

Avaliação analítica da detecção genotípica de HPV entre amostras obtidas por autocoleta vs. coleta profissional em base líquida e associação com achados citológicos

Fernanda Marques Reis; Fiocruz, Fortaleza/CE; fernanda.reis@fiocruz.br;
Cecili Barrozo Mendes Fiocruz, Eusébio/CE;
Renata Mirian Nunes Eleutério; Fiocruz, Eusébio/CE;
Joyce da Silva Carvalho; Fiocruz, Eusébio/CE;
José Eleutério Junior; Universidade Federal do Ceará, Fortaleza/CE;
Christina Cordeiro Benevides Magalhães; Instituto de Prevenção do Câncer do Ceará, Fortaleza/CE
Maria Natalice lima da Silvia; Laboratório Professor Eleutério, Fortaleza/CE;
Fabio Miyajima; Fiocruz, Eusébio/CE;

1. Introdução

O câncer de colo de útero (CCU) é o 4º mais comum entre as mulheres no mundo e o 3º no Brasil, com mais de 600 mil novos casos anuais e alta mortalidade ¹. No Nordeste, é o 2º câncer mais incidente, com 17,6/100 mil mulheres afetadas pela doença ². O CCU tem como causa principal a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) que está presente em mais de 97% dos casos ³. O HPV é um vírus de DNA fita dupla, não envelopado, com tropismo por epitélios escamosos ^{4,5}, que apresenta mais de 20 genótipos capazes de infectar epitélios humanos. A maioria das infecções regride espontaneamente em 1 a 2 anos, mas 5 a 10% tornam-se persistentes, podendo evoluir para lesões de alto grau ⁴. Os fatores relacionados à progressão incluem genótipo viral, tabagismo e imunossupressão. O HPV também é responsável por cerca de 4,5% de todos os cânceres humanos ^{1,6}. A transmissão é predominantemente via sexual, com maior prevalência em mulheres de 20 a 25 anos ⁷.

Os genótipos podem ser classificados em baixo e alto risco oncogênico, sendo os tipos 16 e 18 (alto risco) responsáveis por cerca de 71% dos carcinomas escamosos ^{3,4,8}. As Diretrizes Brasileiras de Rastreamento listam 14 tipos de alto risco que devem ser incluídos como alvos em testes moleculares ⁹. Apesar de amplamente utilizado, o Papanicolau apresenta menor sensibilidade e especificidade em comparação aos testes moleculares de DNA-HPV, que se mostraram mais confiáveis e com melhor valor preditivo negativo ⁴. Assim, em 2020, a OMS lançou a Estratégia Global para Eliminação do CCU, estabelecendo metas 90-70-90: 90% de meninas vacinadas até os 15 anos, 70% das mulheres testadas com exames de alto desempenho aos 35 e 45 anos, e 90% das mulheres com lesão tratadas ¹⁰. No Brasil, a CONITEC, em 2024, propôs a transição da citologia para a testagem de DNA-HPV em mulheres de 25 a 65 anos ⁹.

Além de estratégias de rastreamento, outras medidas de prevenção também devem ser vistas como essenciais nesse cenário. Como por exemplo a vacinação contra o HPV, especialmente com a vacina nonavalente, que é a estratégia preventiva mais eficaz atualmente, protegendo contra os principais genótipos oncogênicos e mostrando resultados expressivos em países desenvolvidos ^{4,11}. Contudo, em países de baixa e média renda, persistem barreiras de acesso a vacinas e rastreamento. Nesse cenário, a autocoleta se apresenta como alternativa eficaz, reduzindo barreiras como a necessidade do exame especular, aumentando a adesão feminina ao rastreamento e demonstrando maior aceitação ¹². O objetivo desse estudo foi descrever o desempenho da autocoleta supervisionada em comparação à citologia coletada por profissional de saúde e correlacionar os achados citológicos com os genótipos de HPV a partir da coleta de citologia em meio líquido.

2. Material e Métodos

2.1. Local da pesquisa e população do estudo

A coleta de dados e amostras ocorreu em três pontos de Fortaleza-CE: Instituto Primeira Infância (IPREDE), Clínica Escola do Centro Universitário Christus e Instituto de Prevenção do Câncer (IPC). O processamento foi realizado no Laboratório Analítico de Competências Moleculares e Epidemiológicas (ACME Lab/Fiocruz-CE), em parceria com o Laboratório Professor Eleutério. A população do estudo é composta por mulheres que realizaram exame citológico de rotina nesses locais.

2.2. Aspectos éticos

Esse resumo foi baseado nos resultados obtidos pela pesquisa intitulada “Inovando o programa de rastreamento de câncer de colo de útero em um município modelo por meio da vigilância laboratorial diferenciada de HPV/ISTs” que foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Christus (UniChristus) com CAEE 78925124.5.0000.5049 aprovado em 30/09/2024.

