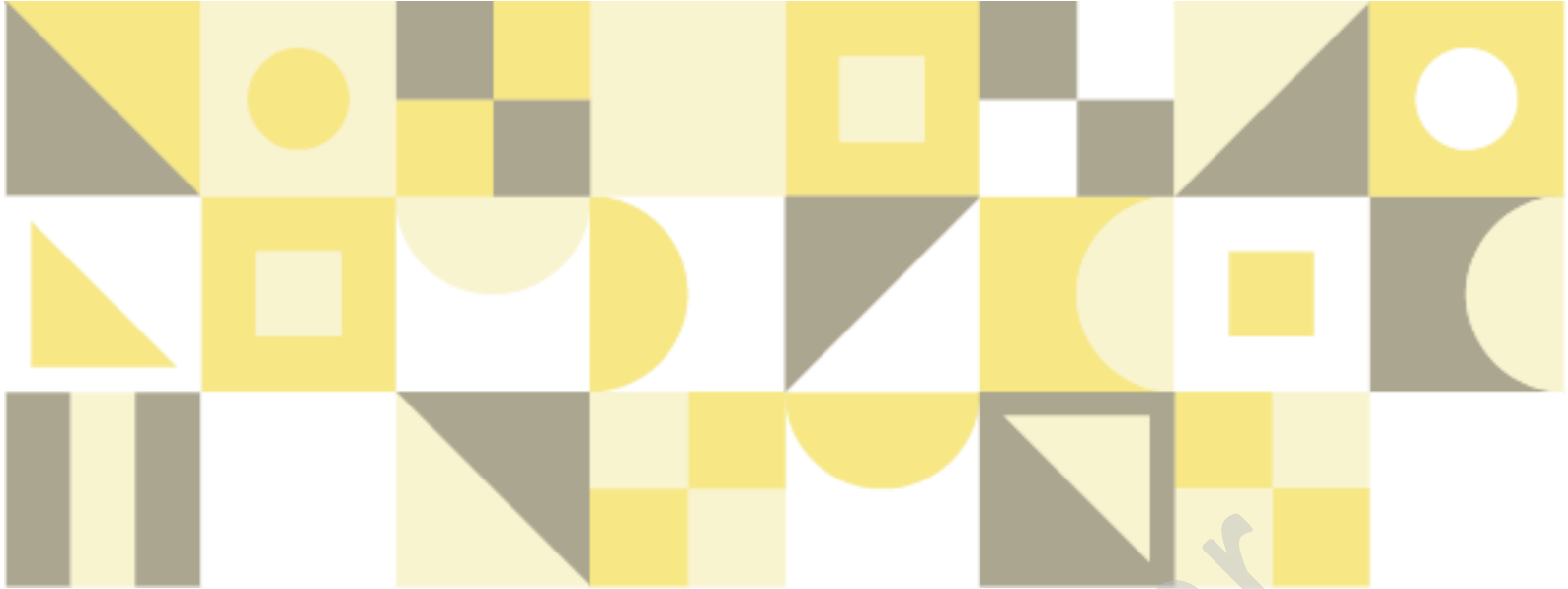




Brasília, DF | Dezembro de 2023

Relatório de Recomendação

PRODUTO

Testagem Molecular para Detecção de HPV e rastreamento do câncer do colo do útero



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Flávia de Miranda Corrêa - Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede (DIDPRE)/Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV)/Instituto Nacional de Câncer (INCA)/MS

Arn Migowski - Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico (DPCDT)/Coordenação de Pesquisa e Inovação (CPQI)/INCA/MS

Marcus Tolentino - Departamento de Saúde Coletiva/Faculdade de Ciências da Saúde/Universidade de Brasília (UnB)

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Daniele de Almeida Cardoso - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no Sistema Único de Saúde (SUS).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde, sendo presidido pelo representante da SECTICS, e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União (DOU).

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do MS referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela CMED, no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Lista de Siglas, Abreviaturas e Acrônimos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

ACS: *American Cancer Society*

ACU: Análise de Custo-Utilidade

AIO: Análise de Impacto Orçamentário

AMB: Associação Médica Brasileira

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARTISTIC: *A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology*

ASCCP: *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*

ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CCU: Câncer do Colo do Útero

CFM: Conselho Federal de Medicina

CGATS: Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde

CHEERS: *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CNS: Conselho Nacional de Saúde

CONASEMS: Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde

CONASS: Conselho Nacional de Secretários de Saúde

Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

CONPREV: Coordenação de Prevenção e Vigilância

CP: Consulta Pública

CPQI: Coordenação de Pesquisa e Inovação

CTA: Câmara Técnica Assessora

DALY: *Disability-Adjusted Life Years* (Anos de Vida Ajustados por Incapacidade)

DANT: Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis

DGITS: Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

DIDEPRE: Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede

DNA: *DeoxyriboNucleic Acid* (Ácido DesoxirriboNucleico)

DOU: Diário Oficial da União

DPCDT: Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico

ECR: ensaios clínicos randomizados

EIA: *Enzyme Immunoassay-reverse* (Imunoensaio Enzimático-reverso)

Embase: *Excerpta Medica Database*

Febrasgo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

FN: Falso-Negativos

GDG: *Guideline Development Group*

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*

GT: Grupo de Trabalho

HAS: *Haute Autorite de Sante*

HC2: *Hybridization Capture 2*

HIQA: *Health Information and Quality Authority*

HIV: *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano)

HPV FOCAL: *HPV For Cervical Cancer Screening*

Hong Kong SAR: *Hong Kong Special Administrative Region trial*

HR: *High-risk*

IARC: *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA: Instituto Nacional de Câncer

IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MA: meta-análise

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

MS: Ministério da Saúde

NATS: Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde

NIC2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou mais grave

NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave

NTCC: *New Technologies for Cervical Cancer Screening*

OMS: Organização Mundial de Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana de Saúde

PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase)

PIB: Produto Interno Bruto

PICOS: População, Intervenção, Comparação, *Outcomes*/Desfechos e *Studies design*/Delineamentos de estudos elegíveis

PNI: Programa Nacional de Imunizações

PNS: Pesquisa Nacional de Saúde

POBASCAM: *Population Based Screening Study Amsterdam*

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

PTC: Parecer Técnico Científico

QALY: *Quality-Adjusted Life Years* (Anos de Vida Ajustados por Qualidade)

QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2*

RAS: Rede de Atenção à Saúde

Rebrats: Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde

RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental

RCUI: Razão de Custo-Utilidade Incremental

RNA: *RiboNucleic Acid* (Ácido RiboNucleico)

RoB 2: *Cochrane Risk of Bias 2*

ROBINS-I: *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*

ROBIS: *Risk of Bias in Systematic Reviews*

RR: risco relativo

RS: Revisão Sistemática

RS: *Risk-stratification*

SAES: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde

SAPS: Secretaria de Atenção Primária à Saúde

SARIMA: *Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average* (Médias Móveis Integradas Auto-regressivas com Sazonalidade)

SCITE: Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos

SECTICS: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde

SEI: Sistema Eletrônico de Informações

SESAI: Secretaria Especial de Saúde Indígena

SIA-SUS: Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde

SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde

SISCAN: Sistema de Informação do Câncer

SUS: Sistema Único de Saúde

SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde

SwedeScreen: *Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening*

UBS: Unidades Básicas de Saúde

UICC: *Union for International Cancer Control*

UnB: Universidade de Brasília

USNCI: United States National Cancer Institute

US: *United States* (Estados Unidos)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

US\$: *United States Dollar* (Dólar Americano)

USPSTF: *United States Preventive Services Task Force*

VLP: *Virus-like Particles* (Partículas Semelhantes a Vírus)

VPN: valor preditivo negativo

VPP: valor preditivo positivo

YLL: *Years of Life Lost* (Anos de Vida Perdidos)

Lista de Figuras

Figura 1. Meta-análise de estudos de testes diagnósticos: sensibilidade relativa (esquerda) e especificidade relativa (direita) dos testes de HPV em comparação com a citologia para a detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou mais grave (NIC2+).....	25
Figura 2. Meta-análise de estudos de testes diagnósticos: sensibilidade relativa (esquerda) e especificidade relativa (direita) dos testes de HPV em comparação com a citologia para a detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+).....	26
Figura 3. Meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando rastreamento com testes de HPV com citologia: risco relativo de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 ou mais grave na primeira e na segunda rodadas.....	28
Figura 4. Visualização da análise de custo-utilidade entre as estratégias analisadas.....	41
Figura 5. Curva de aceitabilidade para estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero em análise.....	41
Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV a cada cinco anos em comparação à estratégia citologia oportunística.....	42
Figura 7. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV oportunístico em comparação à estratégia citologia oportunística.....	43
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV a cada cinco anos em comparação à estratégia citologia a cada três anos.....	43
Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV oportunístico em comparação à estratégia citologia a cada três anos.....	44
Figura 10. Diagrama de tornado com as análises univariadas dos parâmetros com maior interferência no modelo na comparação DNA-HPV a cada cinco anos em relação à citologia oportunística.....	45

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Figura 11. Diagrama de tornado com as análises univariadas dos parâmetros com maior interferência no modelo na comparação DNA-HPV oportunístico em relação à citologia oportunística.....	46
Figura 12. Recomendações oficiais para rastreamento primário do câncer do colo do útero.....	55

Lista de Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	20
Quadro 2. Componentes PICOS da pergunta	22
Quadro 3. Avaliação da qualidade das evidências por desfecho.....	32
Quadro 4. Características dos testes moleculares para detecção de DNA-HPV de alto risco (oncogênicos) clinicamente validados segundo critérios internacionais para rastreamento do câncer do colo do útero.....	36
Quadro 5. Aspectos regulatórios dos testes moleculares para detecção de HPV de alto risco (oncogênicos) baseados na técnica de PCR, clinicamente validados, aprovados pela Anvisa e disponíveis comercialmente no Brasil.....	37
Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-utilidade.....	39
Quadro 7. Características da análise de impacto orçamentário	47
Quadro 8. Tecnologias identificadas no monitoramento do horizonte tecnológico.....	52
Quadro 9. Recomendações de agências, institutos ou órgãos de avaliação de tecnologias em saúde e sociedades científicas internacionais relativas ao rastreamento do câncer do colo do útero por meio de testes moleculares de detecção de HPV.....	54

Lista de Tabelas

Tabela 1. Coortes de base populacional: positividade e risco relativo para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 ou mais grave do rastreamento primário com teste de HPV isolado ou com co-teste em comparação com citologia.....	29
Tabela 2. Proporção de mulheres encaminhadas para colposcopia após teste de rastreamento positivo e valor preditivo positivo (VPP) para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+) nos ensaios clínicos randomizados	30
Tabela 3. Risco relativo para encaminhamento para colposcopia após teste de rastreamento positivo e valor preditivo positivo (VPP) para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+) nas coortes de base populacional	31

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 4. Visão geral dos resultados da análise de custo-utilidade	40
Tabela 5. Estimativas de gasto com rastreamento de câncer de colo de útero nos cenários indicados	47

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	12
2. CONFLITOS DE INTERESSE	13
3. RESUMO EXECUTIVO	14
4. INTRODUÇÃO	16
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	16
4.2 Recomendações vigentes para o rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil	19
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	20
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
6.1 Pergunta de pesquisa	22
6.2 Busca por evidências	23
6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia	24
6.3.1 Acurácia	24
6.3.2 Eficácia/efetividade	26
6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia	30
6.4.1 Segurança	30
6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)	32
6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	33
6.7 Considerações sobre a demanda externa	33
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	39
7.1 Avaliação econômica	39
7.2 Impacto orçamentário	47
7.3 Considerações sobre a demanda externa	49
8. ACEITABILIDADE	49
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	50
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	51
11. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS	53
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	57
14. REFERÊNCIAS	59
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	70
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	144
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	166

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

1. APRESENTAÇÃO

Nos últimos 40 anos a pesquisa sobre a prevenção do câncer do colo do útero (CCU) vem progredindo em ritmo vertiginoso. A evolução do conhecimento científico referente à história natural desse câncer, com a identificação da infecção persistente por tipos de alto risco oncogênico de Papilomavirus Humano (*Human Papillomavirus* - HPV) como causa necessária para a progressão às lesões precursoras e ao câncer, revolucionou a estratégia convencional de prevenção. Essa descoberta pavimentou o caminho para o desenvolvimento de novas frentes, baseadas em técnicas de biologia molecular, culminando na elaboração de vacinas profiláticas contra os tipos virais mais prevalentes e de testes de detecção da presença e da atividade do HPV.¹

O atual foco de prevenção primária e secundária do CCU com base no paradigma molecular vem consolidando, em vários países, a implementação da vacinação contra o HPV e a utilização dos testes moleculares para detecção de HPV de alto risco oncogênico no rastreamento.²⁻⁹ A apropriação do conhecimento sobre a carcinogênese do colo uterino possibilitou embasar novas ações e políticas públicas para o controle da doença, denotando a tradução de avanços da ciência básica em intervenções aplicáveis na prática clínica e em saúde pública, alinhada com o conceito contemporâneo de epidemiologia translacional.¹⁰

Consequentemente, o aprimoramento das ações estratégicas para a prevenção do CCU no Brasil deve contemplar o aumento da cobertura vacinal contra o HPV e a eventual mudança do método de rastreamento. A Câmara Técnica Assessora (CTA) para o enfrentamento do CCU foi instituída, por meio da Portaria nº 84, de 15 de dezembro de 2021, da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), do MS, com a finalidade de promover discussões técnico-científicas, com intercâmbio de conhecimentos e experiências, visando assessoria técnica para a tomada de decisões. A CTA foi composta por representantes do MS: Instituto Nacional de Câncer (INCA), SAPS, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI), CONASS, CONASEMS e Organização Pan-americana de Saúde (OPAS). Foram convidados também representantes de sociedades civis, especialistas e pesquisadores transversais à temática. Foram realizadas reuniões ordinárias da CTA sobre os temas mais relevantes no âmbito da prevenção e controle do CCU. Foram ainda formados Grupos de Trabalho (GT) para aprofundamento das discussões relacionadas aos tópicos centrais: “Detecção Precoce do CCU: Diretrizes, Incorporação de Novas Tecnologias e Ampliação do Acesso” e “Vacinação contra o HPV e cobertura vacinal”.¹¹

Um dos produtos elaborados com base nas discussões técnico-científicas ocorridas na vigência da CTA foi a Nota Técnica conjunta INCA/SAPS/SAES solicitando a incorporação da testagem molecular para a detecção do HPV para o rastreamento do CCU no SUS^a. Considerando a demanda de incorporação tecnológica encaminhada pela SAES/MS ao

^a Nota Técnica nº 1602/2022 - SAES/MS. Processo Sistema Eletrônico de Informações (SEI) nº 25000.072135/2022-11.

DGITS da atual Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS), o objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação de testes moleculares para detecção de HPV para o rastreamento do CCU no SUS. Os estudos que compõem este documento foram elaborados pela Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede, da Coordenação de Prevenção e Vigilância (DIDPRE/CONPREV) e pela Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico, da Coordenação de Pesquisa e Inovação (DPCDT/CPQI), do INCA.

Foi também realizada uma análise crítica a partir da demanda da empresa Roche Diagnóstica do Brasil Ltda. para incorporação da genotipagem de Ácido Desoxirribonucleico (*DeoxyriboNucleic Acid* - DNA) de HPV por Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR) em tempo real para rastreamento primário do câncer do colo de útero^b.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam ter influenciado os resultados deste relatório.

^b Processo Sistema Eletrônico de Informações (SEI) nº 25000.076783/2023-28.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 13

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Testagem molecular para detecção de Papilomavírus Humano (HPV) oncogênico.

Indicação: Rastreamento do câncer do colo do útero (CCU).

Demandante interno: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, do Ministério da Saúde (SAES/MS).

Demandante externo: Roche Diagnóstica do Brasil Ltda.

Introdução: Evidências científicas robustas indicam que o rastreamento com testes moleculares para detecção de HPV oncogênico é mais sensível, eficaz/efetivo e eficiente, em termos do aumento de detecção de lesões precursoras e da redução da incidência e mortalidade por CCU, do que o rastreio com exame citopatológico. Outro aspecto fundamental é a maior detecção de casos de CCU em estágio inicial, precedendo em até 10 anos o diagnóstico pelo exame citopatológico. A detecção precoce leva a tratamentos menos mutilantes e onerosos, com excelente prognóstico e até com possibilidade de cura, impactando positivamente a custo-efetividade do rastreamento. Ademais, por apresentarem maior sensibilidade e valor preditivo negativo (VPN), quando comparados à citologia, os testes para detecção de HPV de alto risco permitem o aumento da idade de início do rastreio e do intervalo de testagem, melhorando a eficiência e otimizando o desempenho dos programas.

