais receptivas, devido ao aumento da incidência de câncer anorretal (Brasil, 2022).

É importante notar que os métodos de diagnóstico são essenciais para o acompanhamento adequado das mulheres, especialmente aquelas com fatores de risco adicionais, como receptoras de transplante ou mulheres positivas para o HIV. A detecção precoce e precisa do HPV por meio desses métodos é fundamental para um tratamento eficaz, proporcionando às mulheres a melhor chance de uma vida saudável e livre de complicações relacionadas ao HPV (Newton *et al.*, 2021).

3.2.1 PAPANICOLAU

O teste de Papanicolau, também conhecido como Pap, é uma ferramenta de triagem crucial que detecta não apenas alterações malignas, mas também infecções virais, incluindo o HPV. Um resultado positivo no teste de Pap requer testes adicionais, como colposcopia, biópsia cervical e testes de DNA, como a PCR, para confirmação (Santana; Bastos, 2021).

Um exame de Papanicolau pode ser incorporado ao protocolo de avaliação de saúde habitual, à avaliação pélvica ou à consulta ginecológica de um indivíduo. Durante a realização do exame de Papanicolau, um profissional de saúde insere um espéculo de metal ou plástico na vagina da paciente, procedendo posteriormente à abertura do espéculo a fim de separar as paredes vaginais e viabilizar a inspeção do colo do útero. Em sequência, utiliza-se um instrumento de coleta espátula de Ayre para delicadamente extrair células do colo do útero ectocervicais realizando movimento de 360° e com a escova girando 360° para colher amostra endocervical. Posteriormente é realizado o esfregaço de maneira a distribuir uniformemente o material em camada fina na lâmina e é feita a fixação. Subsequentemente, as células são encaminhadas a um laboratório para análise (Silva; Siebert, 2021).

O exame de Papanicolau é de curta duração, não sendo geralmente doloroso, embora a paciente possa experimentar algum desconforto ou pressão quando o profissional de saúde procede à abertura do espéculo uma vez inserido na vagina. Adicionalmente, é possível que a paciente sinta uma leve sensação de prurido no momento da coleta das células do colo do útero. Os resultados do teste de Papanicolau proporcionam uma avaliação da normalidade ou anormalidade das células presentes no colo do útero. Em algumas instâncias, o resultado pode ser considerado insatisfatório (Kang *et al.*, 2020).

Resultados normais do teste de Papanicolau, indicam a ausência de anormalidades nas células cervicais. Esta constatação é igualmente referida como resultado negativo do teste,

negativo para lesão intraepitelial (ou seja, a presença de células anormais) negativo para malignidade. Resultados anormais do teste de Papanicolau, o que significa que um resultado anormal, frequentemente denominado resultado positivo, sugere a presença de células cervicais que se distinguem das células normais. Contudo, é importante ressaltar que um resultado anormal não implica necessariamente a presença de câncer. A equipe de saúde encarregada da paciente pode recomendar exames complementares ou intervenções terapêuticas (Watson *et al.*, 2017).

Os resultados anormais do teste de Papanicolau abarcam as seguintes categorias: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US), Células Glandulares Atípicas (AGC), Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL), Células Escamosas Atípicas e Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (ASC-H), Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL), Adenocarcinoma *In Situ* (AIS) e Células Cancerosas do Colo do Útero (Carcinoma de Células Escamosas ou Adenocarcinoma) (Watson *et al.*, 2017).

As Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US), que constitui o achado anormal mais comum em testes de Papanicolau, sugere a presença de células que não apresentam características normais, cuja origem, no entanto, não pode ser definitivamente atribuída à infecção por HPV. Outras causas possíveis para a anormalidade celular incluem irritação, infecções (como infecções fúngicas), massas (como pólipos uterinos) ou modificações hormonais decorrentes da gravidez ou menopausa. Importante observar que nenhuma dessas causas se relaciona diretamente ao câncer, sendo comum a recomendação de um teste de HPV para esclarecer a origem da anormalidade. Em caso de resultado negativo no teste de HPV, a prescrição de creme de estrogênio pode ser considerada para investigar se as alterações celulares decorrem de baixos níveis hormonais. Resultados positivos requerem exames de acompanhamento e procedimentos adicionais (Sachan *et al.*, 2018).

