



Genotipagem de DNA-HPV por PCR em tempo real para Rastreamento Primário do Câncer do Colo de Útero

Dossiê de Valor

Documento principal

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Genotipagem DNA-HPV por PCR em tempo real no Rastreamento Primário do Câncer do Colo de Útero

Elaborado por MapeSolutions em suporte à apresentação do teste Genotipagem de HPV
conforme solicitação Roche.

01 DE JUNHO DE 2023

Salvador, Bianca Caroline

Genotipagem DNA-HPV por PCR em tempo real no Rastreamento Primário do Câncer de Colo do Útero /
Bianca Caroline Salvador, Ludmila Gargano, Ariane Gonçalves Silva Araújo, Fernando Zanghelini,
Gabriel Ogata Pedro, Marcelo Eidi Nita – São Paulo: 2022.

124 p.

Parecer Técnico-Científico – MapeSolutions.

1. Genotipagem DNA-HPV por PCR. 2. Rastreamento Primário do Câncer de Colo do Útero. 3. Câncer de
Colo do Útero. I. Gargano, Ludmila. II. Araújo, Ariane Gonçalves Silva. III. MapeSolutions. IV.
Genotipagem DNA-HPV por PCR em tempo real no Rastreamento Primário do Câncer de Colo do
Útero.

Declaração de conflito de interesse dos autores

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Patogênese do HPV	22
Figura 2. Principais fases do desenvolvimento do câncer de colo do útero.	23
Figura 3. Distribuição de incidência para os dez tipos de câncer mais incidentes entre mulheres estimada para 2022, exceto câncer de pele não melanoma.	26
Figura 4. Prevalência dos tipos de HPV mais frequentes no Brasil entre mulheres com câncer de colo do útero.	27
Figura 5. Progressão da lesão cervical, destacando os diferentes níveis da classificação de Richart para Neoplasia Intraepitelial Cervical ocasionada pelo papiloma vírus humano.	30
Figura 6. Cenário mundial de incorporação de testes de genotipagem de HPV para rastreamento de câncer de colo de útero.....	36
Figura 7. Recomendações para o manejo do rastreamento do câncer do colo do útero baseado no teste de detecção do HPV-DNA de alto risco em mulheres com 25 anos ou mais, quando a genotipagem não estiver disponível ou quando os tipos de alto risco outros que não os 16 e/ou 18 forem detectados	38
Figura 8. Recomendações para o manejo do rastreamento do câncer do colo do útero baseado no teste de detecção do DNA-HPV de alto risco em mulheres com 25 anos ou mais, quando os tipos 16 e/ou 18 forem detectados.	39
Figura 9. Resultados fornecidos pelo teste cobas® HPV a partir de uma amostra.	47
Figura 10. Fluxograma dos estudos incluídos.	54
Figura 11. Taxa de incidência cumulativa ajustada por viés de NIC2 e NIC 3 durante três anos de acompanhamento estratificado pelo status de HPV no baseline.	80
Figura 12. Fluxograma de rastreamento	87
Figura 13. Possibilidade de transição entre os estados de saúde (progressão).	88
Figura 14. Possibilidade de transição entre os estados de saúde (regressão).....	89
Figura 15. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.	99
Figura 16. Diagrama de tornado - resultados da análise de sensibilidade univariada para o desfecho de AVAQ.....	100
Figura 17. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário moderado.	104
Figura 18. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário conservador.	106

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação TNM e da FIGO para câncer de colo do útero	25
Quadro 2. Nomenclaturas citopatológicas e histopatológicas utilizadas no diagnóstico de lesões cervicais e suas equivalências.	30
Quadro 3. Principais diferenças das novas recomendações para o rastreamento do câncer de colo de útero pela ACS.	34
Quadro 4. Países que introduziram o teste primário de HPV em algoritmos de rastreamento do colo do útero seguindo evidências econômicas e outras.	35
Quadro 5. Acrônimo PICOS	50
Quadro 6. Características dos estudos incluídos	55
Quadro 7. Características da análise de custo-efetividade.....	85
Quadro 8. Probabilidade de receber cada resultado de acordo com a literatura.	90
Quadro 9. Distribuição inicial dos pacientes nos estados de saúde de acordo com os dados da literatura referente ao resultado do teste, probabilidade de detecção e tratamento de lesões e câncer de colo de útero.....	90
Quadro 10. Distribuição dos pacientes com câncer por estágio FIGO.....	91
Quadro 11. Probabilidades anuais de sintomas in pacientes não diagnosticadas.	91
Quadro 12. Probabilidades de progressão entre os estados de saúde.....	92
Quadro 13. Utilidades por estado de saúde aplicados ao modelo.	94
Quadro 14. Custos com o rastreamento.	95
Quadro 15. Resultado da análise de custo-efetividade.	98
Quadro 16. População elegível para impacto orçamentário.	101
Quadro 17. <i>Market share</i> utilizado.	102
Quadro 18. Resultados da análise de impacto orçamentário para o moderado.....	104
Quadro 19. Análise de sensibilidade dos resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário moderado	105
Quadro 20. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário conservador.....	106
Quadro 21. Análise de sensibilidade dos resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário conservador.....	107

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação do risco de viés para desfechos de performance analítica (QUADAS-2). ... 61

Tabela 2. Avaliação do risco de viés para desfecho clínico nos estudos observacionais (ROBINS-I)..... 62

Tabela 3. Qualidade metodológica da revisão sistemática incluída. 62

Tabela 4. Resultados da performance analítica dos testes para detecção de NIC2+. 64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla/Abreviatura	Significado
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ACE	Avaliação de Custo Efetividade
ACS	American Cancer Society
AGC	Células Glandulares Atípicas de significado indeterminado
AIO	Avaliação de Impacto Orçamentário
AMSTAR-2	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2</i>
ASCCP	<i>American Society for Colposcopy and Cervical Pathology</i>
ASCP	American Society for Clinical Pathology
ASCO	<i>Society of Clinical Oncology</i>
ASC-US	<i>Atypical Squamous Cells of Indeterminate Significance (atipias de significado indeterminado em células escamosas)</i>
ATHENA	<i>Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics</i>
AVAQ	Anos de Vida Ajustados à Qualidade
AVG	Anos de Vida Ganhos
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCU	Câncer de colo de útero
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Report</i>
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
DNA	<i>Desoxyribonucleic Acid</i>
DP	Desvio Padrão
EFC	European Federation of Colposcopy
ESGO	European Society of Gynaecologic Oncology
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FACT-Cx	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Cervix Cancer</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IMPACT	<i>Improved Primary screening And Colposcopy Triage</i>
HIQA	Health Information and Quality Authority
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPV	<i>Human Papillomavirus</i>
hrHPV	<i>high-risk HPV (HPV de alto risco)</i>
HSIL	<i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (lesão intraepitelial escamosa de alto grau)</i>
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IIQ	intervalo Interquartil
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IVA	Inspeção Visual com Ácido Acético
LEEP	<i>Loop Electrosurgical Excision Procedure (Excisão eletrocirúrgica com alça)</i>
LSIL	<i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions ((lesão intraepitelial escamosa de baixo grau)</i>
MS	Ministério da Saúde
NCI	National Cancer Institute
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NIC1	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 1
NIC2	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2
NIC2+	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou mais severa
NIC3	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3
NIC3+	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais severa
NILM	Lesão Intraepitelial ou Malignidade
NR	Não Reportado

OMS	Organização Mundial da Saúde
PAP	Papanicolau
PAHO	<i>Pan-American Health Organization</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)</i>
PICOS	<i>População, Intervenção, Comparadores, Desfechos e Delineamento do estudo</i>
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
pRb	Proteína do Retinoblastoma
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
qPCR	real-time Polymerase Chain Reaction (<i>Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real</i>)
QUADAS-2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2</i>
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RCEI	Razão de Custo Efetividade Incremental
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i>
RS	Revisão Sistemática
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SGO	<i>Society of Gynaecologic Oncology</i>
SISCAN	Sistema de Informação do Câncer
SUS	Sistema Único de Saúde
TIC	Taxa de incidência Cumulativa
TNM	Tumor, Nodo e Metástase
USPSTF	US Preventive Services Task Force
VAV	Verificação Ajustada por Viés
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	13
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
MENSAGEM DE VALOR	18
DESCRIÇÃO CLÍNICA	20
Câncer de colo do útero	21
Epidemiologia	26
Rastreamento e diagnóstico	28
Definição de rastreamento e critérios de elegibilidade	28
Métodos de rastreamento e diagnóstico do câncer de colo de útero	29
Recomendações internacionais e nacionais de rastreamento	31
Prevenção e detecção precoce no manejo da doença	40
Tratamento.....	40
Qualidade de vida.....	42
Necessidades médicas não atendidas.....	43
Pontos críticos para incorporação de programas de rastreio.....	44
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA.....	46
Cobas® HPV	46
Recomendações das principais agências de ATS	47
Preço proposto para incorporação	49
DOMÍNIO CLÍNICO	50
Objetivo	50
Pergunta de pesquisa.....	50
Critérios de elegibilidade.....	51
Critérios de inclusão.....	51
Critérios de exclusão	51
Fontes de informação e estratégias de busca.....	51
Seleção dos estudos.....	52
Extração de dados	52
Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	52
Avaliação da qualidade da evidência	53
Resultados	53
Estudos selecionados	53

Caracterização dos estudos incluídos	54
Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	61
Síntese dos resultados dos desfechos avaliados.....	63
ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	85
População	85
Intervenção e comparadores	86
Desfechos clínicos	87
Desfechos econômicos.....	87
Horizonte temporal	87
Modelo escolhido.....	88
Parâmetros do modelo	89
Probabilidades anuais de progressão e regressão	92
Utilidades nos estados de saúde.....	93
Custos	94
Custos do rastreamento e diagnóstico	95
Custos no tratamento das lesões.....	95
Custo no tratamento do câncer	96
Premissas.....	97
Análise de sensibilidade	97
Resultados	98
ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	101
População	101
Intervenção e comparadores	102
<i>Market share</i>	102
Horizonte temporal e perspectiva	102
Custos	103
Análise de sensibilidade	103
Resultados para o cenário moderado	103
Resultados para o cenário conservador.....	105
CONSIDERAÇÕES FINAIS	108
REFERÊNCIAS.....	109
APÊNDICES	117
Apêndice I – Estratégias de busca	117
Apêndice II – Lista de estudos excluídos.....	119
Apêndice III – Custos do tratamento do CCU.....	123

APRESENTAÇÃO

O câncer de colo do útero (CCU) é um dos cânceres mais incidentes no Brasil entre as mulheres, com mais de 16 mil novos casos diagnosticados em 2019 (1). As infecções persistentes pelo HPV (do inglês, *Human Papillomavirus*) se apresentam como a principal causa para o desenvolvimento da doença, sendo encontrado a presença do DNA (do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*) desse vírus em 99,7% dos casos de CCU (2). No entanto, a doença pode ser prevenida quando detectada precocemente em programas de rastreamento (3).

A relação direta entre a presença do HPV e o desenvolvimento de lesões precursoras de CCU devido às alterações no ciclo de replicação e morte celular já é algo conhecido, bem como os diferentes genótipos do vírus responsáveis por alterações mais radicais no ciclo celular e maior chance para desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), especialmente para os genótipos 16 e 18 que são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos CCU (4).

Tendo em vista o perfil fisiopatológico apresentado por HPV de alto risco (hrHPV - do inglês, *high-risk HPV*), estudos demonstram que a detecção de infecções persistentes causadas pelos hrHPV antecede em cerca de 10 anos o aparecimento de lesões precursoras, sendo a assim a detecção molecular do HPV uma estratégia útil para rastreamento destas lesões bem como para a maior atenção para as populações de risco, como pacientes portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) com infecção concomitante por HPV (5–7).

De acordo com as evidências científicas, o teste de DNA-HPV por PCR (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*) se mostrou uma estratégia superior à citologia como rastreamento para detecção do CCU, sendo capaz de detectar mais lesões cervicais precursoras de câncer e apresentar sensibilidade superior à da citologia (8–13).

A extrema raridade de câncer cervical HPV-negativo, reforça a importância do teste HPV em adição ou mesmo substituindo a citologia na triagem cervical de rotina (15). A Organização Mundial de Saúde (OMS) em sua recente recomendação para rastreamento de CCU com base em revisões de literatura quanto às novas tecnologias de rastreamento, define o uso clínico de testes de identificação do HPV-DNA como método mais indicado para rastreamento de CCU, sendo sugerido o intervalo de testagem entre 5-10 anos para mulheres em idade alvo (16).

Segundo o INCA (2016), o exame citopatológico é o método de rastreamento do CCU indicado para a população alvo no Brasil (mulheres de 25 a 64 anos). Este exame deve ser feito uma vez a cada três anos, após dois exames anuais consecutivos normais para garantir um balanço favorável entre risco e benefício do rastreamento (45). Pode-se destacar que houve uma

oferta estável de exames no Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS) no período entre 2016 e 2021 com diminuição no final do período, onde as regiões Sudeste e Nordeste apresentaram os maiores números de exames, dada a pandemia de covid-19 (111).

A cobertura do rastreamento no Brasil é avaliada pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) e pelo Vigitel Brasil, inquérito telefônico restrito às capitais, contemplando a população feminina como um todo e não apenas usuárias do SUS (112). De acordo com a PNS 2019, 6,1% das mulheres entre 25 e 64 anos nunca haviam realizado o exame, sendo que o fato de não acharem que a realização do exame era necessária foi destacado como principal motivo para optarem por não realizar o exame (112). Ainda é importante destacar que há um elevado percentual de desigualdade no acesso aos exames de rastreamento no Brasil ao analisar raça/cor e nível de escolaridade, levando a um diagnóstico tardio. A cobertura variou 72% entre mulheres sem instrução e com escolaridade fundamental incompleta e 90% com nível superior completo (112).

A taxa de mortalidade de CCU no Brasil ajustada pela população mundial foi de 4,60 óbitos/100.000 mulheres em 2020 (111). Vale destacar que a região Norte possui as maiores taxas do país. Dada a magnitude da incidência e mortalidade do CCU no Brasil, o custo econômico deve ser analisado com atenção. Segundo Silva et al, 2015 em estudo realizado no centro de Oncologia Clínica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira em Recife (PE) entre maio de 2014 e julho de 2016, o custo anual por paciente de CCU no SUS pode chegar a 2.219,73 dólares americanos, retratando os altos custos envolvidos diretamente no tratamento da doença e importância de programas de prevenção e rastreamento (113).

Como plano de ação para a redução da incidência de CCU no Brasil, o Programa Nacional do Controle do Câncer do Colo do Útero busca a detecção precoce do CCU em mulheres assintomáticas a partir de todos os critérios necessários para o rastreamento (45). Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem lidado com o CCU como um problema de saúde pública global e adotou uma estratégia global para sua eliminação (114).

O objetivo deste dossiê de valor é transmitir as vantagens e benefícios da utilização do teste de DNA-HPV por PCR no rastreamento do CCU, bem como os valores associados ao teste pela perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

O documento foi preparado pela MAPESolutions através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente. A MAPESolutions somente assegura a acurácia de qualquer parte desse parecer se utilizado unicamente no contexto do documento como um todo.

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Produto.

Tecnologia: Genotipagem DNA-HPV de alto risco (16, 18 e 12 outros) por PCR em tempo real.

Nome comercial: Teste cobas® 4800 ou 5800/6800/8800 HPV – Amplificação / Kit Detecção (17,18).

Apresentação: é um teste qualitativo in vitro para a detecção do vírus do papiloma humano em amostras do epitélio escamoso cervical de mulheres entre 25 e 64 anos. O teste utiliza a amplificação do DNA alvo através de PCR e a hibridização de ácidos nucleicos para a detecção de 14 tipos de HPV de alto risco em uma única análise. O teste identifica especificamente os tipos HPV 16 e HPV 18 enquanto detecta simultaneamente os outros 12 genótipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) a níveis de infecção clinicamente relevantes. As amostras estão limitadas a células cervicais colhidas em *Roche Cell Collection Medium* (Roche Molecular Systems, Inc), em Solução *PreservCyt®* (Hologic Corp.) e em Fluido Conservante *SurePath™* (Becton Dickinson Diagnostics-TriPath)(17,18).

Detentor do registro: Roche Diagnóstica Brasil LTDA (17,18).

Fabricante: Roche Molecular Systems, Inc. Estados Unidos da América (EUA)(17,18).

Indicação aprovada na Anvisa: As indicações para a utilização do Teste cobas® 4800 e 5800/6800/8800 HPV são as seguintes (17,18):

(a) O Teste cobas® 4800/5800/6800/8800 HPV está indicado para ser utilizado no rastreamento de pacientes com resultados de citologia cervical de ASC-US (do inglês, *Atypical Squamous Cells of Indeterminate Significance*), para determinar a necessidade de recomendar colposcopia.

(b) O Teste cobas® 4800/5800/6800/8800 HPV está indicado para ser utilizado no rastreamento de doentes com resultados de citologia cervical de ASC-US, para avaliar a presença ou ausência dos genótipos 16 e 18 do HPV de alto risco.

(c) O Teste cobas® 4800/5800/6800/8800 HPV está indicado para ser utilizado como complemento da citologia cervical, para avaliar a presença ou ausência de tipos de HPV de alto risco.

(d) O Teste cobas® 4800/5800/6800/8800 HPV está indicado para ser utilizado como complemento da citologia cervical, para avaliar a presença ou ausência dos genótipos 16 e 18 do HPV.

(e) O Teste cobas® 4800/5800/6800/8800 HPV está indicado para ser utilizado como um teste de rastreamento primário de primeira linha, para identificar mulheres com risco aumentado de desenvolvimento de câncer cervical ou a presença de lesões de alto grau.

(f) O Teste cobas® 4800/5800/6800/8800 HPV está indicado para ser utilizado como um teste de rastreamento primário de primeira linha, para avaliar a presença ou ausência dos genótipos 16 e 18 do HPV.

Os resultados do Teste cobas® HPV, juntamente com a avaliação do médico relativamente ao histórico de citologia, outros fatores de risco e diretrizes profissionais, podem ser utilizados para conduzir a gestão do doente. Os resultados do Teste cobas® HPV não se destinam a evitar que mulheres prossigam com colposcopia (17,18).

Indicação proposta: Rastreamento Primário do Câncer do Colo de Útero (indicação “E”).

Patente: Sem patente geral.

Precauções: Para utilização em diagnóstico *in vitro*: Este teste é realizado em amostras cervicais colhidas utilizando *Roche Cell Collection Medium*, Solução *PreservCyt®* e Fluido Conservante *SurePath™*. O processo de pipetagem não deve ser feito com a boca. Luvas protetoras descartáveis devem ser utilizadas, avental e proteção para os olhos para manuseio das amostras e reagentes do kit. As mãos devem ser lavadas cuidadosamente após o manuseio de amostras e reagentes do teste. Os testes devem ser acondicionados de modo a evitar contaminação microbiana e de DNA dos reagentes. As amostras devem ser manuseadas como se fossem infecciosas, utilizando procedimentos de laboratório seguros, tais como os descritos em *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*(19) e no documento M29-A3 do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*(20). O tampão de lise do kit contém hidrocloreto de guanidina. O contato direto entre o hidrocloreto de guanidina e o hipoclorito de sódio (lixívia) ou outros reagentes altamente reativos tais como ácidos ou bases deve ser evitado. Essas misturas podem libertar gases tóxicos. Caso ocorra derramamento de líquido que contenha hidrocloreto de guanidina, a limpeza deve ser feita com detergente laboratorial adequado e água. Se ocorrer um derramamento com agentes potencialmente infecciosos, a área afetada deve ser IMEDIATAMENTE limpa com detergente laboratorial e água e em seguida com hipoclorito de sódio a 0,5%. As Partículas Magnéticas de Vidro do kit contêm isopropanol que é inflamável, portanto, deve ser mantido afastado de chamas e ambientes propícios à produção de faíscas. O tampão de eluição, o reagente SDS, a mistura principal, a solução de Magnésio/Manganês e os controles positivos e negativos do kit contêm azida sódica. A azida sódica pode reagir com tubagens de chumbo e de cobre, produzindo azidas metálicas explosivas.

No descarte de soluções contendo azida sódica nos lavatórios do laboratório, a tubulação metálica deve ser limpa com um grande volume de água fria para impedir a formação de azidas. Evitar o contato destes materiais com a pele, olhos ou membranas mucosas. Se ocorrer contato, a área de contato deve ser limpa imediatamente com água em abundância. Caso não seja efetuada a limpeza, podem surgir queimaduras. No caso de derramamentos, o fluído deve ser diluído com água antes de secar (17,18).

Riscos associados: Classificação de Risco Classe III: produtos de alto risco ao indivíduo e ou médio risco à saúde pública (17,18).

MENSAGEM DE VALOR

- O CCU (Câncer de Colo de útero) é um dos cânceres mais incidentes entre a população feminina no Brasil, contando com uma estimativa de 17.010 casos todos os anos, mas seu impacto sobre a sociedade e o sistema de saúde pode ser reduzido por meio de programas de rastreamento que detectam anormalidades cervicais em estágios iniciais com maior sensibilidade (111);
- A estratégia de rastreamento mais comum para identificação de lesões precursoras do CCU, que faz uso da citologia (Papanicolau), é associada à baixa sensibilidade e limitações técnicas que se traduzem em parcelas significativas de resultados falsos-positivos e falsos-negativos, um estudo feito por Da Fonseca, 2014 demonstrou que dentro do Laboratório Patológico do Estado de Roraima a sensibilidade para o método de citologia foi descrito como 28% para lesões >ASC-US, ou seja mais da metade das mulheres com lesões precursoras de CCU consideradas no estudo estão tendo resultados falsos-negativos(115);
- O teste de DNA-HPV por PCR é um teste de DNA que detecta, pela técnica de PCR, genótipos de alto risco do HPV responsáveis por aproximadamente 100% dos casos de CCU (22); O método é totalmente automatizado com resultados padronizados e elevada sensibilidade de 88% (84,8 - 90,9 IC95%) na identificação de lesões precursoras na população acima de 25 anos, permitindo a identificação de 88% dos casos (21).
- A genotipagem promovida pelo teste HPV-DNA por PCR em tempo real possibilita a estratificação de mulheres pelo risco de desenvolver a doença, pois identifica individualmente os dois genótipos de maior risco (HPV 16 e 18) e, em conjunto, os outros 12 subtipos também de alto risco (21);
- O teste DNA-HPV por PCR é recomendado pelas diretrizes da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) e *Society of Gynaecologic Oncology* (SGO)(23), *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), OMS e Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) para rastreamento do CCU e representa uma opção conveniente e consistente como ferramenta de rastreamento, amparando decisões importantes no cuidado à saúde da mulher (23–29);
- De acordo com as evidências encontradas com o estudo feito por Teixeira, 2023 no município de Indaiatuba com 16.384 pacientes, o teste de DNA-HPV por PCR em tempo

real se mostrou uma estratégia superior à citologia como rastreamento para detecção do CCU, sendo capaz de detectar 50% dos casos de lesões precursoras em estágio precoce (NIC 1), enquanto os métodos citológicos identificaram apenas 17% das lesões precursoras em estágio precoce (NIC 1) (116). Outros estudos comparativos realizados em grandes populações também apresentaram um maior número de lesões em estágio precoce identificados com o teste de DNA-HPV por PCR em tempo real (8–13);

- O uso do rastreio com o método de DNA-HPV por PCR em tempo real representa grande importância na qualidade de vida e rastreamento das pacientes, em comparação com a citologia, podendo levar à antecipação em 10 anos para a detecção de carcinoma microinvasivo no colo do útero, ou seja, maior proporção de lesões identificadas em fases iniciais (30).
- Assim, considerando as recomendações das principais diretrizes e as evidências apresentadas neste dossiê de valor (8–13), conclui-se que o teste DNA-HPV por PCR é uma alternativa efetiva e superior à citologia para aplicação em programas de rastreamento do CCU.

DESCRIÇÃO CLÍNICA

MENSAGENS CHAVE

- No Brasil, somente em 2020 foram estimados cerca de 16.590 casos de câncer de colo de útero, em 2020 cerca de 6.627 óbitos estiveram relacionados com a doença (31, 117). Estima-se que em 2023 ocorram 17.010 novos casos de câncer de colo de útero (111).
- Dentro do contexto brasileiro, dados de 2022 demonstram que, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o segundo mais incidente nas Regiões Norte (20,48/100 mil), Nordeste (17,59/100 mil) e Centro-Oeste (16,66/100 mil). Já na Região Sul (14,55/100 mil), ocupa a quarta posição e, na Região Sudeste (12,93/100 mil), a quinta posição (111).
- As infecções persistentes causadas pelos genótipos de alto risco do HPV são a causa necessária para a ocorrência do CCU, tendo em vista que os genótipos de alto risco estão presentes em 99,7% dos casos (2);
- Um estudo epidemiológico baseado na prevalência dos 14 genótipos de alto risco do HPV demonstra que, em 2017 a prevalência de infecção por HPV de alto risco no Brasil para mulheres entre 16 e 25 anos atendidas em unidades básicas de saúde foi 38,6%, mesmo com a implementação de estratégias de vacinação a prevalência dos genótipos contemplados na vacina quadrivalente foi de 14,8% (32).
- Os programas de rastreamento são essenciais na prevenção e detecção precoce da doença, uma vez que as pacientes que apresentam lesões em estágios iniciais são assintomáticas (33);
- O rastreamento, quando realizado em condições ótimas, identifica pacientes que podem ser tratadas imediatamente para lesões pré-invasivas e, deste modo, pode reduzir a incidência da doença na população (34,35);
- Enquanto o teste mais comumente realizado (Citopatologia cérvico-vaginal) apresenta limitações técnicas e baixa sensibilidade, testes de DNA que detectam e distinguem os genótipos de maior risco do HPV têm se tornado uma ferramenta importante no rastreamento do câncer de colo do útero (27);
- O teste cobas® HPV foi o primeiro teste para rastreamento primário em primeira linha de câncer de colo do útero aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, capaz de fornecer simultaneamente resultados para todos os genótipos de alto risco do

HPV (118). Os genótipos 16 e 18 estão presentes em cerca de 70% dos casos de CCU (36).

- A estratificação de risco proporcionada por meio da técnica DNA-HPV por PCR possibilita identificar aquelas pacientes que apresentam maior risco ao desenvolvimento de câncer de colo de útero, mulheres portadoras do HPV 16 ou 18 têm maior chance de desenvolver uma lesão de alto grau (NIC3+) em um período de 10 anos em comparação com mulheres que são positivas para outros genótipos de alto risco (37).
- Um estudo feito por McCredie M.R, 2008, coletou dados de mulheres da nova Zelândia que tiveram resultados análogos à lesões precursoras de alto grau no colo uterino (NIC 3) entre 1955 e 1976 que não receberam o tratamento adequado para excisão da lesão, foi identificado que em um período de 30 anos, 30% das mulheres desenvolveram câncer de colo de útero invasor, enquanto que dentre pacientes com lesões precursoras de alto grau no colo uterino (NIC 3) efetivamente tratadas a incidência cumulativa de câncer nos 30 anos foi de apenas 0,7% (120).

Câncer de colo do útero

O câncer de colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum no mundo na população feminina (101, 119). No Brasil, a doença é o terceiro câncer mais incidente e a terceira maior causa de mortalidade por câncer entre as mulheres, exceto câncer de pele não melanoma (111). O maior fator de risco para o desenvolvimento da doença é a presença de infecção persistente pelo HPV, um vírus sexualmente transmissível considerado causa necessária para ocorrência do câncer de colo do útero (38).

A patogênese do câncer de colo do útero parte do potencial oncogênico do HPV, principalmente por seus genes E6 e E7. A principal função destes genes é codificar proteínas multifuncionais que se ligam às proteínas celulares p53 – responsável por reparar danos no DNA e induzir apoptose – e pRb (proteína do retinoblastoma), com a finalidade de interromper suas funções (39).

A infecção pelo HPV altera as vias reguladoras do ciclo celular ao desativar tais proteínas, levando a um aumento da taxa de proliferação e da instabilidade genômica. O acúmulo de DNA danificado, uma vez que não pode ser reparado, sucede em uma imortalização dos queratinócitos, resultado da cooperação entre os genes E6 e E7, levando à gênese de células cancerígenas totalmente transformadas (Figura 1). Outros mecanismos também atuam na

oncogênese, como a metilação do DNA viral e celular, ativação da telomerase, fatores hormonais e imunogênicos (39).

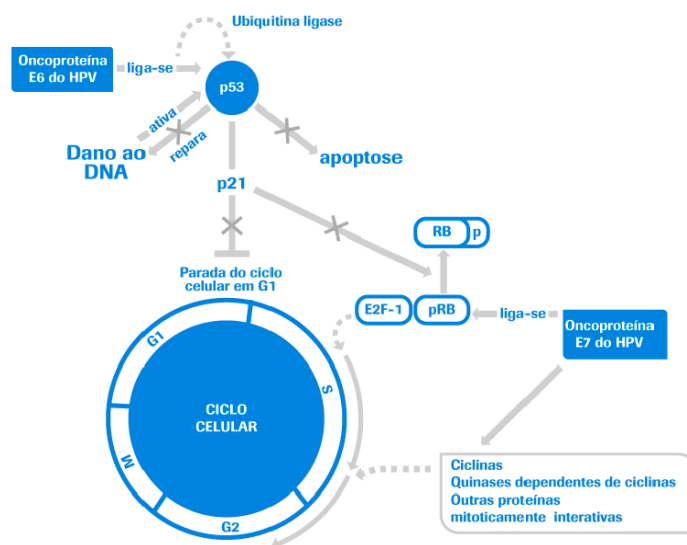


Figura 1. Patogênese do HPV

LEGENDA: HPV: do inglês, *Human papillomavirus*; pRB: proteína do retinoblastoma.
 FONTE: Adaptado de Burd, 2003(39).

A progressão para o câncer geralmente ocorre em um período de 10 a 20 anos. Algumas lesões, como displasia moderada e grave, podem progredir para o câncer mais rapidamente – dentro de um ano ou dois (39,40).

A maioria das mulheres não apresenta sintomas na fase pré-câncer. Contudo, quando o câncer de colo do útero se desenvolve, os sintomas incluem pontos de sangue ou sangramento leve entre ou após períodos; sangramento menstrual mais longo ou mais intenso que o usual; sangramento após relação sexual, ducha ou exame pélvico; aumento de corrimento vaginal; dor durante relação sexual; sangramento após a menopausa; e dor pélvica e/ou lombar inexplicável e persistente. O aparecimento de sinais e sintomas torna-se frequente nos estágios iniciais, e em estágios avançados os sintomas podem ficar mais graves, dependendo dos tecidos e órgãos atingidos com metástase (41). A Figura 2 representa as fases de progressão do câncer de colo do útero.

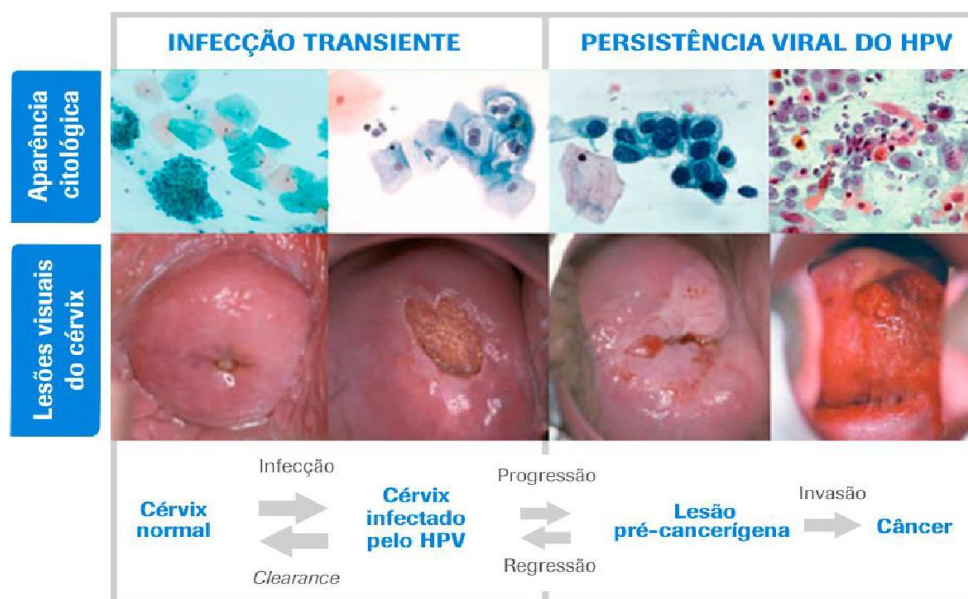


Figura 2. Principais fases do desenvolvimento do câncer de colo do útero.

LEGENDA: HPV: do inglês, *Human papillomavirus*.

FONTE: Adaptado de Schiffman, 2007(42).

O estudo performedo por Teixeira et al, 2022 em Indaiatuba utilizando o ensaio de PCR HPV-DNA como técnica de rastreamento primário para câncer de colo de útero demonstrou que 2,7% das pacientes com resultados positivos para os 14 genótipos de alto risco de HPV apresentaram câncer de colo de útero (30).

O Quadro 1 apresenta estadiamento do câncer de colo do útero a partir da classificação de tumor, nodo e metástase (TNM) e da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (43).