Pergunta: “A testagem molecular para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento CCU é sensível/específica, eficaz/efetiva, segura, eficiente e viável quando comparada ao exame citopatológico?”.

Evidências clínicas: As evidências sobre acurácia, eficácia/efetividade e segurança dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico em comparação com o exame citopatológico foram obtidas em nove ensaios clínicos randomizados (ECR), 12 estudos de coorte de base populacional e uma revisão sistemática (RS) com meta-análise (MA) incluindo 26 estudos de testes diagnósticos. A MA agregando resultados de oito ECR comparando o rastreamento baseado em testes de detecção de HPV oncogênico com o exame citopatológico demonstrou, na primeira rodada de rastreio, risco relativo (RR) de 1,59 (intervalo de confiança de 95% [IC_{95%}]: 1,32-1,90) para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou mais grave (NIC2+) e de 1,52 (IC_{95%}: 1,19-1,95) para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+). Na análise agrupada de quatro desses ECR a incidência cumulativa de CCU foi 40% menor no braço do teste de HPV. Em outro ECR em população não rastreada anteriormente a mortalidade por CCU foi 41% menor no braço do teste de HPV. A proporção de encaminhamentos para colposcopia foi maior no braço da intervenção. O valor preditivo positivo (VPP) para NIC3+ foi semelhante nos dois braços ou superior no braço da citologia na maioria dos estudos. Os resultados de 12 coortes de base populacional (programas de rastreamento nacionais, regionais ou pilotos) para detecção de NIC2+ e NIC3+ foram consistentes com os dos ECR. Os RR para detecção de NIC2+ e NIC3+ variaram, respectivamente, de 1,07 (IC_{95%}: 0,56-2,04) até 2,65 (IC_{95%}: 1,85-3,78) e de 1,02 (IC_{95%}: 0,47-2,19) até 2,70 (IC_{95%}: 1,75-4,17). Nas duas maiores coortes a detecção de CCU em uma rodada de rastreamento foi maior para o teste de HPV em comparação com a citologia (0,05% vs. 0,04% e 0,04% vs. 0,03%). A proporção relativa de encaminhamentos para colposcopia variou de 1,18 (IC_{95%}: 0,81-1,71) até 4,00 (IC_{95%}: 3,29-4,87). O VPP para NIC3+ foi inferior a um na maioria das coortes. Na MA incluindo 26 estudos de testes diagnósticos comparando a acurácia do rastreamento com testes de HPV com a citologia a sensibilidade relativa para detecção de NIC2+ e NIC3+ foi de 1,35 (IC_{95%}: 1,23-1,48) e 1,37 (IC_{95%}: 1,20-1,55), respectivamente. A especificidade relativa foi de 0,94 (IC_{95%}: 0,93-0,96) para NIC2+ e de 0,95 (IC_{95%}: 0,94-0,97) para NIC3+.

Avaliação econômica: A análise de custo-utilidade (ACU) demonstrou que a estratégia de DNA-HPV oportunístico apresenta o maior custo e a estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos é a mais efetiva. Utilizando a estratégia de citologia oportunística como referência, as estratégias de DNA-HPV a cada cinco anos e de DNA-HPV oportunístico resultaram em, respectivamente, RCU de R\$ 33,75 e de R\$ 12.821,03 por QALY ganho, ou seja, se mostraram custo-efetivas, considerando o limiar de um PIB *per capita*. Entretanto, o modelo de rastreamento oportunístico é menos eficiente quando comparado ao modelo organizado.

Análise de impacto orçamentário (AIO): Os valores referentes ao impacto orçamentário incremental em cinco anos do cenário alternativo (teste de DNA a cada cinco anos), em comparação com o cenário atual (citologia oportunística), atingiram R\$ 184.128.989,00.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 14

Recomendações internacionais: A atual diretriz da Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda os testes de detecção de HPV como método primário de rastreamento do CCU, pois são mais eficazes do que a citologia em termos de redução da incidência e mortalidade, em decorrência da maior sensibilidade, VPN e reprodutibilidade. Agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) do Canadá, França e Irlanda apontam para a mesma orientação.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificados quatro dispositivos de testes moleculares para rastreamento do câncer do colo do útero, a saber: QIAure Methylation Test, da empresa Qiagen GmbH; Gyn Tect, da empresa Oncgnostic GmbH; OncoPredict, da empresa GeneFirst; e GeneFirst Papilloplex High Risk HPV da empresa GeneFirst. Não foi possível identificar dados de regulamentação no âmbito da ANVISA e FDA.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 17ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 08 de dezembro de 2023, recomendaram, por unanimidade, disponibilizar a matéria em consulta pública com parecer preliminar favorável à incorporação ao SUS da testagem molecular para detecção de HPV oncogênico por técnica de PCR e com genotipagem parcial para o rastreamento do CCU. O Comitê considerou para esta recomendação que a possibilidade de genotipagem para estratificação de risco e a maior sensibilidade para detecção de lesões precursoras e CCU representam vantagens inerentes aos testes de HPV de alto risco baseados em PCR. A implementação da autocoleta das amostras também foi considerada uma vantagem a ser discutida no futuro, no contexto do programa de rastreamento.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer do colo do útero (CCU) é o quarto tipo de câncer mais comum e a quarta maior causa de morte por câncer em mulheres no mundo. Em 2020, ocorreram aproximadamente 600.000 casos novos e 340.000 óbitos em decorrência da doença. Ocupa o segundo lugar em incidência e mortalidade, atrás apenas do câncer de mama, em contextos de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) mais baixos. No entanto, é o câncer mais comumente diagnosticado em 28 países e a principal causa de morte por câncer em 42 países, a maioria localizada na África Subsaariana e no Sudeste Asiático. Considerando as projeções demográficas atuais, prevê-se que o ônus global do CCU aumente em 40,3% para 847.000 novos casos e em 53,4% para 524.000 mortes por ano em 2040.^{12,13}

No Brasil estimam-se, para cada ano do triênio de 2023-2025, 17.010 casos novos de CCU, correspondendo a um risco estimado de 15,38 casos/100 mil mulheres.¹⁴ O risco é maior nos estados das Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, com taxas de 20,48, 17,59 e 16,66/100 mil mulheres, respectivamente. Representa o terceiro câncer mais incidente em mulheres no país e na Região Centro-Oeste, porém ocupa o segundo lugar nas Regiões Norte e Nordeste, o quarto na Região Sul e o quinto na Região Sudeste. Entre 2000 e 2017 a incidência padronizada por idade diminuiu de 23,53 para 18,39/100 mil mulheres.¹⁵

Um estudo de coorte prospectiva incluindo pacientes recém-diagnosticadas com CCU recrutadas em 16 centros brasileiros, representando as cinco regiões, demonstrou que a maioria foi diagnosticada como doença localmente avançada ou metastática (estágio clínico da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria [FIGO] II-IV em 81,8%; estágio II em 35,2%; estágio III em 36,1%; e estágio IV em 10,5%).¹⁶

Em 2020 ocorreram 6.627 óbitos por CCU no Brasil, representando taxa de mortalidade de 4,6/100 mil mulheres, mas apresentando também diferenças regionais marcantes, principalmente na Região Norte onde a taxa foi de 9,52/100 mil mulheres, ou seja, mais que o dobro da taxa nacional. Foi a quarta causa de morte por câncer mulheres no país, no Centro-Oeste e no Sul, a primeira no Norte, a segunda no Nordeste e a quinta no Sudeste.¹⁷ O CCU foi a principal causa de mortalidade prematura entre mulheres jovens (25–29 anos) em 2017 (anos de vida perdidos - *years of life lost* - YLL: 100,69/100.000 mulheres).¹⁵ Um estudo da série temporal de óbitos ocorridos entre 1978 e 2017 demonstrou tendência de queda das taxas de mortalidade no país e em todas as regiões, exceto no interior da Região Norte.¹⁸ A sobrevivência média global em cinco anos, entre 2000 e 2014, foi de aproximadamente 64%.¹⁹ Houve redução na carga de CCU no Brasil de 339,59 anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life years* - DALY)/100 mil mulheres em 2000 para 238,99/100 mil mulheres em 2017.¹⁵

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 16

Diante desse cenário, o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis (DANT) no Brasil, 2021-2030, estabeleceu a meta de reduzir a mortalidade prematura (30 a 69 anos) por CCU em 20% até 2030.²⁰ Entretanto, essa meta não deverá ser atingida, segundo indicam as reduções projetadas.²¹

Consequentemente, o CCU representa grande problema e desafio na área da saúde da mulher, impondo constante e adequada gestão das ações voltadas para o controle da doença, atualmente considerada eliminável, em decorrência da evolução do conhecimento científico sobre sua história natural.

Uma das mais importantes descobertas na investigação etiológica do câncer nos últimos 40 anos foi a demonstração da relação entre tipos de HPV de alto risco e CCU, sugerida em 1977 e comprovada ao longo da década de 1980.²² Foi demonstrada prevalência de HPV de 99,7% dos carcinomas do colo uterino.²³ A presença do HPV em praticamente todos os casos desse câncer, a força da associação encontrada e a observância aos outros critérios sugeridos por Bradford Hill para a avaliação de causalidade implicaram na maior atribuição de causa específica para um câncer em humanos já relatada.²⁴ Dessa forma foi demonstrado que a infecção por genótipos oncogênicos de HPV^c é causa necessária para o desenvolvimento do CCU.

O CCU apresenta o modelo de história natural melhor compreendido dentre os principais tipos de câncer. De forma simplificada, a transmissão da infecção pelo HPV ocorre por via sexual, presumidamente através de abrasões microscópicas na mucosa ou na pele da região anogenital. A aquisição da infecção pelo HPV ocorre geralmente logo após o início da atividade sexual. Essas infecções regredem espontaneamente dentro de dois anos em 90% dos casos. As infecções persistentes causadas por tipos de HPV de alto risco têm maior risco de progressão para lesões precursoras, que se não identificadas e tratadas, podem evoluir para o CCU ao longo de um período de vários anos.^{1,26-29}

Por suas características, o CCU apresenta alto potencial para o desenvolvimento de ações de controle por meio da prevenção primária (proteção específica: vacinação) e secundária (detecção precoce: rastreamento e diagnóstico precoce).

As primeiras vacinas profiláticas contra o HPV foram licenciadas em 2006/2007 e, atualmente, seis vacinas estão comercialmente disponíveis. Todas as vacinas utilizam DNA recombinante e tecnologia de cultura de células, a partir da proteína estrutural L1 purificada, formando capsídeos vazios HPV tipo-específicos, denominadas partículas semelhantes a vírus (*Virus-like Particles* - VLP). As vacinas não contêm DNA viral e, portanto, não são infecciosas. Todas as vacinas contra o HPV contêm VLP contra os tipos de HPV de alto risco 16 e 18, responsáveis por 70% dos casos de CCU. As vacinas quadrivalente e nonavalente contêm também VLP contra os tipos de HPV de baixo risco 6 e 11, associados a 90% dos casos de condilomatose anogenital. A vacina nonavalente contém ainda VLP contra outros tipos de HPV de alto risco: 31,

^c A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classificou 12 tipos de HPV como oncogênicos para câncer do colo do útero: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59. Esses 12 tipos são categorizados pela IARC como carcinógenos do grupo I.²⁵

33, 45, 52 e 58, relacionados a aproximadamente 20% dos casos de CCU. Preferencialmente as vacinas devem ser administradas antes da exposição ao HPV, ou seja, antes do início da atividade sexual.³⁰

No Brasil, o MS incorporou no SUS, em 2014, a vacina quadrivalente (contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18). A implantação da vacinação no Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi gradativa e, atualmente, contempla meninas/meninos/adolescentes de 9 a 14 anos, pessoas imunossuprimidas (vivendo com HIV/Aids, submetidas a transplantes de órgãos sólidos/medula óssea e pacientes oncológicos) de 15 a 45 anos e vítimas de violência sexual. O esquema vacinal preconizado inicialmente foi de três doses (zero, seis e 60 meses) e a partir de 2016, segundo recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), o esquema foi modificado para duas doses (zero e seis meses), exceto para a população imunossuprimida. A vacinação com a primeira dose, em 2014, foi disponibilizada gratuitamente nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) e também nas escolas, todavia a partir da segunda dose do mesmo ano a aplicação está restrita aos serviços de saúde.³¹

A despeito da disponibilização da vacina contra HPV gratuitamente no SUS, o impacto na magnitude da doença é discreto, pois a cobertura da vacinação é baixa e seu efeito na incidência e mortalidade ocorrerá apenas no longo prazo. O rastreamento persiste como estratégia essencial, pois as coortes não vacinadas por estarem fora dos critérios de elegibilidade têm maior risco de desenvolvimento de CCU e dependem exclusivamente da detecção precoce. Contudo, o rastreamento permanece no modelo oportunístico e centrado no exame citopatológico.³¹

O sucesso histórico do modelo convencional de rastreamento, baseado na citologia, na redução da incidência e da mortalidade por CCU é inegável. A medida da efetividade em reduzir taxas de morbimortalidade por CCU vem de duas fontes: estudos comparativos de tendências temporais, que mostraram redução nas taxas de incidência em alguns países após a introdução de programas populacionais de rastreamento, e estudos epidemiológicos do tipo caso-controle, que têm indicado um risco elevado de desenvolvimento de CCU entre mulheres que nunca realizaram o exame citopatológico, além de um aumento no risco proporcional ao tempo desde o último exame. A efetividade do rastreamento citológico para a redução da incidência e mortalidade por CCU foi consolidada em uma MA que agregou dados de 24 estudos.³²⁻³⁷

Contudo, o rastreamento não está isento de riscos e deve, portanto, atentar para os princípios bioéticos de beneficência e não maleficência (*primum non nocere* - primeiro não fazer mal), ou seja, os benefícios devem superar eventuais danos. Apesar do irrefutável valor da citologia na prevenção do CCU, o método apresenta limitações, pois o exame pode apresentar resultados falso-negativos (FN), causados basicamente por problemas relacionados à qualidade da amostra e da interpretação. No primeiro caso, a amostra é considerada insatisfatória, não representativa do verdadeiro status de doença, pois não inclui células com as alterações mais graves. Esse fato pode ser derivado de inadequação na coleta, no preparo do material ou nas condições da paciente (inflamação, atrofia, hemorragia). Quando o erro ocorre na interpretação do exame citopatológico, as células alteradas estão presentes no esfregaço, mas não são reconhecidas ou são mal avaliadas. Aproximadamente dois terços dos resultados FN são ocasionados por erros de amostragem e o restante

por erros de interpretação. O método é subjetivo, dependente do treinamento, experiência e condições de trabalho do examinador.³⁸

Existe grande variação na literatura científica sobre estimativas da sensibilidade e especificidade da citologia para o rastreamento do CCU. Uma revisão sistemática (RS) concluiu que a acurácia do método é apenas moderada. Mesmo selecionando estudos com menor possibilidade de viés, a variação na sensibilidade foi de 30% a 87% e na especificidade de 86% a 100%, com sensibilidade e especificidade médias de, respectivamente, 47% e 95%.³⁹ A síntese de dados de estudos realizados na Europa e América do Norte, incluindo mais de 60.000 mulheres, demonstrou sensibilidade da citologia de 53% (IC_{95%} 48,6%-57,4%) e especificidade de 96,3% (IC_{95%} 96,1%-96,5%).⁴⁰

A ocorrência de exames citopatológicos FN e insatisfatórios instigou o desenvolvimento de novas tecnologias visando melhora da sensibilidade do teste de rastreio. Os testes de detecção molecular de HPV como método primário de rastreamento do CCU se mostraram comprovadamente mais eficazes do que a citologia em termos de redução da incidência e mortalidade, em decorrência da maior sensibilidade, VPN e reprodutibilidade.⁴¹⁻⁴³

Em 2018, a OMS fez um chamado global para eliminação do CCU como problema de saúde pública, definida pela redução da incidência para quatro por 100.000 mulheres-ano, e em 2020 lançou estratégias para promover e acelerar esse propósito.^{44,45} Dentre as ações elencadas constam:

- 90% das meninas vacinadas contra HPV até 15 anos;
- 70% das mulheres submetidas a teste molecular para detecção de HPV oncogênico aos 35 e aos 45 anos;
- 90% das mulheres identificadas com lesões precursoras e CCU recebendo tratamento.