Nas Células Glandulares Atípicas (AGC), este achado, também referido como atipia de células glandulares, GCA ou CGA, sugere a identificação de células glandulares que não exibem características normais, o que pode indicar a presença de uma condição mais grave no interior do útero. A equipe de saúde recomenda procedimentos de acompanhamento, incluindo a colposcopia (Pankaj *et al.*, 2018).

Na Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL), aponta para a presença de alterações leves, frequentemente associadas a infecção por HPV. Sugere-se a realização de

exames de acompanhamento e procedimentos adicionais para avaliar possíveis alterações de alto grau (Watson *et al.*, 2017).

Quando são encontradas Células Escamosas Atípicas e Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (ASC-H) não podem ser excluídas; esta constatação indica a presença de células escamosas anormais que poderiam representar uma lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), embora a certeza a respeito seja limitada. Nesses casos, é indicado a realização de exames de acompanhamento, incluindo a colposcopia (Kang *et al.*, 2020).

Na Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL) indica a detecção de células cervicais com anormalidades moderadas a graves, que têm o potencial de evoluir para câncer no futuro caso não sejam tratadas. A equipe de saúde orientará a realização de exames de acompanhamento e procedimentos adicionais, incluindo a colposcopia (Sachan *et al.*, 2018).

No achado *Adenocarcinoma In Situ* (AIS), a constatação revela a identificação de uma lesão avançada no tecido glandular do colo do útero, frequentemente referida como alteração pré-cancerosa ou ACIS. A presença de AIS pode evoluir para câncer cervical (adenocarcinoma cervical) se não for tratada. E recomenda-se a realização de exames de acompanhamento, incluindo a colposcopia (Pankaj *et al.*, 2018).

Contudo, o achado Células Cancerosas do Colo do Útero (Carcinoma de Células Escamosas ou Adenocarcinoma) é um resultado extremamente raro em indivíduos que realizam exames de forma regular e indica a presença de células cancerosas no colo do útero. Se uma biópsia confirmar a presença de câncer cervical, a equipe médica conduzirá uma série de exames para determinar a extensão das células cancerosas no colo do útero e em outras partes do corpo. (Silva; Siebert, 2021).

Por fim, já nos resultados insatisfatórios do Exame de Papanicolau, a amostra encaminhada ao laboratório não contém células em quantidade suficiente, apresenta aglomeração celular ou exibe aspecto inadequado devido à presença de sangue ou muco. Em tais circunstâncias, a equipe de profissionais de saúde irá sugerir a realização de um novo exame de Papanicolau a ser realizado em um intervalo de 2 a 4 meses (Kang *et al.*, 2020).

3.2.2 COLPOSCOPIA

A colposcopia é uma técnica na qual médicos examinam o colo do útero, vagina e, em alguns casos, a vulva, após a aplicação de ácido acético. Esse procedimento ajuda a identificar

lesões suspeitas que possam indicar neoplasia. O ácido acético, ao ser aplicado em áreas suspeitas, revela lesões que podem ser difíceis de avaliar visualmente. Além disso, a colposcopia permite a realização de biópsias direcionadas a áreas anormais. A análise dessas amostras é crucial, pois a gravidade das anormalidades determinará o tratamento adequado. Se a biópsia mostrar pré-câncer ou câncer, o tratamento é altamente recomendado (Laurent; Luckett; Feldman, 2018).

O teste de Schiller (figura 2) desempenha um papel crucial na detecção precoce de alterações no epitélio escamoso cervico-vaginal. Sua finalidade principal é demarcar áreas que apresentam um teor mais elevado de glicogênio, conferindo-lhes uma coloração marrom-escuro distintiva. Essa coloração diferenciada é fundamental para identificar áreas suspeitas de transformação neoplásica, uma vez que regiões com baixa concentração de glicogênio adquirem uma tonalidade amarelada, caracterizando um teste de Schiller positivo (Feitosa *et al.*, 2020).