2.3. Coleta e processamento de dados

As mulheres foram recrutadas em consultas de rotina por profissional treinado, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Dados foram coletados a partir de um formulário de coleta. As amostras foram obtidas de forma pareada entre citologia de base líquida (BioBoaVista, São Paulo) e autocoleta realizada com o dispositivo Evalyn Brush (Rovers Medical, Holanda).

A extração de ácidos nucleicos das amostras em meio líquido e de autocoleta foi realizada com o kit EXTRACTA® MDx DNA e RNA de Patógenos (Loccus do Brasil) em sistema automatizado KingFisher™ Flex (Thermo Fisher Scientific), baseado em esferas magnéticas que garantem maior pureza do DNA.

Os genótipos de HPV foram detectados por reação de qPCR com o kit Allplex™ HPV28 Detection (Seegene®, Coreia do Sul), que permite a identificação simultânea de 28 genótipos de HPV, sendo 19 tipos de alto risco oncogênico (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73 e 82) e 9 tipos de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 e 70).

2.4. Análise dos resultados

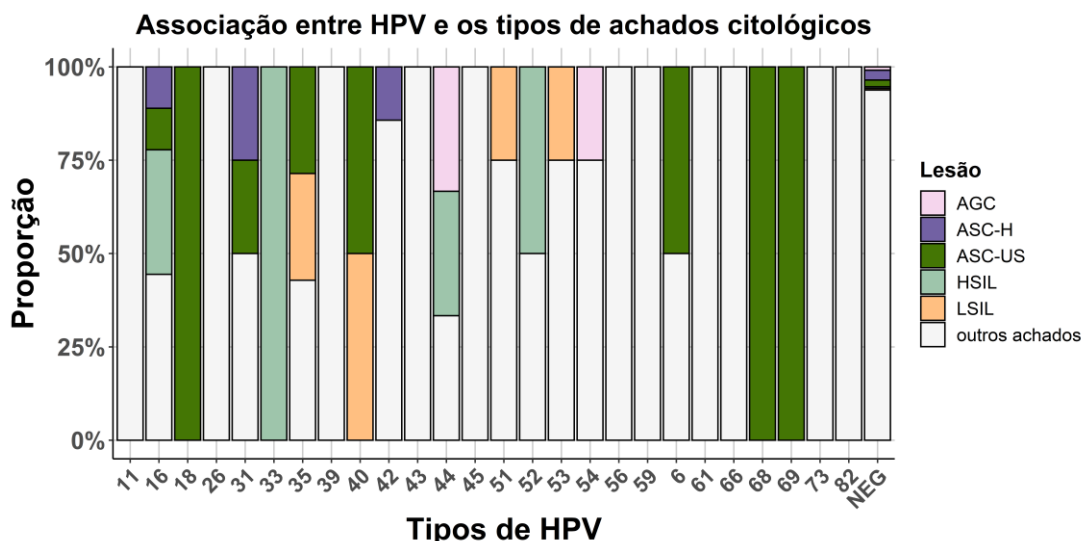
Após a RT-PCR é gerado um relatório contendo quais tipos de HPV foram detectados. Seguindo os valores de referência recomendados pelo fabricante, uma amostra foi considerada positiva para um determinado genótipo de HPV quando o valor de CT for menor ou igual a 40 e o controle interno (IC) for amplificado. A análise de dados de frequência e distribuição de genótipos de HPV estratificado por método de coleta e demais análises foram realizadas através do RStudio, com auxílio dos pacotes *tidyverse* e o *ggplot2*.

3. Resultados e Discussão

Dos 273 casos incluídos neste estudo, a positividade para o papilomavírus humano (HPV) nas amostras coletadas por profissionais de saúde na junção escamocolunar foi de 17,6%, enquanto nas amostras autocoletadas a positividade atingiu 37,7%. Esse achado evidencia uma diferença significativa entre os dois métodos de coleta, refletindo tendências observadas em estudos prévios e corroborando os resultados descritos na literatura^{13,14}. A maior detecção de HPV em amostras autocoletadas pode ser explicada por múltiplos fatores relacionados à técnica de coleta, à área anatômica amostrada e às características do vírus. A autoamostragem envolve a coleta de material de uma área mais extensa e menos específica, incluindo células do canal vaginal e colo do útero, o que aumenta a probabilidade de detectar infecções virais múltiplas