Apesar dos testes para detecção de HPV ainda não estarem incorporados no SUS foram publicadas recomendações com o objetivo de orientar os profissionais que trabalham em cenários nos quais os testes estão disponíveis, para que possam utilizá-los embasados por evidências e de acordo com as melhores práticas.⁴⁶ Em paralelo vêm sendo conduzidos e publicados estudos investigando a mudança para a abordagem molecular no rastreamento do CCU no contexto brasileiro.⁴⁷⁻⁵¹

Assim sendo, este relatório foi idealizado com o intuito de realizar uma avaliação criteriosa quanto aos aspectos de acurácia, eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da testagem molecular para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU no SUS, em comparação com o exame citopatológico, como primeiro passo fundamental para a definição do valor dessa estratégia.

4.2 Recomendações vigentes para o rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil

As diretrizes nacionais para o rastreamento do CCU recomendam a utilização do exame citopatológico a cada três anos, em mulheres entre 25 e 64 anos, após dois exames iniciais anuais negativos.⁵²

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 19

O processo de atualização e revisão das duas edições dessas diretrizes contou com a busca de evidências científicas válidas e sua análise crítica realizadas por meio de oficinas de trabalho com cerca de 40 especialistas vinculados a sociedades médicas, universidades e unidades públicas de saúde e de pesquisa, coordenados por representantes da DIDEPRE do INCA. O documento foi ainda submetido à consulta pública antes de sua publicação, permitindo a inclusão de contribuições de outros profissionais e instituições da área da saúde. Essas diretrizes foram revistas e atualizadas pela última vez em 2016, também com a coordenação da DIDEPRE. Portanto, e frente às novas evidências científicas que apontam para a mudança do método de rastreamento para a abordagem molecular, a avaliação da incorporação de testes moleculares para detecção de HPV oncogênico e a nova atualização das diretrizes são necessárias.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A tecnologia sob avaliação (testes moleculares para detecção de HPV oncogênico) é classificada como “produto” (teste diagnóstico), tem como objetivo “prevenção e diagnóstico” e encontra-se em diferentes fases do ciclo de vida na dependência do país. No Brasil, quando a tecnologia for disponibilizada no SUS, a fase do ciclo de vida será “incorporação”. O histórico de desenvolvimento, as características, os aspectos regulatórios, os custos e as vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação à tecnologia utilizada no SUS (exame citopatológico) encontram-se detalhados no Parecer Técnico Científico (PTC - Anexo 1).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Características	Demanda	
	Interna	Externa
Tipo	Produto (teste diagnóstico)	
Tecnologia	Papilomavírus humano (HPV)	
Nomes comerciais	Abbott RealTime HR HPV Amplification Reagent Kit; Família Alinity m HR HPV; Anyplex™ II HPV HR Detection; BD Onclarity HPV Assay; Cobas® 4800 HPV - Amplification/Detection Kit; Família Cobas 6800 8800 HPV; PapilloCheck; Xpert HPV.*	Teste cobas® 4800 ou 5800/6800/8800 HPV – Amplificação / Kit Detecção.
Apresentações	Kits diversos	
Detentores do registro	Abbott Laboratórios do Brasil LTDA.; VR Medical Importadora e Distribuidora de Produtos Médicos LTDA.; Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas LTDA.; Roche Diagnóstica Brasil LTDA.; Greiner Bio-one	Roche Diagnóstica Brasil LTDA.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 20

	Brasil Produtos Médicos Hospitalares LTDA; Cepheid Brasil Importação, Exportação e Comércio de Produtos de Diagnósticos LTDA.	
Fabricantes	Abbott GNBH, Alemanha; Abbott Molecular INC., Estados Unidos da América (EUA); Seegene INC., Coreia do Sul; Becton Dickinson & Co., EUA; Roche Molecular Systems INC., EUA; Greiner Bio-One, Division Diagnostics, Áustria; Cepheid AB, Suécia.	Roche Molecular Systems, INC. EUA.
Indicações aprovadas na Anvisa	Rastreamento primário para identificar mulheres com lesões precursoras e CCU; rastreamento adjuvante (co-teste) em conjunto com exame citopatológico; e triagem de pacientes com resultado de exame citopatológico compatível com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) para encaminhamento para colposcopia.	Rastreamento de citologia cervical ASC-US para recomendar colposcopia e para avaliar a presença ou ausência dos genótipos 16 e 18 do HPV de alto risco; complemento da citologia cervical para avaliar a presença ou ausência de tipos de HPV de alto risco e dos genótipos 16 e 18; rastreamento primário para identificar câncer cervical ou lesões de alto grau e para avaliar a presença ou ausência dos genótipos 16 e 18 do HPV.
Indicação proposta	Rastreamento primário do CCU	
Posologias e formas de administração	Não se aplica	
Patentes	Não foram encontradas patentes depositadas no Brasil. Foram encontradas as seguintes patentes estrangeiras: • Abbott RealTime HR HPV Amplification Reagent Kit: patente norte-americana nº 5.851.767; • Cobas® 4800 e 6800 HPV: patentes norte-americanas nºs 8.097.717, 8.192.958, 8.129.118 e 6.727.067; • PapilloCheck: patentes norte-americanas nºs 5.035.996; 5.683.896; 5.945.313; 6.287.823; 6.518.026; • Xpert HPV: patentes norte-americanas nºs 6.787.338, 6.503.720 e 6.303.305. Não foram encontradas informações referentes às patentes dos testes Família Alinity m HR HPV; Anyplex™ II HPV HR Detection; e BD Onclarity HPV Assay.	Sem patente geral
Contraindicações:	Os testes não são recomendados para mulheres com menos de 25 anos de idade em decorrência da alta prevalência de infecção por HPV nessa faixa etária.	Não relatadas
Cuidados e precauções	À semelhança do que sucede com qualquer procedimento de teste, uma boa técnica laboratorial é essencial para o desempenho adequado dos produtos.	
Riscos associados	Classificação de Risco Classe III: produtos de alto risco ao indivíduo e ou médio risco à saúde pública	

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 21

Eventos adversos	Aumento de encaminhamentos para colposcopia	Não relatados
Preço proposto e considerado nas avaliações econômicas	R\$ 70,00	

*Foram considerados somente testes moleculares para detecção de HPV de alto risco (oncogênicos) baseados na técnica de reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR), clinicamente validados e disponíveis comercialmente no Brasil.

Fontes: bulas.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Em virtude do compromisso assumido pelo Brasil perante o apelo global da OMS para acelerar a eliminação do CCU como problema de saúde pública; da contemporaneidade e alta qualidade metodológica das publicações; e da importância de evitar sobreposição, duplicação e redundância de esforços⁵³ este relatório reproduz a síntese de evidências científicas e recomendações elaboradas pela IARC⁵⁴ e pela OMS⁵⁵ referentes à utilização dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU, em comparação ao exame citopatológico. O texto na íntegra está disponível no PTC (Anexo 1).

6.1 Pergunta de pesquisa

A seguinte pergunta foi estabelecida: “A testagem molecular para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU é sensível/específica, eficaz/efetiva e segura quando comparada ao exame citopatológico?”.

A estrutura da pergunta, conforme os componentes do acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, *Outcomes*/Desfechos e *Studies design*/Delineamentos de estudos elegíveis), encontra-se detalhada no Quadro 2.

Quadro 2. Componentes PICOS da pergunta.

População	Mulheres assintomáticas, com risco padrão para CCU.
Intervenção	Testes moleculares para detecção de HPV oncogênico.
Comparador	Exame citopatológico do colo do útero (convencional ou em base líquida).
Desfechos	Acurácia (sensibilidade/especificidade para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 ou mais grave [NIC2+, NIC3+]); eficácia/efetividade (maior detecção de NIC2+ e NIC3+; diminuição de incidência/mortalidade por CCU); segurança (proporção de encaminhamentos para colposcopia e proporção de NIC3+ por encaminhamento para colposcopia [valor preditivo positivo - VPP - para NIC3+]).
Delineamentos de estudos elegíveis	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise); ensaios clínicos randomizados ou <i>quasi</i> -randomizados; estudos de coorte, caso-controle, transversais ou de testes diagnósticos.

PICOS: População, Intervenção, Comparação, *Outcomes*/Desfechos e *Studies design*/Delineamentos de estudos elegíveis; CCU: câncer do colo do útero; HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 22

6.2 Busca por evidências

Foram pesquisadas múltiplas bases de dados de referências bibliográficas informatizadas (MEDLINE^d, Embase^e, LILACS^f e The Cochrane Library) e registros de ECR para identificar RS com ou sem MA; ECR ou quasi-randomizados; estudos de coorte, caso-controle, transversais ou de testes diagnósticos potencialmente relevantes para elaboração de novas revisões ou atualização de revisões existentes. As listas de referências de todos os artigos incluídos e recuperados foram examinadas. Também foram contatados investigadores que pesquisam e publicam sobre o tema em questão. Materiais disponíveis publicamente e cujo conteúdo final era passível de revisão e avaliação por pares em relação à qualidade dos métodos e aos resultados, como relatórios de agências governamentais, dissertações/teses e outras fontes científicas também foram analisados.

As estratégias de busca foram elaboradas por equipe multiprofissional, incluindo bibliotecários especialistas em ciência da informação, por meio do emprego de termos padronizados indexados em cada base e outros termos livres pertinentes ao tema, interligados por conectores. As estratégias nas respectivas bases, períodos de busca e restrições encontram-se descritas no Anexo 1.

Os critérios de inclusão e exclusão de estudos foram definidos a partir da construção da pergunta de pesquisa no formato PICOS. A seleção foi realizada por dois investigadores independentemente (em duplicata) ou por um pesquisador e um revisor sênior. Divergências foram resolvidas por meio de consenso ou consulta a um terceiro investigador. A seleção inicial (triagem) foi conduzida por meio da leitura do título e do resumo das publicações. A seleção final (avaliação da elegibilidade) foi realizada por meio da análise da seção de metodologia dos estudos. No caso em que as informações metodológicas necessárias não estivessem disponíveis nessa seção, analisou-se o texto completo do artigo.

Os dados foram extraídos independentemente por dois pesquisadores ou por apenas um pesquisador com a revisão de um membro sênior da equipe. Divergências foram resolvidas por meio de consenso ou consulta a um terceiro investigador.

A avaliação do risco de viés foi realizada independentemente por dois pesquisadores ou por apenas um pesquisador com a revisão de um membro sênior da equipe. Foram utilizadas ferramentas apropriadas da dependência do desenho de estudo: *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) para revisões sistemáticas; *Cochrane Risk of Bias* (RoB 2) para ECR; *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I) para estudos não randomizados e *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2) para estudos de testes diagnósticos.⁵⁶⁻⁵⁹

^d *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*. Base de dados bibliográficos da US National Library of Medicine (USNLM).

^e *Excerpta Medica Database*. Base de dados bibliográficos da Elsevier.

^f Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Mais importante e abrangente índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe.

Os resultados foram sintetizados qualitativamente (narrativamente) ou quantitativamente (por meio de meta-análise [MA]). Dados individuais de participantes foram analisados, quando disponíveis.

As evidências sobre acurácia, eficácia/efetividade e segurança dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico em comparação com o exame citopatológico foram obtidas em nove ECR, 12 estudos de coorte de base populacional e uma RS com MA incluindo 26 estudos de testes diagnósticos.

A caracterização dos estudos selecionados, a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e a síntese dos resultados encontram-se detalhadas no Anexo 1.

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.3.1 Acurácia

A MA de estudos de testes diagnósticos⁶⁰ demonstrou que, para a detecção de NIC2+, a sensibilidade dos testes de HPV foi maior do que a da citologia (sensibilidade relativa agrupada 1,35; IC_{95%}: 1,23-1,48) e a especificidade foi menor (especificidade relativa agrupada 0,94; IC_{95%}: 0,93-0,96) (Figura 1). Para a detecção de NIC3+, a sensibilidade relativa agrupada foi de 1,37 (IC_{95%}: 1,20-1,55) e a especificidade relativa agrupada foi de 0,95 (IC_{95%}: 0,94-0,97) (Figura 2).

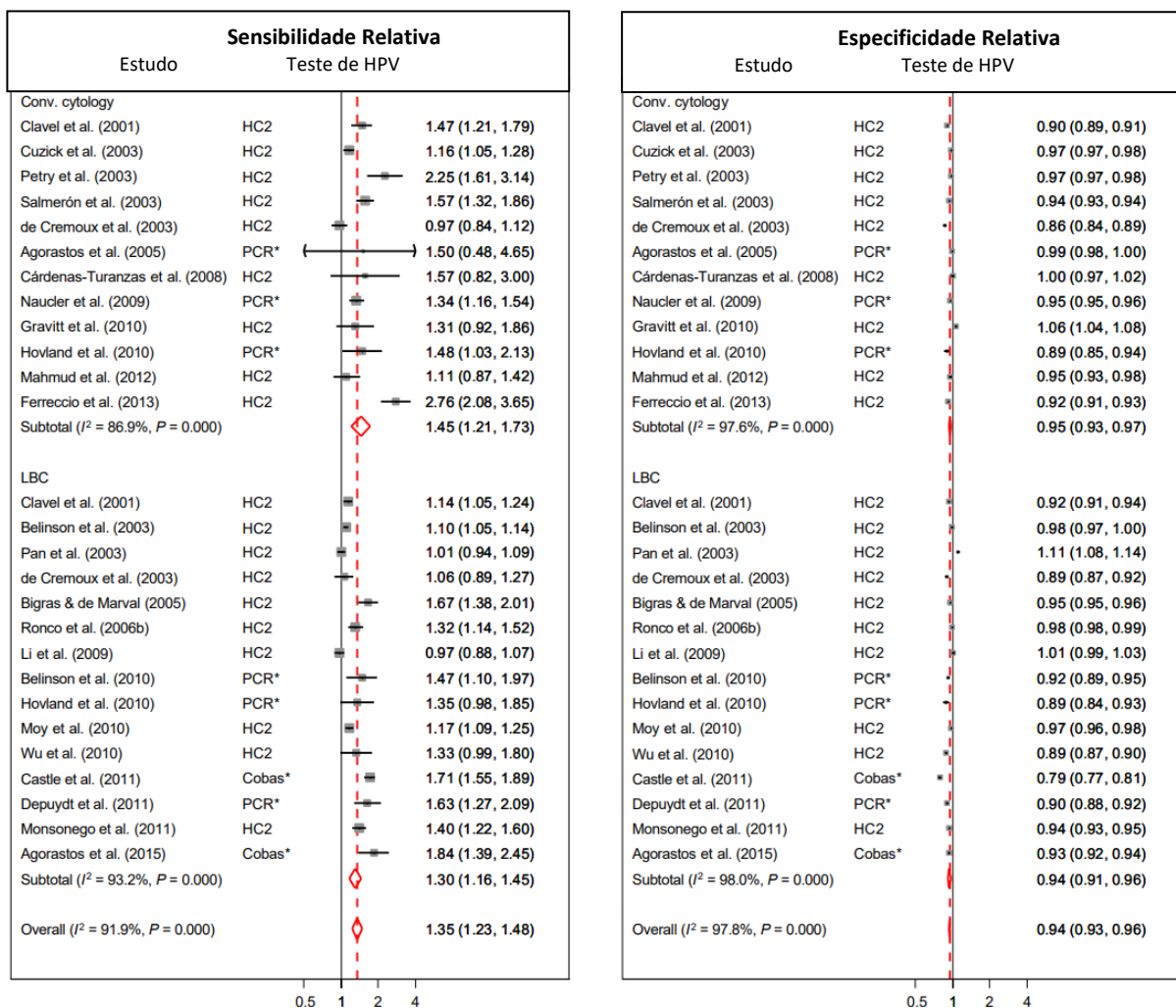


Figura 1. Meta-análise de estudos de testes diagnósticos: sensibilidade relativa (esquerda) e especificidade relativa (direita) dos testes de HPV em comparação com a citologia para a detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou mais grave (NIC2+).⁶⁰