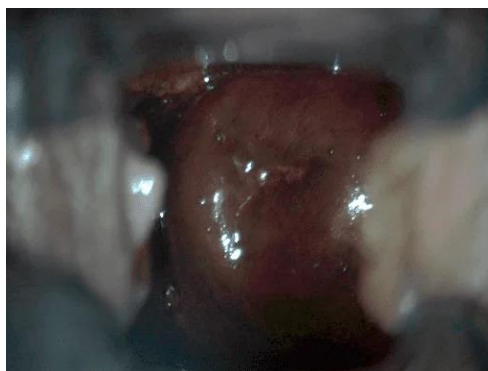
O procedimento do teste de Schiller, muitas vezes realizado simultaneamente à coleta de amostras para o exame de colposcopia, é relativamente simples. Utilizando uma haste revestida de algodão embebida em iodo ou ácido acético, a solução é delicadamente espalhada sobre o colo uterino. Essa aplicação proporciona uma coloração específica que permite uma avaliação visual direta das condições do epitélio cervical, contribuindo para uma detecção precoce e eficaz de possíveis lesões precursoras de câncer (Feitosa *et al.*, 2020).

Figura 2: Colo de útero saudável, antes da aplicação do lugol.



Fonte: Menezes, 2022

Figura 3: Teste de Schiller Negativo: Colo de útero normal, corado completamente pelo lugol



Fonte: Menezes, 2022

Um teste de Schiller com resultado positivo (figura 5) revela áreas no colo uterino que não absorvem o iodo, o que sugere a possível existência de uma condição patológica (Menezes, 2022).

Figura 4: Colo de útero apresentando uma NIC (Neoplasia Intraepitelial Cervical)



Fonte: Menezes, 2022

Figura 5: Teste de Schiller POSITIVO, mostrando área doente e não corada pelo lugol



Fonte: Menezes, 2022

3.2.3 BIÓPSIA

A prática das biópsias desempenha um papel essencial na abordagem diagnóstica do HPV e suas repercussões no colo do útero. É imperativo ressaltar que tanto o exame de Papanicolau quanto o teste de HPV constituem procedimentos de rastreamento, não conferindo, isoladamente, um diagnóstico definitivo de câncer cervical. Em cenários de resultados anômalos em qualquer destes testes, a necessidade de procedimentos diagnósticos adicionais se impõe com o intuito de determinar a presença de câncer ou pré-câncer. Entre os métodos subsequentes de diagnóstico, destacam-se a colposcopia, a curetagem endocervical e a biópsia em cone (Stoler *et al.*, 2018).

A biópsia voltada ao diagnóstico do HPV envolve a coleta de amostras de tecido do colo uterino e pode ser conduzida de três maneiras distintas: Biópsia Colposcópica, Curetagem Endocervical, e Biópsia em Cone (Stoler *et al.*, 2018).

Na Biópsia Colposcópica, o colo do útero é minuciosamente inspecionado através do emprego de um colposcópio. A identificação de áreas anômalas resulta na subsequente remoção de uma pequena porção dessas áreas por meio de uma pinça de biópsia (Adormo *et al.*, 2020).

Já na Biópsia através de Curetagem Endocervical, é realizado colposcopia onde são retirados pequenos fragmentos do canal endocervical através de curetagem do canal com cureta de NOVAK, sob visão colposcópica. Embora não revele áreas anormais ou zona de transformação (região de elevado risco para infecção por HPV e pré-câncer). Não é visível sob o colposcópio, faz-se necessária a utilização de um procedimento alternativo para a avaliação dessa região e a detecção de anormalidades. Nesse contexto, a curetagem endocervical implica na raspagem da endocérvice por meio da introdução de um instrumento estreito (cureta ou escova) no canal endocervical, a parte mais próxima do útero em relação ao colo do útero. O material coletado é submetido a análise laboratorial (Cochicho *et al.*, 2017).

Na Biópsia em Cone é conhecido como conização, esta abordagem cirúrgica engloba a excisão de um fragmento de tecido com configuração cônica do colo do útero. O tecido removido compreende a zona de transformação, local onde cânceres e pré-cânceres apresentam maior predisposição ao desenvolvimento. A biópsia em cone não se limita à mera finalidade diagnóstica, uma vez que pode igualmente servir como modalidade terapêutica, particularmente em estágios iniciais de pré-cânceres e tumores malignos (Adorno *et al.*, 2020).