Entre todos os tumores malignos, o câncer de colo do útero é aquele que pode ser mais eficientemente prevenido por meio da implementação de programas organizados de rastreamento (116). Os testes de rastreamento são geralmente aplicados em larga escala para testar a população assintomática, identificando mulheres que possam ter doença ou aquelas com maior risco de desenvolvê-la, a fim de identificar casos da doença em seus estágios iniciais. No caso de lesão pré-neoplásica, que pode progredir para um câncer invasivo, o rastreamento identifica a oportunidade de tratamento imediato, bem como determina intervalos seguros de observação no caso de resultados incertos ou de baixo grau, onde a lesão pode regredir (3).

A vacinação contra o HPV possui efeito profilático, de modo que pessoas já infectadas pelos genótipos de alto risco do HPV não estão protegidos pela vacina para tais genótipos, antes da ampla incorporação da vacina em cenário nacional muitas mulheres em idade ativa atualmente iniciaram sua vida sexual e muito provavelmente foram expostas ao vírus em algum

momento, sendo assim importante garantir o rastreamento de qualidade baseado em DNA-HPV para esta relevante parcela do público feminino (33).

Além disso, em um país de dimensões continentais como o Brasil é uma tarefa muito difícil garantir que todos tenham acesso efetivo às vacinas, em um estudo feito por Moura L.L, 2021, compilando dados do Programa Nacional de Imunizações para doses da vacina de HPV aplicados em meninas entre 14, 15 e 16 anos em 2017, demonstrou que a cobertura para a segunda dose à nível Brasil esteve entre 65,9% e 79.7%, sendo diretamente proporcional ao grau de urbanização das regiões do Brasil (121).

A vacinação e proteção da população traz em seu ímpeto uma maior necessidade para o uso do teste de DNA-HPV como rastreamento primário. A vacinação reduz efetivamente a prevalência de lesões precursoras na população rastreada, de modo que o número de mulheres encaminhadas para procedimentos diagnósticos posteriores tenha que ser maior para a identificação destas lesões, tendo em vista que o ensaio de citologia é subjetivo e operacional, isso causaria um desafio adicional aos patologistas para identificação de casos. Neste cenário, a precisão e automação do ensaio de DNA-HPV é necessária para a identificação de pacientes que não estão efetivamente protegidos contra os tipos de alto risco do HPV e podem vir a desenvolver lesões precursoras e câncer de colo de útero (33).

O exame mais utilizado no Brasil para o rastreamento da doença é o Papanicolau (citopatologia), o qual é associado a limitações técnicas e baixa sensibilidade. No entanto, o entendimento da necessidade da presença do HPV para desenvolvimento do câncer de colo do útero e a descoberta de genótipos específicos que são associados a riscos maiores de desenvolvimento da doença tem mudado o cenário de rastreamento (27,28,45). Atualmente, 14 genótipos carcinogênicos do HPV foram classificados como mais frequentemente associados ao desenvolvimento do câncer de colo do útero (46).

Neste contexto, testes de DNA que detectam o HPV com maior sensibilidade e realizam a genotipagem do vírus, determinando quais pacientes estão sob maior risco, têm se tornado ferramenta de preferência nas principais diretrizes do mundo para o rastreamento do câncer de colo do útero (27,28).

Quadro 1. Classificação TNM e da FIGO para câncer de colo do útero

TNM	FIGO	Descrição
TX		Tumor primário não pode ser avaliado.
T0		Sem evidências de tumor primário.
T1	I	O carcinoma é estritamente confinado ao colo do útero (a extensão do corpo uterino deve ser desconsiderada).
T1a	IA	Carcinoma invasivo que pode ser diagnosticado apenas por microscopia com profundidade máxima de invasão de <5mm ^a e com expansão horizontal de ≤7 mm. Envolvimento do espaço vascular, venoso ou linfático não afeta a classificação.
T1a1	IA1	Invasão estromal medida <3 mm em profundidade e com expansão horizontal de ≤7 mm.
T1a2	IA2	Invasão estromal medida em ≥3 mm e <5mm em profundidade com expansão horizontal de ≤7 mm.
T1b	IB	Carcinoma invasivo clinicamente visível com invasão mais profunda ≥5 mm (maior que T1a/IA), lesão limitada ao cérvix uterino.
T1b1	IB1	Carcinoma invasivo clinicamente visível ≥5 mm de profundidade na invasão estromal e ≤4 cm na maior dimensão.
T2b2	IB2	Carcinoma invasivo ≥2 cm e <4 na maior dimensão.
	IB3	Carcinoma invasivo ≥4 cm na maior dimensão.
T2	II	O carcinoma invade além do útero, porém não foi estendido até o terço inferior da vagina ou da parede pélvica.
T2a	IIA	Comprometimento limitado aos dois terços superiores da vagina sem envolvimento parametrial.
T2a1	IIA1	Carcinoma invasivo <4 cm na maior dimensão.
T2a2	IIA2	Carcinoma invasivo ≥4 cm na maior dimensão.
T2b	IIB	Com envolvimento parametrial mas não até a parede pélvica.
T3	III	O carcinoma compromete o terço inferior da vagina e/ou se estende à parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou não-funcionamento do rim e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos.
T3a	IIIA	O carcinoma compromete o terço inferior da vagina sem extensão à parede pélvica
T3b	IIIB	Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou não-funcionamento do rim (ao menos devido a outra causa conhecida).
	IIIC	Comprometimento dos linfonodos para-aórticos e/ou pélvicos, independentemente do tamanho e extensão do tumor (com notação de imagem e patologia). ^b
	IIIC1	Metástase apenas no linfonodo pélvico.
	IIIC2	Metástase no linfonodo para-aórtico.
T4	IV	O carcinoma se estendeu além da pelve verdadeira ou comprometeu (comprovado por biópsia) a mucosa da bexiga e do reto (em casos de edema bolhoso, não é alocado na classificação IV).
	IVA	Metástase em órgãos pélvicos adjacentes.
	IVB	Metástase em órgãos distantes.

Em casos de dúvida, o estadiamento mais baixo deve ser considerado. a Exames de imagem e de patologia podem ser utilizados caso disponíveis com a finalidade de complementar achados clínicos a respeito do tamanho do tumor e sua extensão em todos os estágios. O comprometimento de espaços vasculares/linfáticos não altera o estadiamento. A extensão lateral da lesão não é mais considerada. b Adição de notações r (imagem) e p (patologia) para indicar os achados que foram utilizados para alocação na classificação IIIC. Exemplo: se o exame de imagem indicar metástase no linfonodo pélvico, o estadiamento adotado será IIICr e se confirmado por achado patológico, IIICp. O tipo de imagem e modalidade patológica deve ser sempre documentada.

LEGENDA: TNM: tumor, nodo e metástase; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.

FONTE: Adaptado de Bhatla, 2021(43).

Dentre os países que já utilizam métodos de detecção de HPV no rastreamento de câncer de colo de útero, os EUA é o país dentro das Américas com recomendações e estrutura mais robusta, as diretrizes consolidadas em sociedades como *American Cancer Society (ACS)*, *National Cancer Institute (NCI)* recomendam o uso da tecnologia para rastreamento primário (47, 48).

O uso de testes de detecção por PCR de DNA-HPV para rastreamento primário foi aprovado pelo FDA em 2014 para mulheres com 25 anos ou mais, a decisão foi baseada nos resultados obtidos com o estudo ATHENA (do inglês, *Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics*) que demonstrou vantagens na detecção de lesões precursoras de câncer de colo de útero com a utilização do método DNA-HPV por PCR no rastreamento primário frente à citologia em um grupo de 42.209 pacientes (8).

Epidemiologia

No Brasil, estima-se o diagnóstico de 17.010 novos casos de câncer de colo do útero diagnosticados no ano de 2023, o que representa uma incidência ajustada de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres (111). Estes dados posicionam o câncer de colo do útero como a terceira neoplasia mais incidente entre mulheres no cenário nacional, compreendendo 7,0% de todos os casos de câncer na população feminina (exceto câncer de pele não melanoma; Figura 3) (122).

Localização Primária	Casos Novos	%
Mama feminina	73.610	30,1
Cólon e Reto	23.660	9,7
Colo do útero	17.010	7,0
Traqueia, Brônquio e Pulmão	14.540	6,0
Glândula Tireoide	14.160	5,4
Estômago	8.140	3,3
Corpo do útero	7.840	3,2

Figura 3. Distribuição de incidência para os dez tipos de câncer mais incidentes entre mulheres estimada para 2022, exceto câncer de pele não melanoma.

FONTE: Adaptado de INCA (Instituto Nacional do Câncer), 2022 (122).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o segundo mais incidente nas regiões Norte (20,48/100 mil) e Nordeste (17,59/100 mil) e o terceiro na Centro-Oeste (16,66/100 mil). Já na região Sul (14,55/100 mil) ocupa a quarta posição e, na região Sudeste (12,93/100 mil), a quinta posição (111).

No ano de 2020, ocorreram 6.627 mortes atribuídas à doença no Brasil (122). A taxa de mortalidade ajustada para o mesmo período no Brasil foi de 4,60 óbitos para cada 100 mil mulheres, enquanto a taxa de mortalidade em nível global no mesmo período foi de 7,2 mortes por 100.000 mulheres (123). No Brasil, a região Norte também foi aquela com maior taxa de mortalidade 9,52/100.000 mulheres, representando a maior causa de morte por câncer na população feminina da região, a região Nordeste ocupa o segundo lugar com taxa de mortalidade de 5,58/100.000 mulheres, Centro-Oeste, a terceira posição, com taxa de 5,25/100.000 mulheres (111). As regiões Sul e Sudeste tiveram as menores taxas (4,99/100.000 mulheres e 3,71/100.000 mulheres) representando a quinta e sexta posições, respectivamente, entre os óbitos por câncer em mulheres (111). A doença inicia-se geralmente em torno dos 30 anos de idade, na forma de lesões subclínicas, intraepiteliais cervicais, que evoluem para carcinoma invasivos, e sua incidência aumenta rapidamente até os 50 anos. A mortalidade aumenta progressivamente a partir da quarta década de vida (50).

Infecções persistentes pelo HPV configuram o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo do útero. Estima-se que a prevalência do HPV de alto risco cervical na população geral brasileira seja de 17,65% (14,80 - 20,92 IC95%) (51).

Embora tenham sido registrados mais de 100 tipos diferentes do HPV, 14 genótipos carcinogênicos são mais frequentemente associados ao desenvolvimento do câncer de colo do útero: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68. Por este motivo, os tipos descritos são classificados como hrHPV, atribuídos à causa de aproximadamente 100% dos casos da doença (2). O tipo 16 é a causa de pouco mais da metade dos cânceres de colo do útero no Brasil. Os tipos 16 e 18, em conjunto, são os tipos mais prevalentes no país, associados ao desenvolvimento de aproximadamente 70% de todos os casos (Figura 4) (53).

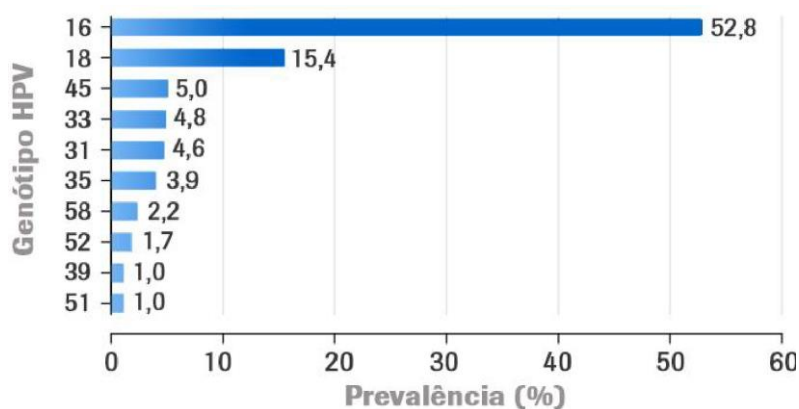


Figura 4. Prevalência dos tipos de HPV mais frequentes no Brasil entre mulheres com câncer de colo do útero.

LEGENDA: HPV: do inglês, *Human papillomavirus*.
FONTE: Adaptado de Bruni, 2018(53).

De acordo com o estudo realizado por da Silva et al, 2016 com dados do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) no estado da Paraíba entre 2010 e 2014, a faixa etária de maior incidência para câncer de colo de útero foi acima de 64 anos para carcinoma epidermóide invasor, entre 40 e 44 para adenocarcinoma invasor, e entre 35 e 39 anos para adenocarcinoma “*in situ*”, respectivamente, sendo que 76% dos casos de câncer foram registrados já como carcinoma epidermóide invasor (124). Outro estudo desenvolvido por Teixeira et al 2022, no município de Indaiatuba entre 2014 e 2017 apresentou idade média de 39,6 anos para mulheres com CCU detectadas pelo HPV e uma idade média de 49,3 anos para mulheres com CCU detectadas por rastreamento citológico, indicando que a tecnologia de genotipagem de DNA-HPV permite a identificação de casos iniciais de câncer (30).

Tratando-se de um vírus sexualmente transmissível, práticas que aumentam a exposição ao HPV são fatores de risco associados à doença, como o início precoce da atividade sexual, ter múltiplos parceiros sexuais ou parceiros de alto risco, e histórico de doenças sexualmente transmissíveis. Outros fatores de risco incluem imunossupressão (proveniente de imunodeficiências ou após transplante de órgão, por exemplo), multiparidade, tabagismo e o uso prolongado de contraceptivos orais (estrogênio) (1,52).

Rastreamento e diagnóstico

Definição de rastreamento e critérios de elegibilidade

O rastreamento de uma patologia pode ser definido como o exame de indivíduos assintomáticos com a finalidade de classificá-los como propensos ou não propensos a desenvolver a doença em questão. Para que a patologia seja considerada elegível para um programa de rastreamento, deve ser relevante em um cenário populacional e/ou ter consequências sérias. A elegibilidade de uma doença em programas de rastreamento envolve também a progressão da doença em quase todos os estágios (pré-clínico, clínico e progressão final), apresentando conjuntamente uma fase pré-clínica suficientemente longa para ser identificada (54).

Outro critério de elegibilidade para o rastreamento de uma doença envolve a capacidade de estimar seu período pré-clínico. O tratamento de casos pré-clínicos deve apresentar maior probabilidade de sucesso que casos identificados clinicamente. Adicionalmente, o método de rastreamento deve ser válido, de baixo risco e amplamente aceito (54).

O câncer de colo do útero se enquadra nos critérios de elegibilidade para que seja incluído em programas de rastreamento (54) com relevância epidemiológica no cenário nacional (1), extenso período pré-clínico (de 10 a 20 anos) (33,34), e fatores de risco conhecidos (infecção obrigatória pelo HPV) (38).

Métodos de rastreamento e diagnóstico do câncer de colo de útero

O exame citopatológico é o método de rastreamento do câncer de colo do útero e de lesões precursoras recomendado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA). Os exames devem ser iniciados aos 25 anos de idade para mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual. Segundo as diretrizes para rastreamento do INCA do ano de 2016, os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e, caso os resultados sejam negativos, os próximos exames devem ser feitos a cada três anos, até os 64 anos de idade. Após os 64 anos, pacientes sem histórico de doença neoplásica pré-invasiva, a realização dos exames deve ser interrompida no caso de dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos (45).

Por meio do exame citopatológico, é possível observar atípias celulares nas amostras cervicais.

Os resultados de citologia Papanicolau do epitélio escamoso no rastreamento do CCU podem ser classificados de acordo com a classificação de Richart ou de acordo com o Sistema de Bethesda. As Neoplasias Intraepiteliais do cérvix uterino (NICs) são as lesões mais comuns, segundo a classificação de Richart, e podem apresentar graus diferentes em relação à evolução da doença, essas lesões (NIC) geralmente são causadas por certos tipos de HPV e é encontrado quando uma biópsia cervical é feita. Uma lesão classificada como NIC não é um câncer, mas possui potencial para transformação oncogênica e se espalhar para o tecido normal adjacente. A classificação é feita em uma escala de 1 a 3, baseado no grau de anormalidade do tecido cervical. Por exemplo, NIC de grau 1 (NIC 1) é menos passível de transformação oncogênica que NIC de grau 2 (NIC2) e NIC de grau 3 (NIC3) (55).

O sistema Bethesda, que é parecido com a Classificação Citológica Brasileira atual, utiliza o conceito de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (*low-grade squamous intraepithelial lesions* - LSIL) ou de alto grau (*high-grade squamous intraepithelial lesions* - HSIL), além de alterações atípicas de significado indeterminado (*atypical squamous cells of indeterminate significance* - ASC-US), considerado um estado pré-neoplásico (45,56,57).

O Quadro 2 sumariza as nomenclaturas citopatológicas mais utilizadas e suas equivalências (45). E na Figura 5 possível observar os diferentes níveis da classificação de Richart para NIC ocasionadas pelo HPV.

Quadro 2. Nomenclaturas citopatológicas e histopatológicas utilizadas no diagnóstico de lesões cervicais e suas equivalências.

Classificação de Papanicolau	Classificação de Richart	Sistema Bethesda	Classificação Citológica Brasileira
Classe I	-	-	-
Classe II	-	Alterações benignas	Alterações benignas
-	-	ASC-US	ASC-US
Classe III	NIC I NIC II e NIC III	LSIL HSIL	LSIL HSIL
Classe IV	NIC III	HSIL Adenocarcinoma <i>in situ</i>	HSIL Adenocarcinoma <i>in situ</i>
Classe V	Carcinoma invasivo	Carcinoma invasivo	Carcinoma invasivo

LEGENDA: ASC-US: do inglês, *atypical squamous cells of indeterminate significance*; HSIL: do inglês, *high-grade squamous intraepithelial lesions*; LSIL: do inglês, *low-grade squamous intraepithelial lesions*; NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

Fonte: Adaptado de INCA, 2016 (45).

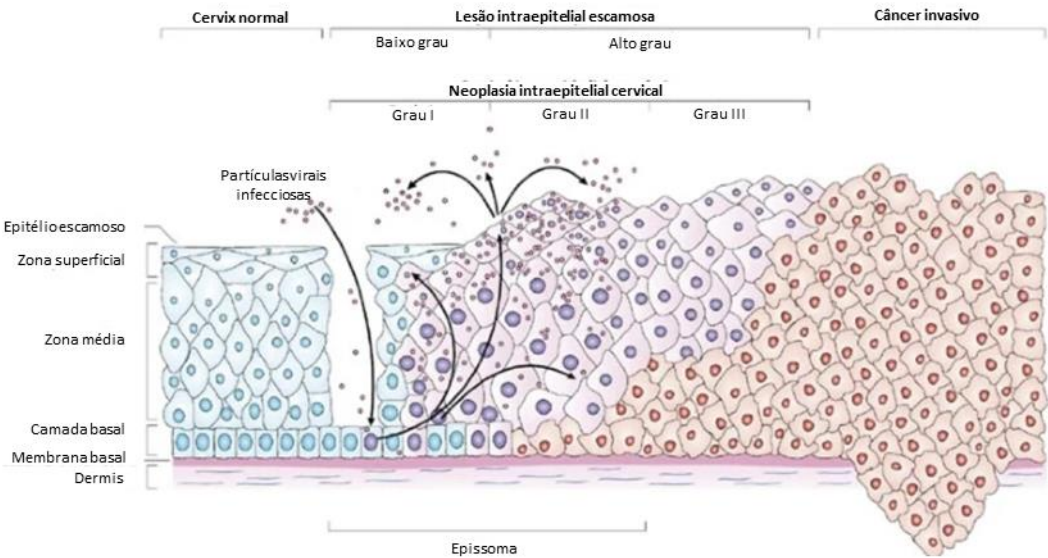


Figura 5. Progressão da lesão cervical, destacando os diferentes níveis da classificação de Richart para Neoplasia Intraepitelial Cervical ocasionada pelo papiloma vírus humano.

FONTE: Adaptado de Woodman, 2007(58).

Adicionalmente, além do exame citopatológico e do teste de DNA HPV por PCR em tempo real, outros métodos de rastreamento também podem ser aplicados, sendo eles: inspeção visual com ácido acético (IVA), citologia em meio líquido e a captura híbrida (este último sem indicação para rastreamento primário), por exemplo (14). A qualidade dos métodos citados é analisada a partir da avaliação da sensibilidade (habilidade do teste de designar

corretamente um indivíduo doente como um resultado positivo) e da especificidade (habilidade do teste de designar corretamente um indivíduo não-doente como um resultado negativo) (59).

Testes com alta especificidade são ideais para a realização de diagnósticos, uma vez que promovem poucos falsos positivos e têm probabilidade de erro pequena. Por outro lado, testes que apresentam alta sensibilidade são valiosos quando aplicados em programas de rastreamento, uma vez que dificilmente não detectam pacientes com a doença. Esse fato faz com que testes de alta sensibilidade estejam alinhados com programas de rastreamento de câncer de colo do útero, cujo objetivo principal é a detecção da doença em seu estágio pré-câncer, possibilitando a identificação e tratamento da doença em estágios iniciais (30,60).

O exame citopatológico apresenta diversas limitações, como a baixa sensibilidade (47,8% para detecção de NICs de terceiro grau e 40,6% para NIC de segundo grau) (8). A análise é sujeita à interpretação do examinador acerca de alterações morfológicas presentes em amostras cervicais, ou seja, a padronização entre os resultados é dificultada. Além disso, a natureza repetitiva da técnica pode levar à fadiga do examinador e, invariavelmente, aos erros de interpretação (61).

Por tais motivos, a automação oferecida pelos testes mais modernos minimiza tais tipos de erros no processo de rastreamento. Assim, recomenda-se internacionalmente a realização do teste de HPV no rastreio do câncer de colo do útero, de acordo com as diretrizes da ASCO (23) e da ESMO (28). O teste de HPV apresenta maior sensibilidade e confere de 60% a 70% maior proteção contra o câncer invasivo comparado à citologia (28).

O teste cobas® HPV foi o primeiro teste para rastreamento primário em primeira linha de câncer de colo do útero aprovado pelo FDA, capaz de fornecer simultaneamente resultados agrupados para todos os genótipos de alto risco do HPV e para os mais frequentes - HPV 16 e 18 (118).

Recomendações internacionais e nacionais de rastreamento

A OMS, em 2018, desenvolveu a primeira estratégia global para a eliminação do câncer de colo de útero como um problema de saúde pública. A estratégia foi apresentada e difundida com diferentes países para que ações para erradicar os impactos populacionais causados pelo câncer de colo de útero fossem tomadas, com o intuito de unir todos os decisores em saúde para este objetivo em comum, o esforço global está alinhado com os direitos humanos, bem como a Agenda de Desenvolvimento Sustentável para 2030 (125).

De acordo com a estratégia global de erradicação de câncer de colo de útero publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2018, algumas doenças refletem as desigualdades sociais globais e o câncer de colo de útero é uma delas. Em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, a incidência é quase 2 vezes maior e a mortalidade 3 vezes maior quando comparado a países desenvolvidos (125).

O documento descreve que embora medidas para a erradicação do câncer de colo de útero existam, ainda não são amplamente aplicadas em certas regiões do mundo onde o impacto da doença é maior. Para serem realmente efetivas, estas medidas devem ser escaladas em nível nacional e entregues usando plataformas de serviço de saúde sensíveis às necessidades femininas, suas circunstâncias sociais e barreiras populacionais, culturais, sociais e econômicas que possam dificultar o acesso à serviços de saúde. Serviços de saúde integrados que centralizam suas atividades no bem-estar social e apoiam os direitos e dignidade feminina são fundamentais (125).

As metas definidas pela OMS para erradicação do câncer de colo de útero até 2030, contemplam 3 principais iniciativas:

- Garantir que pelo menos 90% da população feminina com até 15 anos esteja vacinada (125).
- Garantir que pelo menos 70% das mulheres com 35 e 45 anos sejam rastreadas com métodos de alto desempenho (Detecção molecular de DNA-HPV) (125).
- Garantir que pelo menos 90% das mulheres com lesões precursoras e câncer de colo de útero invasor sejam diagnosticadas e tratadas (125).

Especificamente para a estratégia de rastreamento, a OMS define que o teste de HPV oferece um valor preditivo negativo superior, o que significa que uma mulher que apresente resultado negativo para HPV pode com confiança retornar para realizar um novo teste de rastreamento após 5 anos. Devido ao alto desempenho é recomendado a transição dos países para adoção do teste de HPV como tecnologia de rastreamento primário (125).

Como parte da iniciativa no ano de 2021 a OMS desenvolveu as diretrizes de rastreamento e tratamento de lesões precursoras para prevenção do câncer de colo de útero, no qual uma revisão sistemática robusta com as estratégias de rastreamento possíveis foi empregada para suportar as recomendações da organização (126).

A Organização Mundial de Saúde consolidou, após a análise de literatura, a recomendação do teste de genotipagem do DNA-HPV como estratégia de rastreamento primário preferível em comparação à citologia ou VIA para a identificação de lesões precursoras

e direcionamento de tratamento entre a população geral de mulheres e população de mulheres portadoras de HIV, a força de recomendação foi classificada como forte e o nível de evidência moderado (126).

Embora o uso da citologia isolada tenha sido por muito tempo o único método disponível para o rastreamento de câncer de colo de útero por décadas, diretrizes que recomendavam o uso de co-teste, ou seja, o uso conjunto de citologia e métodos de detecção do HPV, foram introduzidas nos Estados Unidos para rastreamento de CCU em 2002 (127).

O co-teste foi recomendado para mulheres de 30 anos ou mais pelas diretrizes da *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF), *American Cancer Society* (ACS), *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) e *American Society for Clinical Pathology* (ASCP) em 2012 e 2013 (128,63). Contudo, por conta do alto custo da estratégia e discreto ganho em sensibilidade para identificação de lesões precursoras, em 2018 a recomendação da USPSTF foi atualizada, incluindo o rastreamento primário com apenas o teste de HPV em mulheres entre 30 e 64 anos (64).

Nos EUA, uma nova diretriz da ACS, foi publicada em 2020(62) com duas grandes diferenças em relação a diretriz anterior da ACS (2012) (63), e diretriz da *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) (64) (2018) (Quadro 3).

Uma delas é começar a triagem em uma idade um pouco mais avançada, iniciando a triagem em mulheres com 25 anos ou mais. Essa recomendação leva em consideração que os benefícios do rastreamento do câncer do colo do útero não superam os malefícios para pessoas de 21 a 24 anos, conforme evidenciado em novos estudos. Além disso, em mulheres jovens, a maioria das infecções por HPV tem sua resolução de maneira natural. A triagem de pessoas nessa faixa etária geralmente leva a tratamentos desnecessários, que podem ter efeitos colaterais (62–64).

Outra recomendação da ACS, 2020 foi o uso preferencial do teste HPV sozinho para o rastreamento primário, uma vez que estudos têm mostrados que os testes de HPV são mais precisos e confiáveis do que o teste citopatológico, e que o co-teste (HPV e citológico simultaneamente) é apenas um pouco mais sensível do que o teste de HPV isolado no rastreamento primário, mas é menos eficiente porque requer dois testes. O co-teste detecta pequenas alterações que têm um risco muito baixo de se transformar em câncer. Considerando escalas populacionais, a realização de exames de genotipagem de HPV e citologia Papanicolau simultaneamente no rastreamento primário resultaria em leve acréscimo na sensibilidade e incremento de 63% nos custos (62, 63). Sendo assim, esta submissão se refere ao uso da

tecnologia de DNA-HPV por PCR em tempo real de forma isolada no rastreamento primário do CCU, com citologia reflexa nos casos em que 12 outros genótipos de HPV de alto risco são detectados.

O teste de DNA-HPV apresenta maior sensibilidade em comparação à citologia e é recomendado para rastreamento primário, contudo, para os casos positivos para 12 outros tipos de HPV de alto risco que possuem um risco menor em comparação aos genótipos 16 e 18, o direcionamento de todos os casos para colposcopias poderia ser desnecessário visto que estes genótipos estão menos associados ao desenvolvimento de CCU (29). Em relação à custo-efetividade, a estratégia de rastreamento primário baseado em DNA-HPV com citologia reflexa, em que é realizado um ensaio de DNA-HPV seguido por citologia para a mesma amostra antes da colposcopia, permite o aumento da especificidade e redução de desperdício em tempo e custos adicionais para rastreamento (29).

Quadro 3. Principais diferenças das novas recomendações para o rastreamento do câncer de colo de útero pela ACS.

	ACS, 2020	ACS, 2012	USPSTF, 2018
Idade 21 a 24 anos	Sem rastreio	Teste citológico a cada 3 anos	Teste citológico a cada 3 anos
Idade 25 a 29 anos	Teste de HPV a cada 5 anos (preferencial) Teste de HPV/ citológico a cada 5 anos (aceitável) Teste citológico a cada 3 anos (aceitável)	Teste citológico a cada 3 anos	Teste citológico a cada 3 anos
Idade 30 a 65 anos	Teste de HPV a cada 5 anos (preferencial) Teste de HPV/ citológico a cada 5 anos (aceitável) Teste citológico a cada 3 anos (aceitável)	Teste de HPV/ citológico a cada 3 anos (preferencial) Teste citológico a cada 3 anos (aceitável)	Teste citológico a cada 3 anos, teste de HPV a cada 5 anos ou teste citológico a cada 5 anos
Idade 65 anos ou mais	Nenhuma triagem se uma série de testes anteriores foram normais	Nenhuma triagem se uma série de testes anteriores foram normais	Nenhuma triagem se uma série de exames anteriores for normal e não apresentar alto risco para câncer do colo do útero

LEGENDA: ACS: do inglês, *American Cancer Society*; HPV: do inglês, *Human papillomavirus*; USPSTF: do inglês, *United States Preventive Services Task Force*.

FONTE: Adaptado de Fontham, 2020(62).

O acompanhamento de indivíduos com triagem positiva para HPV e/ou citologia ainda deve ser realizada de acordo com as diretrizes de consenso de gerenciamento baseado em risco da ASCCP (2019) para testes anormais de rastreamento de câncer do colo do útero e lesões

precursoras de câncer (65). Essas diretrizes representaram uma mudança de paradigma do uso de algoritmos baseados principalmente em uma combinação de resultados de testes de triagem atuais e histórico de triagem anterior para definir quais pacientes serão encaminhadas para confirmação do diagnóstico pela realização de colposcopia, biópsias e/ou excisões. A colposcopia é um método diagnóstico que permite avaliar lesões pré-invasoras e invasoras do colo uterino como propedêutica, complementar os resultados obtidos nos testes de rastreamento, definir a extensão das lesões, guiar biópsias de áreas que parecem anormais, auxiliar o tratamento com crioterapia ou LEEP (do inglês, *loop electrosurgical excision procedure*) (28,55).

Na Europa, o documento de posicionamento da *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO), em conjunto com a *European Federation of Colposcopy* EFC (44), publicado em 2020, conclui que a triagem primária com teste HPV é mais custo-efetiva do que a citologia ou coteste. Também traz que vários países já introduziram ou estão introduzindo o teste HPV nos algoritmos de rastreamento do câncer de colo de útero (Quadro 4). Vale destacar ainda que a Diretriz da OMS também recomenda a implementação do teste de HPV como estratégia de rastreamento primário (16).

Quadro 4. Países que introduziram o teste primário de HPV em algoritmos de rastreamento do colo do útero seguindo evidências econômicas e outras.

País	Status	Algoritmo antigo	Novo algoritmo
Austrália	Introduzido em 2017	Citologia a cada 2 anos para mulheres de 20 a 69 anos	Teste de HPV a cada 5 anos com genotipagem parcial para mulheres de 25 a 69 anos
Holanda	Introduzido em 2017	Citologia a cada 3 anos para mulheres de 30 a 60 anos	Teste de HPV a cada 5 anos para mulheres de 30 a 60 anos.
Reino Unido	Piloto iniciado em 2013, lançado em 2019	Citologia a cada 3 anos com triagem de HPV para mulheres de 25 a 64 anos	Teste de HPV a cada 3 anos com triagem de citologia reflexa para mulheres de 25 a 64 anos, possivelmente com genotipagem parcial. Isso pode ser estendido a cada 5 anos no futuro.
Turquia	Introduzido em 2014	Citologia a cada 5 anos para mulheres de 35 a 69 anos (baixa cobertura)	Teste de HPV a cada 5 anos para mulheres de 30 a 65 anos
Itália	Piloto iniciado em 2013, lançado em 2018 em base regional	Citologia a cada 3 anos para mulheres de 25 a 65 anos	Teste de HPV a cada 5 anos para mulheres de 30 a 65 anos

LEGENDA: HPV: do inglês, *Human papillomavirus*, Citologia Reflexa: *Teste de citologia realizado condicionalmente ao resultado de HPV*.

FONTE: Adaptado de Kyrgiou, 2020(44).

O cenário mundial de incorporação do teste de HPV PCR para rastreamento de CCU também está ilustrado na Figura 6 a seguir.