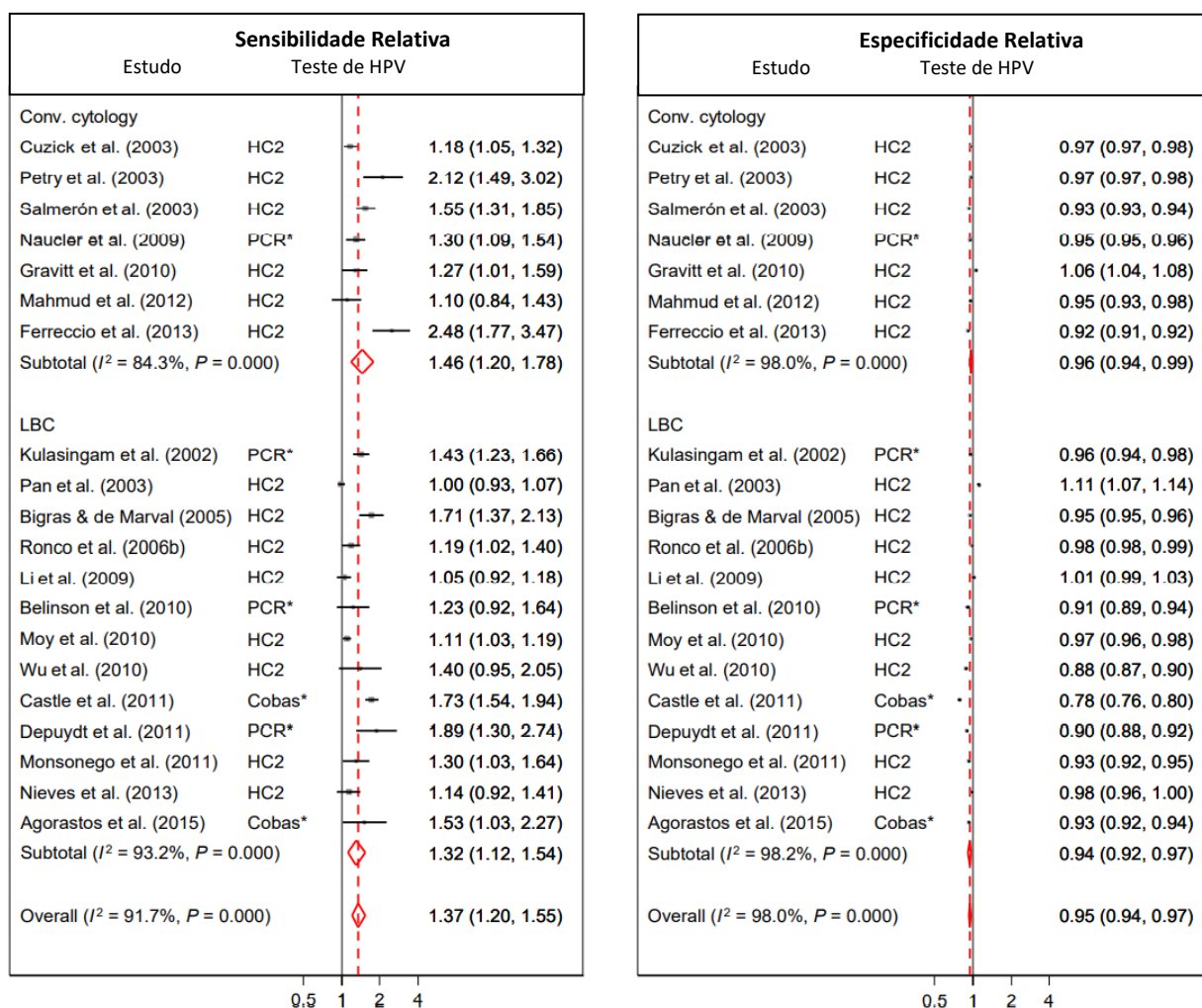


Figura 2. Meta-análise de estudos de testes diagnósticos: sensibilidade relativa (esquerda) e especificidade relativa (direita) dos testes de HPV em comparação com a citologia para a detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+).⁶⁰

6.3.2 Eficácia/efetividade

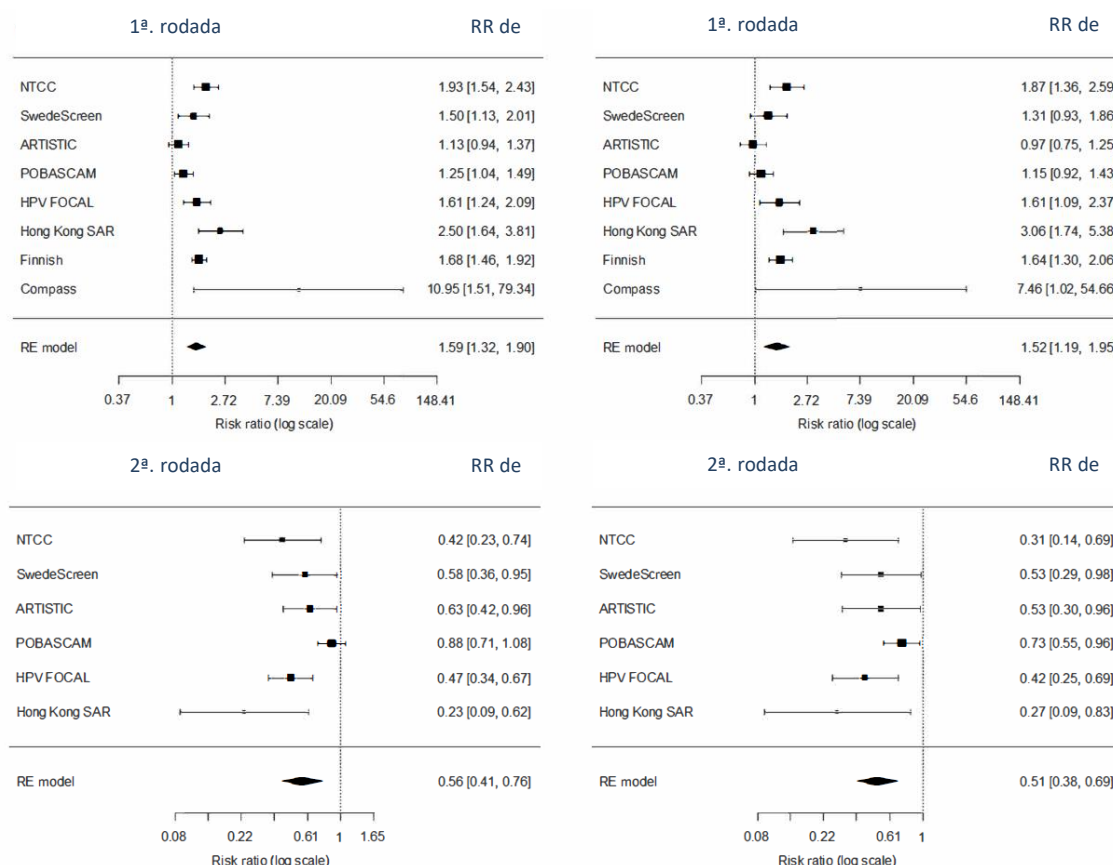
6.3.2.1 Detecção de NIC2+ e NIC3+

Em oito ECR comparando o rastreamento primário com testes de HPV isoladamente ou associado à citologia (braço de intervenção) com citologia (braço de controle) houve evidência consistente de que as taxas de detecção de NIC2+ e NIC3+ foram maiores no braço de intervenção na primeira rodada de rastreio. O risco relativo (RR) para detecção de NIC2+ variou de 1,13 (IC_{95%}: 0,94-1,37) no estudo ARTISTIC⁶¹ a 10,95 (IC_{95%}: 1,51-79,34) no estudo Compass.⁶² O RR para detecção de NIC3+ variou de 0,97 (IC_{95%}: 0,75-1,25) no estudo ARTISTIC⁶¹ a 7,46 (IC_{95%}: 1,02-54,66) no piloto do estudo Compass.⁶² Embora os RR tenham variado consideravelmente entre os estudos, sete dos oito ECR relataram RR para detecção de NIC2+ com limite inferior do IC_{95%} entre 1 e 2. Para detecção de NIC3+ cinco dos oito ECR relataram RR com um limite inferior do IC_{95%} entre 1 e 2 (Figura 3).

Um objetivo importante dos ECR foi avaliar se o excesso de NIC2+ e NIC3+ detectado pelo rastreamento com testes de HPV representava doença persistente clinicamente relevante. Para esse propósito foi investigado se um aumento na detecção de NIC2+ e NIC3+ no braço de intervenção na primeira rodada foi seguido por uma diminuição na segunda rodada. O risco de NIC2+ na segunda rodada de rastreio foi menor nas mulheres randomizadas para teste de HPV do que naquelas alocadas no braço de citologia. O RR para detecção de NIC2+ variou de 0,23 (IC_{95%}: 0,09-0,62) no estudo Hong Kong SAR⁶³ a 0,88 (IC_{95%}: 0,71-1,08) no estudo POBASCAM.⁶⁴ O RR para detecção de NIC3+ variou de 0,27 (IC_{95%}: 0,09-0,83) no estudo Hong Kong SAR⁶³ a 0,73 (IC_{95%}: 0,55-0,96) no estudo POBASCAM⁶⁴ (Figura 3).

Os resultados de eficácia dos ECR para detecção de NIC2+ e NIC3+ foram agregados em RS com MA.^{65,66} Os RR e os IC_{95%} foram recalculados pelo GT do *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening*.⁵⁴ Estimativas meta-analíticas agrupadas dos RR foram calculadas pelo GT por meio de um modelo de efeitos aleatórios e aplicando a estimativa de máxima verossimilhança restrita. Para o cálculo dos IC foi utilizada a distribuição normal para o logaritmo do RR estimado. Os resultados da primeira rodada apontaram risco 59% e 52% maior para detecção de NIC2+ e NIC3+, respectivamente, para o rastreamento com testes de HPV em comparação à citologia. Na segunda rodada a detecção de NIC2+ e NIC3+ foi, respectivamente, 44% e 49% menor para o rastreamento com testes de HPV em comparação à citologia (Figura 3).

Figura 3. Meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando rastreamento com testes de HPV com citologia:



risco relativo de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 ou mais grave na primeira e na segunda rodadas.⁵⁴

RR: Risco Relativo; NIC2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou mais grave; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave; NTCC: *New Technologies for Cervical Cancer Screening*; SwedeScreen: *Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening*; ARTISTIC: *A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology*; POBASCAM: *Population Based Screening Study Amsterdam*; HPV FOCAL: *HPV For Cervical Cancer Screening*; SAR: *Special Administrative Region*.

Os resultados das coortes de base populacional que realizaram rastreamento primário com testes de HPV e triagem citológica de mulheres HPV positivas foram consistentes com os ECR, pois as taxas de detecção de NIC2+ e NIC3+ foram mais altas que as do rastreio com citologia. (Tabela 1). Em estudos que relataram casos de NIC2+ e NIC3+, os RR do teste de HPV vs citologia foram semelhantes para ambos os desfechos. Os RR para a detecção de NIC2+ variaram de 1,07 (IC_{95%}: 0,56-2,04) no estudo da Suécia⁶⁷ a 2,65 (IC_{95%}: 1,85-3,78) no estudo da Perúgia na Itália.⁶⁸

A detecção de NIC2+ e NIC3+ na segunda rodada de rastreio, em comparação à primeira rodada, também foi menor. O baixo risco de NIC2+ e NIC3+ na segunda rodada de rastreio apoia o uso de intervalos maiores que três anos quando o resultado do teste de HPV na rodada anterior é negativo.

A maioria dos países implementou o rastreamento primário com testes de HPV em mulheres com mais de 30 anos, mas em algumas regiões da Itália e do Reino Unido também foram incluídas mulheres de 24 ou 25 anos a 29 anos.⁶⁸⁻

Tabela 1. Coortes de base populacional: positividade e risco relativo para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 ou mais grave do rastreamento primário com teste de HPV isolado ou com co-teste em comparação com citologia.

País	Positividade teste HPV/co-teste	RR (IC _{95%}) teste HPV vs citologia	
		NIC 2+	NIC3+
Alemanha	7,5	2,50 (2,17-2,87)	2,25 (1,90-2,66)
Luyten et al. 2014 ⁷³			
Argentina	13,6	1,76 (1,52-2,03)	1,90 (1,61-2,24)
Arrossi et al. 2019 ⁷⁴			
Dinamarca	8,8	1,51 (1,21-1,89)	1,40 (1,07-1,82)
Thomsen et al. 2020 ⁷⁵			
Estados Unidos	8,0	NR	1,36 (1,33-1,39)
Castle et al. 2019 ⁷⁶			
Finlândia	8,2	2,45 (1,76-3,41)	2,70 (1,75-4,17)
Veijalainen et al. 2019 ⁷⁷			
Itália	8,7	1,59 (1,23-2,07)	NR
Pasquale et al. 2015 ⁶⁹			
Itália	6,8	2,23 (1,87-2,65)	NR
Maggino et al. 2016 ⁷⁰			
Itália	6,3	2,65 (1,85-3,78)	NR
Passamonti et al. 2017 ⁶⁸			
Itália	6,4	1,2 (0,9-1,7)	NR
Zorzi et al. 2017 ⁷¹			
Holanda	9,1	1,34 (1,29-1,39)	1,28 (1,23-1,35)
Aitken et al. 2019 ⁷⁸			
Reino Unido	12,7	1,46 (1,40-1,52)	1,41 (1,34-1,48)
Rebolj et al. (2019) ⁷²			
Suécia	5,5	1,07 (0,56-2,04)	1,02 (0,47-2,19)
Lamin et al. 2017 ⁶⁷			

HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano); RR: Risco Relativo; NIC2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou mais grave; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave; NR: Não Relatado.

6.3.2.2 Incidência e mortalidade por CCU

Uma análise agrupada de quatro ECR realizados na Europa comparou a eficácia dos testes de HPV e da citologia para a prevenção do CCU.⁴² Foram incluídas 176.464 mulheres (1.214.415 pessoas-ano) com idades entre 20 e 64 anos da Itália (NTCC)⁷⁹⁻⁸², Holanda (POBASCAM)^{64,83-87}, Suécia (SwedeScreen)⁸⁸⁻⁹⁰ e Reino Unido (ARTISTIC)^{61,91}. As mulheres foram acompanhadas por uma média de seis anos e meio e, durante esse período, foram detectados 107 casos de CCU. A detecção cumulativa de CCU foi menor no braço de teste de HPV do que no braço de citologia (razão de taxas: 0,60; IC_{95%}: 0,40-0,89) e não foi detectada heterogeneidade entre os estudos (P = 0,52).

No estudo indiano⁹² diferentes estratégias de rastreamento (teste de HPV, citologia convencional e VIA) foram comparadas com a ausência de rastreamento, mas os RR para a comparação do teste de HPV com a citologia puderam ser calculados a partir do número de casos e pessoas em risco. Os RR para detecção de câncer avançado (FIGO estágio II ou superior) e para mortalidade por CCU foram de 0,63 (IC_{95%}: 0,41-0,96) e 0,59 (IC_{95%}: 0,37-0,92), respectivamente. Não foi observada redução na mortalidade por todas as causas. No entanto, é importante destacar que nenhum estudo de rastreamento de qualquer tipo de câncer conseguiu demonstrar até hoje redução na mortalidade geral, provavelmente

pela necessidade de um tamanho amostral muito elevado para ter poder suficiente para captar o impacto na redução de apenas uma *causa mortis* na mortalidade por todas as causas. Com relação ao desfecho de mortalidade por CCU existem algumas limitações que podem ter subestimado a efetividade do rastreamento, pois os resultados apresentados nesse estudo são referentes a uma rodada de rastreio em uma população não rastreada anteriormente. Portanto, o RR para mortalidade por CCU é diferente daquele encontrado quando as mulheres são rastreadas repetidamente durante a vida. Além disso, embora tenham sido tomadas medidas ativas para verificar o estado vital e a causa da morte na população, é possível que nesse cenário houvesse algumas limitações nos processos de registro de câncer e apuração da morte.

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.4.1 Segurança

Os danos durante a primeira rodada de rastreio nos ECR foram medidos pela proporção de mulheres encaminhadas para colposcopia após um teste positivo e pelo VPP para NIC3+ (proporção de NIC3+ detectada em mulheres encaminhadas para colposcopia). O número de encaminhamentos para colposcopia incluiu mulheres que foram encaminhadas no início ou após a repetição do teste na mesma rodada de rastreamento.

Nos ECR a proporção de encaminhamentos para colposcopia foi geralmente maior para os testes de HPV do que para a citologia (Tabela 2). As maiores entre os braços do estudo foram encontradas no estudo NTCC⁷⁹⁻⁸² (8,0% vs 2,7%) e no estudo Hong Kong SAR⁶³ (9,3% vs 2,0%), nos quais mulheres HPV positivas não receberam teste de triagem, mas foram imediatamente encaminhadas para colposcopia. O VPP para NIC3+ foi semelhante nos dois braços de estudo ou superior no braço da citologia em todos os estudos, com exceção do estudo Compass^{62,93}, no qual o VPP foi maior no braço de teste de HPV (19,5%) do que no braço da citologia (3,7%).

Tabela 2. Proporção de mulheres encaminhadas para colposcopia após teste de rastreamento positivo e valor preditivo positivo (VPP) para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+) nos ensaios clínicos randomizados.