Dois procedimentos comuns de biópsia em cone incluem: Procedimento de Excisão Eletrocirúrgica em Alça (LEEP ou LLETZ) e Biópsia em Cone com Bisturi Frio. No LEEP ou LLETZ, o tecido é removido por meio de um fio em forma de alça, eletricamente aquecido, que funciona como um pequeno bisturi. A anestesia local é frequentemente administrada, podendo ser realizada no ambiente ambulatorial. Já na Biópsia em Cone com Bisturi Frio, utiliza um bisturi cirúrgico ou laser em substituição ao fio aquecido para a remoção do tecido. A paciente é submetida a anestesia (geral, raquianestesia ou peridural) durante a cirurgia, a qual é realizada em ambiente hospitalar (Huang *et al.*, 2020).

Embora a realização de biópsias em cone não comprometa a capacidade reprodutiva da maioria das mulheres, é relevante salientar que a extirpação de uma quantidade substancial de tecido pode aumentar o risco de parto prematuro. Entre as potenciais complicações associadas a essas biópsias incluem-se hemorragia, infecção e estreitamento do colo do útero (Cochicho *et al.*, 2017).

3.2.4 TÉCNICAS MOLECULARES

As lesões suspeitas identificadas durante o exame são submetidas à biópsia, e as amostras coletadas são subsequentemente encaminhadas para análise histológica, que avalia a presença de tumores, bem como para testes de biologia molecular ou detecção do DNA do HPV com o objetivo de confirmar a sua presença. No contexto de exames de rotina, três métodos são frequentemente empregados para a detecção do DNA do HPV: a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), a Captura Híbrida 2 (hc2) e a Hibridização *in situ* (Romão *et al.*, 2022).

A detecção do DNA do HPV por meio da técnica de PCR é um avanço notável na medicina diagnóstica. Esta abordagem representa um dos métodos mais sensíveis e disponíveis atualmente para identificar a presença do DNA viral, tornando-se uma ferramenta valiosa, especialmente em pesquisas e no contexto clínico (Gama *et al.*, 2021).

A base da técnica PCR reside na habilidade de amplificar, em grande escala, sequências específicas do DNA viral presentes em quantidades ínfimas. Isso é possível através do uso de enzimas que promovem a replicação do material genético viral, permitindo a obtenção de uma quantidade amplificada do DNA do HPV (Tao *et al.*, 2017). Tal amplificação é realizada em múltiplos ciclos, levando a um aumento exponencial da

concentração do DNA viral. Essa capacidade de amplificação torna o PCR extremamente sensível na detecção do DNA do HPV, mesmo quando as quantidades iniciais do material genético são muito pequenas (Menêses; Toralles; Mendes, 2019).

No entanto, a extrema sensibilidade do PCR também apresenta desafios. A possibilidade de detectar quantidades mínimas de DNA do HPV pode levar a um aumento na ocorrência de resultados falso-positivos. Isso ocorre devido à sensibilidade da técnica, que pode detectar traços de DNA do HPV que não sejam clinicamente relevantes. Além disso, a alta sensibilidade do PCR pode também resultar em reações cruzadas, em que o teste pode detectar sequências de DNA que se assemelham ao DNA do HPV, mas não são necessariamente do vírus (Nadal *et al.*, 2020).

Para auxiliar nessa detecção do HPV, a técnica de Captura Híbrida 2 (CH2) desempenha um papel significativo, especialmente quando utilizada em conjunto com a citologia, tornando-se um instrumento valioso na avaliação clínica e diagnóstico precoce de infecções por HPV (Shamsipur *et al.*, 2017).

A CH2 se baseia na técnica de hibridização do DNA viral, empregando sondas altamente específicas projetadas para identificar exclusivamente os tipos de HPV de alto risco. No entanto, é importante observar que essa abordagem não distingue o tipo específico de vírus e não é capaz de detectar todos os tipos de HPV de alto risco. A técnica busca a presença de material genético viral nas amostras, sem especificar qual variante do HPV está presente. Portanto, é um método de rastreamento de infecção por HPV de alto risco em geral, em vez de uma diferenciação precisa entre os diferentes tipos do vírus (Hachim; Ali; Al-malkey, 2020).