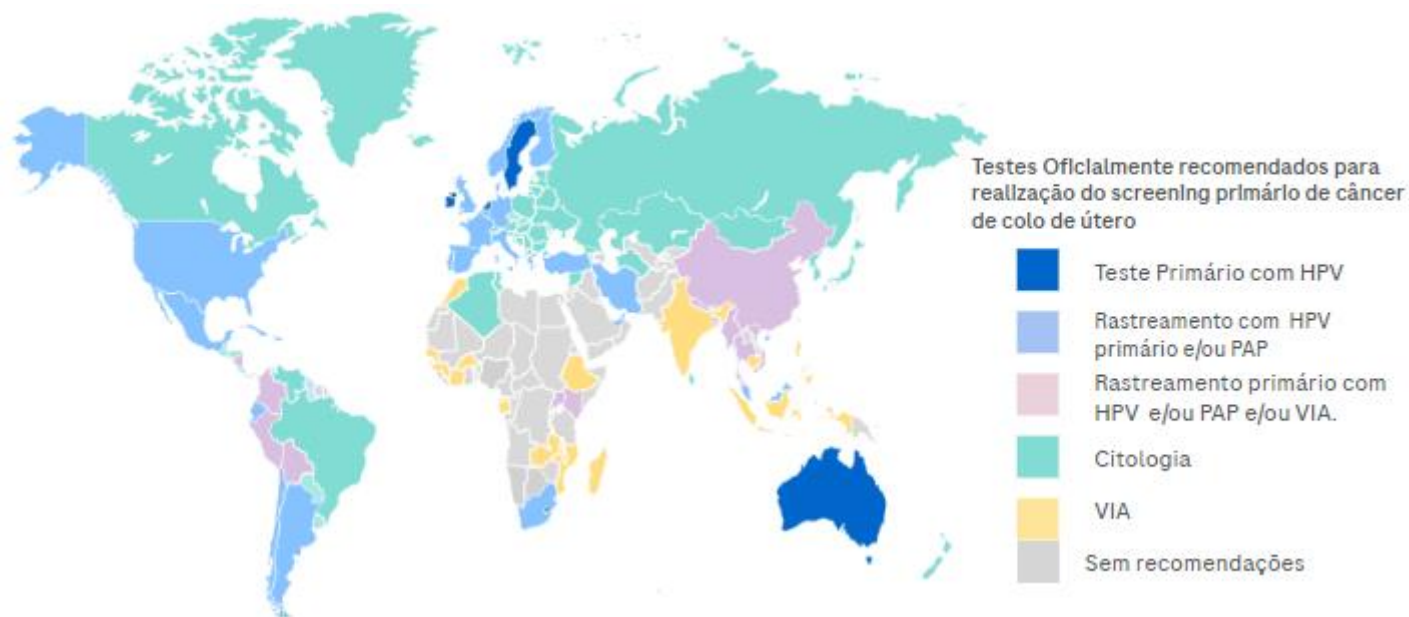


Figura 6. Cenário mundial de incorporação de testes de genotipagem de HPV para rastreamento de câncer de colo de útero.

LEGENDA: DNA: do inglês, *Desoxyribonucleic Acid*; FDA: do inglês, *Food and Drug Administration*; HPV: do inglês, *Human papillomavirus*.

SIGLAS: PAP: Papanicolaou, HPV: *Human Papilloma Virus*, VIA: *Visual Inspection after application of Acetic Acid*.

FONTES: Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Global Heal.* 2022;10(8):e1115–27 (129).

No Brasil, nas recomendações publicadas por Carvalho e colaboradores, em 2022, na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (29), foram consideradas as mudanças observadas nas diretrizes internacionais e atualizações no conhecimento sobre o CCU, sendo recomendado que o teste de HPV isolado deve substituir a citologia em mulheres com mais de 30 anos no Brasil. A citologia deve ser utilizada como um teste de triagem reflexo para os casos de resultados de teste de HPV positivos. Também não foi recomendado o uso de coteste para rastreamento primário, uma vez que a evidência é de que a citologia não aumenta substancialmente o poder de detecção de lesões precursoras, não conferindo, portanto, segurança adicional (29).

Para mulheres entre 25 e 29 anos, a FEBRASGO recomenda que devem ser rastreadas com teste de HPV, assim como recomendado para o grupo de 30 a 64 anos. Isso se deve ao fato de que, para oferecer a citologia para mulheres com idade inferior a 30 anos e o teste de HPV para as mulheres mais velhas, as duas tecnologias devem estar disponíveis simultaneamente, o que demandaria mais recursos e traria maior complexidade para o rastreamento, podendo causar uso indevido. Assim, para reduzir o risco de procedimentos diagnósticos em excesso, os testes de genotipagem devem ser utilizados preferencialmente nessa situação (29).

Uma síntese das recomendações da FEBRASGO é apresentada na Figura 7 e na Figura 8 a seguir.

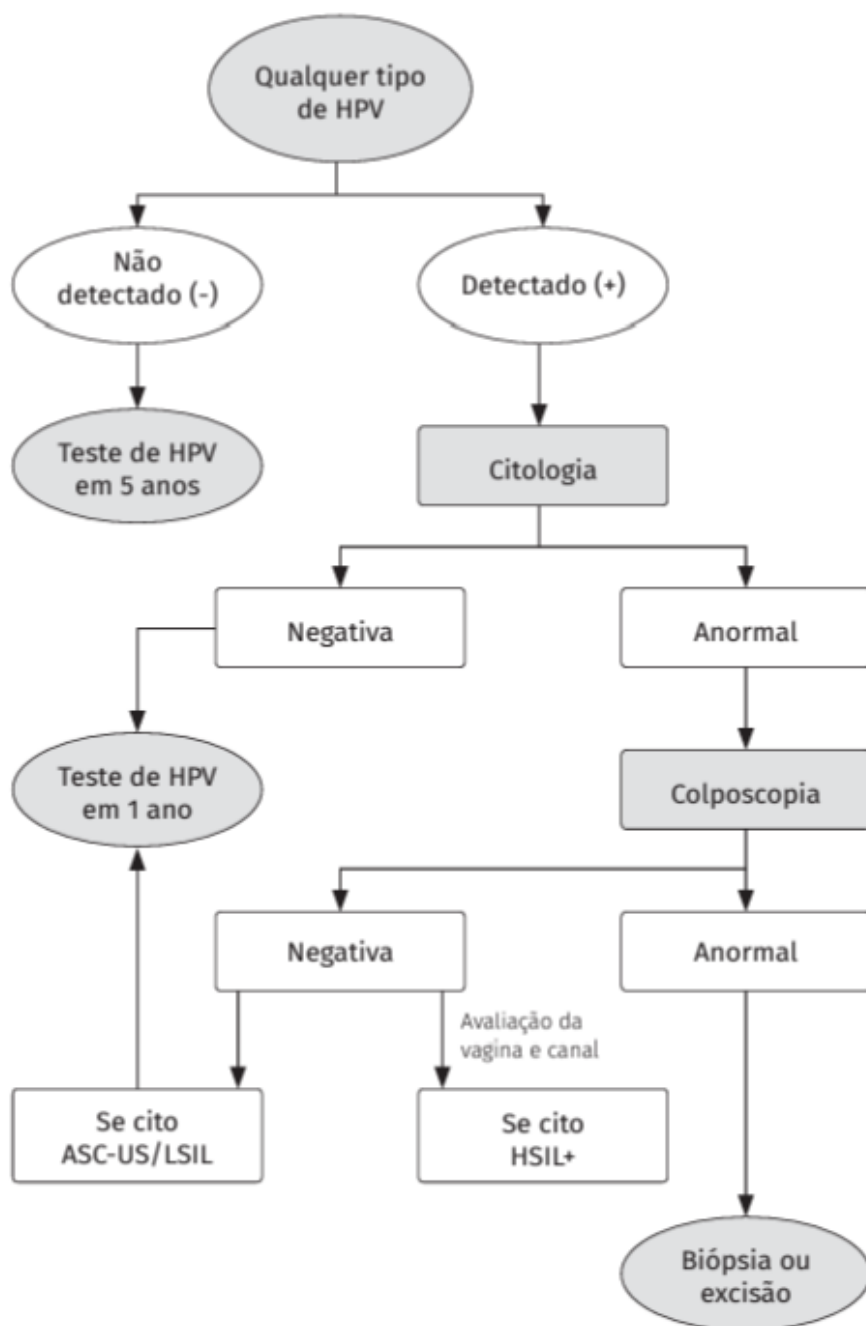


Figura 7. Recomendações para o manejo do rastreamento do câncer do colo do útero baseado no teste de detecção do HPV-DNA de alto risco em mulheres com 25 anos ou mais, quando a genotipagem não estiver disponível ou quando os tipos de alto risco outros que não os 16 e/ou 18 forem detectados

LEGENDA: ASC-US: do inglês, *Atypical Squamous Cells of Indeterminate Significance*; cito: citologia; DNA: do inglês, *Desoxyribonucleic Acid*; HPV: do inglês, *Human papillomavirus*; HSIL: do inglês, *High-grade Squamous Intraepithelial Lesions*; LSIL: do inglês, *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions*.

FONTE: Carvalho et al, 2022(29).

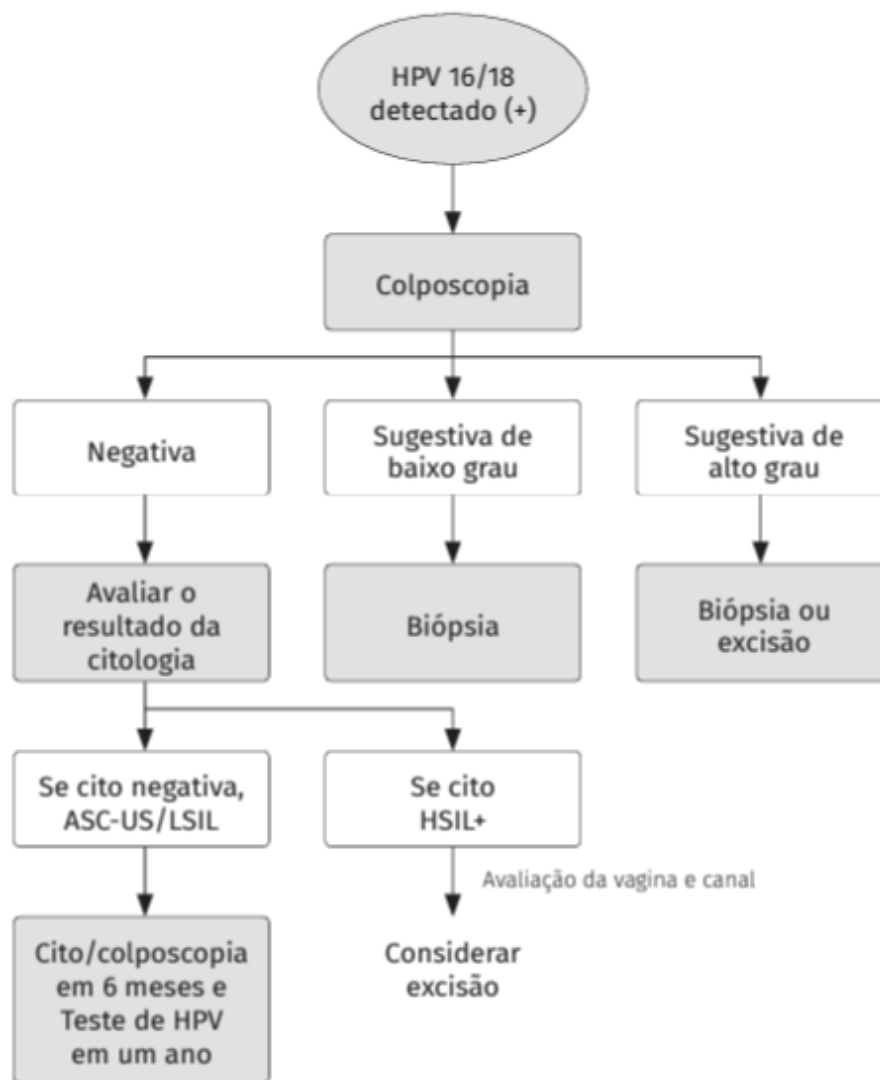


Figura 8. Recomendações para o manejo do rastreamento do câncer do colo do útero baseado no teste de detecção do DNA-HPV de alto risco em mulheres com 25 anos ou mais, quando os tipos 16 e/ou 18 forem detectados.

LEGENDA: ASC-US: do inglês, Atypical Squamous Cells of Indeterminate Significance; cito: citologia; DNA: do inglês, Desoxyribonucleic Acid; HPV: do inglês, Human papillomavírus; HSIL: do inglês, High-grade Squamous Intraepithelial Lesions; LSIL: do inglês, Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions.

FONTE: Carvalho et al, 2022(29).

Em relação às mulheres vacinadas contra o HPV, alguns países têm atualizado suas recomendações, sugerindo que o rastreamento na população vacinada possa ser iniciado mais tardiamente, entretanto a recomendação da FEBRASGO é que rastreamento de mulheres vacinadas seja o mesmo daquelas não vacinadas, visto que as taxas de cobertura vacinal no Brasil ainda não atingiram níveis seguros para que sejam sugeridas mudanças nas recomendações (68).

Prevenção e detecção precoce no manejo da doença

O rastreamento é um processo de seleção com o objetivo de identificar indivíduos dentro de uma população que estão sob um risco suficientemente alto de desenvolver o câncer de colo do útero, devendo ser oferecida para a população de pessoas que não buscaram cuidados médicos decorrentes dos sintomas do câncer de colo do útero. No caso da detecção de lesão pré-neoplásica, que pode progredir para um câncer invasivo, o rastreamento permite a oportunidade de tratamento precoce e determina intervalos seguros de observação, no caso de resultados incertos ou de baixo grau, onde a lesão pode regredir (3).

Cerca de 84% dos casos de câncer de colo do útero ocorrem em países em desenvolvimento, nas quais os programas de rastreamento não são tão robustos. Em comparação, os países desenvolvidos e com programas de rastreamento consolidados, foi estimado que apenas 16% dos casos ocorreram em regiões desenvolvidas no ano de 2012(69).

Além disso, o tratamento de câncer de colo de útero apresenta um alto impacto para o sistema de saúde como um todo, sobretudo para os países em desenvolvimento. O estudo feito por Santos CL, 2019 dimensionou os custos envolvidos no tratamento de pacientes com câncer de colo de útero na perspectiva do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, um centro público em Recife (PE) entre 2014 e 2016 demonstraram o custo de US\$ 2.219,73 por paciente com câncer cervical invasivo, estimando o custo para a população dentro do SUS foi mensurado o valor de US\$ 25.954.195,04, demonstrando que além da alta mortalidade, o câncer de colo de útero se apresenta como uma onerosa doença e seu rastreamento e prevenção são fundamentais (70).

Nas últimas décadas, o rastreamento do câncer de colo do útero, somada ao tratamento de lesões precursoras identificadas neste contexto, contribuiu significativamente para a redução da incidência da doença e taxas de mortalidade nos Estados Unidos e em países da Europa (34). Os benefícios do rastreamento podem ser alcançados quando é conduzida em condições ótimas, desde a identificação e alcance da população alvo até a performance do teste utilizado, acompanhamento da paciente e, caso necessário, tratamento das anormalidades cervicais detectadas (35).

Tratamento

Segundo as diretrizes brasileiras desenvolvidas pelo INCA e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), além de diretrizes internacionais desenvolvidas pela ESMO, ACS e ASCO, o câncer de colo do útero pode ser tratado por meio de cirurgia, quimioterapia e/ou

radioterapia. O tipo de tratamento depende do estadiamento da doença, tamanho do tumor e outros fatores, como a idade da paciente e o desejo de preservação da fertilidade, está diretamente relacionado à sobrevida da paciente, qualidade de vida e custos ao sistema (28,52,71,72,73).

Tratamentos cirúrgicos conservadores, como a conização ou traquelectomia radical com linfadenectomia por via laparoscópica, podem ser considerados no caso dos estágios iniciais da doença. Para os estádios mais avançados, é recomendado o tratamento combinado de quimioterapia, radioterapia e braquiterapia (28,52,71,72,73).

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), estabelece que para lesões limitadas à ectocérvice (*"in situ"*) podem ser tratadas com crioterapia, LEEP, tratamento com laser ou conização. Se houver envolvimento endocervical e desejo de preservar a fertilidade, o tratamento pode se basear em conização; caso não se deseje preservar a fertilidade, o tratamento de escolha é a histerectomia, especialmente se a lesão envolve a margem interna do cone. Havendo contraindicações cirúrgicas, a braquiterapia pode ser considerada (73, 130).

Nas lesões de estadiamento IA1, a cirurgia consiste em histerectomia extrafascial ou apenas observação após a conização com margens livres, nos casos em que a paciente não tiver condições cirúrgicas para submeter-se a cirurgia ou desejar preservar a fertilidade. Nas lesões estágio IA2 o tratamento baseia-se em cirurgia, com histerectomia radical + dissecação de linfonodos pélvicos com ou sem amostra de linfonodos para-aórticos ou tratamento com radioterapia externa e braquiterapia (dose total 75 a 80 Gy) (73, 130).

Em tumores $\leq 4\text{cm}$, o tratamento baseia-se em cirurgia, com histerectomia radical + dissecação de linfonodos pélvicos + amostra de linfonodos para-aórticos ou radioterapia externa e braquiterapia (dose total 80 a 85 Gy). Em tumores $> 4\text{cm}$, o tratamento baseia-se em cirurgia, com histerectomia radical + dissecação de linfonodos pélvicos + amostragem de linfonodos para-aórticos, ou associação de radioterapia externa + quimioterapia com cisplatina (com ou sem 5-fluorouracil) + braquiterapia, ou associação de radioterapia externa + quimioterapia com cisplatina (com ou sem 5-fluorouracil) + braquiterapia + cirurgia pós-operatória. O tratamento neoadjuvante também é uma possibilidade para tumores $> 4\text{cm}$ IB2-IIA; embora estudos de fase III não tenham demonstrado benefício na sobrevida com o uso de radioterapia apenas, a quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia radical parece aumentar a sobrevida em pacientes com estágio IB2(73, 130).

O tratamento de escolha nos estádios IIB a IVA, é a combinação de quimioterapia (cisplatina com ou sem 5-fluorouracil) e radioterapia. O tratamento concomitante aumenta a

sobrevida global e a sobrevida livre de doença, com benefícios absolutos de 12% e 16%, respectivamente. No estágio IVB o tratamento de escolha é a quimioterapia e/ou radioterapia, enfatizando a palição de sintomas. O tratamento da recidiva do câncer cervical depende do tratamento primário e do local da recorrência. Recidiva local após cirurgia radical pode ser manejada com combinação de radioterapia externa e braquiterapia, conferindo sobrevida em 5 anos de aproximadamente 25%. Pacientes que desenvolvem doença localmente recorrente após radioterapia primária são candidatas à exenteração pélvica, quando o tumor não se estender até a parede pélvica. A quimioterapia também é uma opção de palição, com taxas de resposta variando entre 15-46%: cisplatina (15-25%), ifosfamida (3%), paclitaxel (17%), ifosfamida-cisplatina, irinotecan (21%), paclitaxel-cisplatina (46%) e cisplatina-gemcitabina (41%) (73, 130).

Qualidade de vida

Mulheres com câncer de colo do útero sofrem um impacto negativo significativo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) devido à doença. De acordo com estudo realizado pelo INCA, no Rio de Janeiro, os domínios de QVRS mais impactados em pacientes com câncer de colo do único foram os de bem-estar emocional e funcional (escores de 16,61 e 17,6, respectivamente, em uma escala de varia de 0 a 168 no questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy - Cervix Cancer* [FACT-Cx]) (74).

Adicionalmente, um segundo estudo realizado em Campinas mostrou que a doença também impacta negativamente a vida sexual das mulheres afetadas. Apenas um terço das pacientes com câncer de colo do útero havia tido uma experiência sexual nos últimos três meses, sendo que todas elas presenciaram algum tipo de disfunção sexual significativa no mesmo período (como sangramento, dispareunia, ausência de prazer e ressecamento vaginal) (75).

O estadiamento do câncer de colo de útero e tratamento têm relação direta com a qualidade de vida da paciente durante o tratamento, o estudo Ferrandina G. et al, 2012, realizado na Itália, demonstrou que pacientes com estadiamento precoce tratadas com histerectomia e linfadenectomia apresentaram melhor qualidade de vida social e sexual que aquelas pacientes que apresentaram a doença localmente avançada e necessitam de quimioterapia e radioterapia (76).

Necessidades médicas não atendidas

O câncer de colo do útero apresenta fase inicial frequentemente assintomática e extensa, o que torna o rastreamento a principal ferramenta de prevenção e detecção da doença (33). O câncer de colo do útero pode ser eficientemente manejado por meio da implementação de programas de rastreamento da doença (30).

A citopatologia é tradicionalmente utilizada no rastreamento do câncer de colo do útero, porém apresenta baixa sensibilidade (8). A citopatologia também é associada a uma taxa aumentada de falsos-negativos em comparação com o teste de HPV (77), uma vez que dados positivos para teste de HPV e negativos para citologia foram encontrados em 4% dos resultados obtidos por coteste em aproximadamente 1 milhão de mulheres em uma análise realizada nos EUA (77). Além disso, aproximadamente 25% dos erros de triagem associadas à citopatologia são provenientes da amostragem e de interpretação (78).

A razão entre exames citopatológicos e a população alvo no ano de 2006 no Brasil foi de 0,18 exames/mulheres/ano, representando pouco mais da metade da média do parâmetro mínimo recomendado pelas diretrizes do INCA (0,3 exames/mulheres/ano). A taxa também teve variações entre regiões, e a região com a maior razão foi a Nordeste (0,21). Ainda assim, a região não alcançou o parâmetro mínimo. Em contrapartida, as regiões que apresentaram as taxas mais baixas foram Centro-Oeste (0,14) e Norte (0,13) (79).

A aplicação de técnicas com alta sensibilidade no rastreamento do CCU é um elemento essencial para reduzir os erros de triagem e identificar pacientes sob risco (80). A genotipagem do HPV é uma ferramenta importante neste cenário, uma vez que os genótipos de alto risco correspondem a aproximadamente 99% dos casos de câncer de colo do útero (22).

Segundo a FEBRASGO, embora as vacinas contra o HPV sejam eficazes, a aplicabilidade de rastreamento do câncer de colo do útero ainda será importante por décadas (33), visto que apesar das recentes políticas de vacinação adotadas para jovens no Brasil, de acordo com dados populacionais do IBGE pelo menos 58% da atual população feminina não esteve em idade elegível para vacinação pelo SUS (81). Além disso tem se demonstrado que cobertura de vacinação tem variado especialmente nas regiões mais carentes do país, não se alcançando os valores absolutos de cobertura para todas as doses da vacina (82, 121), sendo importante garantir o emprego de estratégias de rastreamento de câncer de colo de útero nesses grupos mais expostos. É necessário compreender a importância da infecção do HPV na ocorrência do câncer de colo do útero e as novas abordagens de rastreio para identificar corretamente quais

pacientes estão sob maior risco e assegurar os intervalos da triagem com base em resultados mais sensíveis e seguros.

Pontos críticos para incorporação de programas de rastreio

- Considerando a complexidade de implementação de um programa de rastreamento primário em um país de dimensões continentais como o Brasil, um programa de rastreamento que tenha como objetivo garantir o acesso da população elegível integral deve ser bem organizado, surge então a oportunidade de visualizar estratégias adotadas por outros países e suas experiências, o relatório de avaliação de tecnologias em saúde do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) estabeleceu algumas recomendações para a implementação da tecnologia de DNA-HPV para rastreamento de câncer de colo de útero (85).

- A substituição do Papanicolau para o teste de HPV como rastreamento primário é uma mudança muito impactante no contexto cultural para os médicos ginecologistas, pacientes e laboratórios. Porém, também é necessário planejamento, financiamento e coordenação para garantir uma implementação adequada (85).

- A aceitação de um novo tipo de teste de rastreamento por pacientes e médicos ginecologistas é um potencial desafio e, por isso, é muito importante promover campanhas de educação para a população geral e treinamento para os profissionais da saúde envolvidos na jornada de rastreamento e diagnóstico do câncer de colo do útero para evitar quedas nas taxas de participação do rastreamento (85).

- A mudança de rotina é algo que impacta a configuração atual dos laboratórios, fluxo de trabalho e recursos humanos e, por isso, empenhar esforços para garantir a organização dos laboratórios e realização dos exames para as pacientes elegíveis será um passo crucial para a melhor utilização dos recursos e redução de desperdícios (85).

O relatório desenvolvido pelo CADTH também descreve vários agentes facilitadores que podem ajudar a superar estas barreiras, como por exemplo, ações de educação voltadas ao público geral e médico, adoção gradual priorizada para centros de maior infraestrutura, uso de soluções digitais que permitam o acompanhamento das pacientes e adoção do programa organizado de rastreamento (85).

A Organização Pan-americana de Saúde (PAHO) e Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendam que a decisão de introduzir um teste de alta precisão, como por exemplo o teste de DNA-HPV, para rastreamento do câncer de colo de útero deve ser um programa adotado pelo alto nível decisório de autoridades de saúde pública como parte de uma estratégia para expandir

e melhorar o rastreamento, garantindo que o processo receba o financiamento e acompanhamento adequado (85, 131).

Uma abordagem gradual para a adoção da estratégia de rastreamento baseada em DNA-HPV é recomendada por organizações internacionais de saúde como a PAHO, começando com pequenos centros pilotos capazes de facilitar a implementação. Diferentes componentes do programa de rastreamento podem ser avaliados para sistemas de saúde em nível municipal antes de sua introdução para ampla população (131, 85).

O acompanhamento da adoção de um novo programa de rastreamento é recomendado. No Reino Unido, por exemplo, para garantir os benefícios do uso do HPV como rastreamento primário, a *Cancer Research UK* sugeriu que um plano de implementação com um cronograma deveria ser disponibilizado publicamente para acompanhamento do processo de adoção regularmente (132).

É mencionado no documento que o teste de DNA-HPV por conta de sua maior sensibilidade no rastreamento de lesões precursoras pode aumentar o número de casos positivos que necessitam de acompanhamento e tratamento. O rastreamento deve balancear os potenciais benefícios de um achado e tratamento precoce de doença evitando a progressão da doença ou possibilitando sua regressão. Em estudos que avaliaram a custo efetividade da tecnologia de DNA-HPV como parte do programa de rastreamento primário, fica claro que os impactos causados pelo câncer de colo do útero são muito maiores tanto do ponto de vista clínico quanto econômico em comparação aos investimentos tecnológicos necessários para a promoção do teste e procedimentos decorrentes (85, 99).

A revisão sistemática conduzida no próprio documento apresentado pelo CADTH, demonstrou que o uso da estratégia de genotipagem com citologia reflexa para outros 12 genótipos de HPV (não 16 ou 18) permite a amortização do impacto no número de colposcopias feitas. Além disso, o maior intervalo de testagem promovida com o HPV em relação à citologia convencional permite que o número de procedimentos de rastreamento e colposcopia sejam diluídos em razão do tempo, onerando menos o sistema de saúde. Neste sentido, o possível uso de soluções digitais que permita a identificação de mulheres elegíveis para o rastreamento e bloqueio para mulheres não elegíveis ou em um intervalo de rastreamento inadequado é essencial para evitar desperdícios e falhas de cobertura (85).

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A infecção do colo uterino com os tipos de HPV de alto risco é necessária para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, embora a infecção por HPV por si só geralmente não seja suficiente para causar câncer. A nomenclatura internacional define os genótipos de HPV em alto risco oncogênico abaixo risco (22,33). No câncer do colo do útero, 14 genótipos de alto risco HPV estão definitivamente associados ao risco oncogênico e definidos como de alto risco pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (22).

Considerando que o HPV não pode ser cultivado em culturas de células convencionais, e os ensaios sorológicos têm apenas sensibilidade limitada, o diagnóstico da infecção pelo HPV requer sua detecção em amostras celulares coletadas no local sob investigação (83).

Cobas® HPV

O Cobas® HPV é um teste de PCR em tempo real que, por meio de análises moleculares do DNA viral, detecta os 14 genótipos de alto risco do HPV, utilizado no rastreamento do câncer de colo do útero. O teste possibilita a estratificação de mulheres pelo risco de desenvolver a doença, pois identifica individualmente os dois genótipos de maior risco (HPV 16 e 18) e, em conjunto, os outros doze subtipos. Deste modo, o teste fornece três resultados de uma única vez e auxilia a identificar mulheres que estão sob maior risco para o câncer de colo do útero (Figura 9) (21).

O teste é validado pelas principais diretrizes de rastreamento do câncer de colo do útero que é desenvolvida em diversos países (23,28, 129).

	Canal 1	Canal 2	Canal 3														
	<table><tr><td>31</td><td>33</td></tr><tr><td>35</td><td>39</td></tr><tr><td>45</td><td>51</td></tr><tr><td>52</td><td>56</td></tr><tr><td>58</td><td>59</td></tr><tr><td>66</td><td>68</td></tr></table> 12 genótipos de HPV de alto risco	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	66	68	<table><tr><td>16</td></tr></table> Detecta HPV16	16	<table><tr><td>18</td></tr></table> Detecta HPV18	18
31	33																
35	39																
45	51																
52	56																
58	59																
66	68																
16																	
18																	

Figura 9. Resultados fornecidos pelo teste cobas® HPV a partir de uma amostra.

LEGENDA: HPV: do inglês, *Human papillomavírus*.

FONTE: Adaptado de Roche Diagnóstica, 2019(21).

O teste desfruta de sequências iniciadoras (primers) para construção de uma sequência de aproximadamente 200 nucleotídeos dentro da região polimórfica L1 do genoma do HPV. Identifica individualmente os tipos 16 e 18, enquanto detecta em conjunto os outros 12 genótipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, e 68) em níveis significativos de infecção (21).

O teste é realizado com as amostras cervicais dispensadas nas soluções Cobas® *Roche Cell Collection Medium* (Roche Molecular Systems, Inc.), *PreservCyt® Solution* (Hologic Corp.) e *SurePath™ Preservative Fluid* (BD Diagnostics-TriPath) (21).

O cobas® HPV se embasa na extração e purificação dos ácidos nucleicos totalmente automatizada, seguida da amplificação. Os Cobas® 6800/8800 *Systems* são equipamentos de análise compostos pelos módulos de abastecimento de amostras, de transferência, de processamento e o analítico. O gerenciamento automático dos dados gerados é realizado pelo *software* do cobas® 6800/8800 que fornece resultados a todos os testes (18).

Recomendações das principais agências de ATS

Nos EUA, o FDA, aprovou em abril de 2014 o teste Cobas® HPV-DNA para ser usado sozinho na triagem primária de mulheres com 25 anos ou mais para o risco de câncer do colo do útero e, para determinar a necessidade de referenciar para colposcopia, mulheres com 21 anos ou mais, com resultado ASC-US pela citologia (84).

Relatórios do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), publicado em julho de 2019, no Canadá, traz que há evidência consistente que os testes de HPV, incluindo o teste Cobas® HPV-DNA, são melhores em detectar precursores de câncer do que a citologia, mas menos eficazes na identificação de casos negativos de câncer apesar de ter HPV. Portanto, está associado ao aumento do encaminhamento para colposcopia comparado com a citologia, principalmente entre mulheres com menos de 35 anos. As evidências sugerem que o teste de HPV como uma estratégia de triagem primária exclusivamente ou em co-testes não devem ser utilizados para participantes com menos de 30 anos de idade. A taxa mais alta de infecções transitórias de HPV entre aqueles com menos de 30 anos combinados com a alta sensibilidade dos testes de HPV pode levar a falsos positivos. A avaliação econômica mostrou que mudar o teste primário da citologia ao teste de HPV e diminuir a frequência de triagem diminuiu o custo geral de rastreamento do câncer do colo do útero no Canadá com danos limitados em termos de risco ao longo da vida de desenvolver câncer do colo do útero. Sem considerar a idade na

triagem ou status de vacinação, foi constatado que os testes de HPV com triagem citológica, a cada cinco anos, as idades de 30 a 69 anos era a menos dispendiosa e seria a estratégia com melhor relação custo-benefício. O modelo, no entanto, não considerou os custos de implementação da mudança de um exame cervical baseado em citologia para um baseado em HPV, que têm potencial para ser elevado. Ainda pontuam que a triagem envolve equilibrar os benefícios de detecção de doenças com os danos e encargos de participação na triagem, incluindo falso-positivos e sobre diagnóstico (85).

O *Health Information and Quality Authority* (HIQA) em 2017 realizou uma avaliação de tecnologia em saúde do teste HPV como o principal método de triagem para prevenção do câncer do colo do útero na Irlanda, e encontrou evidências que sugerem que o rastreamento primário de HPV é significativamente mais sensível do que a triagem citológica primária, ou seja, resultará em menos mulheres recebendo um resultado falso negativo em comparação com a triagem baseada em citologia. No entanto, também resultaria em mais mulheres recebendo um resultado falso positivo, portanto, a triagem de mulheres com teste positivo para HPV é importante para identificar aquelas mulheres com maior risco de anormalidades pré-cancerosas e câncer cervical invasivo em estágio inicial. Na avaliação econômica considerando todas as opções, tanto em uma coorte de mulheres vacinadas contra HPV 16 e HPV 18 quanto em uma coorte não vacinada, a mudança para uma estratégia de triagem primária de HPV seguida de triagem citológica em meio líquido em intervalos de cinco anos para todas as mulheres elegíveis de 25 a 60 anos mostrou melhorar a eficiência do programa de triagem (ou seja, as mulheres precisariam de menos exames ao longo da vida para obter benefícios semelhantes), sendo custo-efetiva (86).