Nome/Ano	N 1ª rodada		N encaminhamentos colposcopia (%)		VPP NIC3+	
	HPV	Citologia	HPV	Citologia	HPV	Citologia
NTCC						
Ronco et al. 2006,2008,2010 ⁷⁹⁻⁸²	34.430	34.405	2.768 (8,0%)	928 (2,7%)	3,8	6,0
SwedeScreen						
Naucler et al. 2007 ⁸⁸⁻⁹⁰	6.257	6.270	265 (4,2%)	150 (2,4%)	27,2	36,7
ARTISTIC						
Kitchener et al. 2009 ^{61,91}	18.386	6.124	1.247 (6,8%)	320 (5,2%)	18,7	25,0
Finnish						
Leinonen et al. 2012 ⁹⁴	66.410	65.784	NR	NR	NR	NR
POBASCAM						
Rijkaart et al. 2012 ^{64,83-88}	19.999	20.106	NR	NR	NR	NR
Compass						
Canfell et al. 2017 ^{62,93}	4.000	995	154 (3,8%)	27 (2,7%)	19,5	3,7

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 30

Nome/Ano	N 1ª rodada		N encaminhamentos colposcopia (%)		VPP NIC3+	
	HPV	Citologia	HPV	Citologia	HPV	Citologia
HPV FOCAL Ogilvie et al. 2018 ⁹⁵⁻⁹⁷	9.540	9.408	544 (5,7%)	290 (3,1%)	12,3	14,1
Hong Kong Special Administrative Region trial Chan et al. 2020 ⁶³	7.931	7.927	738 (9,3%)	157 (2,0%)	6,6	10,2

N: número; VPP: valor preditivo positivo; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave; HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano); NTCC: *New Technologies for Cervical Cancer Screening*; SwedeScreen: *Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening*; ARTISTIC: *A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology*; POBASCAM: *Population Based Screening Study Amsterdam*; HPV FOCAL: *HPV For Cervical Cancer Screening*; NR: não relatado.

Nas coortes de base populacional a proporção de encaminhamentos para colposcopia foi maior quando os testes de HPV foram utilizados como método primário de rastreio (Tabela 3). No entanto, as proporções variaram amplamente entre os estudos. A proporção relativa de encaminhamentos para colposcopia variou de 1,18 (IC_{95%}: 0,81-1,71) no estudo na Suécia⁶⁷ para 4,00 (IC_{95%}: 3,29-4,87) no estudo em Perugia, na Itália⁶⁸. A proporção de NIC3+ por encaminhamento para colposcopia (VPP para NIC3+) foi inferior a um na maioria dos locais (até 35% menor na Holanda⁷⁸), mas foi maior nos estudos na Argentina⁷⁴ (RR, 1,13; IC_{95%}: 1,00-1,29) e na Finlândia⁷⁷ (RR, 1,36; IC_{95%}: 0,90-2,06).

Na Itália, os estudos em Perugia⁶⁸ e em Pádua⁷¹ também relataram os encaminhamentos para colposcopia na segunda rodada de rastreio. A proporção de encaminhamentos para colposcopia por mulher rastreada na segunda rodada diminuiu em 10% (IC_{95%}: -6%-25%) na coorte de Perugia⁶⁸ e em 51% (IC_{95%}: 46-55%) na coorte de Pádua⁷¹ em comparação com a primeira rodada. A proporção de NIC3+ por encaminhamento para colposcopia diminuiu em 58% (IC_{95%}: 17-78%) na coorte de Perugia⁶⁸ e em 71% (IC_{95%}: 35-87%) na coorte de Pádua⁷¹.

Consistente com os resultados das coortes de rastreamento primário com testes de HPV isolados, uma das coortes que utilizou co-teste (WOLPHSCREEN⁷²) também relatou que o encaminhamento para colposcopia em mulheres com teste de HPV positivo foi 3,22 (IC_{95%}: 2,87-3,60) vezes maior do que em mulheres com citologia anormal. O VPP relativo correspondente para NIC3+ após encaminhamento para colposcopia foi de 0,70 (IC_{95%}: 0,59-0,83).

Tabela 3. Risco relativo para encaminhamento para colposcopia após teste de rastreamento positivo e valor preditivo positivo (VPP) para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+) nas coortes de base populacional.

País	RR (IC _{95%}) teste HPV vs citologia	
	Encaminhamentos colposcopia	VPP NIC3+
Alemanha Luyten et al. 2014 ⁷³	3,22 (2,87-3,60)	0,70 (0,59-0,83)
Argentina Arrossi et al. 2019 ⁷⁴	3,42 (3,22-3,64)	1,13 (1,00-1,29)
Dinamarca Thomsen et al. 2020 ⁷⁵	1,81b (1,58-2,07)	0,77 (0,62-0,97)
Estados Unidos Castle et al. 2019 ⁷⁶	NR	NR

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 31

País	RR (IC _{95%}) teste HPV vs citologia	
	Encaminhamentos colposcopia	VPP NIC3+
Finlândia Veijalainen et al. 2019 ⁷⁷	1.98 (1.75–2.24)	1.36 (0.90–2.06)
Itália Pasquale et al. 2015 ⁶⁹	1.71 (1.56–1.88)	NR
Itália Maggino et al. 2016 ⁷⁰	1.78 (1.70–1.87)	NR
Itália Passamonti et al. 2017 ⁶⁸	4.00 (3.29–4.87)	NR
Itália Zorzi et al. 2017 ⁷¹	NR	NR
Holanda Aitken et al. 2019 ⁷⁸	1.97 (1.92–2.02)	0.65 (0.63–0.68)
Reino Unido Rebolj et al. (2019) ⁷²	1.85 (1.80–1.89)	0.76 (0.73–0.80)
Suécia Lamin et al. 2017 ⁶⁷	1.18 (0.81–1.71)	0.86 (0.44–1.69)

RR: Risco Relativo; HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano); VPP: valor preditivo positivo; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave.

6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A certeza da qualidade do corpo de evidências apresentadas no *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening*⁵³ e na *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention*⁵⁴ foi avaliada por meio do emprego da metodologia GRADE.⁹⁸ No sistema GRADE o nível da certeza da evidência é classificado em alto, moderado, baixo e muito baixo, refletindo o grau de confiança na estimativa dos efeitos apresentada. A classificação do nível de certeza é realizada para cada desfecho crítico analisado utilizando o conjunto disponível de evidência. O Quadro 3 apresenta a avaliação da qualidade das evidências por desfecho.

Quadro 3. Avaliação da qualidade das evidências por desfecho.

Desfecho		Qualidade			
Acurácia	Sensibilidade NIC2+ e NIC3+	(X)Alta	()Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	Especificidade NIC2+ e NIC3+	(X)Alta	()Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
Eficácia Efetividade	Deteção NIC2+ e NIC3+	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	Incidência CCU	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	Mortalidade CCU	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
Segurança	Proporção encaminhamentos colposcopia	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	VPP NIC3+	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 32

NIC2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou mais grave; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave; VPP: valor preditivo positivo.

A certeza do corpo de evidência sobre efeitos desejáveis e indesejáveis dos testes de HPV em comparação com a citologia foi considerada moderada.

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis apresentado no *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening*⁵³ e na *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention*⁵⁴ foi avaliado segundo recomendado pela metodologia GRADE.⁹⁸

Os benefícios e os danos do rastreamento do CCU com testes de detecção de HPV foram considerados, respectivamente, grandes a moderados e moderados. A estratégia de rastreio primário com teste de HPV apresentou maior redução na incidência e na mortalidade por CCU e levou a um aumento na proporção de mulheres com resultados positivos e nos encaminhamentos para colposcopia, em comparação com a citologia. Entretanto, os benefícios superaram os danos ocasionados.

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favoreceu a intervenção. A recomendação para utilização dos testes moleculares de detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU foi classificada como “favorável forte”.

6.7 Considerações sobre a demanda externa

A demanda de incorporação tecnológica encaminhada pela Roche Diagnóstica do Brasil Ltda. refere-se a testes de genotipagem do DNA-HPV por PCR em tempo real para rastreamento primário do CCU. Porém, a ficha técnica e a descrição da tecnologia especificam o teste Cobas® HPV (cobas® 4800 ou 5800/6800/8800 HPV – Amplificação / Kit Detecção), que é um teste de PCR em tempo real com genotipagem parcial (identifica individualmente os genótipos HPV 16 e 18 e, em conjunto, outros doze tipos oncogênicos).

Os testes de detecção de HPV podem ser classificados pelos seguintes parâmetros: ácido nucleico visado (DNA genômico viral ou ácido ribonucleico [*ribonucleic acid* - RNA] mensageiro viral); genes virais visados (gene tardio L1 ou genes iniciais E1, E2, E4, E5, E6 e E7); nível de detalhamento da genotipagem (isolada ou agrupada; parcial ou estendida); método de amplificação; método de identificação de *amplicons*; resultado de saída (qualitativo ou quantitativo); e inclusão de controles internos para checar a validade da amostra.⁹⁹

Os principais métodos utilizados para identificar as sequências de ácido nucleico do HPV são amplificação de sinal (*signal amplified*) e amplificação alvo (*target amplified*). As principais técnicas representativas de cada categoria são a captura híbrida 2 (*Hybridization Capture 2 - HC2*) e a reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction - PCR*), respectivamente. Na captura híbrida, as sondas de RNA hibridizam com DNA de HPV complementar, se presente na amostra, e, posteriormente, os híbridos DNA/RNA são capturados por anticorpos anti-DNA/RNA acoplados a uma enzima que gera uma reação química e produz um sinal de luz quantificado. Em sistemas de PCR, um ou mais pares adjacentes de *primers* oligonucleotídicos direcionados para as extremidades 3' e 5' de uma sequência alvo irão se ligar a ela e inicializar a amplificação do DNA entre os *primers* pela Taq DNA polimerase sensível à temperatura. O DNA alvo amplificado é chamado de *amplicon*. Após múltiplos ciclos de amplificação, controlados pela alternância de temperatura, um grande número de *amplicons* é gerado.¹⁰⁰

Somente testes moleculares para detecção de HPV de alto risco clinicamente validados podem ser utilizados no rastreamento do CCU.⁹⁹ Os critérios de validação foram definidos em 2009 por uma equipe internacional de especialistas e são baseados na avaliação transversal da acurácia clínica relativa de um determinado teste de HPV em comparação com HC2 ou GP5p/6p PCR-EIA (*Enzyme Immunoassay-reverse* - imunoensaio enzimático reverso) e reprodutibilidade inter e intralaboratorial.^{100,101}

Em 2020, onze testes moleculares para detecção de DNA-HPV oncogênico que utilizam amostras coletadas por profissionais de saúde atenderam a todos os requisitos para uso no rastreamento do CCU.⁹⁹

- Abbott RealTime High Risk HPV;
- Alinity m HR HPV Assay;
- Anyplex II HPV HR Detection;
- BD Onclarity HPV Assay;
- Cobas 4800 HPV Test;
- Cobas 6800 HPV Test;
- GP5p/6p PCR-EIA;
- HC2;
- HPV-Risk Assay;
- PapilloCheck HPV-Screening Test;
- Xpert HPV.

As características desses testes estão descritas no Quadro 4.

A possibilidade de genotipagem e a maior sensibilidade para detecção de lesões precursoras e CCU em amostras autocoletadas representam vantagens inerentes aos testes de HPV de alto risco baseados em PCR, quando comparados aos testes baseados na amplificação de sinal.^{102,103} Os testes disponíveis baseados na técnica de PCR em tempo real são aproximadamente comparáveis em relação à sensibilidade e ao VPN para detecção de lesões precursoras e CCU, sendo que os mais recentes incluem genotipagem isolada ou agrupada.⁹⁹

Na vigência dos trabalhos da Câmara Técnica Assessora para o enfrentamento do CCU⁸ foi realizada uma pesquisa entre os especialistas participantes, por meio de formulário eletrônico, a respeito de qual método deveria ser utilizado para a detecção molecular de HPV oncogênico para o rastreamento. Os respondentes foram unânimes em recomendar a técnica de PCR, entretanto não foi especificada a opção por um teste específico. Os testes moleculares para detecção de DNA-HPV de alto risco baseados na técnica de PCR, clinicamente validados, aprovados pela Anvisa e disponíveis comercialmente no Brasil encontram-se descritos no Quadro 5.

⁸ Instituída, por meio da Portaria nº 84, de 15 de dezembro de 2021, da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), do MS, com a finalidade de promover discussões técnico-científicas, com intercâmbio de conhecimentos e experiências, visando assessoria técnica para a tomada de decisões. A CTA foi composta por representantes do MS: Instituto Nacional de Câncer (INCA), SAPS, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI), CONASS, CONASEMS e Organização Pan-americana de Saúde (OPAS). Foram convidados também representantes de sociedades civis, especialistas e pesquisadores transversais à temática. Foram realizadas reuniões ordinárias da CTA sobre os temas mais relevantes no âmbito da prevenção e controle do CCU.

Quadro 4. Características dos testes moleculares para detecção de DNA-HPV de alto risco (oncogênicos) clinicamente validados segundo critérios internacionais para rastreamento do câncer do colo do útero.

Teste	Tipo de Amplificação	Genes Alvo	Genotipagem
Abbott RealTime HR HPV Test	Alvo (PCR)	L1	16;18 separadamente; 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68 agregados
Alinity m HR HPV Assay	Alvo (PCR)	L1/E6/E7	16;18;45 separadamente; 2 grupos HR agregados: 31/33/52/58; 35/39/51/56/59/66/68
Anyplex™ II HPV HR Detection	Alvo (RT PCR)	L1	16;18;31;33;35;39;45;51;52;56;58;59;66;68 separadamente
BD Onclarity HPV Assay	Alvo (PCR)	E6/E7	16;18;31;45;51;52 separadamente; 3 grupos HR agregados 33/58; 56/59/66; 35/39/68
GP5+/6+ PCR-EIA	Alvo (PCR)	L1	Não; 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68 agregados
HYbrid Capture 2 HPV DNA Test	Sinal	Vários (indefinido)	Não; 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68 agregados
Cobas 4800 HPV Test	Alvo (PCR)	L1	16;18 separadamente; 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68 agregados
Cobas 6800 HPV Test	Alvo (PCR)	L1	16;18 separadamente; 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68 agregados
HPV-Risk Assay	Alvo (PCR)	E7	16;18 separadamente; 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/67/68 agregados
PapilloCheck HPV-Screening Test	Alvo (PCR)	E1	16; 18; 31; 33; 35; 39; 45; 51; 52; 53; 56; 58; 59; 66; 68 separadamente
Xpert HPV	Alvo (RT PCR)	E6/E7	16 separadamente; 4 grupos HR agregados 18/45; HPV31/33/35/52/58; HPV51/59; HPV39/56/66/68)

DNA: *deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico); HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano); HR: *High Risk* (Alto Risco); PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase); RT: *Real Time* (Tempo Real); EIA: *Enzyme Immunoassay-reverse* (imunoensaio enzimático reverso). Fonte: adaptado de Arbyn M et al, 2021.⁹⁹

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 36

Quadro 5. Aspectos regulatórios dos testes moleculares para detecção de HPV de alto risco (oncogênicos) baseados na técnica de PCR, clinicamente validados, aprovados pela Anvisa e disponíveis comercialmente no Brasil.