Uma característica relevante do teste digene HC2 HPV DNA, que utiliza a tecnologia Hybrid Capture® 2 (HC2), é a sua capacidade de amplificação de sinal por quimioluminescência de microplacas. Esse método possibilita a detecção qualitativa de 18 tipos de ácido desoxirribonucleico (ADN) do HPV, englobando tanto os tipos de alto quanto de baixo risco, nas amostras clínicas. Isso torna a HC2 uma ferramenta eficaz para a identificação de múltiplos tipos de HPV em uma única análise, o que é crucial na avaliação do risco de desenvolvimento de lesões cervicais e câncer cervical (He *et al.*, 2020).

No entanto, é importante ressaltar que a sensibilidade do ensaio da HC2 pode não ser suficiente para detectar o vírus nos estágios iniciais da infecção. Nesse sentido, a combinação

dessa técnica com outros métodos diagnósticos, como a citologia, pode ser recomendada para aumentar a eficácia do rastreamento do HPV (Réus *et al.*, 2017).

A técnica de Hibridização *In Situ* (HIS) na detecção do HPV desempenha um papel significativo, permitindo a identificação de sequências específicas de DNA ou RNA do vírus em amostras clínicas, por meio da utilização de sondas marcadas radioativa ou quimicamente (Araújo *et al.*, 2019).

A HIS é uma técnica que possibilita a visualização direta do DNA ou RNA do vírus nas células, o que a torna uma ferramenta valiosa para a análise de amostras provenientes de exames citológicos ou histológicos. Ela oferece a vantagem de permitir a avaliação concomitante das alterações celulares e da presença do vírus, empregando sondas específicas para o HPV. A revelação dos resultados pode ser realizada por autorradiografia, fluorescência ou detecção de um produto colorido, tornando-a um método versátil para a detecção do HPV (Mills *et al.*, 2017).

Para a detecção do HPV, os métodos enzimáticos são frequentemente preferidos, devido à sua facilidade de interpretação e capacidade de proporcionar informações importantes sobre o estado físico do DNA do vírus. Além disso, a intensidade do sinal gerado pode ser quantificada, fornecendo valores numéricos relacionados ao número de cópias virais presentes nas amostras. Essa informação é valiosa para avaliar a carga viral e monitorar a progressão da infecção (Brady *et al.*, 2019).

No entanto, é importante observar que a HIS possui algumas limitações em comparação com outras técnicas, como o PCR e a Captura Híbrida. A HIS é menos sensível na detecção do HPV e não permite a tipagem específica do vírus. Portanto, em casos que requerem uma identificação precisa do tipo de HPV presente, pode ser necessária a realização de outros métodos complementares (Abreu *et al.*, 2020).

3.3 TRATAMENTOS

3.3.1 TRATAMENTO TÓPICO

Os avanços na medicina têm levado a tratamentos mais eficazes, e a incorporação de novos medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) representa um marco crucial na luta contra o HPV. A forma mais comum de tratamento para o HPV é a aplicação de

medicamentos diretamente na região da verruga. Pomadas, cremes e o ácido tricloroacético são algumas das opções frequentemente utilizadas, proporcionando alívio aos pacientes. Além disso, medicamentos que fortalecem o sistema imunológico também são empregados, visto que um sistema imunológico saudável é essencial para combater a infecção de forma eficaz (Correia; Silva; Trevisan, 2021).

A Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS) publicou em 2018, no Diário Oficial da União (DOU), a incorporação ao SUS de dois medicamentos específicos para o tratamento de verrugas anogenitais causadas pelo HPV: a podofilotoxina 1,5 g/mg em creme e o imiquimode 50 g/mg em creme (Correia; Silva; Trevisan, 2021). A disponibilidade dos medicamentos tópicos podofilotoxina e o imiquimode no SUS, tem prazo estabelecido de 180 dias conforme as regulamentações da OMS (Turkiewicz *et al.*, 2022). Esta medida representa um avanço notável no campo da saúde pública, pois torna esses tratamentos acessíveis a uma parcela significativa da população que depende do SUS para cuidados médicos (Correia; Silva; Trevisan, 2021).