A Organização Mundial da Saúde estabeleceu uma diretriz para orientar os países a progredir de maneira mais eficaz na triagem e tratamento do câncer do colo do útero com a finalidade de erradicar o CCU. A OMS desenvolveu uma robusta recomendação baseada em revisão sistemática e meta-análise avaliada por um grupo de trabalho para avaliação da acurácia do teste de HPV em algoritmos de rastreamento de câncer de colo do útero em comparação à outras tecnologias, dentre elas a citologia convencional, os resultados demonstraram recomendação positiva para uso do teste de HPV como método de rastreamento primário para a população geral elegível acima de 25 anos em intervalos de 5 anos, a recomendação apresentou recomendação forte e evidência moderada (126).

Preço proposto para incorporação

O preço proposto para a incorporação do teste DNA-HPV é de R\$ 70,00 por exame. Este valor é oferecido ao mercado pela Roche contemplando os custos materiais para realização de um exame de genotipagem de DNA-HPV.

DOMÍNIO CLÍNICO

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (87,88) os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

Objetivo

O objetivo deste Parecer Técnico Científico é avaliar a performance dos testes de DNA-HPV por PCR em tempo real e acurácia clínica no rastreamento do câncer de colo do útero comparado com o exame citopatológico (Papanicolau).

Pergunta de pesquisa

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que a revisão sistemática foi norteadada pelas seguintes perguntas de pesquisa:

Qual a acurácia analítica e eficácia dos testes de genotipagem do DNA-HPV por PCR em tempo real comparados com o exame citopatológico, no rastreamento primário de câncer de colo de útero?

A pergunta de pesquisa foi construída no formato acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparadores, Desfechos e Delineamento do estudo), para busca e seleção de evidência, conforme segue no Quadro 5 a seguir:

Quadro 5. Acrônimo PICOS

Paciente	Mulheres elegíveis para a realização de rastreamento para câncer do colo do útero
Intervenção	Teste DNA-HPV por PCR em tempo real para rastreamento de câncer de colo de útero
Comparador	Exame citopatológico (Citologia Convencional e Citologia em meio Líquido)
Desfecho	Validade analítica: Sensibilidade, Especificidade, Precisão, Acurácia Eficácia clínica: Idade média de diagnóstico de lesões sugestivas, Estadiamento da lesão identificada, taxa de incidência cumulativa em resultados negativos
Delineamento do estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos, e estudos observacionais comparativos

LEGENDA: CCU: câncer do colo do útero; DNA: do inglês, *Desoxyribonucleic Acid*; HPV: do inglês, *Human papillomavirus*; PICOS: População, Intervenção, Comparadores, Desfechos e Delineamento do estudo.

FONTE: Elaboração própria

Critérios de elegibilidade

Como critério de elegibilidade, a revisão sistemática (RS) considerou ensaios clínicos controlados (randomizados e não-randomizados), estudos observacionais do tipo coorte ou transversal (prospectivo ou retrospectivo) e revisões sistemáticas com ou sem meta análises, que compararam resultados acurácia analítica e eficácia clínica dos testes de genotipagem do DNA-HPV por PCR em tempo real e exame citológico em pacientes realizando rastreio do CCU. Os critérios de elegibilidade estão descritos a seguir:

Critérios de inclusão

- Foram incluídos todos os estudos prospectivos e retrospectivos com resultados de acurácia e eficácia clínica dos testes DNA-HPV por PCR em tempo real e do exame citopatológico (citologia convencional ou líquida) em rastreamento primário de CCU em mulheres.

Critérios de exclusão

- Foram excluídos estudos publicados na forma de resumos ou pôsteres de congresso, comentários, cartas ao editor, editoriais, diretrizes, relatórios técnicos, protocolos de estudos, estudos in sílico;
- Estudos do tipo caso-controle;
- Estudos publicados em caracteres não-romanos (chinês, russo, checo, etc.);
- Estudos com dados incompletos, não sendo passíveis de extração, estudos sem dados de triagem primária
- Estudos analisando pool ou banco de amostras positivas, ou amostras com resultados prévios de alterações citológicas ou HPV positivas, estudos que fizeram pré-seleção das amostras para análise, ou amostras obtidas por autocoleta/autoamostragem;
- Estudo nos quais os testes de DNA-HPV e o exame citopatológico não foram realizados na mesma amostra e/ou no mesmo momento (pré e pós implementação de algum teste).

Fontes de informação e estratégias de busca

A presente revisão sistemática segue as recomendações preconizadas pela Colaboração Cochrane e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (89), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

A partir dos acrônimos PICOS foram propostas estratégias de buscas para Medline, via PubMed, Lilacs, Cochrane Library e Embase.

Os descritores utilizados referem-se ao rastreamento do câncer de colo de útero, e aos testes de genotipagem DNA-HPV por PCR em tempo real. Esses termos foram combinados com os operadores booleanos (*AND* e/ou *OR*) sempre que necessário (Apêndice I traz as estratégias de buscas completas). A pesquisa foi realizada em 07/2022 (sem uso de qualquer tipo de filtro).

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

Seleção dos estudos

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas. Em seguida, realizou-se uma primeira etapa de triagem, utilizando a ferramenta *Rayyan Intelligent Systematic Review* (90), que se refere à leitura de títulos e resumos dos registros reunidos para identificar aqueles potencialmente elegíveis para as pesquisas. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa. Em uma segunda fase, os artigos foram revisados e realizou a fase de leitura na íntegra do texto, verificando a concordância com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos (Apêndice II apresenta a lista dos estudos excluídos).

Para ilustrar o processo seleção e inclusão de estudos, o fluxograma esquematizado na Figura 10 foi elaborado para sintetizar as evidências e está apresentado juntamente aos resultados.

Extração de dados

Os dados foram extraídos dos estudos para planilha no Microsoft Office Excel®. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados

e registrados em cópias em formato PDF das publicações. Os documentos em formato PDF estão disponíveis mediante solicitação.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

As revisões sistemáticas foram avaliadas através do checklist *A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2), uma ferramenta composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa (91).

Para avaliação do risco de viés dos estudos de diagnóstico, analisando a performance analítica dos testes comparados, foi utilizada a ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2) (92), que compreende a análise do risco de viés considerando quatro domínios (seleção de pacientes, teste avaliado, padrão referência, fluxo e temporalidade), e a análise da aplicabilidade do estudo, considerando os 3 primeiros domínios supracitados.

Para os desfechos clínicos relatados nos estudos observacionais do tipo coorte, a qualidade metodológica foi avaliada pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I). Essa ferramenta avalia potenciais vieses por desfecho, e os resultados são graduados como baixo, incerto ou alto risco de viés (93).

Avaliação da qualidade da evidência

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (94). A qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

Resultados

Estudos selecionados

Dos 2.421 estudos incluídos na triagem, 94 foram elegíveis para leitura na íntegra e destes, 9 estudos atenderam os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta análise, sendo 8 do tipo observacional prospectivo com consentimento pacientes seja para realização da

triagem e/ou seguimento conforme o fluxograma de rastreio estabelecido no estudo, o outro estudo incluído em nossa análise foi uma revisão sistemática (Figura 10).

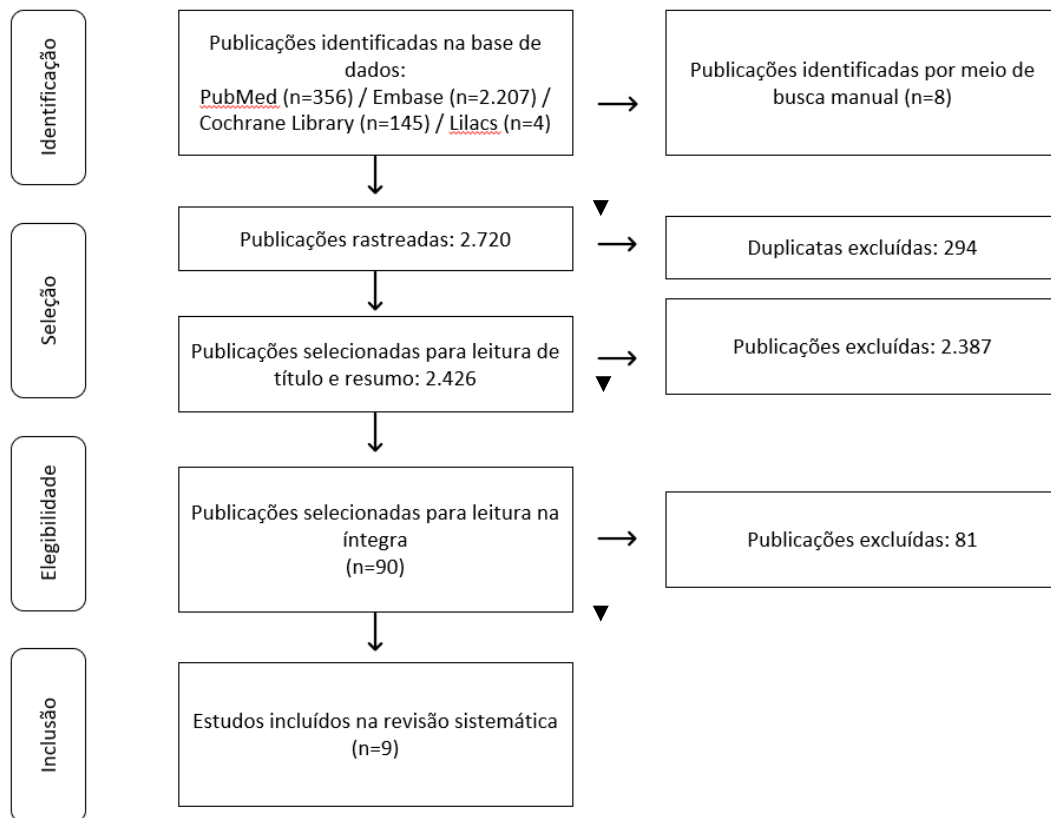


Figura 10. Fluxograma dos estudos incluídos.

Fonte: Elaboração própria.

Caracterização dos estudos incluídos

Dos estudos incluídos (Quadro 6), 6 analisaram a performance analítica do cobas® HPV 4800, 2 não identificaram o nome comercial do teste DNA-HPV por PCR, e uma RS analisou vários testes DNA-HPV por PCR em tempo real. Em 7 estudos o comparador foi citologia em meio líquido, em 1 foi citologia convencional e na RS foram analisados ambos os tipos de citologia. Somente no estudo de Wright et al (2015) (8), foi fornecido informações de acompanhamento dos pacientes a longo prazo, analisando o risco do desenvolvimento de NIC de alto grau, ao longo de 3 anos durante a triagem.

Quadro 6. Características dos estudos incluídos

1º autor, ano	Local	Número de participantes	População	Idade (anos) Média (DP)	Tecnologia avaliada versus Comparador	Principais desfechos
Torres-Ibarra, 2019 (13)	México (100 centros)	36.212	Mulheres entre 30-64 anos	Mediana: 40 (IIQ 35-47)	COBAS® 4800 System (Roche Molecular Systems) versus Citologia em meio líquido	A genotipagem de HPV 16/18 combinados foi mais sensível na detecção de NIC2+ versus citologia sozinha (42,9% <i>versus</i> 58,3%) com sensibilidade relativa de 1,4 (IC95% 1,01-1,82; p=0,04). Em estratégias que consideraram os resultados positivos de genotipagem e/ou citologia (citologia reflexa) no encaminhamento para colposcopia foi identificada maior sensibilidade, principalmente para genotipagem HPV 16/18 combinados <i>versus</i> HPV 16 isolado (86,6 <i>versus</i> 81,7; p=0,03).
Koliopoulos, 2017 (83)	Todos os continentes	40 estudos	Mulheres entre 20-70 anos		Testes HPV-DNA versus Citologia em meio líquido/convencional	Considerando apenas os resultados do teste HPV-DNA por PCR (10 estudos – cerca de 34.355 pacientes), destes 16.343 pacientes realizaram métodos baseados em DNA-HPV por PCR para identificação de mais de 12 genótipos do vírus: A sensibilidade e especificidade relativa do teste HPV-DNA (detectando mais de 12 tipos de hrHPV) <i>versus</i> citologia convencional ASC-US ou pior, foi de 1,37 (IC95% 0,58-3,21) e 0,95 (IC95% 0,76-1,19), respectivamente, para NIC2+. Para NIC3+ foi de 1,30 (IC95% 1,09-1,54) e de 0,95 (IC95% 0,94-0,96), respectivamente. Considerando a citologia em meio líquido com resultado de lesão ASC-US ou pior como comparador, a sensibilidade e especificidade relativa da PCR (detectando mais de 12 tipos de hrHPV) para NIC2+ foi de 1,53 (IC95% 0,53-4,44) e 0,90 (IC95% 0,82-0,99), respectivamente, e para NIC3+ foi de 1,47 (IC95% 0,64-3,35) e de 0,94 (IC95% 0,80-1,09), respectivamente.

Quadro 6. Características dos estudos incluídos (continuação)

1º autor, ano	Local	Número de participantes	População	Idade (anos) Média (DP)	Tecnologia avaliada versus Comparador	Principais desfechos
Sangrajranga, 2017(9)	Tailândia (50 centros)	5.004	Mulheres entre 30-60 anos	NR	COBAS® 4800 System (Roche Molecular Systems) versus Citologia convencional	A sensibilidade do teste de DNA-HPV com genotipagem para 14 genótipos de alto risco foi muito superior ao da citologia convencional (>ASC-US) na detecção de NIC2+, de 71,8%, (IC95% 24,0-116,8) <i>versus</i> 2,2% (IC95% 0,1-12,6), respectivamente. Dentre as mulheres observadas nesta análise, 20 casos de lesões precursoras de alto grau (NIC2/3) e 1 caso de câncer de colo de útero invasor, foram detectadas somente através do teste PCR HPV-DNA, não sendo detectadas pela citologia convencional. A taxa de detecção de NIC2+ a cada 1.000 mulheres foi maior pelo teste de DNA-HPV com genotipagem do que pela citologia convencional, de 4,4 (IC95% 2,8-6,5) <i>versus</i> 0,1 (IC95% 0,0-0,7), respectivamente.
Rebolj, 2016(11)	Dinamarca	2.869	Mulheres entre 30-65 anos	42,7 (NR)	COBAS® HPV Test (Roche Diagnostics, Pleasanton) versus Citologia em meio líquido	A proporção de casos lesões precursoras NIC2+ e NIC3+ identificadas com base no ensaio de DNA-HPV com genotipagem foi 26% e 19% , respectivamente, maior em comparação ao método de citologia em meio líquido . Com a tecnologia de DNA-HPV com genotipagem foi possível a detecção de 95% dos casos com lesões precursoras >NIC3+, enquanto a citologia em meio líquido estudada possibilitou a detecção de apenas 79% destes casos. A proporção de falso-positivos para NIC2+ e NIC3+ foi maior com teste DNA-HPV com genotipagem (14,5% e 14,9%, respectivamente) em relação a citologia (3,1% e 3,3%, respectivamente), porém o teste de

						HPV permite a maior detecção de lesões precursoras que correspondem entre 10% a 20% de todos os resultados positivos para DNA-HPV.
--	--	--	--	--	--	--

Quadro 6. Características dos estudos incluídos (continuação)

1º autor, ano	Local	Número de participantes	População	Idade (anos) Média (DP)	Tecnologia avaliada versus Comparador	Principais desfechos
Agorastos, 2015(10)	Grécia (9 centros)	4.009	Mulheres entre 25-55 anos	39,9 (+-9,0)	COBAS® HPV Test (Roche Diagnostics, Pleasanton) versus Citologia em meio líquido	Considerando os resultados de 3.993 pacientes: Maior sensibilidade do teste de DNA-HPV com genotipagem na detecção de NIC2+ <i>versus</i> citologia em meio líquido com resultado ASC-US ou pior (100% <i>versus</i> 53,7%, $p<0,005$); com pequena perda de especificidade em comparação com a citologia em meio líquido (90,3% <i>versus</i> 96,8%, $p<0,05$). O estudo conclui que para o uso do teste de DNA-HPV com genotipagem como único método de rastreamento primário apresentou resultados melhores que a citologia em meio líquido, e que não houve ganho significativo com o emprego de coteste, porém existe ganho em valor preditivo positivo com o emprego de citologia reflexa posterior. Maior especificidade do teste HPV para idade inicial de rastreio aos 30 anos <i>versus</i> 25 anos [92,5% (IC95% 91,6-93,4) <i>versus</i> 79,1% (IC95% 75,7-82,2)].
Rebolj, 2015(12)	Dinamarca	1.278	Mulheres entre 23-29 anos	25,7 (NR)	COBAS® HPV Test (Roche Diagnostics, Pleasanton) versus Citologia em meio líquido	Maior sensibilidade na detecção de lesões precursoras NIC2+ ou de maior grau pelo teste HPV (96%) <i>versus</i> citologia convencional (50%), isto significa que a chance de que uma paciente com lesões precursoras seja detectada por citologia em meio líquido é de apenas 50%, o teste de DNA-HPV com genotipagem exibiu relativa menor especificidade em comparação com a citologia em meio líquido (62% <i>versus</i> 95%). A detecção de lesões precursoras NIC2+ ou de maior grau foi cerca de 90% maior com o uso de testes de DNA-HPV com genotipagem em comparação com a citologia em meio líquido estudada. Maior proporção de falsos positivos na detecção de NIC2+ pelo teste DNA-HPV (36%) em relação a citologia em meio líquido (5%) com risco relativo de 7,44 (IC95% 5,76-9,61)

Quadro 6. Características dos estudos incluídos (continuação)

1º autor, ano	Local	Número de participantes	População	Idade (anos) Média (DP)	Tecnologia avaliada versus Comparador	Principais desfechos
Wright, 2015 (8)	EUA	40.901	Mulheres ≥ 25 anos	NR	COBAS® HPV Test (Roche Diagnostics, Pleasanton) versus Citologia em meio líquido	Em 3 anos de acompanhamento: Teste de DNA-HPV com genotipagem apresentou menor taxa de falsos negativos (9,8%) para detecção de NIC3+ do que o método de citologia em meio líquido (47,3%; p<0,001) em 3 anos. O resultado foi similar para detecção de NIC2+. O teste de DNA-HPV com genotipagem teve maior sensibilidade ajustada durante 3 anos de acompanhamento para detecção de NIC3+ do que a citologia em meio líquido (76,1% versus 47,8%). O teste de DNA-HPV com genotipagem também apresentou maior sensibilidade ajustada durante 3 anos de acompanhamento para detecção de NIC2+ do que a citologia em meio líquido (69,1% versus 40,6%). A taxa de incidência cumulativa de NIC3+ em 3 anos foi menor em pacientes com teste HPV negativo no baseline do que em pacientes com citologia normal, sendo a razão da taxa incidência cumulativa de 0,3% (IC95% 0,1-0,7) para HPV-DNA e 0,8% para citologia em meio líquido. Ou seja, 0,8% dos casos de citologia em meio líquido negativos irão evoluir para lesões de alto grau (NIC3+) em 3 anos.

Quadro 6. Características dos estudos incluídos (continuação)

1º autor, ano	Local	Número de participantes	População	Idade (anos) Média (DP)	Tecnologia avaliada versus Comparador	Principais desfechos
Castle, 2011(95)	EUA (61 centros)	40.901	Mulheres ≥ 25 anos		COBAS® HPV Test (Roche Diagnostics, Pleasanton) versus Citologia em meio líquido	O teste cobas DNA-HPV com genotipagem foi mais sensível do que a citologia meio líquido ASC-US para detecção de NIC3 ou pior (92,0%, IC95% 88,1-94,6) <i>versus</i> (53,3%, IC 95% 47,4-59,1); diferença de 38,7% (IC95% 31,9-45,5; p<0,0001). Para lesões precursoras de grau NIC2+ ou pior o teste cobas DNA-HPV com genotipagem também apresentou maior sensibilidade em detecção quando comparado à citologia em meio líquido (88,2%, IC95% 88,2%, 84,8–90,9) <i>versus</i> (51,5%, IC95% 46,8–56,2).
Depuydt, 2011(96)	Bélgica (9 centros)	3.126	Mulheres entre 25-35 anos	42,7 anos (18,0–84,3)	Teste DNA-HPV por PCR em tempo real versus Citologia em meio líquido	O teste de DNA-HPV com genotipagem sozinho apresentou sensibilidade relativa de 1,63 (IC95%1,37-1,94) para NIC2+ em comparação à citologia em meio líquido. Para lesões precursoras de grau NIC3+ a sensibilidade relativa para o teste de DNA-HPV com genotipagem sozinho foi 1,92 (IC95% 1,40-2,63) para NIC3+ em comparação à citologia em meio líquido, mas com menor especificidade que a citologia em meio líquido e menor valor preditivo positivo (VPP relativo: 0,64 (IC95% 0,60-0,70) em comparação à citologia em meio líquido).

LEGENDA: ASC-US: do inglês, *Atypical Squamous Cells of Indeterminate Significance*; DNA: do inglês, *Desoxyribonucleic Acid*; DP: desvio padrão; EUA: Estados Unidos da América; HPV: do inglês, *Human Papillomavirus*; hrHPV: do inglês, *high-risk Human Papillomavirus*; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; IIQ: intervalo interquartil; NIC2: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2; NIC2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou pior; NIC3: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou pior; NR: Não reportado; PCR: do inglês, *Polymerase Chain Reaction*; VPP: Valor Preditivo Positivo.

FONTE: Elaboração própria.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Na análise da qualidade metodológica dos estudos considerando os desfechos de performance analítica do teste DNA-HPV versus citologia pela ferramenta QUADAS-2, os principais vieses introduzidos nos estudos foram relacionados ao teste de referência e relacionados ao fluxo e tempo, com 2 estudos apresentando alto risco de viés, e 4 estudos apresentando risco incerto nesses domínios. Mas somente um estudo apresentou preocupações de aplicabilidade, sendo considerada alta para teste índice (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação do risco de viés para desfechos de performance analítica (QUADAS-2).

Estudo	Risco de viés				Preocupações de aplicabilidade		
	Seleção pacientes	Teste índice	Teste referência	Fluxo e Tempo	Seleção pacientes	Teste índice	Teste referência
Torres-Ibarra, 2019 (13)	😊	?	😞	😞	😊	😞	😊
Sangrajranga, 2017(9)	😊	?	?	?	😊	😊	😊
Rebolj, 2016 (11)	😊	😊	?	?	😊	😊	😊
Agorastos, 2015 (10)	😊	😊	😞	?	😊	😊	😊
Rebolj, 2015 (12)	😊	😊	?	?	😊	😊	😊
Wright, 2015 (8)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Castle, 2011 (95)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Depuydt, 2011(96)	😊	😊	?	😞	😊	😊	😊

LEGENDA: 😊 baixo risco de viés; 😞 alto risco de viés; ? : risco de viés incerto.

FONTE: Elaboração própria.

No estudo de Torres-Ibarra e colaboradores (2019) foi atribuído um alto risco de viés para o domínio “fluxo e tempo”, pois não foi analisado os dados de citologia em pacientes com resultados negativo para HPV de alto risco, o que poderia acarretar uma subestimação da sensibilidade do teste de citologia em comparação com o teste HPV-DNA, já que mulheres com alterações citológicas e HPV negativas também não foram analisadas. Em decorrência disso, também foram atribuídas altas preocupações de aplicabilidade, pois a pergunta de pesquisa neste dossiê tem como principal objetivo comparar a performance do teste HPV com a citologia. Ainda em relação ao domínio “fluxo e tempo” outro viés encontrado foi a falta de informação sobre o intervalo de tempo entre a realização dos testes de triagens e confirmação da doença por colposcopia/biópsia (teste referência) resultando em risco de viés incerto (13).

No estudo de Depuydt e colaboradores (2011), o tempo decorrido entre a triagem e a realização da segunda colposcopia, responsável pela maioria dos NICs detectados no estudo, foi de 24 meses, superior ao intervalo de 12 semanas recomendado nas diretrizes (96).

Em relação aos vieses introduzidos no domínio “teste referência” a maioria dos estudos não informavam o cegamento do colposcopistas (risco incerto) (9,11,12) ou declarava que estavam cientes dos resultados de triagem no momento da colposcopia/biópsia (risco alto) (10,13). A falta de informação sobre o cegamento dos profissionais que realizaram a citologia foi o principal fator de introdução de viés no domínio “teste índice”, em dois estudos (9,13).

Para o estudo de Wright e colaboradores (2015), além da avaliação do risco de viés para desfechos de performance analítica pelo QUADAS-2, também foi analisado a qualidade metodológica para o desfecho clínico reportado neste estudo (risco acumulativo de apresentar NIC2+ em 3 anos de acompanhamento), usando a ferramenta ROBINS-I, sendo encontrado um baixo risco de viés para todos os domínios analisados conforme mostrado na Tabela 2.

Tabela 2. Avaliação do risco de viés para desfecho clínico nos estudos observacionais (ROBINS-I).

Estudo: Wright, 2015 (8)	
Domínio	Risco de viés
Fatores de confusão	😊
Seleção dos participantes	😊
Classificação das intervenções	😊
Desvios da intervenção pretendida	😊
Dados perdidos	😊
Mensuração dos desfechos	😊
Seleção do resultado	😊
Risco global	😊

LEGENDA: 😊 = baixo risco; ▲ =risco moderado; ☹️ =risco grave; ?= risco incerto.

FONTE: Elaboração própria.

A confiança nos resultados da única RS incluída neste dossiê, foi graduada como baixa por meio da aplicação do *checklist* AMSTAR-2 (Tabela 3), pois a revisão apresentou uma falha crítica (não investigou o viés de publicação) e, portanto, pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos que abordam sobre a performance do teste DNA-HPV e citologia no rastreamento primário de CCU.

Tabela 3. Qualidade metodológica da revisão sistemática incluída.

Estudo	Q 01	Q 02	Q 03	Q 04	Q 05	Q 06	Q 07	Q 08	Q 9*	Q 10	Q 11*	Q 12	Q 13	Q 14	Q 15	Q 16	#
Koliopoulos, 2017 (83)	S	S	S	S	S	S	S	S	PS	N	PS	S	S	S	N	S	●

*Questões com sub-itens (A e B), resultados reportados de maneira consecutiva

LEGENDA: S: sim, PS: parcialmente sim; N: não, NA: item não aplicável, #: confiança final na evidência;

● : Qualidade Alta; ● : Qualidade Moderada; ● : Qualidade Baixa; ● : Qualidade Criticamente Baixa.

FONTE: Elaboração própria.

Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Foram encontrados 8 estudos observacionais e 1 RS com meta-análise comparando a performance do teste DNA-HPV com a citologia no rastreamento de CCU em mulheres assintomáticas. O principal desfecho dos estudos foi a performance dos testes na detecção de NIC2+ e os resultados encontrados para este desfecho estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados da performance analítica dos testes para detecção de NIC2+.

Autor, ano	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
Torres-Ibarra, 2019(13)				
Mulheres entre 30-64 anos HPV positivas				
Genotipagem de HPV 16	51,6 (42,5-60,6)	67,8 (64,8-70,6)	16,4 (12,9-20,4)	91,9 (89,8-93,8)
Genotipagem de HPV 18	10,2 (5,6-16,9)	83,6 (81,2-85,8)	7,1 (3,9-11,9)	88,3 (86,1-90,2)
Genotipagem de HPV 16 e 18	58,3 (49,1-67,0)	54,4 (51,3-57,5)	13,6 (10,9-16,8)	91,4 (88,8-93,5)
Genotipagem do HPV 16 com citologia em meio líquido reflexa	81,7 (73,9-88,1)	45,1 (42,0-48,2)	15,5 (12,8-18,5)	95,3 (93,0-97,0)
Genotipagem HPV 16/HPV 18 com citologia em meio líquido reflexa	86,6 (79,4-92,0)	34,0 (31,0-37,0)	14,0 (11,6-16,6)	95,4 (92,7-97,3)
Citologia em Meio Líquido	42,9 (34,1-52,0)	74,0 (71,2-76,6)	16,9 (12,9-21,4)	91,3 (89,2-93,1)
Sangrajranga, 2017(9)				
Mulheres entre 30-60 anos				
Genotipagem de HPV (16, 18 e 12 outros)	71,8 (24,0 -116,8)	97,0 (96,3-97,7)	13,0 (8,4- 18,6)	NR
Genotipagem de HPV e triagem reflexa com citologia em meio líquido	53,0 (17,7- 87,3)	98,7 (98,3- 99,0)	20,3 (12,3- 30,1)	NR
Genotipagem de HPV 16/18	43,7 (14,0- 80,9)	99,2 (98,9- 99,5)	22,5 (12,3- 35,7)	NR
HPV 16/18 ou 12 outros e citologia em meio líquido reflexa.	70,4 (23,2- 120,1)	98,2 (97,6-98,7)	16,9 (10,6- 24,9)	NR
Citologia convencional	2,2 (0,1-12,6)	99,6 (99,4-99,8)	3,4 (0,1-16,8)	NR

Tabela 4. Resultados da performance analítica dos testes para detecção de NIC2+ (continuação)

Autor, ano	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
Agorastos, 2015⁽¹⁰⁾				
Mulheres entre 25-55 anos				
HPV positivo	100,0 (91,4-100,0)	90,3 (89,3-91,2)	10,0 (7,3-13,3)	100,0 (99,9-100,0)
HPV 16/18 positivos	58,5 (42,1-73,7)	97,5 (96,9-98,0)	20,17 (13,4-28,5)	99,5 (99,3-99,7)
HPV 16 positivo	39,0 (24,2-55,5)	98,2 (97,8-98,6)	19,3 (11,4-29,4)	99,33 (99,0-99,6)
Citologia em meio líquido ≥ ASC-US	53,7 (37,4-69,3)	96,8 (96,2-97,4)	15,5 (10,0-22,5)	99,5 (99,2-99,7)
Citologia em meio líquido ≥ LSIL	41,5 (26,3-57,9)	98,8 (98,4-99,1)	27,4 (16,8-40,2)	99,4 (99,1-99,5)
Coteste (HPV positivo ou ≥ ASC-US)	100,0 (91,4-100,0)	85,8 (84,6-86,8)	6,8 (4,9-9,1)	100 (99,9-100,0)
Para mulheres de 25-29 anos				
HPV positivo	100,0 (78,2-100,0)	79,1 (75,7-82,2)	10,3 (5,9-16,4)	100,0 (99,3-100,0)
HPV 16/18 positivos	53,3 (26,6-78,7)	93,6 (91,4-95,4)	16,7 (7,5-30,2)	98,8 (97,6-99,5)
HPV 16 positivo	40,0 (16,3-67,7)	94,4 (92,3-96,1)	14,6 (5,6-29,2)	98,5 (97,2-99,3)
Citologia em meio líquido ≥ ASC-US	60,0 (32,3-83,7)	92,1 (89,6-94,2)	17,0 (8,1-29,8)	98,8 (97,5-99,6)
Citologia em meio líquido ≥ LSIL	40,0 (16,3-67,7)	96,4 (94,5-97,8)	23,1 (9,0-43,6)	98,4 (96,9-99,2)
Para mulheres com ≥ 30 anos				
HPV positivo	100,0 (86,8-100,0)	92,5 (91,6-93,4)	9,9 (6,6-14,1)	100,0 (99,9-100,0)

HPV 16/18 positivos	61,5 (40,6-79,8)	98,3 (97,7-98,7)	22,5 (13,5-34,0)	99,7 (99,4-99,8)
HPV 16 positivo	38,5 (20,2-59,4)	99,0 (98,6-99,3)	23,8 (12,0-39,4)	99,5 (99,2-99,7)
Citologia em meio líquido ≥ ASC-US	50,0 (29,9-70,1)	97,7 (97,1-98,1)	14,6 (8,0-23,7)	99,6 (99,3-99,8)
Citologia em meio líquido ≥ LSIL	42,3 (23,3-63,1)	99,2 (98,9-99,5)	30,6 (16,3-48,1)	99,5 (99,4-99,7)
Rebolj, 2015(12)				
Mulheres de 23-29 anos				
HPV positivo	96% (88-99)	62% (60-65)	NR	NR
Citologia em meio líquido ≥ ASC-US	50% (38-62)	95% (94-96)	NR	NR
Wright, 2015 (ajustada ao longo de 3 anos) (8)				
Para mulheres ≥ 25 anos				
Genotipagem de HPV	69,1 (63,7-74,4)	94,0 (93,8-94,3)	20,2 (18,3-22,0)	99,3 (99,1-99,5)
Citologia ≥ ASC-US	40,6 (36,1-45,1)	97,3 (97,1-97,5)	24,8 (22,3-27,4)	98,7 (98,5-98,9)
Para mulheres ≥ 30 anos				
Genotipagem de HPV	64,8 (58,4-71,1)	95,2 (95,0-95,5)	18,5 (16,4-20,6)	99,4 (99,2-99,5)
Citologia ≥ ASC-US	40,3 (34,6-46,0)	97,9 (97,7-98,0)	23,9 (21,0-26,8)	99,0 (98,8-99,2)

Tabela 4. Resultados da performance analítica dos testes para detecção de NIC2+ (continuação)

Autor, ano	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
Castle, 2011 (95)				
Mulheres ≥ 25 anos				
HPV positivo	88,2 (84,8–90,9)	57,8 (56,6–58,9)	10,9 (10,4–11,3)	98,8 (98,5–99,1)
Citologia em meio líquido ≥ ASC-US	51,5 (46,8–56,2)	73,4 (72,4–74,4)	10,2 (9,3–11,1)	96,3 (95,9–96,6)
Mulheres ≥ 25 anos HPV positivas				
HPV 16 positivo	44,2 (39,3–49,2)	NR	24,2(21,8–26,9)	NR
HPV 16 positivo ou citologia ≥ ASC-US	71,1 (66,3–75,4)	NR	19,6(18,3–20,8)	NR
HPV 16 positivo e citologia ≥ ASC-US	25,8 (21,6–30,4)	NR	38,7 (33,5–44,3)	NR
HPV 16 positivo ou citologia ≥ LSIL	64,2 (59,3–68,9)	NR	22,4 (20,8–24,1)	NR
HPV 16 positivo e citologia ≥ LSIL	19,2 (15,6–23,5)	NR	43,5 (36,6–50,6)	NR
HPV 16 positivo ou citologia ≥ HSIL	52,4 (47,3–57,3)	NR	26,4 (24,1–28,8)	NR
HPV 16 positivo e citologia ≥ HSIL	12,1 (9,2–15,8)	NR	66,7 (55,1–76,5)	NR
HPV 16 ou 18 positivo	51,8 (46,8–56,8)	NR	20,4 (18,6–22,3)	NR
HPV 16 ou 18 positivo ou citologia ≥ ASC-US	74,5 (69,9–78,6)	NR	18,0 (17,0–19,1)	NR
HPV 16 ou 18 positivo e citologia ≥ ASC-US	30,0 (25,6–34,8)	NR	33,8 (29,5–38,4)	NR
HPV 16 ou 18 positivo ou citologia ≥ LSIL	67,9 (63,0–72,4)	NR	19,6 (18,3–21,0)	NR
HPV 16 ou 18 positivo e citologia ≥ LSIL	23,2 (19,2–27,7)	NR	40,7 (34,9–46,9)	NR

HPV 16 ou 18 positivo ou citologia ≥ HSIL	57,1 (52,1–62,0)	NR	21,4 (19,7–23,3)	NR
HPV 16 ou 18 positivo e citologia ≥ HSIL	15,0 (11,8-18,9)	NR	67,9 (57,5-76,7)	NR
Citologia ≥ ASC-US	52,6(47,6-57,6)	NR	21,3 (19,4-23,3)	NR
Citologia ≥ LSIL	39,2 (34,4-44,2)	NR	26,4 (23,5-29,5)	NR
Citologia ≥ HSIL	20,3 (16,5-24,6)	NR	58,8 (50,6-66,5)	NR

Tabela 4. Resultados da performance analítica dos testes para detecção de NIC2+ (continuação)

Autor, ano	Sensibilidade % (IC95%)	Especificidade % (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
Depuydt, 2011 (96)				
Mulheres entre 25-55 anos				
HPV	95,7 (84,0-99,2)	85,0 (83,6-86,3)	9,3 (6,9-12,4)	99,9 (99,7-100)
HPV ou citologia em meio líquido ≥ ASC-US	58,7 (43,3-72,7)	97,4 (96,7-97,9)	26,5 (18,5-36,3)	99,3 (98,9-99,6)
HPV 16/18	43,5 (29,3-58,8)	95,7 (94,8-96,4)	13,9 (8,9-20,9)	99,1 (98,6-99,4)
Citologia em meio líquido ≥ ASC-US	58,7(43,3-72,7)	94,4 (93,5-95,2)	14,4 (9,9-20,5)	99,3 (98,9-99,6)

LEGENDA: ASC-US: do inglês, Atypical Squamous Cells of Indeterminate Significance; HPV: do inglês, Human papilomavírus; HSIL: do inglês, High-grade Squamous Intraepithelial Lesions; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; LSIL: do inglês, Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions; NIC2+: Neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou pior; NR: Não reportado; VPN: Valor Preditivo Negativo; VPP: Valor Preditivo Positivo.