Teste		Fabricante	Registro Anvisa		
Nome comercial	Abreviação		Número	Detentor	Validade
Abbott RealTime HR HPV Amplification Reagent Kit	RealTime	Abbott GNBH, Alemanha	80146501889	Abbott Laboratórios do Brasil LTDA	11/08/2024
Família Alinity m HR HPV	Alinity	Abbott Molecular INC., EUA	80146502206	Abbott Laboratórios do Brasil LTDA	03/06/2029
Anyplex™ II HPV HR Detection	Anyplex HR	Seegene INC., Coreia do Sul	80102512181	VR Medical Importadora e Distribuidora de Produtos Médicos LTDA	18/03/2029
BD Onclarity HPV Assay	Onclarity	Becton Dickinson & Co., EUA	10033430713	Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas LTDA	03/11/2025
Cobas® 4800 HPV - Amplification/Detection Kit	Cobas 4800	Roche Molecular Systems INC., EUA	10287410898	Roche Diagnóstica Brasil LTDA	04/10/2025
Família Cobas 6800 HPV	Cobas 6800	Roche Molecular Systems INC., EUA	10287411328	Roche Diagnóstica Brasil LTDA	02/04/2028
Kit IBMP Biomol HPV Alto Risco	-	Instituto de Biologia Molecular do Paraná – IBMP	80780040020	Instituto de Biologia Molecular do Paraná – IBMP	04/12/2033
PapilloCheck	-	Greiner Bio-One, Division Diagnostics, Áustria	10290310063	Greiner Bio-one Brasil Produtos Médicos Hospitalares LTDA	13/08/2028
Xpert HPV	-	Cepheid AB, Suécia	81062710011	Cepheid Brasil Importação, Exportação e Comércio de Produtos de Diagnósticos LTDA	14/12/2025

HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano); HR: *High Risk* (Alto Risco); DNA: *deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico); PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase); Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EUA: Estados Unidos da América. Fonte: Anvisa. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/> (acesso em 19/12/2023).¹⁰⁴

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 37

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 38

A pergunta de pesquisa que norteou a busca por evidências e a seleção de estudos na demanda externa foi “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?”. De acordo com pergunta construída no formato PICOS, a intervenção foi “teste DNA-HPV por PCR em tempo real para rastreamento de câncer de colo de útero”. Segundo os critérios de inclusão foram selecionados “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”. Todavia, as estratégias de busca e a seleção de estudos priorizaram o teste Cobas®. Foram incluídos apenas nove estudos: oito com delineamento observacional prospectivo e uma RS com MA. Seis estudos analisaram a performance analítica do cobas® HPV 4800, dois não identificaram o nome comercial do teste DNA-HPV por PCR e a RS avaliou vários testes DNA-HPV por PCR em tempo real. Em contrapartida, as evidências sobre acurácia, eficácia/efetividade e segurança dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico em comparação com o exame citopatológico sintetizadas neste relatório foram obtidas em nove ECR, 12 estudos de coorte de base populacional e uma RS com MA incluindo 26 estudos de testes diagnósticos. Consequentemente, considerando a hierarquia inerente às evidências científicas, a síntese aqui apresentada é mais abrangente e robusta.

Ademais, os desfechos elencados na demanda externa (validade analítica [sensibilidade, especificidade, precisão, acurácia] e eficácia clínica [idade média de diagnóstico de lesões sugestivas, estadiamento da lesão identificada, taxa de incidência cumulativa em resultados negativos]) não foram suficientemente detalhados, quando comparados aos desfechos descritos neste relatório (acurácia [sensibilidade/especificidade para detecção de NIC2+ e NIC3+]; eficácia/efetividade [maior detecção de NIC2+ e NIC3+, diminuição de incidência/mortalidade por CCU] e segurança [proporção de encaminhamentos para colposcopia e proporção de NIC3+ por encaminhamento para colposcopia]).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Nessa seção do relatório são descritas brevemente as principais características, premissas e resultados das análises de custo-utilidade (ACU) e de impacto orçamentário (AIO) apresentadas na íntegra nos Anexos 2 e 3.

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação para estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do teste de DNA-HPV comparado ao exame citopatológico, para o rastreamento de lesões precursoras e de CCU. O desenho do estudo seguiu

premissas das Diretrizes Metodológicas do MS.¹⁰⁵ Com a finalidade de aumentar a transparência, os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*¹⁰⁶ (Quadro 6).

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-utilidade.

Antecedentes e objetivos	O teste de DNA-HPV tem sido explorado como uma alternativa promissora no rastreamento do câncer do colo do útero (CCU), necessitando de uma análise detalhada de custo-utilidade para determinar sua viabilidade e eficácia em comparação com os métodos tradicionais de rastreamento. O objetivo da análise foi avaliar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do teste de DNA-HPV no rastreamento de lesões precursoras e do CCU.
População-alvo	Mulheres entre 25 a 64 anos, sem informação sobre <i>status</i> vacinal contra HPV.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde, com foco no reembolso feito pelo Governo Federal.
Comparadores	Estratégia padrão: rastreamento citológico oportunístico. Estratégia alternativa 1: rastreamento citológico a cada três anos. Estratégia alternativa 2: rastreamento com DNA-HPV oportunístico. Estratégia alternativa 3: rastreamento com DNA-HPV a cada cinco anos.
Horizonte temporal	Ciclo de vida das mulheres rastreadas (máximo 80 anos).
Taxa de desconto	5% (variando de 0 a 10%).
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>Quality-Adjusted Life Years</i> - QALY).
Estimativa de custos	Custos de rastreamentos, exames adicionais em caso de resultados alterados e tratamento de lesões precursoras e de câncer.
Moeda	Reais.
Modelo escolhido	Modelo de Markov com microsimulação.
Análise de sensibilidade	Probabilística (Monte Carlo de segunda ordem) e determinística representada por diagrama de tornado.
Software	TreeAge Pro® 2018 (TreeAge Software, Inc. Williamstown, Massachusetts, USA).

DNA: *DeoxyriboNucleic Acid* (Ácido DesoxirriboNucleico); HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano).

Alguns pressupostos foram adotados para assegurar a validade e aplicabilidade dos resultados. Esses pressupostos incluem:

- Prevalência do HPV: o modelo assume uma distribuição específica da prevalência do HPV na população brasileira, baseada em estudos epidemiológicos nacionais, que por sua vez influencia a incidência de lesões precursoras e de câncer.
- Adesão ao rastreamento: pressupõe-se uma taxa de adesão constante ao rastreamento, que impacta a detecção de lesões e a efetividade do programa de rastreamento como um todo.
- Progressão da doença: assume-se que a progressão da doença segue padrões conhecidos, de lesões precursoras a estágios invasivos, e que a intervenção precoce pode alterar essa progressão.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 40

- Comportamento de busca por saúde: considera-se que o comportamento das mulheres em relação à procura por serviços de saúde e rastreamento não muda significativamente ao longo do tempo.
- Taxas de transição: o modelo utiliza taxas de transição entre diferentes estágios da doença, da ausência de doença para lesões precursoras e dessas para câncer, conforme relatado na literatura.
- Adesão à periodicidade do rastreamento: o modelo assume que o rastreamento organizado, com convite ativo da população-alvo na periodicidade recomendada, é capaz de gerar adesão ao intervalo recomendado entre as rodadas de rastreamento. Por outro lado, como base no histórico de rastreamento oportunístico no Brasil, o modelo assume que a periodicidade desse tipo de rastreamento geralmente é anual.
- Taxas de cobertura do SUS: assumem-se as taxas de cobertura atuais do SUS para procedimentos de rastreamento e tratamento, refletindo a acessibilidade e o uso dos serviços de saúde pela população.
- Intervenções após a detecção: pressupõe-se que todas as lesões precursoras detectadas recebem intervenção adequada conforme as diretrizes clínicas, o que afeta diretamente a eficácia do rastreamento na prevenção do câncer.

A Tabela 4 exibe os resultados centrais do modelo de custo-efetividade. Esses resultados encontram-se igualmente ilustrados na Figura 4, que apresenta o *ranking* de custo-efetividade.

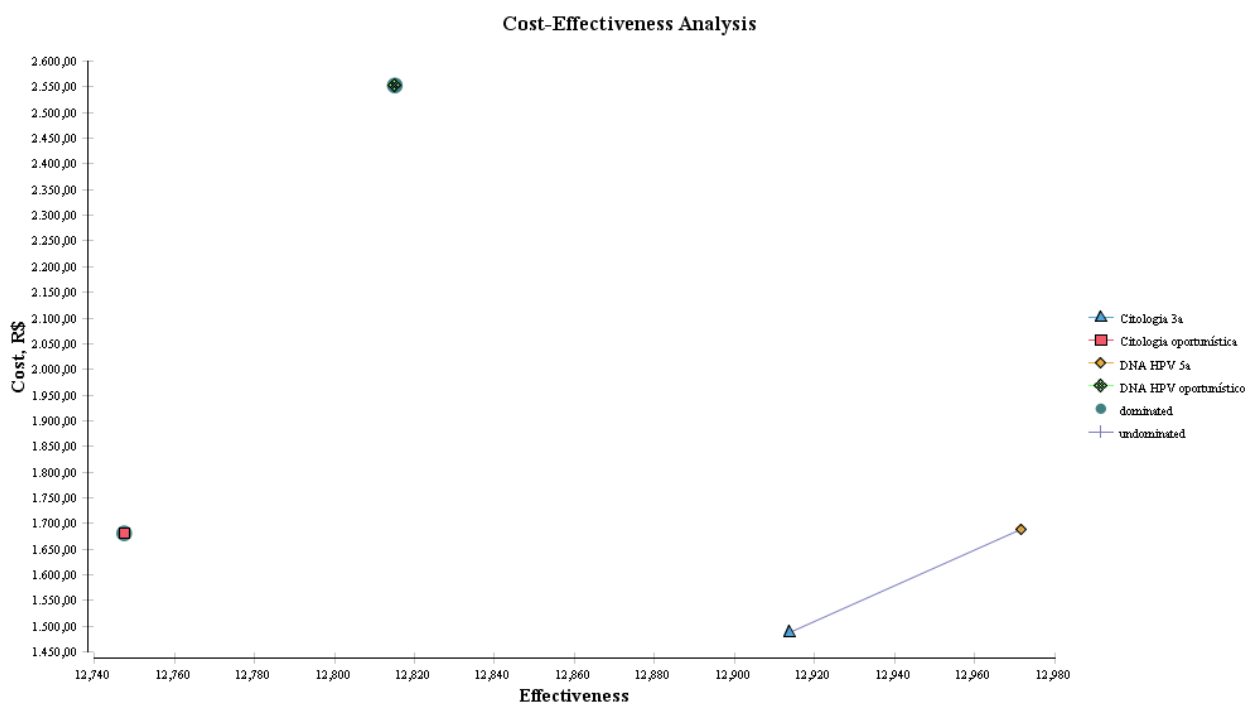
Quanto ao custo, a estratégia de DNA-HPV em caráter oportunístico apresenta o maior valor. Quanto à utilidade, a estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos demonstrou ser a mais efetiva. Utilizando a estratégia de citologia em caráter oportunístico como referência, verifica-se que a estratégia de citologia a cada três anos resulta em economia de recursos de R\$ 1.155,51 para cada QALY ganho. As estratégias de DNA-HPV oportunístico e DNA-HPV a cada cinco anos também se mostraram custo-efetivas, considerando o limiar de um Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*.

Tabela 4. Visão geral dos resultados da análise de custo-utilidade.

Estratégia	Custo (R\$)	Utilidade (QALY)	RCUI (R\$/QALY)
Citologia oportunística	1.680,99	12,747	Ref
Citologia a cada três anos	1.488,02	12,914	-1.155,51
DNA-HPV oportunístico	2.552,82	12,815	12.821,03
DNA-HPV a cada cinco anos	1.688,55	12,971	33,75

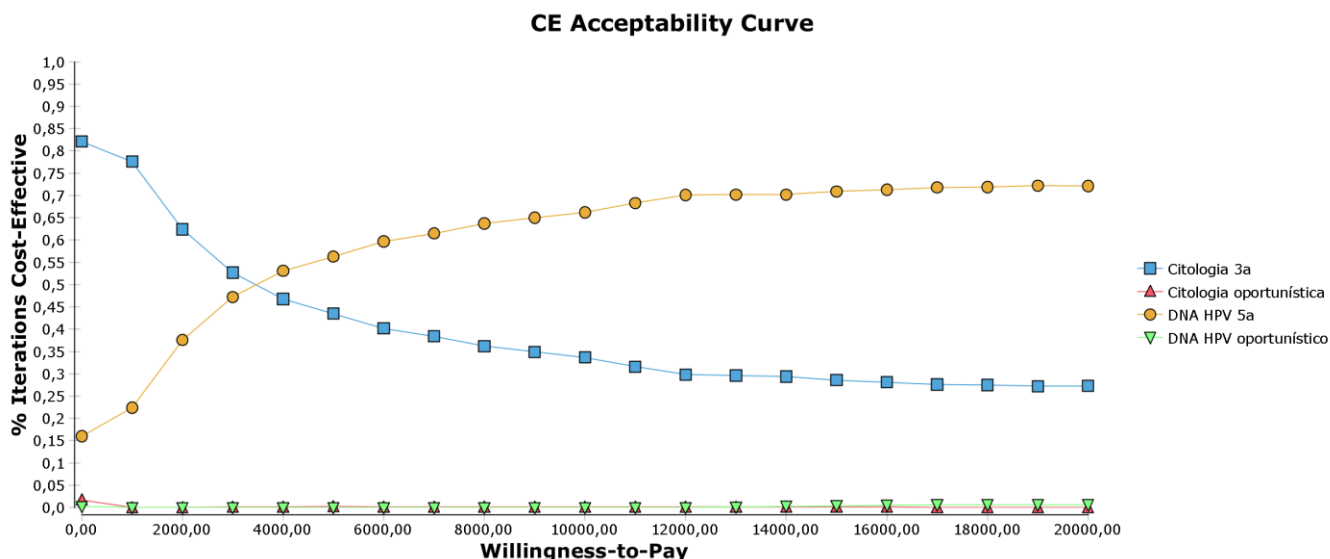
QALY: *Quality-Adjusted Life Years* (Anos de Vida Ajustados por Qualidade); RCUI: razão de custo-utilidade incremental; DNA: *DeoxyriboNucleic Acid* (Ácido DesoxirriboNucleico); HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano).

Figura 4. Visualização da análise de custo-utilidade entre as estratégias analisadas.



A Figura 5 ilustra a curva de aceitabilidade para as estratégias em análise. Nota-se que o benefício incremental da estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos enquadra-se dentro do valor máximo disposto a ser pago, levando em conta o limiar de um PIB *per capita*.

Figura 5. Curva de aceitabilidade para estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero em análise.



A Figura 6 exibe os resultados da análise de sensibilidade probabilística referente à RCUI da estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos, em comparação com a estratégia de citologia em caráter oportunístico. A elipse representa 95% das observações. Conclui-se que a maioria dos cenários simulados indica um desempenho superior para a estratégia de DNA-HPV a cada cinco anos.

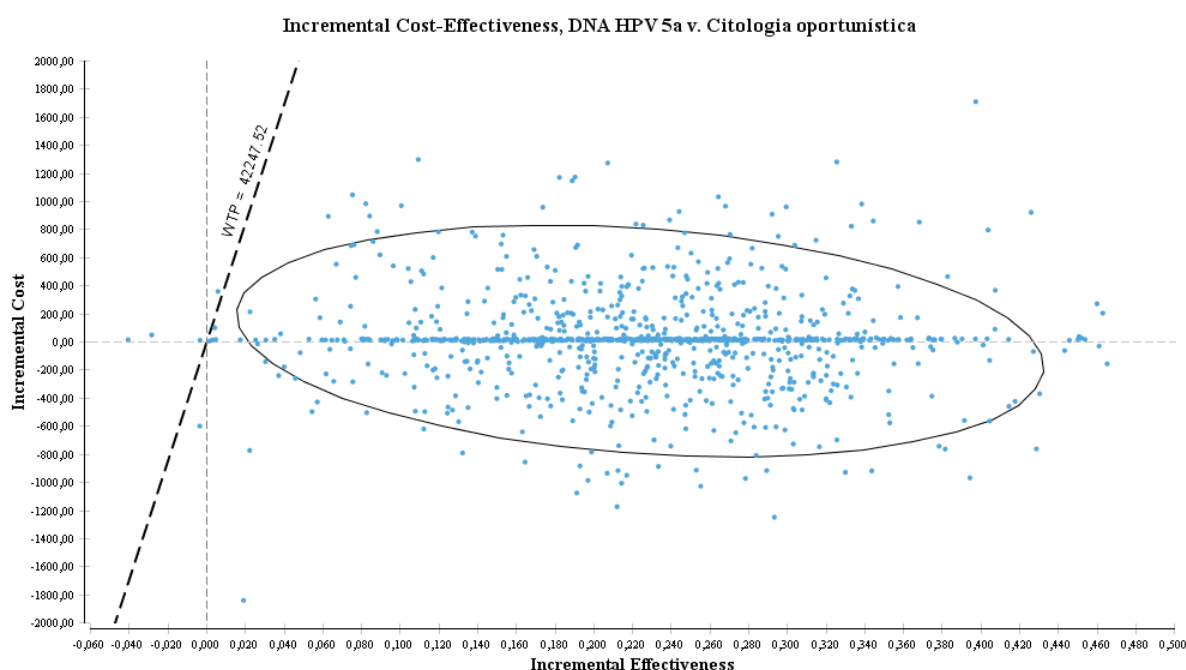


Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV a cada cinco anos em comparação à estratégia citologia oportunística.

A Figura 7 ilustra os resultados da análise de sensibilidade probabilística da RCUI da estratégia de DNA-HPV em caráter oportunístico, em comparação com a estratégia de citologia também em caráter oportunístico. Verifica-se que a maioria dos cenários simulados indica um desempenho mais eficaz da estratégia de DNA-HPV oportunístico.