Quando os tratamentos convencionais, como pomadas, cremes ou ácido tricloroacético, não conseguem controlar ou eliminar as verrugas, a cirurgia se torna uma opção vital para pacientes que enfrentam estágios avançados da doença (Santana; Bastos, 2021).

3.3.2 CIRÚRGICO

A indicação da cirurgia em casos de verrugas causadas pelo HPV em estágios avançados é crucial por diversas razões. Em primeiro lugar, o procedimento cirúrgico tem como objetivo remover as verrugas de forma definitiva. Ao retirar as lesões, não apenas alivia o desconforto físico do paciente, mas também interrompe a evolução da doença, prevenindo complicações adicionais e reduzindo o risco de disseminação do vírus para outras áreas do corpo ou para outras pessoas (Santana; Bastos, 2021).

Além disso, a cirurgia é fundamental para pacientes cujas verrugas não respondem aos tratamentos medicamentosos. Nesses casos, a intervenção cirúrgica é uma resposta direta à resistência do vírus e à incapacidade dos medicamentos tópicos em controlar a infecção. A cirurgia oferece uma solução mais definitiva, removendo as lesões persistentes e proporcionando alívio ao paciente (Carvalho *et al.*, 2020).

Outro aspecto crucial da cirurgia para o tratamento do HPV é sua capacidade de prevenir complicações futuras. Verrugas anogenitais podem causar desconforto, dor e até mesmo sangramento, afetando significativamente a qualidade de vida do paciente. Além disso, a presença contínua das verrugas pode levar a preocupações emocionais, estigmatização e impactos nas relações pessoais. A remoção cirúrgica não apenas trata a condição física, mas também alivia o estresse emocional associado, permitindo que os pacientes retomem suas vidas com confiança renovada (Laurent; Luckett; Feldman, 2018).

3.3.3 CAUTERIZAÇÃO

A cauterização é indicada quando o exame de Papanicolau identifica lesões no colo do útero. Estas lesões, muitas vezes causadas pelo vírus do papiloma humano (HPV), podem progredir para um estágio maligno se não forem tratadas adequadamente. O procedimento de

cauterização envolve o uso de calor extremo para queimar a área afetada do colo do útero, eliminando assim as células infectadas. Este processo é fundamental, pois permite que as células saudáveis se desenvolvam no lugar das células lesionadas, evitando a progressão da condição para um câncer cervical (Newton *et al.*, 2021).

Além disso, a cauterização é um procedimento relativamente rápido e seguro, geralmente realizado em um ambiente ambulatorial. Isso significa que as pacientes podem retornar às suas atividades diárias normais com pouco ou nenhum tempo de recuperação. A acessibilidade e a eficácia deste procedimento tornam-no uma ferramenta valiosa na luta contra o câncer cervical, especialmente quando detectado precocemente por meio do exame de Papanicolau (Laurent; Luckett; Feldman, 2018).

3.3.4 CRIOTERAPIA

A crioterapia é um procedimento especializado adotado para tratar verrugas externas provocadas pelo HPV. Realizada em consultórios médicos especializados, essa técnica envolve a aplicação cuidadosa de nitrogênio líquido na área da lesão. O nitrogênio líquido é extremamente frio, congelando a verruga e destruindo as células infectadas. Com o tempo, a

verruga desaparece naturalmente, sem a necessidade de cirurgia ou intervenções invasivas (Newtton *et al.*, 2021).

A principal vantagem da crioterapia é sua eficácia. Ao congelar a verruga, o procedimento interrompe o suprimento de sangue para a área afetada, o que leva à necrose das células infectadas. Como resultado, a verruga encolhe e, eventualmente, é eliminada pelo sistema imunológico. Além disso, a crioterapia é relativamente indolor, proporcionando aos pacientes uma experiência mais confortável em comparação com outras intervenções mais invasivas (Carvalho *et al.*, 2020).