FONTE: Elaboração própria

A seguir estão resumidas as principais informações e resultados de cada estudo:

Torres-Ibarra et al., 2019(13)

Neste estudo, mulheres entre 30 e 64 anos foram convidadas a realizarem rastreamento de rotina para CCU entre agosto de 2013 e fevereiro de 2016, em 100 centros primários de saúde, de 29 municípios no Estado de Tlaxcala, no México. Resultados de triagem em mulheres com histerectomia ou gestantes foram excluídas dessa análise.

Duas amostras cervicais foram obtidas de cada participante, sendo uma utilizada para teste HPV molecular e outra para citologia em meio líquido. Os resultados da citologia em meio líquido foram especificados de acordo com o sistema Bethesda de 2001, por 2 citotecnologistas independentes e com cegamento para o resultado um do outro.

Seis estratégias foram analisadas no encaminhamento de mulheres para colposcopia. Em quatro estratégias foram considerados os resultados isolados de cada teste: (1) quando encontrado alterações ASC-US ou pior na citologia em meio líquido, quando pacientes apresentavam (2) HPV 16 positivo, (3) HPV 18 positivo, e (4) HPV 16 e 18 positivos. Nas outras duas estratégias foram analisadas o cenário com uso de citologia em meio líquido reflexa (quando é realizado rastreamento com citologia de maneira condicional à genotipagem do teste DNA-HPV), encaminhando para colposcopia pacientes com: (5) HPV 16 positivo, ou, se negativo para o genótipo 16, citologia em meio líquido reflexa com alterações ASC-US ou pior, e (6) HPV 16 e 18 positivos, ou se negativo, citologia em meio líquido com alterações ASC-US ou pior. Amostras com resultados negativos para genotipagem de HPV 16 e ou 18, e achados normais na citologia em meio líquido, foram randomizadas (29%) e encaminhadas para colposcopia, para reduzir os vieses de verificação parcial.

A colposcopia foi realizada por 4 colposcopistas treinados, e reportados de acordo com as Diretrizes da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia de 2011. Resultados de biópsia foram obtidas para todas as amostras enviadas para colposcopia, independentemente dos achados colposcópicos, e usados como critério para diagnóstico de pré-câncer e câncer.

Das 36.212 mulheres submetidas ao rastreamento de CCU, a maioria eram mais jovens: 30 a 34 anos (22,9%) e 35 a 39 anos (22,9%), $p < 0,001$. Apenas 0,3% ($n=101$) das mulheres informaram ser vacinada contra HPV e, 41,4% ($n=14.977$) delas já tinham realizado triagem 3 ou 5 anos antes.

Do total de mulheres rastreadas, 4.051 (11,2%) tiveram resultados positivos para HPV, sendo que destes, 3.962 tiveram resultados completos de triagem. O teste citológico foi analisado apenas para mulheres HPV positivas, com 3.948 destas mulheres tendo resultados válidos, das quais 11,9% (n=472) delas apresentavam alterações ASC-US ou pior. Ao todo, 1.109 mulheres (28%) tiveram resultado positivo para pelo menos um dos testes de triagem, e 788 (71,1%) amostras foram encaminhadas para colposcopia e tiveram resultados histológicos completos.

Na detecção de NIC2+, para as estratégias que utilizaram citologia reflexa condicionada ao resultado de genotipagem de DNA-HPV foi observado maior sensibilidade, principalmente quando foi detectado HPV 16 e 18 combinados do que somente a detecção de HPV 16: 86,6% (IC95% 79,4-92,0) *versus* 81,7 (IC95% 73,9-88,1), respectivamente. Entretanto a especificidade foi baixa, de 34,0% (IC95% 31,0-37,0) para detecção de HPV 16 e 18. Já nas estratégias considerando os resultados isolados de cada teste, a detecção de HPV 16 e 18 combinados também foi mais sensível do que HPV 16 sozinho, HPV 18 sozinho ou citologia apenas, com sensibilidade de 58,3% (IC95% 49,1-67,0), 51,6 (IC95% 42,5-60,6), 10,2 (IC95% 5,6-16,9) e 42,9 (IC95% 34,1-52,0), respectivamente. Comparado à citologia em meio líquido, a sensibilidade relativa foi de 2,0 (IC95% 1,7-2,4) para estratégia de citologia reflexa com genotipagem de HPV 16 e 18 positivos; e de 1,4 (IC95% 1,0-1,8) considerando HPV 16 e 18 positivos, sem análise simultânea dos resultados de citologia. Para detecção de CIN3+, os resultados foram similares aos do CIN2+.

A taxa de encaminhamento para colposcopia e número de NIC2+ detectado também foi maior na estratégia de citologia reflexa considerando HPV 16 e 18 positivos (28% e 110 casos NIC2+), do que apenas na identificação de pacientes com HPV 16 e 18 positivos (18,2% e 71 NIC2+) ou citologia alterada (12% e 54 casos de NIC2+).

Os autores concluem que, apesar do estudo não ter sido desenvolvido para detectar diferenças características de desempenho do teste por subgrupos, e de não ter conseguido verificar se alguns dos NIC2+ ou NIC3+ detectados na linha de base eram lesões transitórias ou não, a genotipagem de HPV16 e HPV 18 em conjunto com a análise dos resultados de citologia em meio líquido para triagem de mulheres com HPV de alto risco é um método apropriado para atingir a meta de prevenção do câncer do colo do útero.

Embora o estudo tenha apresentado somente a genotipagem para os tipos de altíssimo risco 16 e 18 e não para os outros 12 tipos de alto risco, como proposto neste documento, o artigo suporta o uso de citologia reflexa como uma estratégia para elevar o Valor preditivo

positivo do rastreamento para aqueles genótipos de HPV menos ligados ao desenvolvimento de câncer de colo de útero.

Koliopoulos et al.,2017 (83)

Uma RS com meta análise foi realizada pelos autores para determinar a performance diagnóstica de teste de HPV que detecta os genótipos alto risco de HPV comparado com citologia em meio líquido ou convencional em vários limites, em mulheres participantes do rastreamento primário do CCU. Uma busca sistemática foi realizada no MEDLINE e Embase (1992 a novembro de 2015) assim como buscas manuais nas listas de referências dos artigos recuperados. Foram incluídos os estudos comparativos de performance do teste se todas as mulheres receberam tanto o teste de HPV quanto a citologia, seguidos pela verificação do status da doença com o padrão de referência (colposcopia ou biópsia), se positivo para pelo menos um teste de triagem, e se as mulheres não estavam sendo acompanhadas por anormalidades citológicas anteriores. As mulheres também deveriam estar próximas ou dentro da faixa etária adequada para o rastreamento do colo do útero de acordo com as diretrizes internacionais (20 a 70 anos). O viés nos estudos foi avaliado usando a ferramenta QUADAS-2.

Dos 40 estudos incluídos, a citologia convencional foi usada em 22 estudos, a citologia de base líquida em 20 estudos, PCR para teste de DNA de HPV em 10 estudos, o teste Cobas HPV DNA em dois estudos, HC2 para teste de DNA de HPV foi usado em 27 estudos, HC2+4 para teste de DNA do HPV (uma versão expandida do HC2 que testes para 4 tipos adicionais de HPV) em um estudo, o teste Care HPV DNA em dois estudos, o teste SNIPER HPV DNA em um estudo, o teste NASBA HPV E6/E7 mRNA em um estudo, o teste Aptima HPV E6/E7 mRNA em quatro estudos.

Neste dossiê, serão apresentados apenas os resultados descritos na nessa RS, que estão relacionados com as tecnologias de interesse (citologia e teste DNA-HPV por PCR).

Em geral, os estudos foram considerados de boa qualidade pelos revisores, duas questões que reduziram a qualidade de muitos estudos foram a questão do viés de verificação (em 14 estudos o teste de referência (colposcopia ou biópsia) foram aplicados apenas aos pacientes com alterações citológicas ou teste HPV positivos), e a questão do cegamento do padrão de referência (em 21 estudos ou o colposcopista tinha ciência dos resultados prévios de triagem, ou não havia informação sobre o conhecimento prévio do colposcopista). A primeira questão foi abordada em análise sensível.

Para citologia convencional a sensibilidade no limiar ASC-US ou pior, variou de 43% a 96% (agrupado 65,9%, IC95% 54,9 a 75,3) para NIC2+ e de 39% a 85% (agrupado 70,3%, IC95% 57,9 a 80,3) para NIC3+, com especificidade variando de 86% a 98% (agrupado 96,3%, IC95% 94,7 a 97,4) para NIC2+ e 85% a 98% (agrupado 96,7%, IC95% 94,6 a 98,0) para NIC 3+. No limiar LSIL ou pior, as sensibilidades dos testes variaram de 18% a 89% (agrupados 62,8%, IC 95% 46,8% a 76,5%) e 64% a 80% (agrupados 74,4%, IC 95% 67,8% a 80,1%) e as especificidades variaram de 92% a 100% (agrupado 97,7%, IC 95% 96,1% a 98,7%) e 95% a 98% (agrupado 96,9%, IC 95% 94,9% a 98,1%) para a detecção de NIC 2+ e NIC 3+, respectivamente.

Para citologia em meio líquido, as sensibilidades dos testes no limiar ASC-US ou pior, variaram de 52% a 94% (agrupados 75,5%, IC 95% 66,6% a 82,7%) e 52% a 98% (agrupados 76,0%, IC 95% 64,7% a 84,5%) para a detecção de NIC 2+ e NIC 3+ respectivamente, enquanto que as especificidades variaram de 73% a 97% (agrupados 91,9%, 95% CI 90,1% a 90,5%) para detecção de NIC 2+ e de 73% a 97% (agrupados 91,2%, 95% CI 90,1 a 90,5%) para NIC 3+. Já no limiar LSIL ou pior, as sensibilidades dos testes variaram de 42% a 87% (agrupados 70,3%, IC 95% 59,7% a 79,1%) e 48% a 93% (agrupados 71,9%, IC 95% 61,2% a 76%), com especificidades variando de 90% a 98% (agrupado 96,2%, IC 95% 94,6% a 97,4%) e 92% a 98% (agrupado 96,1%, IC 95% 93,5% a 97,6%) para a detecção de NIC 2+ e NIC 3+, respectivamente.

Em relação aos estudos com teste DNA-HPV realizado por PCR em tempo real, para aqueles identificando 13 ou mais genótipos de alto risco de HPV (10 estudos com 30.391 participantes), as sensibilidades variaram de 75% a 100% e 88% a 100%, e especificidades de 85% a 97% e 79% a 94% para a detecção de CIN 2+ e CIN 3+, respectivamente. Para aqueles testes identificando 10 a 11 tipos de alto risco de HPV (2 estudos com 3.964 participantes), a sensibilidade foi de 74% e 89% para a detecção de NIC 2+, com especificidade de 95% e 79%, enquanto para a detecção de NIC 3+ a sensibilidade e especificidade foi de 79% e 95%, respectivamente. Para o teste cobas® HPV (2 estudos com 11.666 participantes), a sensibilidade variou de 88% a 100% para NIC2+ e de 92% a 100% para NIC 3+, enquanto a especificidade variou de 58% a 90% para NIC2+, e de 57% a 90% para NIC3+.

Para comparações entre citologia cervical e teste de HPV por PCR em tempo real para detecção de NIC 2+ e NIC 3+, não foi realizado para todos os testes, pois o número de estudos avaliando alguns dos tipos de teste foram inadequados para fornecer estimativas de ROC estáveis (principalmente análises que incluíram menos de quatro estudos). Segundo os autores, os testes de HPV em geral, para todos ou na maioria dos tipos de HPV de alto risco, apresentavam maior sensibilidade combinada para NIC2+ ou NIC3+ do que citologia em qualquer limiar (ASCUS ou LSIL). A sensibilidade combinada de citologia em meio líquido foi

maior do que a citologia convencional. Por outro lado, o teste de genotipagem de HPV teve menor especificidade agrupada do que a citologia em qualquer limiar (ASCUS ou LSIL), sendo a diferença mais evidente com a convencional do que com a citologia em meio líquido.

A sensibilidade relativa da PCR em tempo real (detectando mais de 12 tipos de hrHPV) *versus* citologia convencional ASC-US ou pior, para NIC 2+ foi de 1,37 (IC 95% 0,58 a 3,21) e a especificidade relativa foi 0,95 (IC 95% 0,76 a 1,19), para NIC 3+ sensibilidade relativa foi de 1,30 (IC 95% 1,09 a 1,54) e a especificidade relativa foi de 0,95 (IC 95% 0,94 a 0,96). Considerando as citologias em meio líquido com resultados ASC-US ou pior como comparador, a sensibilidade relativa da PCR (detectando mais de 12 tipos de alto risco para HPV) NIC 2+ foi de 1,53 (IC 95% 0,53 a 4,44) e a especificidade relativa foi 0,90 (IC 95% 0,82 a 0,99), para NIC 3+ a sensibilidade relativa foi de 1,47 (IC 95% 0,64 a 3,35) e a especificidade relativa foi de 0,94 (IC 95% 0,80 a 1,09).

Os autores concluem que, embora os testes de HPV sejam menos propensos a perder casos de NIC 2+ e NIC 3+. No entanto, um teste de HPV negativo é mais tranquilizador do que um teste citológico negativo, pois o teste citológico tem maior chance de ser falso negativo, o que pode levar a atrasos no recebimento do tratamento adequado.

Sangrajranga et al., 2017(9)

Neste estudo, os autores analisaram a performance do teste Cobas® HPV em comparação com a citologia convencional no cenário de programa nacional de triagem de CCU, abrangendo 50 centros de atenção primária em saúde em uma província no norte da Tailândia. Entre julho de 2014 a janeiro de 2015, duas amostras cervicais de mulheres entre 30 e 60 anos aparentemente saudáveis foram coletadas, uma para cada teste de triagem. Amostras que apresentavam alterações ASC-US ou pior na citologia convencional, ou eram positivas para HPV, assim como 10% das amostras normais, foram encaminhadas para colposcopia.

A performance dos testes foi avaliada considerando resultados anormais na citologia convencional (ASC-US ou pior); positivos para qualquer HPV de alto risco; positivo para HPV 16; positivo para HPV 18; positivo para ambos HPV 16 e 18; e positivo para os outros HPV não 16 ou 18. Além disso, também foi considerado a estratégia na qual as amostras eram positivas para qualquer HPV e apresentavam alterações ASC-US ou pior na citologia em meio líquido; e quando positiva para HPV 16/18 ou, positiva para outros HPV não 16/18 (12 outros), e citologia em meio líquido ASC-US ou pior.

Das 5.004 mulheres incluídas nesse estudo, a maioria tinha entre 40-49 anos (46,8%, n= 2.340), e já tinham sido submetidas a um rastreamento do CCU nos últimos 5 anos (95,2%, n=3.778). O número de mulheres com resultado HPV positivo foi maior do que aquelas que apresentaram alterações citológicas ASC-US ou pior (3,5%, n=174 e 0,4%, n=20, respectivamente). Ao todo, 185 mulheres tinham pelo menos um dos testes positivos e 176 foram encaminhadas para colposcopia onde mais da metade apresentou anormalidades (57,4%, n=101). Das 101 amostras em que alguma anormalidade foi detectada por colposcopia, em 97 foi realizado biópsia, sendo encontradas 21 lesões >NIC2+ (7 NIC2, 13 NIC3 e um câncer cervical invasivo). Todas essas alterações (NIC2+) foram identificadas no teste DNA-HPV e nenhuma foi detectada pela citologia convencional.

Considerando as estratégias de rastreamento na detecção de NIC2+, citologia convencional apresentou baixíssima sensibilidade de 2,2% (IC95% 0,1-12,6) e taxa de detecção de NIC2+ de 2,2 (IC95% 0,1-12,6). Em relação ao teste DNA-HPV, a estratégia na qual a paciente foi encaminhada se positiva para qualquer um dos 14 genótipos HPV de alto risco, foi a mais sensível com 71,8% (IC95% 24,0-116,8), e teve a maior taxa de detecção de NIC2+ 4,4 (IC95% 2,8-6,5) em comparação à citologia convencional, seguida pela identificação de pacientes com HPV positivos para genótipo 16/18, ou positivas para outros HPV não 16/18 e com alterações na citologia em meio líquido, cuja sensibilidade foi de 70,4% (IC95% 23,2-120,1) e a taxa de detecção NIC2+ foi de 3,6 (IC95% 2,2-5,6). A especificidade destas duas estratégias, apesar de alta, foi menor quando comparado à citologia convencional (97,0; 98,2 e 99,6, respectivamente).

Os autores destacam que o teste HPV foi muito mais sensível do que a citologia convencional, entretanto se aplicado isoladamente como teste de triagem primária, exigiria o encaminhamento de muitas mulheres para colposcopia, principalmente em populações com alta prevalência de HPV, sobrecarregando os serviços públicos de colposcopia. Assim concluem que a triagem primária por teste de DNA-HPV e citologia reflexa em meio líquido, é útil no rastreamento de CCU.

Rebolj et al., 2016(11)

Os autores analisaram a performance de 4 testes HPV comparando com a citologia em meio líquido, no rastreamento primário de CCU em mulheres entre 30 e 65 anos submetidas à rotina de rastreamento do CCU em um hospital na Dinamarca entre junho e agosto de 2011. Foram excluídas das análises mulheres com CCU anterior, NIC em 3 anos, células ASC-US ou não NIC e biópsia cervical em 15 meses, ou uma anormalidade citológica mais grave, citologia

inadequada ou um teste de HPV positivo em 12 meses. Mulheres com alteração citológica LSIL, ASC-US e HPV negativa repetiram o teste. Em casos de citologia normal, mas HPV positiva, repetiram os testes dentro de 1,5 ano. Caso contrário (anormalidades piores que LSIL e HPV positiva), eram encaminhadas para colposcopia e biópsia. Ao todo, o tempo de acompanhamento das mulheres foi de, aproximadamente, 2,5 anos, sendo coletada nova amostra dessas mulheres após o acompanhamento.

Neste descritivo, trazemos apenas os resultados relacionados ao teste de genotipagem do DNA-HPV (Cobas® HPV 4800) comparado com a citologia em meio líquido, conforme contemplado na pergunta PICO.

Das 2.869 mulheres incluídas neste estudo, quase metade delas tinham entre 30 e 39 anos (45,1%, n=1.295). O teste DNA-HPV identificou significativamente mais amostras anormais do que a citologia (16,2%, n= 465 *versus* 4,4%, n= 127), sendo identificado 51 lesões NIC2+, das quais 96,1% (n=49) foram identificados pelo teste DNA-HPV e 79,6% (n=39) pela citologia. A infecção por HPV persistiu em 49% (68/140) das pacientes com citologia normal e HPV positivo após teste 1,5 anos depois. Foi identificado uma taxa maior de falso positivos para teste DNA-HPV do que na citologia, sendo para NIC2+ (14,5% *versus* 3,1%), e para NIC3+ (14,9% *versus* 3,3%).

Agorastos et al., 2015(10)

Neste estudo, os autores avaliaram a performance do teste cobas® 4800 HPV considerando a genotipagem individual dos dos genótipos HPV 16 e HPV 18 como método de rastreamento primário do CCU comparando com a citologia em meio líquido. Mulheres entre 25 e 55 anos em rotina de triagem entre abril de 2011 a setembro de 2013 foram incluídas neste estudo, abrangendo ao todo 9 centros, em 5 cidades da Grécia. Foi coletado de cada mulher uma amostra citológica do cérvix uterino para realização do ensaio de citologia em meio líquido, e o remanescente foi submetido ao teste de DNA-HPV. Foram excluídas amostras de mulheres gestantes, com histórico prévio ou atual de NIC2+ nos últimos 5 anos, em seguimento para anormalidades citológicas ou com histerectomia.

Pacientes com anormalidades citológicas ASC-US ou pior ou HPV positivas, foram encaminhadas para colposcopia, e, se identificadas anormalidades, foram submetidas à biópsia do colo uterino. Amostras com citologia normal e teste HPV negativas foram randomizadas para colposcopia também.

Foram incluídas 4009 mulheres neste estudo, das quais aproximadamente 80% tinham mais de 30 anos, 90% (n=3.605) já tinham sido submetidas a uma triagem de CCU nos últimos 5 anos por meio de citologia, 5% (n=200) já tinham realizado rastreamento nos últimos 5 anos por meio de testes de genotipagem de HPV e 4% (n=160) relataram ter sido vacinadas contra HPV. Após excluir resultados inválidos na citologia ou teste HPV, dados de 3993 mulheres foram analisados. Pelo teste HPV-DNA mais mulheres foram encaminhadas para colposcopia (12,7% n=507) do que a citologia em meio líquido considerando alterações ASC-US ou pior (5,3%, n=210). 113 amostras eram HPV positivas e apresentavam alterações ASC-US ou pior. Assim 604 amostras foram encaminhadas para colposcopia, das quais 454 foram analisadas, sendo identificados 41 casos NIC2+ após biópsia. Das mulheres com citologia normal e HPV negativas, 2,6% (n=106) foram randomizadas e enviadas para colposcopia, sendo encontrado 7 alterações, mas na biópsia só foi identificado 1 lesão NIC1 e nenhuma lesão NIC2+.

Das 3783 mulheres com citologia normal, 394 eram HPV positivas e apresentaram um risco absoluto aumentado de ter NIC2+, com maior risco nas HPV 16 positivas [15,0 (IC95% 7,5-27,1)], do que nas mulheres positivas para os outros 12 HPV de alto risco que não o 16 e 18 [3,1 (IC95% 1,4-6,5)].

Em relação performance analítica dos testes, para detecção de NIC2+, o teste DNA-HPV 16/18 ou 12 outros identificou todos os NIC2+, com sensibilidade de 100% (IC95% 91,4-100,0), superior ao da citologia em meio líquido ASC-US ou pior [53,7 (IC95% 37,4–69,3)], $p<0,05$ ou LSIL ou pior [41,5 (IC95% 26,3–57,9)]. A diferença de sensibilidade considerando citologia ASCUS ou pior - teste de HPV considerando qualquer tipo HPV, foi -0,46 (IC95%: -0,61-0,30). Por outro lado, a especificidade do teste DNA-HPV [90,3% (IC 95% 89,3%–91,2%)] foi inferior ao da citologia [ASC-US ou pior: 96,8% (IC 95% 96,2%-97,4%), LSIL ou pior: 98,8% (IC 95% 98,4%–99,1%)], $p<0,05$. A diferença de especificidade citologia ASCUS ou pior - teste de HPV para qualquer tipo HPV foi de 0,07 (IC 95%: 0,06–0,08). Essa superioridade na sensibilidade do teste DNA-HPV em relação a citologia, não foi significativa para genotipagem de HPV 16 ou 18, isolados ou combinados. Considerando a idade no rastreio, a sensibilidade para CIN2+ do teste DNA-HPV só foi significativamente superior a citologia em meio líquido, em pacientes rastreadas com 30 anos ou mais, nos casos de genotipagem de qualquer tipo de HPV de alto risco [100,0% (IC95% 86,8-100,0) *versus* ASC-US ou pior: 50,0 (IC95% 29,9-70,1), respectivamente]. A sensibilidade do coteste para NIC2+, na genotipagem de HPV 16/18 ou 12 outros [100,0 (IC95% 91,4-100,0) foi semelhante ao do teste HPV 16/18 ou 12 outros isolado, e superior à citologia em meio líquido ASC-US ou pior na população de 25 a 55 anos de idade.

Na detecção de NIC3+, não houve diferença estatisticamente significativa na sensibilidade entre o teste DNA-HPV e a citologia em meio líquido, independentemente do tipo HPV, e se realizado ou não em coteste. Mas a especificidade da citologia [ASCUS ou pior: 96,5% (IC 95% 95,9%–97,1%), LSIL+: 98,6% (IC 95% 98,2%–98,9%)] foi significativamente superior à especificidade do teste de HPV [89,7% (IC 95% 88,7%–90,6%)], $p < 0,05$, com diferença citologia ASC-US ou pior - teste de HPV qualquer tipo de alto risco) foi de 0,07 (IC 95%: 0,06-0,08). O coteste para NIC3+ foi menos específico ainda que o teste HPV sozinho [85,2% (IC95% 84,1-86,3)].

Em conclusão, o teste de DNA-HPV tem sensibilidade muito melhor do que a citologia para identificar lesões cervicais de alto grau (NIC2+), embora a sensibilidade seja relativamente menor, o verdadeiro objetivo de um ensaio de rastreamento é a detecção precoce de pacientes em risco para desenvolvimento da doença. O teste de HPV com genotipagem 16/18 ou 12 outros pode representar uma metodologia mais precisa para o rastreamento primário do câncer do colo do útero em comparação à citologia em base líquida, especialmente em mulheres mais velhas.

Rebolj et al., 2015(12)

Neste estudo o objetivo dos autores foi analisar o impacto, a proporção de falsos positivos e a taxa de pacientes encaminhados para colposcopia de 5 testes (citologia em meio líquido e 4 testes HPV) no rastreamento primário de mulheres entre 23-29 anos entre junho a agosto de 2011, em um hospital na Dinamarca. Foram excluídas mulheres com câncer cervical anterior, NIC nos últimos 3 anos, resultados citológicos anormais (ASC-US ou pior) ou biópsia cervical não NIC nos últimos 15 meses, citologia inadequada ou um teste de HPV positivo nos últimos 12 meses.

Mulheres com resultados de citologia ASC-US ou LSIL foram orientadas a repetir o exame, mulheres com citologia normal e teste HPV positivo, foram encaminhadas para repetir o exame em 1,5 anos. Mulheres com alterações citológicas maiores que LSIL e HPV positivas foram encaminhadas para colposcopia e biópsia. O tempo de acompanhamento das mulheres foi de 2,5 anos a partir do teste de rastreio.

Os resultados destes descritivos serão os relacionados apenas para comparações realizadas entre o teste genotipagem de DNA-HPV 16/18 ou 12 outros, que foi realizado no equipamento cobas[®]4800 e a citologia em meio líquido, conforme contemplado no PICOS deste documento. Ao todo 1278 mulheres foram incluídas, 7% (n=95) apresentaram citologia anormal

e 41%(n=519) apresentaram resultado positivo para o teste de genotipagem de HPV 16/18 ou 12 outros. Dos 68 NIC2+ detectados, o teste DNA-HPV identificou quase duas vezes a mais que a citologia (5,1%, n=65 versus 2,7%, n=34), e dos 44 NIC3+, 3,4% (n=43) foram detectados pelo teste DNA-HPV e 2,0% (n=26) foram identificados pela citologia.

A sensibilidade do teste genotipagem de DNA-HPV na detecção de NIC2+ foi maior do que na citologia em meio líquido [96% (IC95% 88-99) versus 50% (IC95% 38-62)], mas a especificidade foi menor [62% (IC95% 62-65) versus 95% (IC95% 94-96)]. Os dados foram similares para NIC3+ [sensibilidade: 98% (IC95% 88-100) versus 59% (IC95% 43-74), e especificidade: 61% (IC95% 59-64) versus 94% (IC95% 93-96)].

Os autores concluem destacando a necessidade de cautela na implantação do rastreamento primário baseada na triagem do HPV de mulheres jovens da Dinamarca (23 - 29 anos, segundo o estudo) na Dinamarca, pois apesar da alta sensibilidade em relação a citologia, resultou em grande redução na especificidade e aumentou a demanda por testes adicionais.

Wright et al., 2015(8)

Este estudo analisou o risco acumulado no desenvolvimento de lesões NIC2+ e NIC3+ em 3 anos de acompanhamento após o rastreamento primário por meio do teste DNA-HPV utilizando o teste de genotipagem de HPV 16/18 ou 12 outros na plataforma cobas[®]4800 e citologia, em mulheres com 25 anos ou mais que foram submetidas a rotina de triagem para CCU em 4 clínicas nos EUA, entre maio de 2008 e agosto de 2009. Foram elegíveis mulheres com exame de útero sem anormalidades, sem tratamento para NICs dentro de 12 meses até o início do estudo, sem participação (ou estar planejando participar) de nenhum estudo de tratamento para HPV e não estar grávida. Foram analisados três tipos de diagnóstico positivo/negativo de acordo com o genótipo de vírus: HPV 16, HPV 18 e um terceiro grupo com 12 outros genótipos de risco agrupados e comparados com citologia. Todas as mulheres com resultados citológicos anormais ou HPV positivo foram encaminhadas para colposcopia, assim como uma amostra randomizada de mulheres com citologia normal e HPV negativo como ajuste de verificação da performance dos testes utilizados (verificação ajustada por viés - VAV).

Das 40.901 mulheres com resultados válidos, 9.353 foram encaminhadas para colposcopia, sendo que 8.067 fizeram o exame, e 892 delas tinham citologia normal e HPV negativos no baseline. Só foram acompanhadas por 3 anos as mulheres com colposcopia negativa para NIC2+ no rastreamento primário. Do rastreamento primário até os 3 anos de acompanhamento, 240 NIC2, 319 NIC3, 20 adenocarcinomas in situ e 8 casos de câncer do colo

do útero invasivos foram detectados. No rastreamento, 10,5% (4.275 de 40.901) das mulheres eram HPV-positivas e 6,4% (2.617 de 40.901) tinham citologia ASC-US ou pior. O teste DNA-HPV apresentou menor taxa de falsos positivos para NIC3+, com menor proporção de mulheres HPV negativas desenvolvendo NIC3+, nos 3 anos de acompanhamento, do que em mulheres com citologia negativa (9,8%, n=34 *versus* 47,3%, n=164, p<0,001). Essa proporção também foi similar para NIC2+.