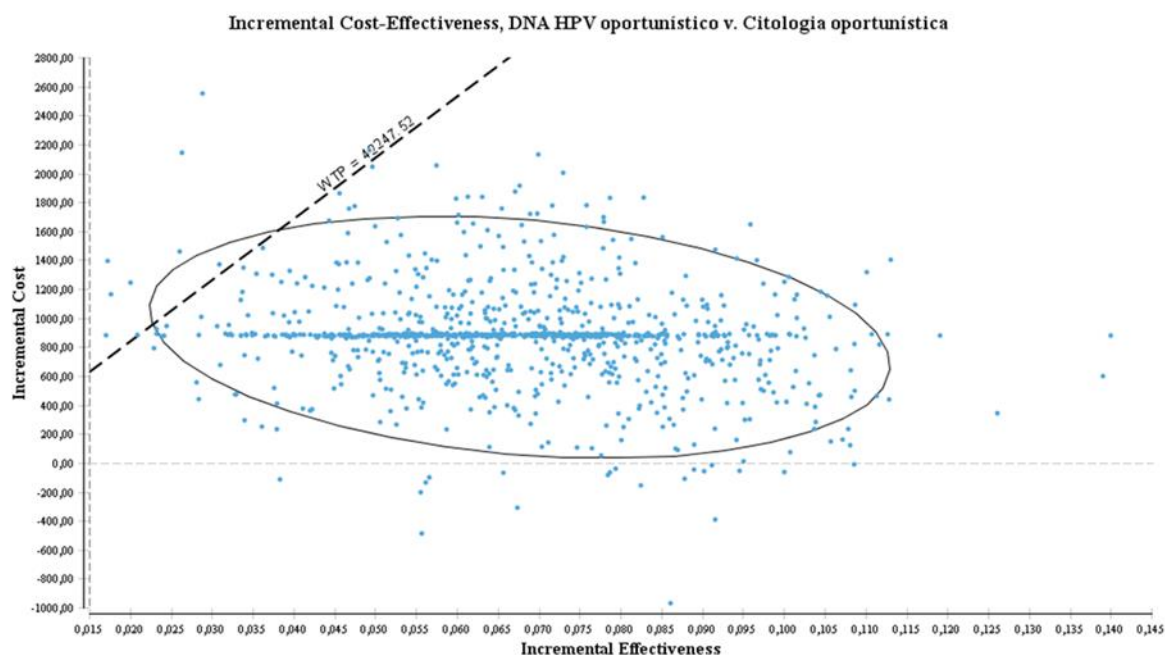


Figura 7. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV oportunístico em comparação à estratégia citologia oportunística.

A Figura 8 exibe os resultados da análise de sensibilidade probabilística relacionada à RCUI da estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos, comparada à estratégia de citologia realizada a cada três anos. Constatou-se que a maior parte dos cenários simulados evidencia um desempenho superior da estratégia de DNA-HPV a cada cinco anos.

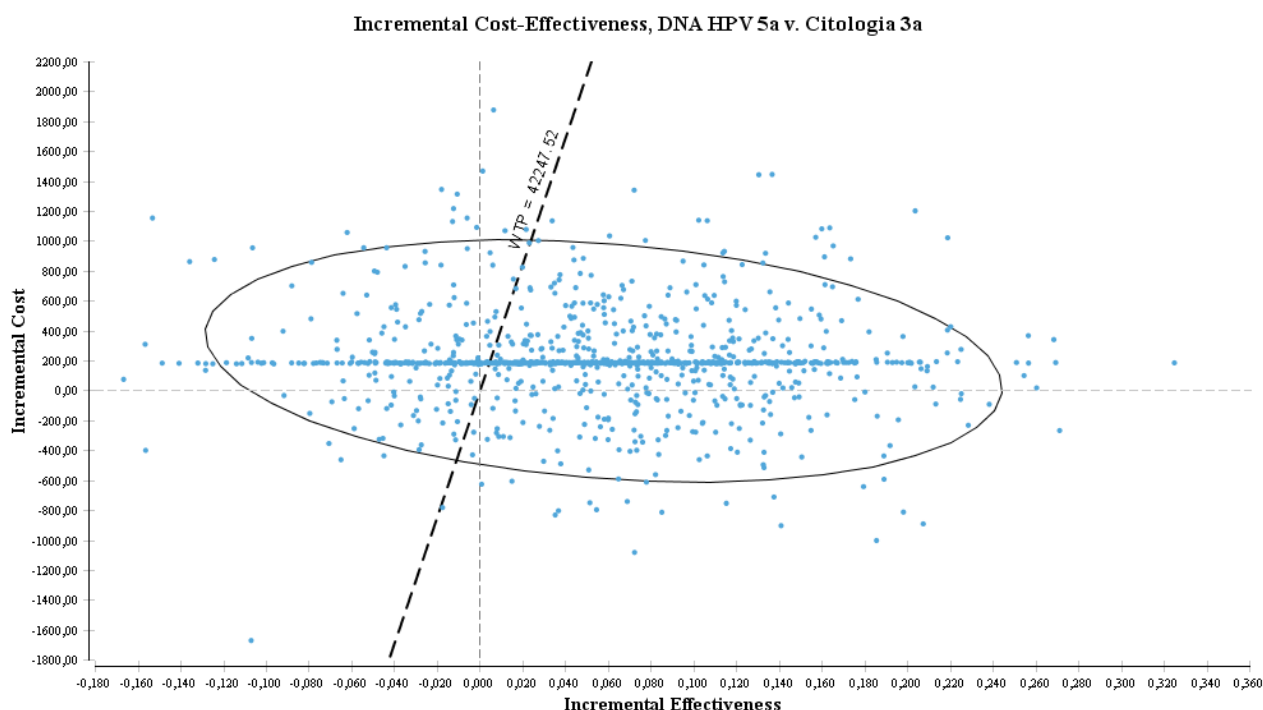


Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV a cada cinco anos em comparação à estratégia citologia a cada três anos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 44

A Figura 9 ilustra os resultados da análise de sensibilidade probabilística referente à RCUI da estratégia de DNA-HPV em caráter oportunístico, em comparação com a estratégia de citologia realizada a cada três anos. Nota-se que a maioria dos cenários simulados indica um desempenho mais eficaz da estratégia de citologia a cada três anos.

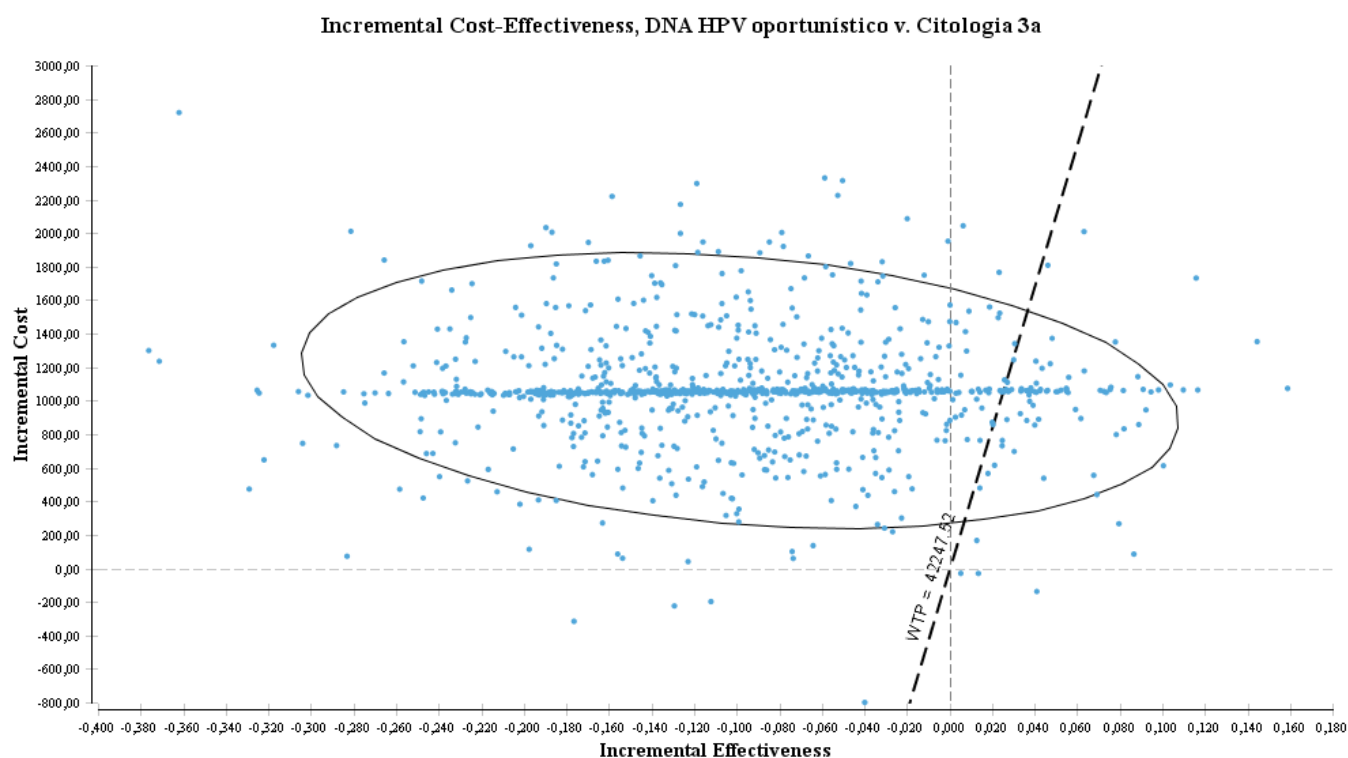


Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV oportunístico em comparação à estratégia citologia a cada três anos.

A Figura 10 demonstra a análise de sensibilidade univariada do modelo de custo-utilidade para a estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos, em comparação com a citologia em caráter oportunístico. Nota-se que somente um aumento significativo no custo do DNA-HPV — mais de dez vezes o valor inicialmente proposto pelo demandante externo — resultaria na perda da custo-efetividade desta estratégia.

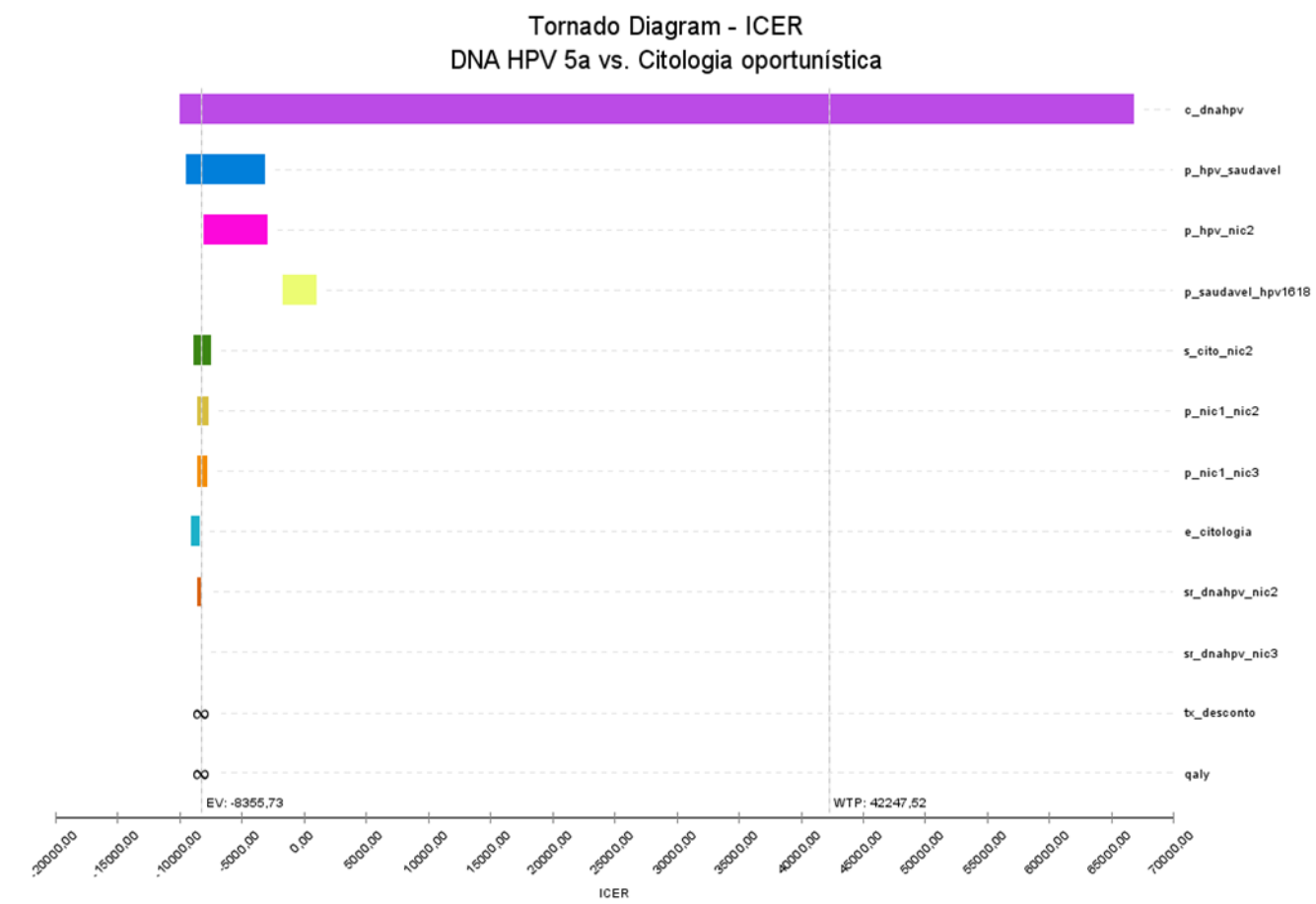


Figura 10. Diagrama de tornado com as análises univariadas dos parâmetros com maior interferência no modelo na comparação DNA-HPV a cada cinco anos em relação à citologia oportunística.

A Figura 11 mostra a análise de sensibilidade univariada do modelo de custo-utilidade para a estratégia de DNA-HPV em caráter oportunístico, comparada à citologia também em caráter oportunístico. Constatou-se que apenas um aumento significativo no custo do DNA-HPV — o dobro do valor inicialmente proposto pelo demandante externo — resultaria na estratégia se tornando não custo-efetiva.

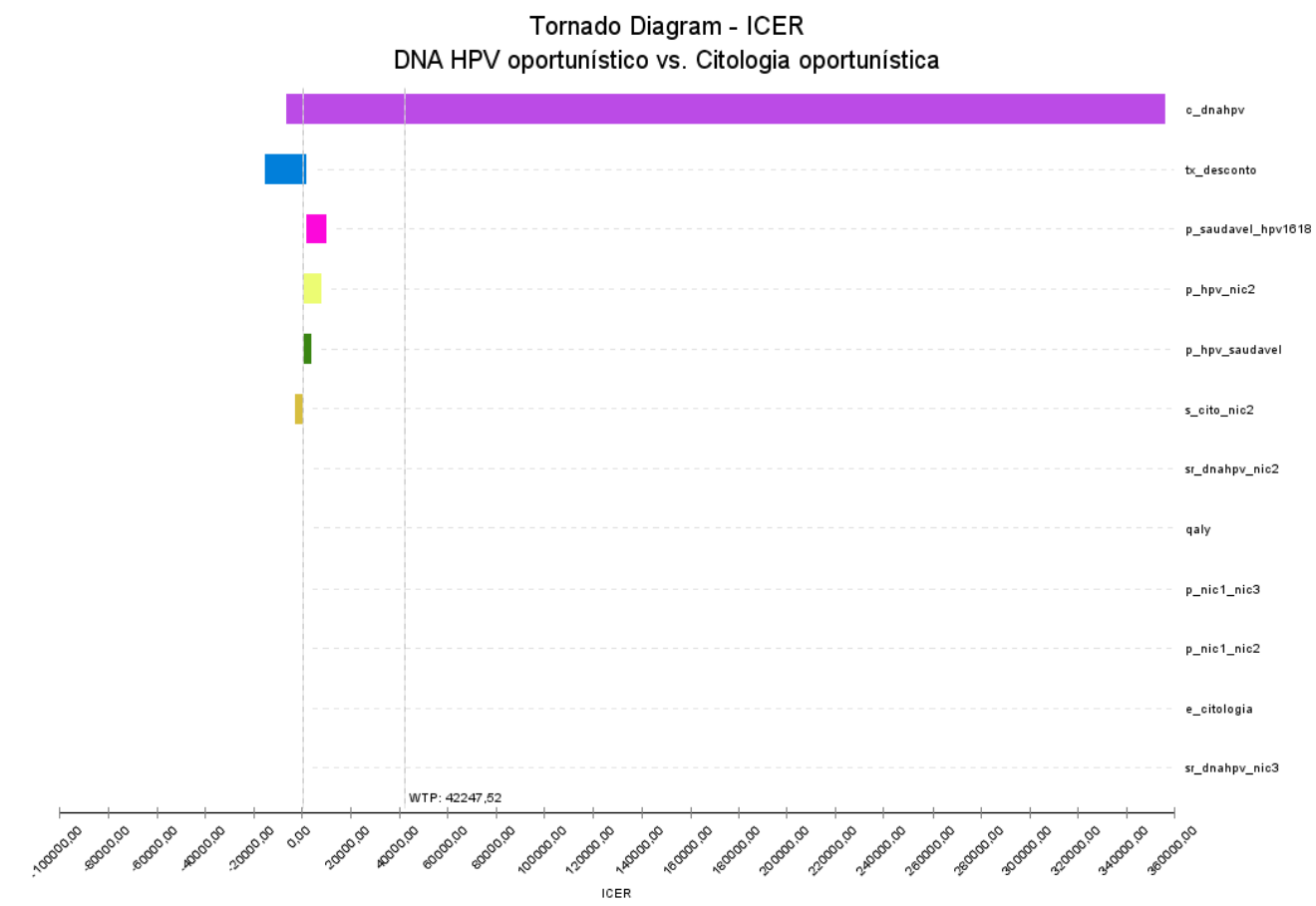


Figura 11. Diagrama de tornado com as análises univariadas dos parâmetros com maior interferência no modelo na comparação DNA-HPV oportunístico em relação à citologia oportunística.