Outro aspecto positivo desse tratamento é a conveniência, muitas vezes em uma única sessão, sem a necessidade de anestesia geral ou hospitalização prolongada. Isso permite que os pacientes retomem suas atividades diárias normais rapidamente, minimizando o impacto na qualidade de vida (Newtton *et al.*, 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico precoce do HPV é fundamental para o controle do câncer de colo do útero. Nesta revisão de literatura, o objetivo foi atingido oferecendo informações sobre métodos que auxiliem no diagnóstico e tratamento da infecção por HPV, os dados obtidos permitem constatar que o diagnóstico do HPV é crucial para um tratamento eficaz e prevenção de complicações, como o câncer cervical. Devido à dificuldade de detecção por métodos tradicionais, são utilizadas técnicas avançadas para identificar e avaliar lesões causadas pelo HPV. O exame clínico se baseia na presença de lesões características e o Papanicolau é essencial para detectar alterações celulares no colo do útero. Para mulheres com verrugas anogenitais, exames ginecológicos completos e colposcopia são recomendados, enquanto lesões anais requerem exames proctológicos. Métodos de biologia molecular, como PCR e Captura Híbrida 2, são usados para confirmar a presença do DNA do HPV. A detecção precoce e precisa por esses métodos é fundamental para um tratamento eficaz, garantindo uma vida saudável e livre de complicações relacionadas ao HPV.

Nessa direção, o tratamento do HPV abrange uma variedade de abordagens, desde métodos tópicos até intervenções cirúrgicas e técnicas como cauterização e crioterapia, cada uma com suas próprias indicações e benefícios. A disponibilidade de medicamentos como a podofilotoxina e o imiquimode no Sistema Único de Saúde (SUS) representa um avanço

significativo, tornando os tratamentos mais acessíveis e eficazes. A cirurgia, essencial em casos avançados, oferece uma solução definitiva para lesões persistentes, enquanto a cauterização e a crioterapia fornecem opções menos invasivas e eficazes para a remoção de verrugas e lesões. Esses tratamentos, combinados com a detecção precoce e o fortalecimento do sistema imunológico, são fundamentais para o manejo eficaz do HPV, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e prevenindo complicações futuras.

REFERÊNCIAS

ABREU, MM et al. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 849-860, 2018

ABREU, P et al. Human Papillomavirus E6/E7 mRNA detection by in situ hybridization in oral cavity squamous cell carcinoma. **Archives of Oral Biology**, v. 116, p. 104746, 2020

ADORNO, F. A et al. A utilidade da captura híbrida para o HPV de alto risco em pacientes com atipia de células escamosas na colpocitologia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. e1552020, 16 mar. 2020.

ARAÚJO, L et al. A pesquisa do papilomavírus humano (HPV) pela reação de hibridização in situ realizada no Núcleo de Patologia Quantitativa do Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 16, n. 184, p. 1-11, 2019

BRADY, R et al. In situ hybridization for high-risk HPV E6/E7 mRNA is a superior method for detecting transcriptionally active HPV in oropharyngeal cancer. **Human Pathology**, v. 90, p. 97-105, 2019

BRASIL. Ministério da Saúde (Brasil). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST)**. Brasília, DF, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/@download/file. Acesso em 16 Abril 2024

CARVALHO, A et al. A importância da relação entre o diagnóstico molecular e o rastreamento da infecção por HPV associado aos métodos convencionais. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 38283-38288, 2020.

COCHICHO, D et al. Detecção e genotipagem do HPV em esfregaços e biópsias buco-faríngeos. **Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v. 55, n. 3, p. 133-137, 2017

CORREIA, J; SILVA, B; TREVISAN, M. Importância das vacinas da produção a vacinação como garantia no cuidado a saúde Importance of vaccines from production to vaccination as guarantee int health care. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 24952-24968, 2021

FEITOSA, S et al. Inspeção visual para rastreamento de câncer de cólon uterino: uma revisão integrativa. **Revista Portal: Saúde e Sociedade**, v. 5, não. 3, pág. 1533-1542, 2020.

GALVÃO, T; SILVA, D. P. Uma revisão sobre a patogenia, aspectos imunológicos e tratamentos do HPV. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 5, p. 21688–21701, 31 out. 2022.