O tipo de HPV (genótipo) identificado pelo teste no baseline foi um fator preditivo para NIC3 (ou NIC2) durante o estudo (Figura 11). Dentre pacientes HPV 16-positivas, NIC3 foi identificado no baseline em 17,8% (IC95%: 14,8 a 20,7%) e, após três anos, a taxa de incidência cumulativa (TIC) foi de 25,2% (IC 95%: 21,7 a 28,7%). Para pacientes positivas quanto a outros genótipos exceto HPV 16/18, a TIC de NIC3 em três anos foi de 5,4% (IC 95%: 4,5 a 6,3%). A taxa de incidência cumulativa (TIC) para mulheres positivas para HPV 18 foi intermediária entre a TIC para HPV 16 e a dos outros genótipos. Resultados similares foram observados para a ocorrência de NIC2 como desfecho avaliado.

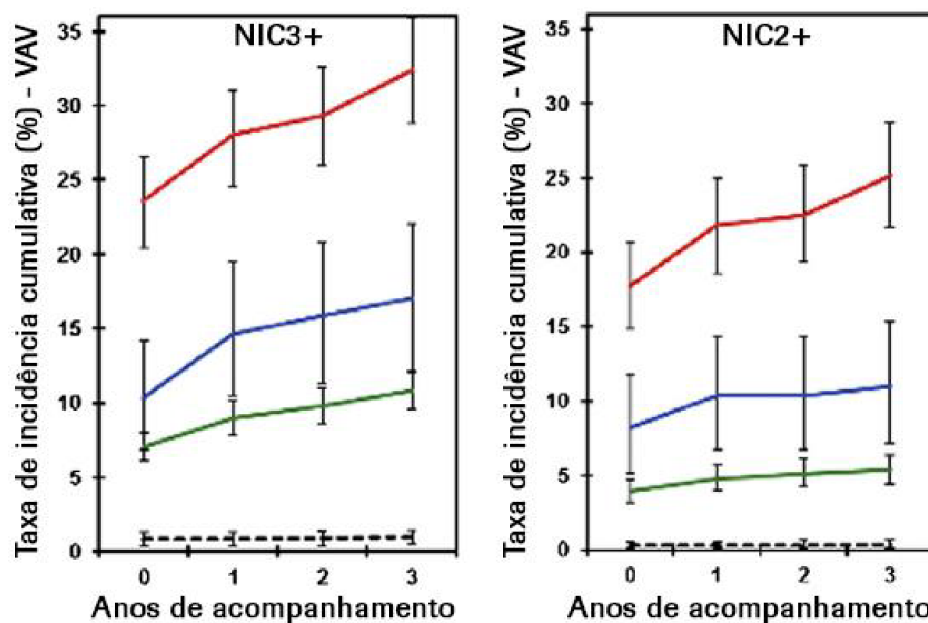


Figura 11. Taxa de incidência cumulativa ajustada por viés de NIC2 e NIC 3 durante três anos de acompanhamento estratificado pelo status de HPV no baseline.

LEGENDA: HPV: do inglês, *Human papillomavírus*; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; VAV: verificação ajustada por viés. Linha vermelha: HPV 16-positivo; Linha azul: HPV 18-positivo; Linha verde: positivo para os 12 outros genótipos do HPV; Linha preta pontilhada: HPV-negativo.

FONTE: Adaptado de Wright, 2015(8).

A Taxa de Incidência Cumulativa (TIC) em três anos para a ocorrência de NIC3+ foi menor em mulheres que apresentaram teste de HPV negativo [0,3%; (IC 95%: 0,1 a 0,7%)] do que em

mulheres com resultado negativo na citologia [0,8%; IC 95%: 0,5 a 1,1%]], com uma razão de TIC de 0,38 (IC 95%: 0,19 a 0,6). Considerando o cenário de coteste, a TIC foi similar ao do HPV negativo [0,3%; (95% CI, 0,1–0,6%)].

O teste de HPV como rastreamento inicial para o câncer de colo do útero apresentou maior sensibilidade ajustada ao longo de três anos [76,1%; (IC 95%: 70,3 a 81,8%)] para a detecção de NIC3+ em comparação à citologia [47,8%; (IC 95%: 41,6 a 54,1%)]. Entretanto a especificidade do teste HPV [93,5 (93,3 a 93,8)] foi menor que na citologia [97,1 (96,9 a 97,2)]. Para mulheres com idade inicial de rastreio de 30 anos ou mais, a especificidade do teste HPV foi maior, quando comparada com mulheres de 25 anos ou mais [93,5% (IC95% 93,3-93,8) *versus* 94,9% (IC95% 94,6-95,1), enquanto a sensibilidade foi similar. Para detecção de NIC2+ foram encontrados resultados similares. O estudo concluiu que o teste de HPV como instrumento de rastreamento do câncer de colo do útero é uma opção mais efetiva em comparação à citologia. O uso do teste para detecção do HPV 16/18 e 12 outros genótipos foi significativamente mais sensível na detecção de lesões cervicais (NIC 2 e NIC3) do que a citologia, sendo similar quanto à especificidade.

Castle et al., 2011(95)

Neste estudo, os autores realizaram uma sub análise dos resultados obtidos no grande estudo ATHENA que acompanhou a realização do teste cobas® DNA-HPV e citologia em meio líquido em uma população de 42.209 mulheres acima de 25 anos durante 3 anos como teste de rastreamento primário de CCU. No estudo ATHENA foram recolhidas amostras de mulheres aparentemente saudáveis, sem resultados de alterações citológicas nos 12 meses precedentes ao estudo para realização de exame de citologia em meio líquido e teste de genotipagem de HPV 16/18 ou 12 outros. Mulheres com alterações citológicas ASC-US ou pior, e/ou HPV positivas, foram encaminhadas para realização de colposcopia e biópsia. Um grupo randomizado de pacientes com citologia normal e HPV negativa, também foram encaminhados para colposcopia. Os desfechos de interesse nesse estudo foi a detecção de NIC2+ e NIC3+ na colposcopia e/ou biópsia, sendo que tanto os participantes como os colposcopistas não tinham conhecimento prévio dos resultados do teste de genotipagem do DNA-HPV.

Das mulheres rastreadas, 40.901 tinham resultados válidos de teste HPV e citológico, sendo que 10% (n= 4.275) eram HPV positivas pelo teste cobas® DNA-HPV e 6% (n=2.617) apresentaram alterações citológicas ASC-US ou pior, apresentando uma diferença entre os testes de 4,1% (IC95% 3,7 – 4,4; p<0,0001). Mulheres HPV positivas e com alterações citológicas

ASC-US ou pior representaram 3% das amostras (n=1.109), enquanto 8% eram HPV positivas, mas sem alterações citológicas (n= 3.166) e, 4% (n= 1508) tinham alterações citológicas, mas eram HPV negativas.

Nas mulheres que fizeram colposcopia, foram detectados 431 NIC2+ e 274 NIC3+. O teste de HPV foi mais sensível na detecção NIC3+ quando comparado com a citologia em meio líquido para ASC-US ou pior, com diferença de 38,7% (IC95% 31,9 – 45,5; $p<0,0001$), mas foi menos específico do que citologia em meio líquido com diferença de 16,0% (IC95% 14,5–17,6; $p<0,0001$). Os dados de risco relativo mostraram que o teste de HPV positivo foi mais fortemente associado a NIC3+ (14,1; IC95% 9,2-21,8) do que o de citologia em meio líquido (2,9; IC95% 2,3-3,7). Resultados semelhantes para performance do teste HPV versus citologia em meio líquido foram observados na detecção de NIC2+ (Tabela 4), com risco relativo de 9,2 (IC95% 6,9 – 12,3) e 2,7 (IC95% 2,3 – 3,3), respectivamente.

Foram examinadas diferentes combinações de limiar para citologia e genotipagem para HPV16, HPV18 ou ambos para triagem considerando apenas os resultados em mulheres que eram HPV positivas. Para detecção de NIC3+ (n=252), considerando a citologia em meio líquido por ASC-US ou pior, como único método disponível para triagem (sensibilidade: 133/252; 52,8%, IC95% 46,6 - 58,9), a genotipagem de HPV16, ou HPV16/HPV18 aumentou significativamente a sensibilidade apenas quando usada em cenário de coteste com a citologia em meio líquido [sensibilidade HPV16 ou $\geq$ ASC-US: 188/252; 74,6%, IC95% 68,9 - 79,6; $<0,0001$; e sensibilidade HPV16/18 ou $\geq$ ASC-US: 197/252; 78,2%, IC95% 72,7 – 82,8; $<0,0001$], sem alterações significativas no VPP. Resultados semelhantes foram observados para detecção de NIC2+ (Tabela 4). Notavelmente, os testes positivos para HPV16 ou HPV16/18 apresentaram sensibilidade de 53,8% (64/119, IC 95% 44,9 - 62,5) e VPP de 10,2% (64/629, IC 95% 8,1–12,8) para NIC3+ ou pior em mulheres com 25 anos ou mais que eram HPV positivas, mas sem alterações citológicas.

Os autores também realizaram uma análise de correção de viés, extrapolando os dados de performance dos testes para a população total triada com base nos resultados obtidos para a população com resultados na colposcopia. A sensibilidade diminuiu substancialmente para ambos os testes, entretanto o teste de HPV permaneceu mais sensível para NIC3+ do que citologia em meio líquido por ASC-US ou pior (75,1%, IC95% 58,4 – 94,1 *versus* 43,2%, IC95% 32,1 – 55,9, respectivamente). A especificidade aumentou na extrapolação, entretanto o teste HPV permaneceu menos específico do que a citologia (90,2%, IC95% 89,9 - 90,5 *versus* 94,0%, 93,7 - 94,2, respectivamente).

Os autores reconhecem que a análise transversal realizada neste estudo, não permitiu a medição de qualquer benefício da detecção do tempo de espera pelo teste de HPV de NIC3 ou adenocarcinoma *in situ* para redução da incidência de câncer subsequente. No entanto, tendo em vista a baixa incidência de NIC3 ou adenocarcinoma *in situ*, tal benefício só pode ser observável em grandes programas organizados. Com base nos achados deste estudo e outros dados publicados, os autores propõem que o uso racional do teste de HPV (e genotipagem para HPV16, HPV18 ou ambos) com ou sem citologia em meio líquido pode fornecer rastreio seguro do câncer do colo do útero. Como as leituras de HPV16 e HPV18 para o teste cobas HPV são fornecidas simultaneamente com a detecção conjunta de outros 12 genótipos de alto risco do HPV, o teste para HPV16 e HPV18 para triagem de mulheres HPV-positivas pode ser muito eficiente e reduzir os requisitos de mão de obra em laboratórios clínicos em comparação com a citologia.

Depuydt et al., 2011(96)

Este foi um estudo transversal analisando 3.126 mulheres com idade entre 25-55 anos submetidas a triagem de rotina em 9 consultórios ginecológicos da Bélgica, para detecção de CCU. Após a exclusão de mulheres gestantes e/ou com histórico prévio de doença cervical (n=221), todas as mulheres (n=2.905) foram submetidas aos testes de citologia em meio líquido, teste de DNA-HPV por PCR em tempo real e coloração imunocitoquímica BD ProExC, e à colposcopia com biópsia como padrão de referência para verificação do status da doença. Mulheres com triagens positivas foram submetidas a uma segunda colposcopia, e se positivas, submetidas à biópsia. Para todas as amostras incluídas no estudo, o banco de dados foi pesquisado para identificar casos com NIC 2+ comprovado por histologia em um acompanhamento de 24 meses período.

Foram analisadas oito estratégias de rastreamento; teste de DNA hrHPV isolado; Imunocoloração com ProEx C isoladamente; Teste duplo com teste de hrHPV e citologia realizada de forma independente, com apenas LSIL, ASC-H e HSIL, independentemente do status do HPV e ASC-US/hrHPV foram considerados para colposcopia; citologia com triagem de resultado ASC-US por hrHPV; Citologia com triagem ASC-US por HPV 16/18; Teste de DNA de HPV direcionado apenas para os genótipos 16/18; Citologia com triagem ASC-US por BD ProExC; e Teste de DNA hrHPV com triagem por BD ProExC. Neste dossiê, vamos reportar apenas os resultados para os testes de interesse (citologia e teste DNA-HPV)

De 2.905 mulheres incluídas no estudo, nenhuma apresentou citologia inadequada e 2.718 tiveram citologia negativa (93,6%). Um total de 187 amostras (6,4%) foi classificada como ASC-US ou pior, e 473 (16,3%) amostras foram positivas pelo teste DNA-HPV por PCR. Ao todo 267 amostras foram analisadas por biópsia (84 na primeira colposcopia e 183 na segunda, após seguimento) sendo detectado 46 NIC 2+ e 25 NIC 3+. O teste por citologia em meio líquido considerando o limiar ASC-US ou pior, identificou 27 dos 46 casos de NIC2+ e 13 dos 25 casos de NIC 3+, enquanto o teste DNA-HPV sozinho, identificou 44 NIC2+ e 25 NIC 3+. O teste de DNA-HPV isolado apresentou sensibilidade para detecção de NIC 2+ de 95,7% (IC 95% 84,0 - 99,2) versus sensibilidade de 58,7% (IC95% 43,3-72,7) para citologia em meio líquido. Ao considerar as sensibilidades para detecção de NIC3, temos sensibilidade de 100% (IC95% 83,4-100) para a genotipagem de HPV isolada e 52,0% (IC95% (31.8– 71.7) para a citologia em meio líquido. A sensibilidade do teste DNA-HPV foi maior do que o da citologia em meio líquido com sensibilidade relativa de 1,63 (IC95% 1,37 – 1,94) para NIC 2+, e de 1,92 (IC95% 1,40 – 2,63) para NIC 3+. Em todas as outras estratégias a sensibilidade relativa a citologia foram menores. Por outro lado, a especificidade do teste DNA-HPV foi menor versus citologia em meio líquido [para NIC 2+: 85,0% (IC95% 83,6 – 86,3) *versus* 94,4% (IC95% 93,5 – 95,2); para NIC 3+: 84,4% (IC95% 83,1 – 85,3) *versus* 94,0% (IC95% 93,0 – 94,8)]. Considerando as outras estratégias de triagem, observa-se que aquelas que aliam os resultados do teste HPV, seja com todos os tipos de HPV, ou com a genotipagem do HPV 16/18, juntamente com os resultados de citologia, aumentam a especificidade tanto para detecção de NIC 2+ (Tabela 4) como de NIC 3+.

Os autores destacam que este estudo não é um ensaio clínico randomizado, o que constitui a principal limitação, e não permite conclusões sobre a aplicabilidade clínica dos resultados, assim mais estudos são necessários para desenvolver estratégias para detectar e orientar o tratamento desse câncer prevalente.

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Para compreender o impacto clínico e econômico da incorporação do teste DNA-HPV por PCR para a realização do rastreamento de câncer de colo de útero, foi desenvolvido um modelo de custo-efetividade. Esta análise tem o objetivo de avaliar a razão de custo efetividade incremental (RCEI) da realização do teste DNA-HPV por PCR em tempo real com citologia como teste reflexo para os resultados de PCR positivos para os 12 outros genótipos de alto risco comparado ao teste citopatológico convencional no rastreamento do CCU em mulheres de 25 a 64 anos. Dessa forma, foi construído um modelo baseado em estudos de custo-efetividade, adaptado à realidade e recomendações atuais para o rastreamento no Brasil, e foi validado por especialistas em ginecologia oncológica. A análise foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), sob um horizonte temporal de 30 anos. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Report* (CHEERS) (**Quadro 7**) (97).

Quadro 7. Características da análise de custo-efetividade.

Título	Análise de custo-efetividade do teste de genotipagem de DNA-HPV por PCR em tempo real com citologia como teste reflexo para o rastreamento do CCU em mulheres de 25 a 64, comparado à citologia isolada
População-alvo	Mulheres de 25 a 64 anos referidas ao rastreamento populacional do CCU
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Teste DNA-HPV por PCR em tempo real para rastreamento de câncer de colo de útero <i>versus</i> teste citopatológico sozinho
Horizonte temporal	30 anos
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Modelo combinado de decisão e estados transicionais de Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade probabilística e análise univariada (determinística)

População

Foram consideradas para a análise econômica mulheres de 25 a 64, referidas ao rastreamento populacional do CCU.

Intervenção e comparadores

A análise comparou o rastreamento através do teste DNA-HPV por PCR em tempo real com uso da citologia como teste reflexo (quando positivo para os 12 outros genótipos de alto risco - não 16/18). Como comparador, utilizou-se o teste citopatológico convencional que é, atualmente, o exame recomendado e disponível no SUS para o rastreamento populacional do CCU.

Para o rastreamento com teste DNA-HPV, seguiu-se a seguinte recomendação:

- Pacientes com HPV-negativo não realizam novos exames e seguem para o rastreamento com intervalo de 5 anos;
- Pacientes com resultados positivos para os genótipos 16 e 18 do HPV (positivo para o genótipo de maior risco) são encaminhadas diretamente à colposcopia (não realizam citologia reflexa);
- Pacientes positivas para HPV para os outros (12) genótipos de alto risco são encaminhadas à citologia como teste reflexo. Caso a citologia alterada aponte alterações de “células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas” (ASC-US) ou superior ($\geq$ ASC-US), as pacientes são referidas à colposcopia. Entretanto, quando a citologia apresentar resultado negativo para alterações, as pacientes retornam para o rastreamento com exame de PCR DNA-HPV após 12 meses.

No rastreamento com teste citopatológico convencional, seguiu-se a recomendação do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar (INCA) utilizada atualmente para o rastreamento de pacientes na rede pública (45), que prevê as seguintes condutas:

- Pacientes com resultado citopatológico negativo para lesão intraepitelial ou malignidade (NILM) não realizam outros exames e seguem para a rotina de rastreamento a cada três anos;
- Pacientes com exame citopatológico com alterações dos tipos células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas (ASC-US) ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) são indicadas para a repetição de exames citopatológicos em 6 meses. Estas pacientes são encaminhadas para a colposcopia caso, na repetição do exame citopatológico, mantenham o resultado inicial ou lesão mais grave (alterações persistentes). Já pacientes sem alteração persistente na repetição do exame citopatológico retornam para a rotina do rastreamento;

- Pacientes com resultado citopatológico iguais ou superiores à lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) – ou seja, células atípicas de origem indefinida (AOI), células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H) ou células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC) – são encaminhadas à colposcopia.

A Figura 12 a seguir apresenta o fluxograma de rastreamento para ambas as intervenções.

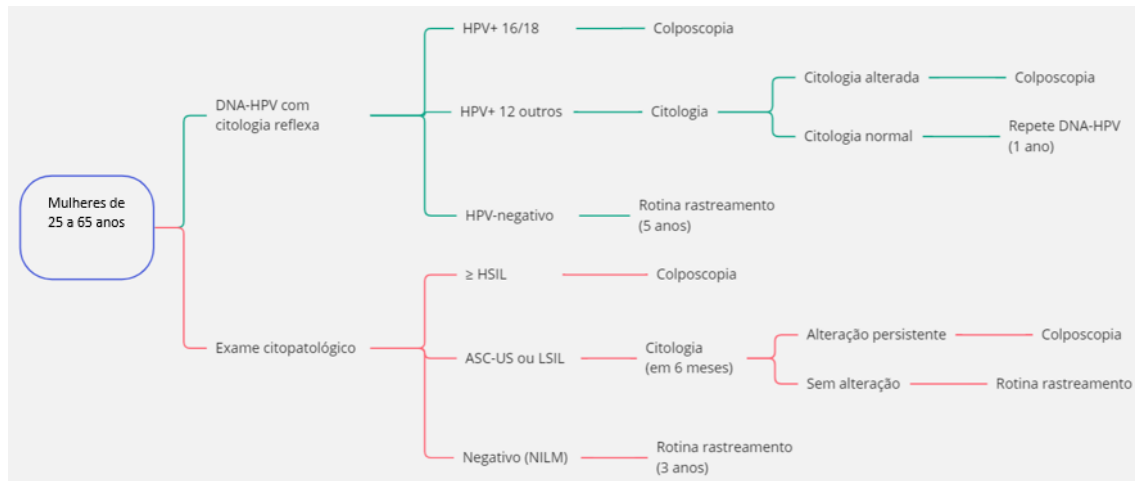


Figura 12. Fluxograma de rastreamento

Desfechos clínicos

Dentre os principais benefícios esperados dos programas de rastreamento populacional, temos a detecção precoce de cânceres de colo de útero – em estágios iniciais – e lesões pré-cancerígenas, sob a premissa de oferecer às pacientes tratamento precoce ao desenvolvimento de carcinoma de colo de útero invasor, e assim, reduzir a mortalidade e aumentar a qualidade de vida das pacientes. Sendo assim, os desfechos de efetividade considerados foram os anos de vida ganho (AVG) e os anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ).

Desfechos econômicos

Os desfechos econômicos considerados foram os custos diretos das duas modalidades de rastreamento, custo do tratamento das lesões e do CCU, exames e consultas de acompanhamento destas pacientes. Não foram considerados os custos indiretos.

Horizonte temporal

Foi considerado o horizonte temporal de 30 anos, tendo em vista a faixa etária média de contaminação pelo HPV e tempo necessário de infecção crônica para o desenvolvimento de lesões precursoras e carcinoma invasor, bem como o tempo no qual a população permanece elegível para a realização do ensaio.

Modelo escolhido

Considerando a necessidade de estimar o impacto dos testes de rastreamento na detecção precoce de cânceres em estágios iniciais, e o impacto do tratamento oportuno sobre a sobrevida destas pacientes, foi estruturado um modelo combinado de decisão e estados transicionais de Markov. O modelo baseia-se na história natural da doença e em estudos previamente publicados realizados para esta população (98). Considerou-se uma paciente hipotética de 25 anos que entra no modelo de decisão o qual estima as probabilidades de resultados de rastreamento e o número de neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau (NIC) e de CCU a partir da modalidade de rastreamento realizada. As pacientes são modeladas em ciclos anuais em diferentes estados de saúde, de acordo com a história natural da doença, incluindo os estados: bem/sem lesão e sem infecção HPV, com infecção, com NIC de graus 1, 2 e 3, ou com CCU, estratificados pelo estadiamento segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (do inglês *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) (FIGO) I a IV.

A Figura 13 a seguir apresenta as possibilidades de progressão entre os estados de saúde, representadas pelas setas em vermelho. Além das transições representadas nas setas, as pacientes podem permanecer no mesmo estado. Além disso, foram considerados como premissas que pacientes sem HPV e sem lesão, ou HPV positivo sem lesão ou qualquer grau de NIC podem evoluir à morte de acordo com as probabilidades por idade de morte por todas as causas extraídas das tábuas da vida do IBGE. Já pacientes com câncer podem evoluir para o próximo estágio do câncer, permanecer no mesmo estágio, ou morrer por câncer, de acordo com a probabilidade de morte para cada estágio de saúde.

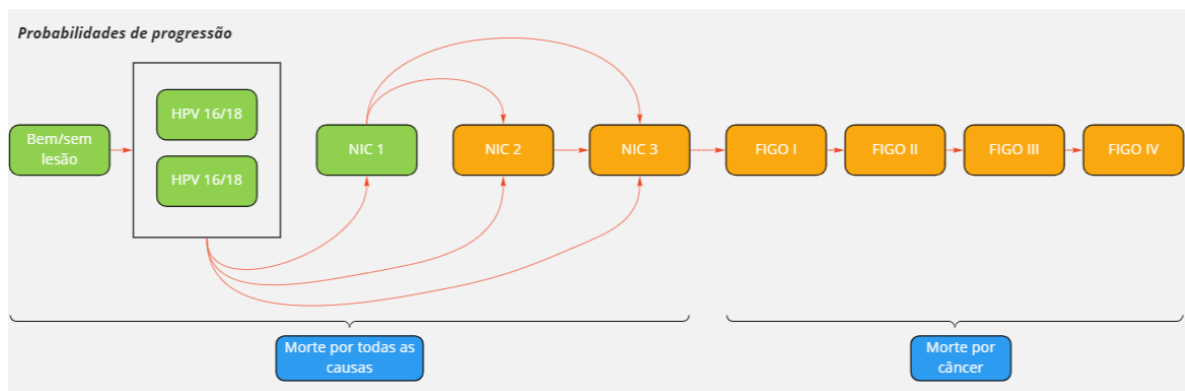


Figura 13. Possibilidade de transição entre os estados de saúde (progressão).

Considerando ainda a história natural da doença, a Figura 14 a seguir apresenta as possibilidades de regressão entre os estados de saúde. Considerou-se que pacientes com NIC 1, 2 e 3 podem regredir no grau da lesão ou retornar para o estado de saúde sem lesão, e que pacientes com HPV positivo podem retornar ao estado sem lesões e sem infecção. Entretanto, a partir do aparecimento do CCU não é possível regredir nos estados de saúde.

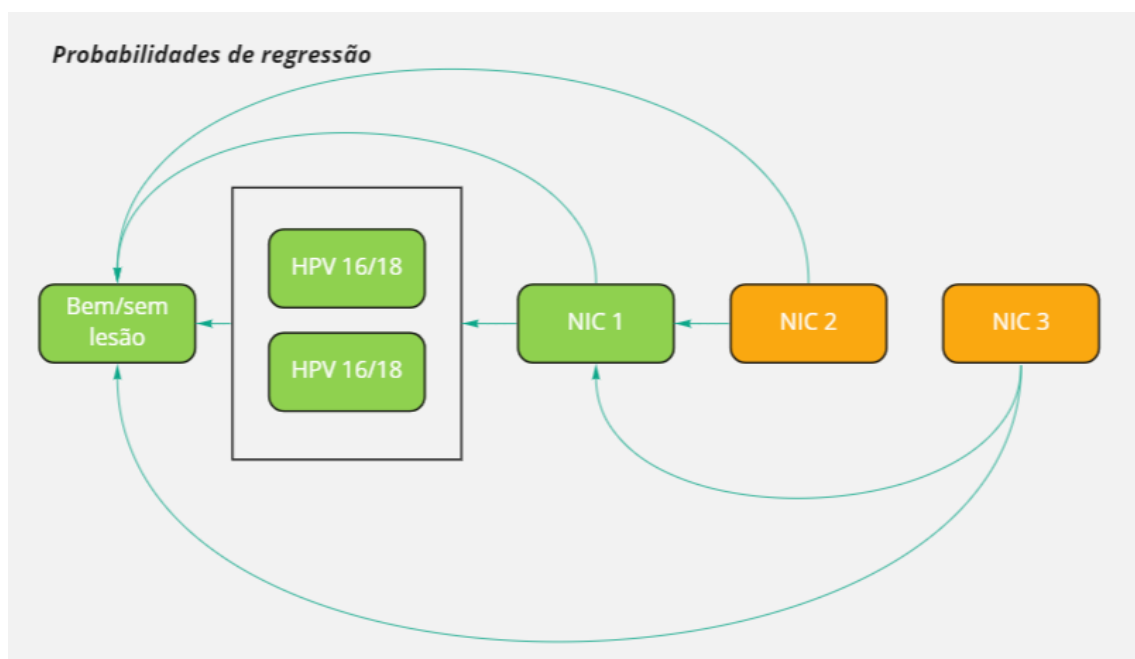


Figura 14. Possibilidade de transição entre os estados de saúde (regressão).

Parâmetros do modelo

Os dados de acurácia da citologia convencional e do teste DNA-HPV por PCR em tempo real no caso base foram obtidos do estudo ATHENA (8), sendo a sensibilidade de 40,6%, e de

69,1%, respectivamente. A sensibilidade e especificidade da colposcopia e da biópsia foram assumidas 100%, sendo este o padrão ouro para diagnóstico do CCU e das lesões precursoras.

Para modelar as diferentes condutas diagnósticas e clínicas e as probabilidades de transição de acordo com o resultado do exame do rastreamento, foram simulados modelos de Markov para os resultados possíveis. Pacientes que realizam o teste citopatológico podem ser alocados em um dos três grupos: NILM, ASC-US / LSIL, ou $\geq$ HSIL / ASC-H. Já pacientes que realizam o teste DNA-HPV seguem para um dos grupos: HPV + 16/18, HPV + 12 outros ou HPV negativo. A proporção dos pacientes distribuídos entre os grupos que realizaram o teste de genotipagem de DNA-HPV foram extraídos do estudo desenvolvido por Teixeira et al, 2022 no município de Indaiatuba e refletem a prevalência de infecção dos diferentes genótipos de HPV em perspectiva nacional (30), para a proporção distribuição de resultados entre pacientes que realizaram o ensaio de citologia, foram extraídos dados do estudo ATHENA, Wright et al, 2022 (8), conforme apresentado no Quadro 8 a seguir.

Quadro 8. Probabilidade de receber cada resultado de acordo com a literatura.

Estratégia	Resultado	Proporção de pacientes em cada resultado	Referência
DNA-HPV	HPV+ 16/18	2,90%	Teixeira et al, 2022 (30)
	HPV+ 12 outros	7,60%	Teixeira et al, 2022 (30)
	HPV-	89,50%	Teixeira et al, 2022 (30)
Citologia	NILM	72,16%	Wright et al, 2015 (8)
	ASC-US ou LSIL	17,75%	Wright et al, 2015 (8)
	$\geq$ HSIL ou ASC-H	10,09%	Wright et al, 2015 (8)

Para avaliar a distribuição dos pacientes nos estados de saúde no início do modelo, conforme o exame realizado e o resultado recebido, foram extraídos os dados do estudo *IMPACT* (100) e *ATHENA* (8). A partir desses dados, aplicou-se a sensibilidade do teste como a probabilidade de detectar corretamente os pacientes naquele estado de saúde. Assumiu-se que, para mulheres corretamente diagnosticadas que recebem tratamento pré-câncer, a eficácia do tratamento na remoção de uma lesão NIC 2 ou NIC 3 é de 100%, fazendo com que essas pacientes retornem ao modelo no estado de saúde sem lesões. Pacientes com lesão e não diagnosticadas permanecem naquele estado de saúde, e podem evoluir ou regredir nos estados de acordo com a história natural da doença, conforme descrito anteriormente. A distribuição final das pacientes nos estados de saúde no início do modelo pode ser observada no Quadro 9 a seguir.

Quadro 9. Distribuição inicial dos pacientes nos estados de saúde de acordo com os dados da literatura referente ao resultado do teste, probabilidade de detecção e tratamento de lesões e câncer de colo de útero.

Estratégia	Resultado	Sem lesão HPV-	Sem lesão HPV +	NIC1	NIC2	NIC3	CCU	Referências
DNA_HPV	HPV+ 16/18	14,28%	68,33%	9,29%	2,85%	3,56%	0,51%	Wright et al, 2022 (100)
	HPV+ 12 outros	9,05%	75,51%	11,27%	2,84%	1,22%	0,04%	Wright et al, 2022 (100)
	HPV-	91,15%	0,00%	7,03%	1,11%	0,71%	0,00%	Wright et al, 2015 (8)
citologia	NILM	50,86%	36,41%	7,58%	2,41%	2,72%	0,02%	Wright et al, 2015 (8)
	ASC-US ou LSIL	65,87%	17,96%	11,78%	1,69%	2,49%	0,21%	Wright et al, 2015 (8)
	≥ HSIL ou ASC-H	34,00%	32,71%	20,47%	4,60%	7,72%	0,50%	Wright et al, 2015 (8)

Levando em conta que as evidências anteriormente mencionadas para avaliação da distribuição de lesões precursoras e carcinoma invasivo em casos positivos para os ensaios de genotipagem de HPV e citologia, se limitaram apenas a apresentação do número de casos de CCU sem a aplicação da classificação FIGO, utilizou-se o estudo de Teixeira et al, 2022 (30) para estratificação das pacientes diagnosticadas com CCU de acordo com a técnica de rastreamento realizada. Estes dados estão descritos no quadro seguir (Quadro 10).

Quadro 10. Distribuição dos pacientes com câncer por estágio FIGO.

Distribuição (%)	DNA-HPV	Citopatológico	Referência
CCU FIGO I	85,71%	33,33%	Teixeira et al, 2022(30)
CCU FIGO II	4,76%	25,00%	
CCU FIGO III	4,76%	33,33%	
CCU FIGO IV	4,76%	8,33%	

Pacientes com CCU, mas que não foram corretamente diagnosticadas durante os ciclos do modelo, apresentam a probabilidade de ter sintomas, e assim, receberem o tratamento do câncer (Quadro 11).

Quadro 11. Probabilidades anuais de sintomas in pacientes não diagnosticadas.

Probabilidade	Valor Determinístico	Distribuição	Alfa	Beta	Referência
Ocorrência de sintomas no FIGO I	15,00%	Beta	531,10	3009,57	Myers et al 2000 (98)
Ocorrência de sintomas no FIGO II	22,50%	Beta	484,15	1667,63	
Ocorrência de sintomas no FIGO III	60,00%	Beta	249,40	166,27	
Ocorrência de sintomas no FIGO IV	90,00%	Beta	61,60	6,84	

De maneira conservadora, e a fim de evitar inserir incertezas no modelo, não foram inseridos ajustes do risco relativo à morte ou progressão da doença referente ao recebimento ou não do tratamento do câncer. O benefício gerado por um exame de rastreamento preciso e acurado está apresentado neste modelo principalmente pela capacidade de detectar lesões pré-cancerígenas, em específico NIC 2 e NIC 3 e tratá-las de maneira adequada e a tempo oportuno, evitando ou postergando o aparecimento do câncer. Assumiu-se esta premissa conservadora de maneira a evitar a inserção de vieses nos resultados, entendendo que este aspecto pode subestimar os benefícios clínicos do rastreamento.