ou coinfeções. Essa característica também explica por que a incidência de coinfeções foi mais elevada nas amostras autocoletadas em comparação às obtidas por profissionais de saúde. Além disso, o volume de ressuspensão utilizado durante o processamento das amostras autocoletadas é geralmente menor do que o empregado no transporte em meio líquido convencional, o que pode diluir a concentração celular e afetar a sensibilidade da detecção, considerando que a carga viral do HPV tende a ser baixa em muitas infecções. A variabilidade nos dispositivos de coleta, bem como diferenças nas técnicas empregadas pelos profissionais de saúde, pode igualmente contribuir para a diferença dos resultados. Por isso, o treinamento padronizado e contínuo dos profissionais é essencial para assegurar que a coleta seja realizada de forma adequada e uniforme. Outro fator relevante é o maior conforto e a sensação de autonomia proporcionada às mulheres durante a realização da auto-coleta, o que pode favorecer a obtenção de amostras mais representativas e de melhor qualidade, uma vez que o estresse e o desconforto podem influenciar negativamente a coleta realizada por terceiros.

Gráfico 1 – associação entre o HPV e os tipos de achados citológico



Fonte: Autoria própria

Conforme os dados presentes no gráfico 1, os tipos de HPV mais prevalentes nas amostras coletadas diretamente da junção escamocolunar foram: HPV 16 (18,7%), predominantemente associado a lesões de alto grau (HSIL) e a alterações citológicas do tipo ASC-US e ASC-H; HPV 35 (14,5%), relacionado principalmente a alterações citológicas importantes como ASC-US e ASC-H; e HPV 42 (14,5%), mais frequentemente observado em outros achados citológicos. Já os genótipos HPV-6 (2,08%), HPV-11 (2,08%), HPV-31 (8,33%), HPV-33 (2,08%), HPV-35 (12,50%), HPV-39 (4,17%), HPV-42 (6,25%), HPV-43 (4,17%), HPV-44 (4,17%), HPV-45 (2,08%), HPV-51 (6,25%), HPV-53 (4,17%), HPV-54 (4,17%), HPV-56 (2,08%), HPV-59 (4,17%), HPV-61 (2,08%), HPV-66 (6,25%), HPV-73 (2,08%) e HPV-82 (2,08%) tiveram prevalência de acordo com as respectivas porcentagens apresentadas. O HPV 16, além de ser o genótipo mais prevalente de maneira geral, esteve presente na maioria das lesões de alto grau (HSIL), corroborando com diversos estudos publicados^{13,15,16}. Esse resultado é consistente com o elevado potencial carcinogênico do HPV 16, que aumenta a capacidade do vírus de persistir no epitélio, favorecendo a manutenção da infecção e promovendo o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer. A associação entre HPV 16 e lesões de alto grau evidencia a importância clínica desse genótipo na vigilância epidemiológica e na prevenção do câncer do colo do útero. O HPV 18 foi detectado, mas esteve presente somente a lesões do tipo ASC-US, tal HPV é sabidamente relacionado a lesões de alto grau (HSIL) e mesmo que não tenha sido possível estabelecer essa relação nesse estudo, acredita-se

que um n amostral maior seria capaz de demonstrar esse resultado. Vale notar que apesar de sua baixa prevalência (XX%), o HPV 33 mostrou-se relacionado apenas a lesões de alto grau (HSIL), o que levanta questões sobre sua importância na epidemiologia do CCU na região nordeste.

O grupo denominado “outros achados” incluiu alterações como inflamações leves a severas, vaginose e atrofia. Nesse grupo, foi possível identificar a presença de tipos de HPV como 26, 39, 42, 43, 45, 56, 59, 61, 66, 73 e 82. Tais resultados estão em consonância com a literatura que demonstrou que esses genótipos raramente estão associados a lesões de alto grau¹⁴. A presença desses tipos de HPV pode refletir infecções transitórias, de curta duração, e a maioria é classificada como de risco intermediário ou baixo, justificando a associação predominante com alterações citológicas leves e não progressivas.

Os principais achados citológicos observados foram: Células Escamosas Atípicas – não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H; 30,8%), Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US; 26,9%), Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL; 19,2%), Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL; 11,5%) e Atipias de Células Glandulares (Células Glandulares Atípicas; AGC; 11,5%). Observou-se que a frequência de ASC-H foi maior em comparação a outros achados, esse resultado difere daqueles descritos por estudos em que os tipos de lesão ASC-H são descritos com uma frequência menor quando comparado a outros achados como LSIL e HSIL, por exemplo^{14,17}. Esse resultado pode estar relacionado ao método e a qualidade da coleta, como a leitura da lâmina foi feita (critérios e métodos de análise). Contudo, a diferente proporção dos achados pode ser explicada simplesmente por diferenças regionais, uma vez que a maior parte dos estudos de prevalência são provenientes de outros países.