GAMA, R et al. Detecção de HPV em amostras de mucosa oral em pacientes pediátricos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, 2021

HACHIM, K.; ALI, S.; AL-MALKEY, M. Molecular Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes from Cervical Lesions in Baghdad. **Ann. Trop. Medicine and Public Health**, v. 23, n. 9, p. 23-916, 2020

HE, H et al. Study on the correlation between hTREC and HPV load and cervical CINI/II/III lesions and cervical cancer. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 34, n. 7, p. e23257, 2020

HUANG, P et al. Classification of cervical biopsy images based on LASSO and EL-SVM. **IEEE Access**, v. 8, p. 24219-24228, 2020

KANG, M et al. Comparison of papanicolaou smear and human papillomavirus (HPV) test as cervical screening tools: can we rely on HPV test alone as a screening method? An 11-year retrospective experience at a single institution. **Journal of pathology and translational medicine**, v. 54, n. 1, p. 112-118, 2020

LAURENT, JSt; LUCKETT, Ra; FELDMAN, S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. **Current problems in cancer**, v. 42, n. 5, p. 493-506, 2018.

MENEZES, F. **O Que é Teste de Schiller**. 2022. Disponível em: <https://flaviamenezes.med.br/o-que-e-teste-de-schiller/>. Acesso em 14 de mai. 2024

MENÊSES, L.; TORALLES, P.; MENDES, C. Evolução da técnica de PCR: sua contribuição no diagnóstico da infecção por HPV. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 18, n. 3, p. 361-366, 2019

MILLS, A M. et al. HR-HPV E6/E7 mRNA in situ hybridization. **The American journal of surgical pathology**, v. 41, n. 5, p. 607-615, 2017

NADAL, L et al. Comparação entre citologia anal, colposcopia anal e genotipagem do HPV por reação em cadeia da polimerase no seguimento pós-operatório de condiloma acuminado. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**, v. 47, 2020

NEWTON, C et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 30, n. esp1, e2020790, 2021

PANKAJ, Sa et al. Evaluation of sensitivity and specificity of pap smear, LBC and HPV in screening of cervical cancer. **Indian Journal of Gynecologic Oncology**, v. 16, p. 1-5, 2018

RÉUS, B et al. Achados Citológicos em Pacientes com Captura Híbrida Positiva para Papilomavírus Humano em um Laboratório de Patologia de Criciúma. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 46, n. 4, p. 62-71, 2017

ROMÃO, G et al. O Teste de Progresso na residência médica em ginecologia e obstetrícia: a experiência nacional. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 46, 2022

ROSS, J et al. Classificação do Papillomavirus humano segundo um banco internacional de padronização (2021) Classification of human Papillomaviruses according to an international standardization bank (2021). **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 88475-88487, 2021

SACHAN, L. et al. A study on cervical cancer screening using pap smear test and clinical correlation. **Asia-Pacific journal of oncology nursing**, v. 5, n. 3, p. 337-341, 2018

SANTANA, T. C. P.; BASTOS, A. S. Os desafios da mulher frente a necessidade da realização do exame preventivo: uma visão panorâmica dos diferentes diagnósticos cervicais. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e267101522875, 22 nov. 2021.

SILVA, L; SIEBERT, T. Lesão do colo do útero associado ao HPV evidenciadas no papanicolau no Município de Santarém-Pará HPV associated injury associated with hpv in the papanicolau in the Municipality of Santarém-Pará. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 28438-28450, 2021

SHAMSIPUR, M et al. A highly sensitive quantum dots-DNA nanobiosensor based on fluorescence resonance energy transfer for rapid detection of nanomolar amounts of human papillomavirus 18. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 136, p. 140-147, 2017

STOLER, MH. et al. Routine use of adjunctive p16 immunohistochemistry improves diagnostic agreement of cervical biopsy interpretation: results from the CERTAIN study. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 42, n. 8, p. 1001-1009, 2018

TAO, X et al. Polymerase chain reaction human papillomavirus (HPV) detection and HPV genotyping in invasive cervical cancers with prior negative HC2 test results. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 147, n. 5, p. 477-483, 2017

TURKIEWICZ, M et al. Os impactos da qualidade nos exames citopatológicos do colo do útero, numa cidade de tríplice fronteira, na pandemia de COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. e52411629428-e52411629428, 2022

WATSON, M et al. National assessment of HPV and Pap tests: changes in cervical cancer screening, National Health Interview Survey. **Preventive medicine**, v. 100, p. 243-247, 2017