Probabilidades anuais de progressão e regressão

De modo a obter as probabilidades anuais de progressão e regressão nos estados de saúde, foram utilizados os dados dos estudos de Tjalma et al. 2017 (102) e Myers et al 2000 (98), Quadro 12, que modelaram a história natural da doença. Estes dados foram utilizados em inúmeros estudos de custo-efetividade desenvolvidos no contexto do rastreamento do câncer de colo de útero.

Quadro 12. Probabilidades de progressão entre os estados de saúde.

Probabilidade	Valor Determinístico	Distribuição	Alfa	Beta	Referência
Probabilidades anuais de PROGRESSÃO					
Bem para HPV+	2,02%	Beta	612,35	29702,24	Tjalma et al. 2017(102)
HPV12 outros para NIC 1	9,20%	Beta	567,41	5600,07	
HPV12 outros para NIC 2	0,10%	Beta	624,37	623749,63	

HPV12 outros para NIC 3	0,10%	Beta	624,37	623749,63	
HPV16/18 para NIC 1	7,30%	Beta	579,30	7356,34	
HPV16/18 para NIC 2	2,20%	Beta	611,23	27171,86	
HPV16/18 para NIC 3	2,00%	Beta	612,48	30011,52	
NIC 1 para NIC 2	5,00%	Beta	593,70	11280,30	Myers et al 2000 (98)
NIC 1 para NIC 3	5,00%	Beta	593,70	11280,30	
NIC 2 para NIC 3	4,20%	Beta	598,71	13656,24	
NIC 3 para CCU localizado	4,50%	Beta	596,83	12666,06	
FIGO I para FIGO II	20,15%	Beta	498,87	1977,12	
FIGO II para FIGO III	25,92%	Beta	462,75	1322,68	
FIGO III para FIGO IV	36,24%	Beta	398,16	700,59	
Probabilidades anuais de REGRESSÃO					
HPV12 outros para bem	58,60%	Beta	258,16	182,39	Tjalma et al. 2017(102)
HPV16/18 para bem	43,20%	Beta	354,57	466,19	
NIC 1 para bem	21,20%	Beta	492,29	1829,83	
NIC 1 para HPV+	2,40%	Beta	609,98	24805,69	
NIC 2 para bem	9,40%	Beta	566,16	5456,78	
NIC 2 para NIC 1	9,40%	Beta	566,16	5456,78	
NIC 3 para bem	3,80%	Beta	601,21	15220,16	
NIC 3 para NIC 1	1,60%	Beta	614,98	37821,52	

A probabilidade de morte foi obtida para as diferentes faixas etárias a partir das Tábuas da Vida do IBGE, ajustadas pelo sexo e idade (IBGE) (103). As mulheres com câncer do colo do útero estão sujeitas a um risco aumentado de mortalidade, projetadas para o horizonte temporal do estudo a partir de estimativas de sobrevida de 5 anos, dependendo do estágio do câncer, publicadas na literatura (98).

Utilidades nos estados de saúde

Para cálculo dos anos de vida ajustados à qualidade, foram aplicados os valores de utilidade para cada estado de saúde medidos pelo instrumento EQ-5D. Os valores de utilidade para cada estado de lesão (NIC 1 a 3) foi extraído de Myers e colaboradores (2004), Quadro 13, que mensuraram a utilidade nestes estados em pacientes norte-americanas no hospital da

Universidade de Duke (104). Já a utilidade dos estágios de câncer foi originada de um estudo com 223 pacientes indianas entre 18 e 70 anos com CCU, atendidas no centro de radioterapia de um hospital de cuidados terciários (105). Estes dados extraídos da literatura internacional foram aplicados em diversos outros estudos de custo-efetividade realizados no contexto do câncer de colo de útero.

Quadro 13. Utilidades por estado de saúde aplicados ao modelo.

Probabilidade	Valor Determinístico	Distribuição	Alfa	Beta	Referência
Utilidade Bem / sem HPV	1,0000	NA	NA	NA	Premissa
Utilidade HPV +	1,0000	NA	NA	NA	Premissa
Utilidade NIC 1	0,9100	Beta	55,34	5,47	Myers et al. 2004(104)
Utilidade NIC 2	0,8700	Beta	80,38	12,01	
Utilidade NIC 3	0,8700	Beta	80,38	12,01	
Utilidade FIGO I	0,6980	Beta	188,05	81,36	Chauhan et al 2020 (105)
Utilidade FIGO II	0,6320	Beta	229,37	133,56	
Utilidade FIGO III	0,6370	Beta	226,24	128,92	
Utilidade FIGO IV	0,5910	Beta	255,03	176,50	

Custos

Foram considerados no modelo os custos referentes a:

- I. Custos com o programa de rastreamento e exame de confirmação
- II. Custo com tratamento de lesões NIC 2 e NIC 3
- III. Custo com o CCU de acordo com o estágio

Todos os custos foram estimados considerando as recomendações de conduta clínica do MS (106) e *guidelines* nacionais e internacionais (107), quando necessário. Na ausência destas referências, especialistas foram consultados sobre a conduta e levantamento dos custos referentes a cada estado de saúde.

Para a valoração dos componentes de custos foram considerados dados obtidos com o fabricante, dados de literatura e do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Os custos de medicamento foram considerados a partir da média ponderada do custo de aquisição nos últimos 18 meses no Banco de Preços em Saúde (BPS). Para cálculo da posologia e custos da quimioterapia assumiu-se uma área corporal de 1,8m² para os pacientes (160 cm e 70 kg). Todos os custos foram calculados para um ciclo do modelo, ou seja, custos anuais.

Custos do rastreamento e diagnóstico

Os custos relacionados ao programa de rastreamento incluíram os custos do exame HPV-DNA ou citologia e a confirmação com colposcopia nos casos de rastreamento positivo. Para isso, considerou-se o racional, conduta e frequência de exames de cada programa de rastreamento descrito na seção “7.2. Intervenção e comparadores” deste dossiê. Além disso, de acordo com o documento do INCA sobre o rastreamento do CCU (45), estimou-se além da confirmação com colposcopia, os custos com confirmação pela biópsia e exame anatomopatológico em 46,7% dos casos de colposcopia (108).

Para o custo do teste DNA-HPV considerou-se o valor de R\$ 70. Os demais custos, obtidos pelo código SIGTAP estão descritos no Quadro 14 a seguir.

Quadro 14. Custos com o rastreamento.

Cód SIGTAP	Item	Custo unitário	
02.03.01.008-6	EXAME CITOPATOLÓGICO CERVICO VAGINAL/MICROFLORA-RASTREAMENTO	R\$	14,37
02.01.02.003-3	COLETA DE MATERIAL DO COLO DE ÚTERO PARA EXAME CITOPATOLÓGICO	R\$	-
02.11.04.002-9	COLPOSCOPIA	R\$	3,38
02.01.01.066-6	BIOPSIA DO COLO UTERINO	R\$	18,33
02.03.01.001-9	EXAME ANATOMO-PATOLOGICO DO COLO UTERINO - BIOPSIA	R\$	40,78

Custos no tratamento das lesões

De acordo com as recomendações das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero e das recomendações de especialistas em ginecologia oncológica consultados para o desenvolvimento do modelo, de maneira conservadora a fim de evitar inserir

incertezas no modelo, considerou-se que as pacientes diagnosticadas com lesões NIC 1 a 3 serão tratadas de acordo com as seguintes condutas:

- NIC 1: 50% das pacientes serão indicadas para criocauterização / eletrocoagulação de colo de útero (Cód. SIGTAP 03.09.03.004-8; custo unitário R\$ 11,26); as demais (50%) não receberão tratamento;
- NIC 2 e NIC 3: 100% das pacientes serão indicadas para excisão tipo 3 do colo uterino (Cód. SIGTAP 04.09.06.003-8; custo unitário R\$ 443,66);

Custo no tratamento do câncer

Foram estimados os custos anuais de tratamento e acompanhamento do CCU de acordo com o estágio da doença. Para isso, foram consultadas as recomendações de tratamento da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e especialistas na área para definição dos tratamentos mais comuns e a proporção de pacientes em cada estágio que, normalmente, faz uso desta modalidade de tratamento. Os tratamentos estão descritos a seguir.

Custos com FIGO I

- Todos os pacientes realizam procedimento cirúrgico, sendo 33% dos casos histerectomia simples, 33% histerectomia radical com linfadenectomia e 33% traquelectomia radical com linfadenectomia;
- Radioterapia durante 6 semanas: 20% dos pacientes
- Braquiterapia durante 4 semanas: 20% dos pacientes
- Quimioterapia com cisplatina 40mg/m² durante 6 semanas: 10% dos pacientes
- Custo total com tratamento do CCU FIGO I foi de R\$ 12.973,82

Custos com FIGO II

- Histerectomia radical com linfadenectomia: 30% dos pacientes
- Radioterapia durante 6 semanas: 60% dos pacientes
- Braquiterapia durante 4 semanas: 60% dos pacientes
- Quimioterapia com cisplatina 40mg/m² durante 6 semanas: 60% dos pacientes
- Custo total com tratamento do CCU FIGO II foi de R\$ 32.070,96

Custos com FIGO III

- Radioterapia durante 6 semanas: 100% dos pacientes
- Braquiterapia durante 4 semanas: 100% dos pacientes
- Quimioterapia com cisplatina 40mg/m² durante 6 semanas: 100% dos pacientes
- Custo total com tratamento do CCU FIGO III foi de R\$ 52.300,72

Custos com FIGO IV

- Teleterapia durante 6 semanas: 50% dos pacientes
- Braquiterapia durante 4 semanas: 40% dos pacientes
- Quimioterapia com cisplatina 40mg/m² durante 6 semanas: 400% dos pacientes
- Quimioterapia com Cisplatina 5mg/m² + Paclitaxel 175 mg/m² EV D1 /21d a cada 3 semanas: 60% dos pacientes
- Exenteração pélvica total: 20% dos pacientes
- Exenteração pélvica posterior: 20% dos pacientes
- Custo total com tratamento do CCU FIGO IV foi de R\$ 41.401,47

Considerou-se que, para todos os procedimentos cirúrgicos realizados são necessários exames pré-operatórios, que são compostos por: hemograma completo, dosagem de creatinina, determinação de velocidade de hemossedimentação (VSH), dosagem de ureia, determinação de tempo de coagulação e determinação quantitativa de proteína c reativa.

Considerou-se que pacientes em uso de quimioterapia realizam *follow up* a partir da realização dos seguintes exames: tomografia computadorizada, hemograma completo, dosagem de creatinina, determinação de velocidade de hemossedimentação (VSH), dosagem de ureia, determinação de tempo de coagulação e determinação quantitativa de proteína c reativa.

A descrição completa dos tratamentos, proporção de pacientes em uso e custos pode ser vista no Apêndice III.

Premissas

Foram assumidas as seguintes premissas neste modelo:

- I. No modelo, todos os casos de neoplasia cervical ocorrem em decorrência da infecção de HPV de alto risco;
- II. Pacientes com lesão NIC 2 ou NIC 3 e resultado falso negativo no teste DNA-HPV (ou seja, HPV-) ou na citologia (ou seja, NLIM) não serão tratadas;
- III. Pacientes identificadas com NIC 2 e NIC 3 são tratadas e assume-se sucesso total na excisão da lesão (eficácia 99,9%);
- IV. Uma vez que o câncer invasivo se desenvolve, a doença não regride; as mulheres podem permanecer no mesmo estágio, progredir para o próximo estágio ou morrer de câncer;
- V. São imputados os custos do tratamento do câncer para pacientes diagnosticadas, assim como aquelas não detectadas e que apresentarem sintomas (de acordo com a probabilidade de ocorrência de sintomas em cada estágio).

Análise de sensibilidade

Foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada variando os valores básicos dos principais parâmetros de entrada um de cada vez dentro do IC de 95%, com base no erro padrão ou assumido como $\pm 10\%$, quando os dados não tivessem disponíveis.

Uma análise de sensibilidade probabilística também foi realizada para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros, utilizando simulação de Monte Carlo na qual os parâmetros foram variando arbitrariamente utilizando as funções mais adequadas (beta para probabilidades e gama para frequências e custos). As distribuições foram calculadas com os valores médios e o desvio padrão (DP). Onde o DP não estava disponível, foi estimado a partir do IC de 95% ou assumido como $\pm 10\%$. Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

Resultados

A utilização do teste DNA-HPV com citologia reflexa para rastreamento do CCU produziu um incremento de 0,0899 anos de vida, e de 0,1610 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) por paciente. Além disso, o teste DNA-HPV gerou uma economia de R\$ 137,46 por paciente, ou seja, um custo incremental negativo. A RCEI resultante foi de -R\$ 868,38/ AVAQ (Quadro 15). Essa redução de custos é consequência da maior capacidade do teste DNA-HPV detectar lesões pré-cancerígenas, oferecendo a possibilidade de tratamento em tempo oportuno e reduzindo a chance de evolução para o CCU, o qual está associado a redução na qualidade e expectativa de vida e maiores custos às famílias e ao sistema de saúde. Assim, o rastreamento pelo teste DNA-HPV foi a alternativa dominante na ACE, considerando tanto o desfecho de AVAQ quando AGV.

Quadro 15. Resultado da análise de custo-efetividade.

Intervenção	AVAQ	Anos de vida	Custos (R\$)
Genotipagem HPV + citologia como teste reflexo	15,7783	15,8629	506,23
Teste citopatológico	15,6173	15,7730	646,04
Incremental	0,1631	0,0933	-139,81
RCEI	Dominante	Dominante	

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que, em todos os cenários simulados, a incorporação do teste DNA-HPV permanece sendo a alternativa dominante,

promovendo incremento nos AVAQ e redução de custos, quando comparado ao exame citopatológico (Figura 15).

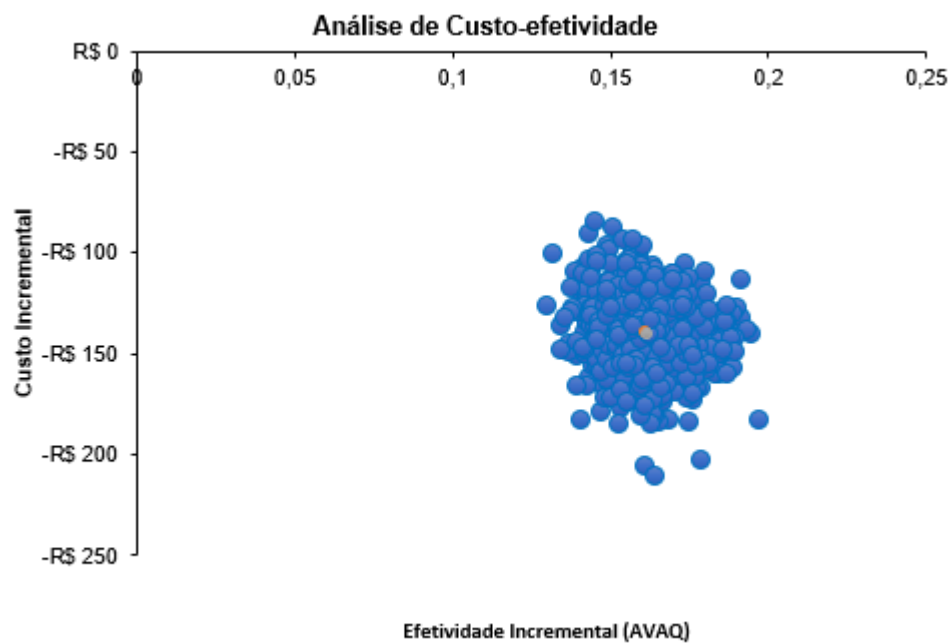


Figura 15. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.

Os resultados da análise de sensibilidade univariada estão demonstrados na Figura 16. Os parâmetros com maior influência na RCEI foram a probabilidade de transição da lesão NIC 3 para o CCU no estágio FIGO I e os custos associados ao tratamento e acompanhamento do CCU, especialmente nos estágios FIGO IV e FIGO III.

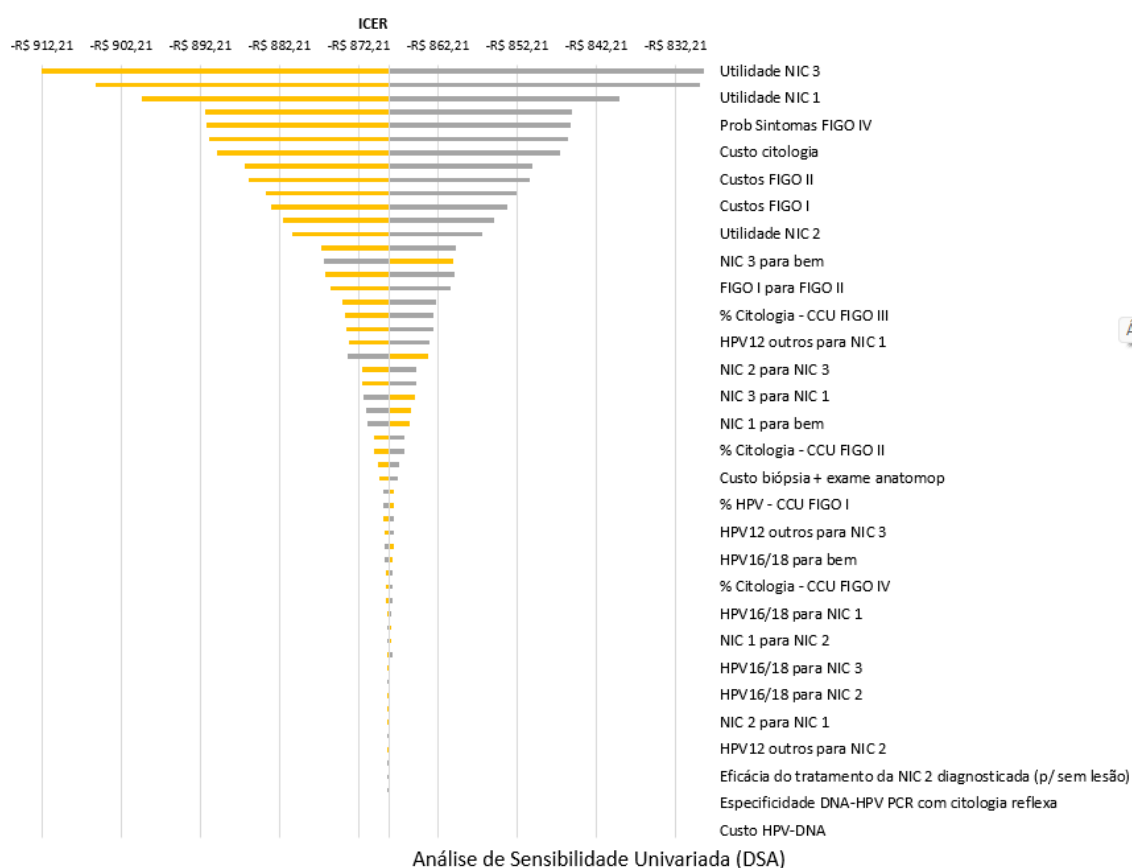


Figura 16. Diagrama de tornado - resultados da análise de sensibilidade univariada para o desfecho de AVAQ.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada análise de impacto orçamentário (AIO) referente à incorporação do exame de DNA-HPV no rastreamento do câncer do colo de útero. A AIO foi realizada de maneira acoplada à análise de custo-efetividade descrita anteriormente, que se baseia num modelo híbrido de árvore de decisão e um modelo de estados transicionais de Markov. Este modelo considera, além dos custos e resultados do rastreamento, o efeito das duas modalidades de tratamento na detecção das lesões e do câncer, tratamento e evolução destas pacientes ao longo do tempo.

População

Foram consideradas pacientes elegíveis ao rastreamento do CCU, com idade entre 25 e 64 anos. Para estimar a população elegível, partiu-se da estimativa do IBGE para mulheres nesta faixa etária (109). Assumiu-se como premissa a participação de 80% das mulheres elegíveis no programa de rastreamento. Sobre essas pacientes, estimou-se quantas pacientes realizariam anualmente o exame convencional cuja frequência recomendada é trienal (ou seja, o número de mulheres participando do rastreamento dividido por três), e quantas realizariam o exame com o teste de genotipagem de HPV, cuja frequência recomendada é quinquenal trienal (ou seja, o número de mulheres participando do rastreamento dividido por cinco). O Quadro 16 considerada no impacto orçamentário.

Quadro 16. População elegível para impacto orçamentário.

	Ano 1 (2023)	Ano 2 (2024)	Ano 3 (2025)	Ano 4 (2026)	Ano 5 (2027)
Mulheres de 25 a 64 anos	60.341.350	60.858.290	61.303.650	61.686.390	61.976.098
Participação no rastreamento	48.273.080	48.686.632	49.042.920	49.349.112	49.580.878
População elegível no rastreamento trienal	16.091.027	16.228.877	16.347.640	16.449.704	16.526.959
População elegível no rastreamento quinquenal	9.654.616	9.737.326	9.808.584	9.869.822	9.916.176

Intervenção e comparadores

A análise comparou o uso do teste DNA-HPV por PCR para rastreio de câncer de colo de útero. Como comparador, utilizou-se a citologia convencional que é o exame atualmente realizado e disponível no SUS para o rastreamento populacional do câncer de colo de útero.

Market share

Para o cálculo do impacto orçamentário decorrente da incorporação da tecnologia no SUS, considerou-se o cenário atual, no qual todas as pacientes recebem apenas a avaliação pela citologia convencional, assumindo, dessa, forma 0% de *market share* do teste de genotipagem de DNA-HPV para todos os anos decorrentes.

O cenário atual descrito acima foi comparado com dois cenários (Quadro 17):

- **Cenário conservador:** assumiu-se uma estimativa conservadora, no qual o teste apresenta uma difusão de 5% no primeiro ano, e aumenta sua participação na população gradualmente, 5% por ano.
- **Cenário moderado:** assumiu-se a participação de 50% no primeiro ano, com aumento da participação na população de 10% ao ano.

Quadro 17. Market share utilizado.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
DNA-HPV por PCR	0%	0%	0%	0%	0%
Teste citopatológico	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Conservador					
DNA-HPV por PCR	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Teste citopatológico	95,0%	90,0%	85,0%	80,0%	75,0%
Cenário Moderado					
DNA-HPV por PCR	50,0%	60,0%	70,0%	80,0%	90,0%
Teste citopatológico	50,0%	40,0%	30,0%	20,0%	10,0%

Horizonte temporal e perspectiva

Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos, conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (110), e a perspectiva da AIO é do SUS.

Custos

Foram considerados os custos descritos anteriormente na análise de custo-efetividade.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros, utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas. Foram consideradas as seguintes funções para representar comportamento das variáveis: beta para probabilidades e gama para frequências e custos. Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

Resultados para o cenário moderado

No cenário atual, onde o rastreamento é realizado em 100% pelo teste citopatológico, considerando os custos do rastreamento, confirmação do diagnóstico e tratamento das lesões e dos casos de câncer, estimou-se um custo total de R\$ R\$ 616.069.616 no primeiro ano, e de R\$ 1.571.804.028 no quinto ano, totalizando R\$ 5.093.394.492 acumulado em cinco anos.

No cenário moderado, a incorporação do teste DNA-HPV gerou um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de - R\$ 107.975.260, ou seja, uma economia expressiva para os cofres públicos nos custos relacionados a rastreamento, diagnóstico e tratamento do CCU, que começa a ser observada logo no terceiro ano pós-incorporação. Os custos e impactos orçamentários anuais para cada um dos cenários pode ser visto no Quadro 18 e na Figura 17.

Estes resultados foram reforçados pela análise de sensibilidade (Quadro 19), podendo ser observada pelo intervalo de confiança (IC95%) negativos a partir do terceiro ano de incorporação. Ou seja, mesmo assumindo as incertezas relacionadas ao modelo, o teste DNA-HPV é capaz de trazer uma economia ao SUS através da detecção precoce de lesões, permitindo a oferta de tratamento adequado em tempo oportuno, evitando gastos com tratamento de estágios mais avançados do CCU.

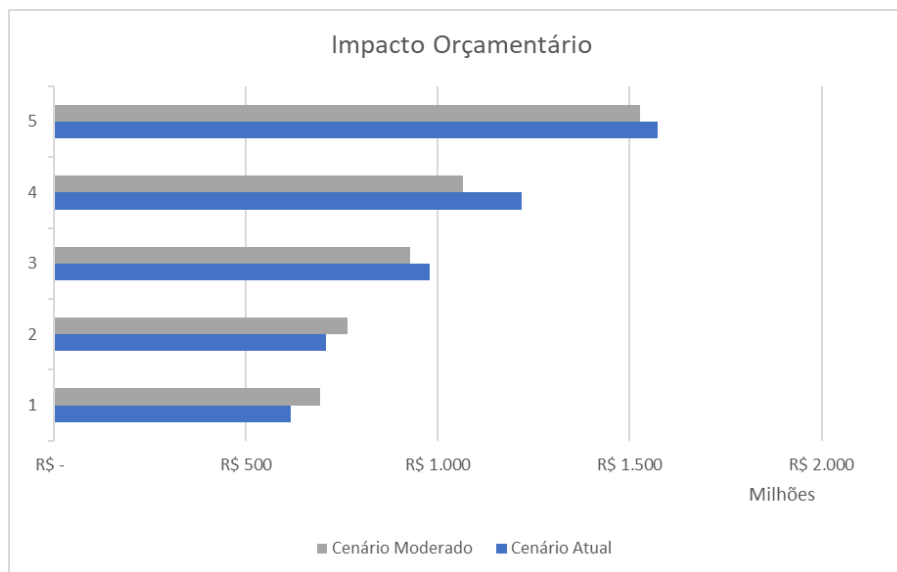


Figura 17. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário moderado.

Quadro 18. Resultados da análise de impacto orçamentário para o moderado.

	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário atual (R\$)					
Teste citopatológico	616.069.616	708.125.692	978.669.587	1.218.725.568	1.571.804.028
DNA-HPV por PCR	0	0	0	0	0
Total	616.069.616	708.125.692	978.669.587	1.218.725.568	1.571.804.028
Cenário Moderado (R\$)					
Teste citopatológico	308.034.808	291.928.102	355.403.736	376.037.127	428.764.174
DNA-HPV por PCR	385.747.223	474.481.376	573.936.537	690.361.206	1.100.724.943
Total	623.840.858	720.224.325	983.482.818	1.207.339.598	1.558.331.090
Impacto orçamentário	77.712.414	58.283.786	-49.329.314	-152.327.235	-42.314.911

Quadro 19. Análise de sensibilidade dos resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário moderado

	2023 (R\$)	2024 (R\$)	2025 (R\$)	2026 (R\$)	2027 (R\$)
Atual	616.469.157	708.635.182	979.490.786	1.219.976.949	1.573.583.507
Proposto	693.782.031	766.409.478	929.340.273	1.066.398.334	1.529.489.117
Incremental	77.826.050	58.319.195	-49.278.925	-152.523.550	-42.933.127
IC 95% inferior	64.661.724	41.670.460	-74.861.161	-187.245.260	-92.745.038
IC 95% superior	90.990.375	74.967.931	-23.696.689	-117.801.840	6.878.784

Resultados para o cenário conservador

Para o cenário proposto com o *market share* conservador, a incorporação do teste DNA-HPV representou um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de - R\$ 175.804, ou seja, uma expressiva redução de custos relacionados a rastreamento, diagnóstico e tratamento do CCU. É possível observar uma redução dos custos com o CCU a partir do quarto ano do impacto orçamentário, o que foi confirmado pela análise de sensibilidade probabilística (IC95% permanecem negativos), e espera-se que no longo prazo essa economia seja cada vez maior pela redução crescente dos casos de CCU ao longo dos anos através do rastreamento adequado, especialmente em estágios avançados. Os custos e impactos orçamentários anuais para cada um dos cenários pode ser visto no Quadro 20 e na Figura 18. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados no Quadro 21 a seguir.

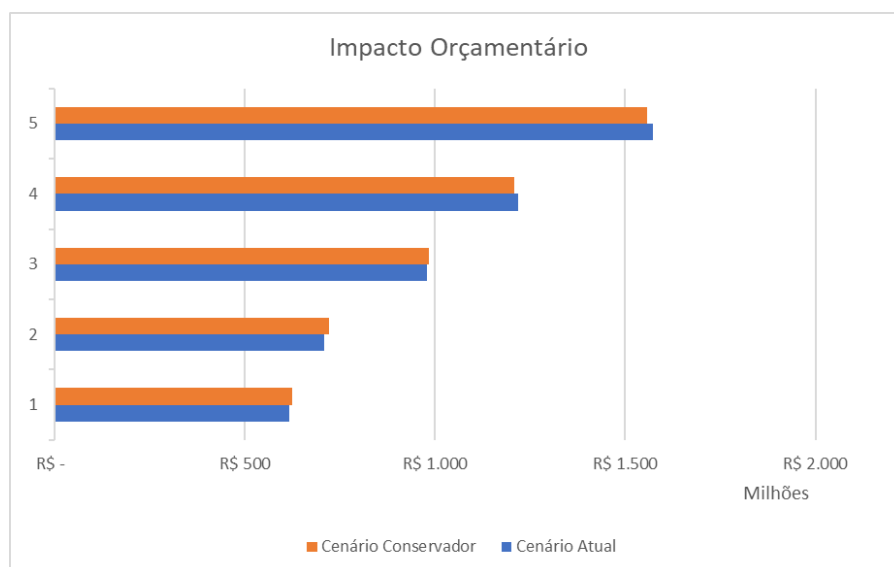


Figura 18. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário conservador.

Quadro 20. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário conservador.

	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário atual (R\$)					
Teste citopatológico	616.069.616	708.125.692	978.669.587	1.218.725.568	1.571.804.028
DNA-HPV por PCR	0	0	0	0	0
Total	616.069.616	708.125.692	978.669.587	1.218.725.568	1.571.804.028
Cenário conservador (R\$)					
Teste citopatológico	585.266.136	641.652.036	862.770.579	1.041.126.461	1.314.644.906
DNA-HPV por PCR	38.574.722	78.572.289	120.712.239	166.213.136	243.686.183
Total	623.840.858	720.224.325	983.482.818	1.207.339.598	1.558.331.090
Impacto orçamentário	7.771.241	12.098.632	4.813.231	-11.385.970	-13.472.938

Quadro 21. Análise de sensibilidade dos resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário conservador.

	2023 (R\$)	2024 (R\$)	2025 (R\$)	2026 (R\$)	2027 (R\$)
Atual	615.764.486	707.914.090	978.725.633	1.219.586.009	1.573.934.621
Proposto	623.382.371	719.727.856	983.141.340	1.207.689.809	1.559.822.359
Incremental	7.617.884	11.813.765	4.415.707	-11.896.200	-14.112.262
IC 95% inferior	6.344.022	9.175.984	-186.525	-18.935.662	-24.516.142
IC 95% superior	8.891.746	14.451.547	9.017.939	-4.856.737	-3.708.382

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de colo do útero (CCU) é um dos cânceres mais incidentes no Brasil entre as mulheres, e sua principal causa é a infecção persistente pelo HPV (do inglês, *Human Papillomavirus*). Neste sentido, os programas de rastreamento para detecção precoce do CCU e das lesões precursoras são fundamentais para controle e prevenção da doença (1)(3). Além disso, estudos demonstram que infecções persistentes causadas por HPV de alto risco (hrHPV - do inglês, *high-risk HPV*), antecede em cerca de 10 anos o aparecimento de lesões precursoras, o que torna a detecção molecular do HPV uma estratégia relevante para rastreamento (5–7).

Na RS conduzida, foram encontrados 8 estudos observacionais e 1 RS com meta-análise comparando a performance do teste DNA-HPV com a citologia no rastreamento de CCU em mulheres assintomáticas. As evidências demonstraram que o teste de DNA-HPV por PCR (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*) é superior à citologia como rastreamento para detecção do CCU, sendo capaz de detectar mais lesões cervicais e apresentar sensibilidade superior à da citologia (8–13).

Na ACE elaborada, o rastreamento através do teste DNA-HPV com citologia como teste reflexo demonstrou ser a alternativa dominante quando comparado ao rastreamento através da citologia sozinha. O incremento em AVG e AVAQ e a redução de custo por paciente demonstrados no modelo são consequência direta da maior capacidade do teste em detectar lesões precursoras precocemente, permitindo tratamento oportuno e evitando a evolução para casos de CCU, que por sua vez estão relacionados à maiores custos de tratamento.

Na AIO, em um cenário moderado, o teste apresentou impacto orçamentário acumulado em cinco anos de - R\$ 107.975.260. Já em um segundo cenário, conservador, o impacto orçamentário demonstrou uma economia de - R\$ 175.804 acumulada em cinco anos. Além dos motivos já citados anteriormente, a recomendação para frequência do rastreamento a cada cinco anos após resultado negativo no DNA-HPV apresenta maior comodidade às pacientes e é capaz de economizar recursos aos cofres públicos ao longo dos anos.