É relevante destacar que aproximadamente 6,2% dos casos negativos para qualquer tipo de HPV apresentaram alterações citológicas. Esse achado levanta questionamentos importantes: pode indicar que o HPV não estava presente na amostra, que a técnica de coleta não garantiu a qualidade celular necessária para detecção adequada, ou ainda que a carga viral na amostra era insuficiente, possivelmente devido à diluição pelo volume de líquido de ressuspensão utilizado. Esse percentual reforça a necessidade de otimização das técnicas de coleta e processamento, bem como a importância da interpretação combinada de achados citológicos e moleculares para uma avaliação diagnóstica mais sensível e precisa, assim como foi colocado na nova diretriz brasileira para a prevenção do câncer de colo de útero

4. Conclusões

O estudo evidenciou que a autocoleta apresentou uma sensibilidade maior na detecção da presença da infecção por Papilomavírus humano quando comparado as amostras coletadas por profissionais de saúde, o que reforça o seu papel crucial no rastreamento complementar no rastreamento de câncer de colo de útero. O HPV 16 foi o genótipo mais prevalente e esteve fortemente associado a lesões de alto grau (HSIL), destacando seu elevado potencial oncogênico e o HPV 18, diferentemente do esperado, apareceu nos casos de células Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US). A análise citológica mostrou uma frequência inesperadamente elevada de Células Escamosas Atípicas - não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H), levantando questionamentos relacionados à técnica de coleta e interpretação das lâminas citológicas.

Palavras-Chave: Papilomavírus Humano; câncer de colo de útero; Rastreamento; Prevenção.

5. Referências

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World: Summary Report 10 March 2023. Barcelona: 2023;

2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: 2022 [cited 2025 Mar 23]; Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
3. Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical Cancer Screening. *JAMA* 2023;330(6):547.
4. Goldstein A, Gersh M, Skovronsky G, Moss C. The Future of Cervical Cancer Screening. *Int J Womens Health* 2024;Volume 16:1715–1731.
5. Włoszek E, Krupa K, Skrok E, Budzik MP, Deptała A, Badowska-Kozakiewicz A. HPV and Cervical Cancer—Biology, Prevention, and Treatment Updates. *Current Oncology* 2025, Vol 32, Page 122 [homepage on the Internet] 2025 [cited 2025 Jul 16];32(3):122. Available from: <https://www.mdpi.com/1718-7729/32/3/122/htm>
6. Nelson CW, Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res.* 2023;15.
7. Sanjosé S de, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [homepage on the Internet] 2018 [cited 2025 May 25];47:2–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693417301335?via%3Dihub>
8. Jain M, Yadav D, Jarouliya U, et al. Epidemiology, Molecular Pathogenesis, Immuno-Pathogenesis, Immune Escape Mechanisms and Vaccine Evaluation for HPV-Associated Carcinogenesis. *Pathogens* [homepage on the Internet] 2023 [cited 2025 Jun 4];12(12):1380. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10745624/>
9. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero: Parte I - Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV oncogênico. Brasília: 2024;
10. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem . Geneva: 2020;
11. Swanson AA, Pantanowitz L. The evolution of cervical cancer screening. *J Am Soc Cytopathol* 2024;13(1):10–15.
12. Lopez Castro R, Escudero Rivas R, Ángeles Calderón M, et al. Performance of a vaginal self-collection device versus clinician collected cervical samples for the detection of high-risk human papillomavirus. *Prev Med Rep* [homepage on the Internet] 2024 [cited 2025 Aug 27];41:102705. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211335524001207#f0005>
13. Rohner E, Edelman C, Sanusi B, et al. Extended HPV Genotyping to Compare HPV Type Distribution in Self- and Provider-Collected Samples for Cervical Cancer Screening. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2020;29(12):2651–2661.
14. Yoshida T, Sano T, Takada N, et al. Comparison of Self-Collected and Clinician-Collected Materials for Cervical Cytology and Human Papillomavirus Genotyping: Analysis by Linear Array Assay. *Acta Cytol* 2011;55(1):106–112.
15. El-Zein M, Bouten S, Louvanto K, et al. Predictive Value of HPV Testing in Self-collected and Clinician-Collected Samples Compared with Cytology in Detecting High-grade Cervical Lesions. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2019;28(7):1134–1140.
16. Ding H, Jin H, Tang Y. HPV genotype distribution and cervical lesions in Chongqing: a comprehensive analysis of 229,770 females (2015–2023). *BMC Infect Dis* 2025;25(1):760.
17. Liu Y, Ang Q, Wu H, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in Beijing, China: analysis of results from China’s top 3 hospital, 2009–2019. *Virol J* 2020;17(1):104.