REFERÊNCIAS

1. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2019: Incidência de câncer no Brasil. 2019;
2. Walboomer. HUMAN PAPILLOMAVIRUS IS A NECESSARY CAUSE OF INVASIVE CERVICAL CANCER WORLDWIDE. Vol. 189, J. Pathol. 1999.
3. Kinney W, Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R. Five-year experience of human papillomavirus DNA and papanicolaou test cotesting. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;113(3).
4. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):664–70.
5. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-Specific Prevalence of Infection with Human Papillomavirus in Females: A Global Review. Vol. 43, *Journal of Adolescent Health*. Elsevier USA; 2008. p. S5.e1-S5.e62.
6. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. Vol. 103, *Journal of the National Cancer Institute*. 2011. p. 368–83.
7. Teixeira NCP, Araújo ACL, Correa CM, Lodi CT da C, Lima MIM, Carvalho N de O, et al. Prevalence and risk factors for cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2012 Mar;16(2):164–9.
8. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2).
9. Sangrajrang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwonge R, Karalak A, Imsamran W, et al. Comparative accuracy of Pap smear and HPV screening in Ubon Ratchathani in Thailand. *Papillomavirus Research*. 2017;3.
10. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A, Constantinidis T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One*. 2015;10(3).
11. Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E. Human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women aged 30 years and above. *PLoS One*. 2016;11(1).
12. Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lynge E. A daunting challenge: Human Papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *Eur J Cancer*. 2015;51(11).
13. Torres-Ibarra L, Cuzick J, Lorincz AT, Spiegelman D, Lazcano-Ponce E, Franco EL, et al. Comparison of HPV-16 and HPV-18 Genotyping and Cytological Testing as Triage Testing within Human Papillomavirus-Based Screening in Mexico. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11).
14. Fonseca M, Miranda S, Santos D, Gonçalves Fonseca M. ESTUDO COMPARATIVO DAS TÉCNICAS DE PCR E CAPTURA HÍBRIDA PARA O DIAGNÓSTICO DO HPV: REVISÃO DE LITERATURA.
15. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. Vol. 189, *J. Pathol*. 1999.
16. WHO - World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: web annex A: syntheses of evidence. 2021;

17. Roche Molecular Systems. Cobas® HPV 4800 Systems. 05641225001-21PT. 2022. p. 0–31.
18. Roche Molecular Systems. Cobas® HPV 5800/6800/8800 Systems. 09199586001-01PT. 2022. p. 0–41.
19. Richardson J, Barkley WE, Richmond DJ, McKinney RW. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 1999.
20. CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. Approved Guideline. 2005;Third Edition.
21. Roche Diagnostics. cobas® HPV Test [Bula]. Mannheim, Germany . 2022. 09199586001-01PT.
22. Colpani V, Falcetta FS, Bidinotto AB, Kops NL, Falavigna M, Hammes LS, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(2).
23. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(2).
24. Practice Bulletin No. 157 Summary: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(1).
25. FDA - Food Drug Administration. P100020/S008 cobas® HPV Test [Approval letter]. 2014.
26. FDA - Food Drug Administration. Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomaviruses: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Rockville: FDA. 2017. p. 41.
27. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ, et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J Glob Oncol*. 2017;3(5).
28. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28.
29. Carvalho CF, Teixeira JC, Bragança JF, Derchain S, Zeferino LC, Vale DB. Cervical Cancer Screening with HPV Testing: Updates on the Recommendation. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2022;44(3):264–71.
30. Teixeira JC, Bhadra D, Cirbia V, Campos S, Froes J, Michelle B, et al. Organization of cervical cancer screening with DNA –HPV testing impact on early–stage cancer detection: a population–based demonstration study in a Brazilian city. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
31. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2020: Incidência do câncer no Brasil. 2020;
32. Wendland EM, Villa LL, Unger ER, Domingues CM, Benzaken AS, Maranhão AGK, et al. Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: The POP-Brazil Study. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
33. FEBRASGO. Rastreio, diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero. Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. v. 1, n. 2, jan. 2017.
34. IARC - International Agency for Research on Cancer. Handbook of Cervical Cancer Screening. Vol. 10, Lyon, France: IARC Press. 2005.
35. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition-summary document. Vol. 21, *Annals of Oncology*. 2010.
36. Herzog TJ, Monk BJ. Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2022 Oct 13];197(6):566–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18060938/>

37. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman MS, Scott DR, et al. The elevated 10-Year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 20;97(14):1072–9.
38. Appleby P, Beral V, González AB de, Colin D, Franceschi S, Green J, et al. Cervical carcinoma and sexual behavior: Collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2009;18(4).
39. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003 May;16(1):1–17.
40. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(3).
41. Cancer.net. Cervical Cancer: Symptoms and Signs. 2019.
42. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Vol. 370, *Lancet.* 2007.
43. Bhatla N, Singhal S, Dhamija E, Mathur S, Natarajan J, Maheshwari A. Implications of the revised cervical cancer FIGO staging system. Vol. 154, *Indian Journal of Medical Research.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2021. p. 273–83.
44. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). Vol. 123, *British Journal of Cancer.* Springer Nature; 2020. p. 510–7.
45. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Diretrizes Brasileiras para o rastreamento Do Câncer Do Colo Do Útero. Vol. XXXIII, Ministério Da Saúde. 2016.
46. Markowitz L UE. Human Papillomavirus. In: *Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book.* 2017. p. 175–86.
47. NCI - National Cancer Institute. HPV and Pap Testing. 2022 [cited 2022 Sep 19]; Available from: <https://www.cancer.gov/types/cervical/pap-hpv-testing-fact-sheet>
48. ACS - American Cancer Society. Screening tests for cervical cancer. 2020 [cited 2022 Sep 19]; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests/hpv-test.html>
49. PAHO - Pan American Health Organization. Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers [Internet]. 2016 [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31393>
50. Carvalho JP, Reis R dos, Derchain SFM, Filho AL da S. Rastreio, Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Colo de Útero. *FEBRASGO.* 2017;1(2):1–64.
51. Colpani V, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229154.
52. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49.
53. Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bruni L, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) Human Papillomavirus and Related Diseases in Brazil. Summary Report. 2018.
54. Spix C, Blettner M. Screening: Teil 19 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(21).
55. ACS - American Cancer Society. When cervical screening test results are abnormal [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 20]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests/abn-pap-work-up.html>
56. Meena A. Pangarkar. The Bethesda System for reporting cervical cytology. 2022;

57. NCI - National Cancer Institute. Dictionary of cancer terms [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 20]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cin>
58. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. 2007;
59. Maxim LD, Niebo R, Utell MJ. Screening tests: A review with examples. Vol. 26, Inhalation Toxicology. 2014.
60. Government of India. Strategies for Cervical Cancer Control. Guidel Cerv Cancer Screen Program. 2006;42.
61. Chelmow D, Waxman A, Cain JM, Lawrence HC. The evolution of cervical screening and the specialty of obstetrics and gynecology. Vol. 119, Obstetrics and Gynecology. 2012.
62. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020 Sep;70(5):321–46.
63. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2012 May;62(3):147–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21139>
64. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Cughey AB, Davidson KW, et al. Screening for cervical cancer us preventive services task force recommendation statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018 Aug 21;320(7):674–86.
65. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Apr 1;24(2):102–31.
66. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020. p. 579–83.
67. Clinical Labs. A Healthier Future for Australian Women is on the way. 2018;
68. Speck NM de G, Carvalho JP. Dossiê de estratégias do rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil. 2017.
69. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5).
70. Santos CL, Souza AI, Figueiroa JN, Vidal SA. Estimation of the Costs of Invasive Cervical Cancer Treatment in Brazil: A Micro-Costing Study. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2019 Jun 27;41(6):387–93.
71. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Ações de controle do câncer do colo do útero - Tratamento. 2018.
72. Chuang LT, Temin S, Camacho R, Dueñas-Gonzalez A, Feldman S, Gultekin M, et al. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol*. 2016;2(5).
73. SBOC - Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Colo de útero. 2022;
74. Santos LN dos, Castaneda L, Aguiar SS de, Thuler LCS, Koifman RJ, Bergmann A. Health-related Quality of Life in Women with Cervical Cancer. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2019;41(4).
75. Grion RC, Baccaro LF, Vaz AF, Costa-Paiva L, Conde DM, Pinto-Neto AM. Sexual function and quality of life in women with cervical cancer before radiotherapy: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(4).

76. Ferrandina G, Mantegna G, Petrillo M, Fuoco G, Venditti L, Terzano S, et al. Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: A prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2012 Mar;124(3):389–94.
77. Schiffman M, Burk RD, Boyle S, Raine-Bennett T, Katki HA, Gage JC, et al. A study of genotyping for management of human papillomavirus-positive, cytology-negative cervical screening results. *J Clin Microbiol*. 2015;53(1).
78. Sawaya GF, Grimes DA. New technologies in cervical cytology screening: a word of caution. *Br J Psychother*. 1999;94(2):9–307.
79. Maria Beatriz Kneipp Dias, Jeane Gláucia, Tomazelli Mônica de Assis. Cervix Cancer Screening in Brazil: Analysis of Siscolo Data from 2002 to 2006. *Epidemiol Serv Saúde*. 2010;19(3).
80. Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, Iversen OE, Wheeler CM, Perez G, et al. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Int J Cancer*. 2011;128(6).
81. IBGE - Censo Demográfico 2010. Distribuição da População por sexo segundo os grupos de idade – Brasil – 2010 [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao/populacao-por-sexo-e-grupo-de-idade-2010.html>
82. Moura L de L, Codeço CT, Luz PM. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: Spatial and age cohort heterogeneity. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2021;24:1–12.
83. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
84. Roche Molecular Systems. SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED) - Human Papillomavirus (HPV) DNA detection kit [Internet]. 2014. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfTopic/pma/pma.cfm?num=P100020>
85. CADTH - Canada's Drug and Health Technology Agency. HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening [Internet]. 2019. Available from: https://cadth.info/HPV_cervical_cancer_screening
86. HIQA - Health Information and Quality Authority. Health technology assessment of BCG vaccination programmes Health technology assessment of human papillomavirus testing as the primary screening method for prevention of cervical cancer Safer Better Care. 2017.
87. BRASIL - Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021.
88. BRASIL - Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Estudos de Acurácia Diagnóstica [Internet]. 2014. Available from: www.saude.gov.br
89. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
90. Rayyan. Intelligent Systematic Review. 2021.
91. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*. 2017;358.
92. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallet S. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. 2011;
93. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*. 2016;355.

94. BRASIL - Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Sistema GRADE - Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
95. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. www.thelancet.com/oncology [Internet]. 2011;12:880–90. Available from: www.thelancet.com/oncology
96. Depuydt CE, Makar AP, Ruymbeke MJ, Benoy IH, Vereecken AJ, Bogers JJ. BD-ProExC as adjunct molecular marker for improved detection of CIN2 + after HPV primary screening. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2011 Apr;20(4):628–37.
97. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª Edição. 2014. 131 p.
98. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical Model for the Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Carcinogenesis. *Am J Epidemiol*. 2000 Jun 15;151(12):1158–71.
99. Vale DB, Silva MT, Discacciati MG, Polegatto I, Teixeira JC, Zeferino LC. Is the HPV-test more cost-effective than cytology in cervical cancer screening? An economic analysis from a middle-income country. *PLoS One*. 2021 May 14;16(5):e0251688. doi: 10.1371/journal.pone.
100. Wright Jr, Thomas C., et al. "Clinical validation of p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPV-positive women: Results from the IMPACT trial." *International Journal of Cancer* 150.3 (2022): 461-471.
101. Bray FB, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*. Nov, 68: 394-421, 2018.
102. Tjalma WAA, Kim E, Vandeweyer K. The impact on women's health and the cervical cancer screening budget of primary HPV screening with dual-stain cytology triage in Belgium. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017 May;212:171–81.
103. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. [cited 2023 Jan 20]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>
104. Myers E, Greenm S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales vs. time trade-off elicitation. Conference Abstract no 3902. 2004;
105. Chauhan AS, Prinja S, Srinivasan R, Rai B, Malliga J, Jyani G, et al. Cost effectiveness of strategies for cervical cancer prevention in India. *PLoS One*. 2020 Sep 1;15(9):e0238291.
106. Nacional De Câncer I, Gomes Da Silva JA. MINISTÉRIO DA SAÚDE DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO 2ª edição revista, ampliada e atualizada. [cited 2023 Jan 20]; Available from: www.inca.gov.br
107. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Colo de Útero. 2022 [cited 2023 Jan 20]; Available from: <https://www.sbec.org.br/images/Diretrizes-SBOC-2022---Colo-de-tero-v8-FINAL-1.pdf>
108. Instituto Nacional de Câncer. Parâmetros Técnicos para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero | INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 20]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/parametros-tecnicos-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>
109. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2017.

110. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
111. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Dados e números sobre o câncer do colo do útero: Relatório Anual 2022.
112. IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional de Saúde 2019.
113. Silva, Ayrllane Myrella Matias Alves, et al. "Custos diretos e indiretos do tratamento do câncer de colo de útero em pacientes internadas em uma unidade de oncologia no recife—um estudo de descrição de custo." (2015).
114. Gultekin, Murat, et al. "World Health Organization call for action to eliminate cervical cancer globally." *International Journal of Gynecological Cancer* 30.4 (2020): 426-427.
115. da Fonseca AJ, Murari RS, Moraes IS, Rocha RF, Ferreira LC. Acurácia dos exames citológicos cervicovaginais em Estado de elevada incidência de câncer de colo de útero [Validity of cervicovaginal cytology in a Brazilian State with high incidence rate of cervical cancer]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014 Aug;36(8):347-52.
116. Teixeira, Julio Cesar, et al. "Cervical Cancer Screening with DNA-HPV Testing and Precancerous Lesions Detection: A Brazilian Population-based Demonstration Study." *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics* 45.01 (2023): 021-030.
117. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Estatísticas de câncer. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros> Acessado em: 18 Abril 2023.
118. The ASCO Post.FDA Approves First HPV Test for Primary Cervical Cancer Screening.2014 Disponível em: <https://ascopost.com/News/16158> Acesso em: 18 Abril 2023.
119. World Cancer Research Fund International (WCRF). Cervical cancer statistics. 2020 Disponível em: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/cervical-cancer-statistics/> Acesso em 18 Abril 2023.
120. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425–34.
121. Moura, Livia de Lima, Claudia Torres Codeço, and Paula Mendes Luz. "Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: spatial and age cohort heterogeneity." *Revista Brasileira de Epidemiologia* 24 (2020).
122. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar. Estatísticas de câncer. 2022 Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros> Acesso em: 18 Abril 2023
123. Singh, Deependra, et al. "Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative." *The Lancet Global Health* 11.2 (2023): e197-e206.
124. da Silva, Andressa Montenegro, et al. "Perfil epidemiológico do câncer do colo do útero na paraíba. Epidemiological profile of cervical cancer in paraíba." *Revista Temas em Saúde* 16.4 (2016): 180-197.
125. World Health Organization (WHO). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

126. World Health Organization. Guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
127. D. Saslow, C.D. Runowicz, D. Solomon, et al., American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer, *CA Cancer J. Clin.* 52 (6) (2002) 342–362.
128. V.A. Moyer, Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement, *Ann. Intern. Med.* 156 (12) (2012) 880–891 (w312).
129. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Global Heal.* 2022;10(8):e1115–27.
130. Zimmer A. S e Rosa. D.D. ONCOLOGIA BASEADA EM PROVAS: Câncer de colo uterino SBOC - Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - 2007.
131. Pan American Health Organization Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers. Washington, D.C. : PAHO, 2016.
132. Cancer Research UK response to the UK National Screening Committee consultation: HPV as a primary screen for cervical cancer - November 2015. Oxford (GB): Cancer Research UK; 2015
https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/cruk_response_to_nsc_hpv_primary_test_in_cervical_screening_final.pdf.

APÊNDICES

Apêndice I – Estratégias de busca

Pubmed	("Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "Papillomavirus Infections"[Mesh]) AND (("Mass Screening"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh] OR "Diagnostic Screening Programs"[Mesh] OR "Organized screening" OR "Screening age" OR "Screening Coverage")) AND (((("Human Papillomavirus DNA Tests"[Mesh] OR "cobas" OR "cobas System" OR "cobas HPV Test" OR "cobas 4800" OR "cobas 4800 HPV Test" OR "cobas 4800 System" OR "cobas 6800/8800" OR "cobas 6800/8800 HPV Test" OR "cobas 6800/8800 System" OR "BD Onclarity HPV Assay" OR "Onclarity" OR "Onclarity HPV" OR "Onclarity System" OR "BD HPV System" OR "BD Viper LT system" OR "BD Viper LT" OR "Viper LT" OR "Viper LT system" OR "Abbott m2000 RealTime System" OR "Abbott m2000" OR "m2000 RealTime System" OR "Abbott RealTime System" OR "Abbott Alinity" OR "Alinity"))))	356
Lilacs	(tw:(("Papillomavirus Infections" OR "Infecciones por Papillomavirus" OR "Infecções por Papillomavirus" OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia" OR "Neoplasia Intraepitelial Cervical" OR "Neoplasia Intraepitelial Cervical" OR "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Neoplasias del Cuello Uterino" OR "Neoplasias do Colo do Útero")) AND (tw:(("Mass Screening" OR "Tamizaje Masivo" OR "Programas de Rastreamento" OR "Organized screening" OR "Screening age" OR "Screening Coverage") AND ("Human Papillomavirus DNA Tests" OR "Pruebas de ADN del Papillomavirus Humano" OR "Testes de DNA para Papilomavírus Humano" OR "Cobas" OR "BD Onclarity HPV Assay" OR "BD Viper LT system" OR "Abbott m2000 RealTime System" OR "Abbott m2000" OR "m2000 RealTime System" OR "Abbott RealTime System" OR "Abbott Alinity" OR "Alinity"))))	4
Cochran e Library	(Papillomavirus Infections OR Cervical Intraepithelial Neoplasia OR Uterine Cervical Neoplasms) AND (Mass screening OR Screening Programs OR Organized screening OR Screening age OR Screening Coverage) AND (Human Papillomavirus DNA Tests OR Cobas OR BD Onclarity HPV Assay OR BD Viper LT system or Abbott m2000 RealTime System OR Abbott m2000 OR m2000 RealTime System OR Abbott RealTime System OR Abbott Alinity OR Alinity)	145
Embase	('cervical intraepithelial neoplasia' OR 'uterine cervical neoplasms' OR 'papillomavirus infections') AND ('mass screening' OR 'early detection of cancer' OR 'diagnostic screening programs' OR 'organized screening' OR 'screening age' OR 'screening coverage') AND ('human papillomavirus dna tests' OR 'cobas' OR 'cobas system' OR 'cobas hpv test' OR 'cobas 4800' OR 'cobas 4800 hpv test' OR 'cobas 4800 system' OR 'cobas 6800/8800' OR 'cobas 6800/8800 hpv test' OR 'cobas 6800/8800 system' OR 'bd onclarity hpv assay' OR 'onclarity' OR 'onclarity hpv' OR 'onclarity system' OR 'bd hpv	2.207

system' OR 'bd viper It system' OR 'bd viper It' OR 'viper It' OR 'viper It
system' OR 'Abbott m2000 RealTime System' OR 'Abbott m2000' OR 'm2000
RealTime System' OR 'Abbott RealTime System' OR 'Abbott Alinity' OR
'Alinity')

Apêndice II – Lista de estudos excluídos

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Alameda, 2011	Clinical validation of Cobas 4800 HPV test in cervical cancer screening in Catalonia	Tipo de publicação
Arbyn, 2015	Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening?	Tipo de intervenção
Beqaj, 2013	Validation of the Roche cobas HPV assay using liquid cytology media thinprep and surepath	Tipo de publicação
Bonde, 2020	Clinical and analytical performance of the BD onclarity HPV assay with surepath screening samples from the danish cervical screening program using the VALGENT framework	Tipo de população
Bulkmans, 2004	POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: Design, methods and baseline data of 44,102 women	Tipo de intervenção
Castle, 2011	Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study.	Desfecho
Chen, 2012	Evaluation of cobas 4800 high-risk HPV test as a tool in cervical cancer screening and cytology triage	Idioma
Cook, 2015	Comparison of the Roche cobas® 4800 and Digene Hybrid Capture® 2 HPV tests for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial.	Tipo de comparador
Cui, 2013	Application of cobas 4 800 human papilloma virus test in cervical cancer screening	Idioma
Cuzick, 2013	Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population.	Tipo de população
de Thurah, 2018	Concordant testing results between various human papillomavirus assays in primary cervical cancer screening: systematic review.	Tipo de comparador
Demarco, 2018	Validation of a Human Papillomavirus (HPV) DNA Cervical Screening Test That Provides Expanded HPV Typing.	Tipo de população
Du, 2021	Evaluation of Cobas HPV and SeqHPV Assays in the Chinese Multicenter Screening Trial	Nao conseguiu acesso ao PDF
Du, 2021	Evaluation of Cobas HPV and SeqHPV Assays in the Chinese Multicenter Screening Trial.	Tipo de intervenção
Duan, 2020	The effectiveness of HPV viral load, reflected by Cobas 4800 HPV-Ct values for the triage of HPV-positive women in primary cervical cancer screening: Direct endocervical samples	Tipo de população/Tipo de comparador
Dumont, 2019	[Use of human papilloma virus testing in primary cervical cancer screening in rural Madagascar].	Tipo de comparador
Dursun, 2013	HPV types in Turkey: Multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish gynecologic oncology group centers	Tipo de intervenção
Ejegod, 2016	The BD Onclarity HPV Assay on Samples Collected in SurePath Medium Meets the International Guidelines for Human Papillomavirus Test Requirements for Cervical Screening.	Tipo de população
Elfstrom, 2014	Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial	Tipo de intervenção
Elit, 2017	Cervical Cancer Screening in Low-Resource Settings.	Tipo de comparador
Forslund, 2019	HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri.	Tipo de população
Giorgi, 2017	Determinants of Viral Oncogene E6-E7 mRNA Overexpression in a Population-Based Large Sample of Women Infected by High-Risk Human Papillomavirus Types.	Tipo de comparador
Guo, 2017	Three-year risk of high-grade CIN for women aged 30 years or older who undergo baseline Pap cytology and HPV co-screening.	Tipo de intervenção

Guo, 2021	Validation of cobas 4800 HPV assay in SurePath Papanicolaou specimens for cervical cancer screening.	Tipo de comparador
He, 2021	The performance of Cobas HPV test for cervical cancer screening in Chinese female migrant workers	Tipo de comparador
Holt, 2017	Evaluation of multiple primary and combination screening strategies in postmenopausal women for detection of cervical cancer in China.	Tipo de intervenção
Huijsmans, 2016	HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows.	Tipo de população
Iacobellis, 2018	Clinical validation of REALQUALITY RQ-HPV Screen according to the international guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for cervical screening.	Tipo de intervenção
Innamaa, 2015	High-risk HPV platforms and test of cure: should specific HPV platforms more suited to screening in a 'test of cure' scenario be recommended?	Tipo de população
Kang, 2020	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	Tipo de intervenção
Kim, 2022	Comparison of Seegene Anyplex II HPV28 assay with BD Onclarity HPV assay for human papillomavirus genotyping	Tipo de população/Tipo de comparador
Kim, 2013	Comparison of single-, double- and triple-combined testing, including Pap test, HPV DNA test and cervicography, as screening methods for the detection of uterine cervical cancer.	Tipo de intervenção
Kim, 2020	Utility of Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening in Korea.	Tipo de comparador
Kurokawa, 2018	The ideal strategy for cervical cancer screening in Japan: Result from the Fukui Cervical Cancer Screening Study	Tipo de intervenção
Lee, 2016	Comparison of the performance of Anyplex II HPV HR, the Cobas 4800 human papillomavirus test and Hybrid Capture 2.	Tipo de população
Li, 2019	Evaluation of human-papillomavirus screening for cervical cancer in China's rural population	Tipo de população
Li, 2020	Clinical performance of Onclarity HPV assay and Cobas HPV test in detection of cervical precancer and cancer in Chinese women.	Tipo de população
Lloveras, 2013	HPV testing by cobas HPV test in a population from Catalonia.	Tipo de população
Lorenzi, 2016	Can the careHPV test performed in mobile units replace cytology for screening in rural and remote areas?	Tipo de intervenção
Mangold, 2019	Self-Collected Samples in Cervical Cancer Screening: Results of HPV and Pap Self-Collected Samples Compared to Physician-Obtained Specimens.	Tipo de intervenção
Mapanga, 2018	Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: a systematic review.	Tipo de intervenção
Mateos-Lindemann, 2015	Performance of cobas 4800(®) and HPV genotype-specific distribution in opportunistic cervical cancer screening in Madrid.	Tipo de estudo
Oncins, 2018	[Study of conizations of the cervix after five years of cervical cancer screening with co-testing].	Tipo de população
Onuma, 2020	Evaluation of the concordance in HPV type between self- and physician-collected samples using a brush-based device and a PCR-based HPV DNA test in Japanese referred patients with abnormal cytology or HPV infection	Tipo de população
Ørnskov, 2021	Clinical performance and acceptability of self-collected vaginal and urine samples compared with clinician-taken cervical samples for hpv testing among women referred for colposcopy. a cross-sectional study	Tipo de população

Oštrbenk, 2019	Alinity m HR HPV Assay Fulfills Criteria for Human Papillomavirus Test Requirements in Cervical Cancer Screening Settings.	Tipo de comparador
Oštrbenk, 2021	Comparison of the clinical and analytical performance of Alinity m HR HPV and cobas 4800 HPV assays in a population-based screening setting.	Tipo de comparador
Ouh, 2018	Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in the Republic of Korea, 2014-2016.	Tipo de comparador
Ouh, 2022	Comparative performance of various human papillomavirus assays available in Korea for detecting cervical intraepithelial neoplasia.	Tipo de comparador
Pileggi, 2014	Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials.	Tipo de intervenção
Pyne, 2014	Testing and genotyping of high-risk human papillomavirus by the cobas HPV Test and the Hybrid Capture 2 high-risk HPV DNA test using cervical and vaginal samples.	Tipo de comparador
Rao, 2013	Comparison of hybrid capture 2 High-Risk HPV results in the low positive range with cobas® HPV Test results from the ATHENA study.	Tipo de comparador
Rebolj, 2014	Disagreement between human papillomavirus assays: an unexpected challenge for the choice of an assay in primary cervical screening.	Desfecho
Rebolj, 2016	Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays.	Tipo de comparador
Robles, 2018	Impact of operational factors on HPV positivity rates in an HPV-based screening study in Colombia	Tipo de estudo
Rokita, 2012	Comparison of the effectiveness of cytodiagnosics, molecular identification of HPV HR and CINtecPLUS test to identify LG SIL and HG SIL.	Idioma
Safaeian, 2021	The IMproving Primary Screening And Colposcopy Triage trial: human papillomavirus, cervical cytology, and histopathologic results from the baseline and 1-year follow-up phase.	Desfecho
Sangrajang, 2019	Human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA primary cervical cancer screening: Evaluation and triaging options for HPV-positive women	Tipo de comparador
Saville, 2019	Clinical Validation of the cobas HPV Test on the cobas 6800 System for the Purpose of Cervical Screening.	Tipo de população
Schiffman, 2015	The role of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: A large-scale evaluation of the cobas HPV test	Tipo de população
Sláma, 2020	Importance of addition of HPV DNA testing to the cytology based cervical cancer screening and triage of findings with p16/Ki67 immunocytochemistry staining in 35 and 45 years old women LIBUSE trial data analysis.	Idioma
Stoler, 2011	High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study.	Tipo de população
Tay, 2017	Detection Rate of High-Grade Cervical Neoplasia and Cost-Effectiveness of High-Risk Human Papillomavirus Genotyping with Reflex Liquid-based Cytology in Cervical Cancer Screening.	Tipo de estudo
Terasawa, 2022	Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women: a systematic review and network meta-analysis.	Tipo de comparador
Wang, 2015	Diagnostic Performance of HPV E6/E7 mRNA and HPV DNA Assays for the Detection and Screening of Oncogenic Human Papillomavirus Infection among Woman with Cervical Lesions in China.	Tipo de intervenção
Wang, 2018	[Application of isothermal HPV DNA amplification test in cervical cancer screening].	Idioma
Wang, 2019	Diagnostic performance of the E6/E7 mRNA-based Optimygene HR-HPV RT-qDx assay for cervical cancer screening.	Tipo de intervenção
Wei, 2020	Evaluation of the SureX HPV genotyping test for the detection of high-risk HPV in cervical cancer screening.	Tipo de população

White, 2013	Evaluation of the clinical performance of the cobas 4800 HPV test in patients referred for colposcopy	Tipo de população
White, 2017	Hpv primary screening pilot study-triage strategies for HPV positive women	Tipo de publicação
Wong, 2018	HPV genotyping and E6/E7 transcript assays for cervical lesion detection in an Asian screening population-Cobas and Aptima HPV tests.	Tipo de população
Wong, 2019	Machine Learning Interpretation of Extended Human Papillomavirus Genotyping by Onclarity in an Asian Cervical Cancer Screening Population.	Tipo de comparador
Wright, 2021	Clinical validation of p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPV-positive women: Results from the IMPACT trial	Tipo de população
Wright, 2012	The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results.	Tipo de população
Wu, 2017	A cross-sectional study on HPV testing with type 16/18 genotyping for cervical cancer screening in 11,064 Chinese women.	Tipo de estudo
Xue, 2019	A direct comparison of four high-risk human papillomavirus tests versus the cobas test: Detecting CIN2+ in low-resource settings.	Tipo de população
Yang, 2018	Comparison of a Newly Developed HPV Genotyping Assay (Mojin HPV Kit) with Cobas 4800 HPV Test for Detection of High-Risk HPV in Specimens Collected in SurePath Solution.	Tipo de comparador
Young, 2020	Analytical and Clinical Sample Performance Characteristics of the Onclarity Assay for the Detection of Human Papillomavirus.	Tipo de comparador
Yu, 2015	Comparison of clinical performances among Roche Cobas HPV, RFMP HPV PapilloTyper and Hybrid Capture 2 assays for detection of high-risk types of human papillomavirus.	Tipo de comparador
Yu, 2018	Clinical evaluation of human papillomavirus 16/18 oncoprotein test for cervical cancer screening and HPV positive women triage.	Tipo de população
Zhao, 2018	The performance of human papillomavirus DNA detection with type 16/18 genotyping by hybrid capture in primary test of cervical cancer screening: a cross-sectional study in 10,669 Chinese women.	Tipo de estudo

Apêndice III – Custos do tratamento do CCU

Tratamento	Pacientes em uso	Quantidade	Custo unitário (R\$)	Custo final (R\$)	Referência
Custo com FIGO I (R\$ 12.973,82)					
Histerectomia simples	33%	1	2.279,24	752,15	Sigtap
Exames pré-operatórios	33%	1	22,51	7,43	Sigtap
Histerectomia radical com linfadenectomia	33%	1	2.279,24	752,15	Sigtap
Exames pré-operatórios	33%	1	22,51	7,43	Sigtap
Traquelectomia radical com linfadenectomia	33%	1	5.403,43	1.783,13	Sigtap
Exames pré-operatórios	33%	1	22,51	7,43	Sigtap
Radioterapia – 6 semanas	20%	6	4.608,00	5.529,60	Sigtap
Braquiterapia – 6 semanas	20%	4	4.173,08	3.338,46	Sigtap
Quimioterapia Cisplatina 40mg/m ² semanal – 6 semanas	10%	6	1.300,00	780,00	Sigtap
Exames follow-up quimioterapia	10%	6	160,40	16,04	Sigtap
Custo com FIGO II (R\$ 32.070,96)					
Histerectomia radical com linfadenectomia	30%	1	2.279,24	683,77	Sigtap
Exames pré-operatórios	30%	1	22,51	6,75	Sigtap
Radioterapia - 6 semanas	60%	6	4.608,00	16.588,80	Sigtap
Braquiterapia semanal - 4 semanas	60%	4	4.173,08	10.015,39	Sigtap
Cisplatina 40mg/m ² semanal - 6 semanas	60%	6	1.300,00	4.680,00	Sigtap
Exames follow-up quimio	60%	1	160,40	96,24	Sigtap
Custo com FIGO III (R\$ 52.300,72)					
Radioterapia - 6 semanas	100%	6	4.608,00	27.648,00	Sigtap
Braquiterapia semanal - 4 semanas	100%	4	4.173,08	16.692,32	Sigtap
Cisplatina 40mg/m ² semanal - 6 semanas	100%	6	1.300,00	7.800,00	Sigtap
Exames follow-up quimio	100%	1	160,40	160,40	Sigtap
Custo com FIGO IV (R\$ 41.401,47)					

Teleterapia - 6 semanas	50%	6	4.608,00	13.824,00	Sigtap
Braquiterapia semanal - 4 semanas	50%	4	4.173,08	8.346,16	Sigtap
Cisplatina 40mg/m ² semanal - 6 semanas	40%	6	1.300,00	3.120,00	Sigtap
<i>Exames follow-up quimio</i>	40%	1	160,40	64,16	Sigtap
Cisplatina 5mg/m ² + Paclitaxel 175 mg/m ² EV D1 /21d a cada 3 semanas	60%	17,3	1.300,00	13.520,00	Sigtap
<i>Exames follow-up quimio</i>	60%	1,0	160,40	96,24	Sigtap
Exenteração pélvica total	20%	1	6.844,53	1.368,91	Sigtap
<i>Exames pré-operatórios</i>	20%	1	22,51	4,50	Sigtap
Exenteração pélvica posterior	20%	1	5.265,02	1.053,00	Sigtap
<i>Exames pré-operatórios</i>	20%	1	22,51	4,50	Sigtap