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada uma AIO associada à implementação do teste de DNA-HPV no rastreamento de lesões precursoras e do CCU. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do MS.¹⁰⁷ Os principais aspectos do estudo foram sumarizados no Quadro 7.

Quadro 7. Características da análise de impacto orçamentário.

População-alvo	Derivada da quantidade aprovada por ano entre 2014 e 2022 de processamento do exame citopatológico pelo Sistema Único de Saúde.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde, com foco nos desembolsos feitos pelo Governo Federal.
Cenários	Cenário de referência: rastreamento citológico oportunístico. Cenário alternativo 1: rastreamento com DNA-HPV a cada cinco anos. Cenário alternativo 2: rastreamento com DNA-HPV oportunístico.
Horizonte temporal	Cinco anos.
Estimativa de custos	Custos de rastreamentos, exames adicionais em caso de resultados alterados e tratamento de lesões precursoras e de câncer.
Moeda	Reais.
Market-share	20% em 2024, 40% em 2025, 60% em 2026, 80% em 2027 e 100% em 2028.
Software	Microsoft Excel® 365 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, US).

DNA: *DeoxyriboNucleic Acid* (Ácido DesoxirriboNucleico); HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano).

A Tabela 5 apresenta os resultados detalhados da AIO. Observa-se que, comparativamente, a estratégia de rastreamento com DNA-HPV a cada cinco anos demonstra um impacto orçamentário menor do que a estratégia de DNA-HPV adotada em caráter oportunístico.

Tabela 5. Estimativas de gasto com rastreamento de câncer de colo de útero nos cenários indicados.

Ano	Gasto provável com rastreamento considerando a citologia oportunística (R\$)	Gasto provável com rastreamento considerando a estratégia DNA HPV a cada cinco anos e market-share (R\$)	Diferença (R\$)	Impacto (%)	Gasto provável com rastreamento considerando a estratégia DNA-HPV oportunístico e market-share (R\$)	Diferença (R\$)	Impacto (%)
2024	12.451.485.777	12.462.685.515	11.199.737	0,1	13.743.055.489	1.291.569.711	9,4
2025	12.949.390.140	12.972.685.315	23.295.175	0,2	15.635.822.970	2.686.432.830	17,2
2026	13.402.948.979	13.439.115.629	36.166.650	0,3	17.573.738.695	4.170.789.716	23,7
2027	13.813.079.272	13.862.777.072	49.697.799	0,4	19.544.300.470	5.731.221.198	29,3
2028	14.179.379.265	14.243.148.893	63.769.628	0,4	21.533.383.884	7.354.004.619	34,2
Total	66.796.283.433	66.980.412.424	184.128.989	-	88.030.301.508	21.234.018.074	-

DNA: *DeoxyriboNucleic Acid* (Ácido DesoxirriboNucleico); HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano).

7.3 Considerações sobre a demanda externa

O dossiê é composto por uma ACU e uma AIO da implantação do teste de genotipagem de DNA-HPV por PCR em tempo real como estratégia principal para rastrear o CCU. Concentra-se na tecnologia Cobas HPV da Roche, um teste *in vitro* qualitativo que identifica os genótipos 16 e 18 do HPV e detecta, de forma simultânea, outros 12 genótipos de alto risco.

Foi utilizado um modelo de Markov construído para a comparação entre o teste Cobas HPV e a citologia convencional (rastreamento a cada três anos). Esse modelo se baseia em uma população de mulheres assintomáticas, com idades entre 25 e 64 anos, elegíveis para o rastreamento do CCU no Brasil. Entretanto, a abordagem não reflete de maneira completa a realidade dos serviços de saúde do país, por não considerar a distribuição etária, a prevalência do HPV e de lesões precursoras e a prática de citologia oportunística. Além disso, considera apenas uma única idade de início do rastreamento (25 anos). O horizonte temporal de 30 anos, com uma taxa de desconto anual de 5% para custos e resultados, mostra-se restrito para contemplar os benefícios em longo prazo do rastreamento. O modelo de Markov contempla cinco estados de saúde (sem lesão, NIC1, NIC2+, câncer e morte) e simula transições anuais entre esses estados com base em probabilidades extraídas da literatura. No entanto, não inclui a mortalidade geral nos estados de espera. Os dados de acurácia da citologia convencional e do teste DNA-HPV por PCR em tempo real foram obtidos apenas do estudo ATHENA.¹⁰⁸

A AIO também não considera a quantidade real de exames de rastreamento realizados no país e não compara a incorporação do teste Cobas HPV no modelo de rastreamento organizado com o modelo oportunístico vigente.

Considerando as limitações identificadas, o dossiê não demonstra robustez suficiente para fundamentar suas conclusões a respeito da economia gerada pelo emprego do teste Cobas HPV.

8. ACEITABILIDADE

Pela disseminação do rastreamento do CCU com exame citopatológico no Brasil, a aceitabilidade pelas mulheres do rastreamento com teste de detecção de HPV com coleta realizada por profissional de saúde não tenderia a enfrentar problemas importantes no país. Além disso, a possibilidade de autocoleta tem o potencial de aumentar a aceitabilidade do rastreamento primário com teste de HPV em comparação ao rastreamento com citologia, que obrigatoriamente é realizado por profissional de saúde. É reconhecido que existem barreiras culturais que dificultam a busca por exame especular e coleta de material para rastreamento por profissional de saúde, tanto por parte de mulheres quanto de seus parceiros.¹⁰⁹ Na última Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 13,1% das mulheres de 25 a 64 anos que nunca fizeram

rastreamento para CCU referiram “vergonha” como causa.¹¹⁰ Uma RS sobre valores e preferências relativas à autocoleta demonstrou boa aceitabilidade nas diversas faixas etárias, níveis de renda e países estudados.¹¹¹

Quanto à aceitabilidade dos profissionais de saúde, a mudança de método vem sendo pleiteada pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) desde 2018.¹¹²

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A mudança de modelo de rastreamento em si é um desafio de implementação, representando uma modificação do paradigma vigente há décadas no país. Por outro lado, a existência no Brasil de laboratórios e pessoal treinado na análise do exame citopatológico para o rastreio do CCU facilitaria o uso desse teste como método de triagem de mulheres HPV-positivas para confirmação diagnóstica, mas ainda assim demandaria treinamento por se tratar, preferencialmente, de citologia em meio líquido. Mesmo assim o uso de citologia em meio líquido é vantajoso com relação ao uso da citologia convencional, pois possibilita utilizar a citologia reflexa evitando que a mulher com HPV de alto risco no rastreamento tenha que retornar ao serviço de saúde para nova coleta para fins de triagem citológica.

A possibilidade de autocoleta também pode mitigar barreiras geográficas, facilitando o acesso no caso de mulheres que residem em áreas distantes de serviços de saúde e que normalmente são excluídas das ações de rastreamento, além de promover a equidade, pois são justamente essas mulheres que nunca são rastreadas que possuem maior risco de desenvolver CCU. Segundo a PNS, o percentual de mulheres que nunca foram rastreadas reduziu entre 2013 e 2019, mas ainda era de 6,1% nesse último ano da pesquisa e é bem maior em alguns estados, chegando a 15,8% na Paraíba e 15,6% em Alagoas.¹¹⁰ Os principais motivos apontados para a não realização do exame estavam associados ao desconhecimento sobre a sua importância (45% não achavam necessário e 14,8% nunca foram orientadas a fazer o exame), o que reforça a necessidade de mudança para o modelo de rastreamento organizado com convite ativo dessas mulheres. Esses são dados pré-pandemia de covid-19, porém não devem ter melhorado, já que o cenário foi desfavorável, com queda de mais de 40% nos exames citopatológicos de rastreamento em 2020, em comparação com 2019.¹¹³

Um dos maiores desafios de implementação do modelo atual de rastreamento do CCU é a dificuldade de se garantir o seguimento e a integralidade do cuidado. Um dos aspectos é o gargalo na confirmação diagnóstica, que pode aumentar com o rastreamento com teste de HPV pela maior sensibilidade do método, caso não seja implementado na forma de um programa organizado, incluindo uma etapa de triagem dos resultados positivos no rastreamento de acordo com o risco de evolução para CCU. Outro problema é a fragmentação do processo em muitas etapas e interconsultas, aumentando a perda de seguimento e reduzindo a efetividade do rastreamento.¹¹⁴ A mera mudança do método de rastreamento não resolverá esse problema, tendo que ser acompanhada de um programa organizado com reconvocação

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 50

das mulheres e revisão das diretrizes atuais, buscando a implementação de protocolos que otimizem ao máximo o processo de investigação diagnóstica e o encaminhamento para tratamento de lesões precursoras e de casos confirmados de CCU.

Várias ferramentas estão disponíveis para apoiar os países na incorporação dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico no rastreamento do CCU, abrangendo três etapas principais: planejamento, implementação e monitoramento/escalonamento.¹¹⁵ Além da utilização de testes validados, também é imprescindível estabelecer ou fortalecer sistemas de gestão da qualidade (garantia e controle) de laboratórios, definir o processo de compras e elencar indicadores para monitorar o andamento da implementação. Medidas de controle de qualidade recomendadas aos laboratórios incluem infraestrutura adequada para evitar contaminação de amostras com produtos pós-PCR; participação em testes regulares de proficiência de amostras externas (painéis de ensaios de proficiência); e monitoramento e gerenciamento de processos. É aconselhável que os laboratórios sejam acreditados.^{116,117}

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de se localizar demais dispositivos médicos utilizados no procedimento de testagem molecular para a detecção de HPV para rastreamento do câncer do colo do útero.

A busca foi realizada nos dias 22 e 23/11/2023, utilizando-se as bases de dados *Clinical Trials* e *Cortellis*.

Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

Descritores:

“uterine cervical neoplasms AND molecular tests”; “uterine cervical neoplasms AND molecular testing”; “uterine cervical neoplasms” AND “molecular diagnostics”; “cervical neoplasms” AND “molecular tests”; “cervical neoplasms” AND “molecular testing”; “cervical neoplasms” AND “molecular diagnostics”; “cervical cancer” AND “molecular tests”; “cervical cancer” AND “molecular testing”; “cervical cancer” AND “molecular diagnostics”; “uterine cervical cancer” AND “molecular tests”; “uterine cervical cancer” AND “molecular testing”; “uterine cervical cancer” AND “molecular diagnostics”; “uterine cervical dysplasia” AND “molecular tests”; “uterine cervical dysplasia” AND “molecular testing”; “uterine cervical dysplasia” AND “molecular diagnostics”; “cervical intraepithelial neoplasia” AND “molecular tests”; “cervical intraepithelial neoplasia” AND “molecular testing”; “cervical intraepithelial neoplasia” AND “molecular diagnostics”; “dna virus infections” AND “molecular tests”; “dna virus infections” AND “molecular testing”; “dna virus infections” AND

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 51

“molecular diagnostics”; “papillomavirus infection” AND “molecular tests”; “papillomavirus infection” AND “molecular testing”; “papillomavirus infection” AND “molecular diagnostics”; “papillomavirus infection, human” AND “molecular tests”; “papillomavirus infection, human” AND “molecular testing”; “papillomavirus infection, human” AND “molecular diagnostics”; “human papillomavirus infection” AND “molecular tests”; “human papillomavirus infection” AND “molecular testing”; e “human papillomavirus infection” AND “molecular diagnostics”.

a- Clinical Trials

- I. Status: *Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;*
- II. Study Type: *Interventional (Clinical Trials), Observational;*
- III. Study Phase: *Phase 3, 4 e Not Applicable.*

b- Cortellis

- I. Status: *Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;*
- II. Phase: *Phase 3 e Not Applicable.*

c- ANVISA

- I. *Regulamentação com até 3 anos de concessão.*

d- FDA

- I. *Regulamentação com até 5 anos de concessão.*

A partir das pesquisas aplicadas e dos critérios de inclusão adotados foram evidenciados diversos estudos, sendo que, dentre os encontrados, foram desconsiderados o que não eram pertinentes a técnica molecular de PCR e os quais não permitiam a identificação das características técnicas e comerciais dos dispositivos aplicados nos ensaios. Ademais, dentre os produtos dispostos, foram desconsiderados os que possuíam regulamentação ANVISA com concessão superior maior que 3 anos e regulamentação FDA maior que 5 anos.

No quadro 8 são apresentados os dados regulatórios acerca do teste molecular para detecção de HPV para o rastreamento do câncer do colo do útero.

Quadro 8. Tecnologias identificadas no monitoramento do horizonte tecnológico.

Tecnologia		Regulamentação ANVISA		Regulamentação FDA
Modelo	Fabricante	Nº/Ano	Representante legal	Nº/Ano
QIAzure Methylation Test	Qiagen GmbH	Não foram evidenciadas informações regulatórias da tecnologia		
Gyn Tect	Oncgnostic GmbH			
Oncopredict	Genefirst			
GeneFirst Papilloplex High Risk HPV	Genefirst			

11. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Em 2018, a OMS fez um chamado global para eliminação do CCU como problema de saúde pública e em 2020 lançou estratégias para promover e acelerar esse propósito.⁴⁴⁻⁴⁵ Dentre as ações elencadas constavam a revisão da publicação da *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening* e da *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention*.⁵⁴⁻⁵⁵

O processo de atualização foi baseado na ATS e construído a partir de RS da literatura e ACE, focado na avaliação dos benefícios e danos associados a diferentes tecnologias de rastreamento e conduzido com extremo rigor metodológico. A ênfase nos benefícios e danos está de acordo com o princípio da tomada de decisão baseada em evidências que afirma que, para implementar uma intervenção, deve haver um equilíbrio entre benefícios clínicos, danos e custos.¹¹⁸

As evidências foram sintetizadas de acordo com os métodos descritos no *Handbook for Guideline Development* da OMS e no *Handbook for Systematic Reviews of Interventions* da *Cochrane Collaboration*.^{119,120}

O Grupo de Desenvolvimento da Diretriz (*Guideline Development Group* - GDG) foi composto por 60 membros representando todas as regiões pertencentes à OMS, dentre profissionais de saúde; pesquisadores; gestores; grupos representativos de mulheres, pacientes e *advocacy*; agências das Nações Unidas; e organizações não governamentais. Pesquisadores do INCA elaboradores deste relatório participaram ativamente de todas as atividades do GDG (Anexo 1).

Com base na experiência clínica, pesquisa e conhecimento das tecnologias em desenvolvimento, o GDG identificou os testes de rastreamento e algoritmos clínicos para triagem e tratamento que deveriam ser avaliados. O GDG estabeleceu perguntas no formato PICOS, metodologia e cronograma. As equipes realizaram RS para cada uma das perguntas PICO. As RS elaboradas para o *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening*⁵⁴ também foram integradas para o desenvolvimento das recomendações. Adicionalmente, um grupo de modelagem foi criado para conduzir ACE referentes aos diferentes algoritmos de rastreamento, triagem e tratamento. Informações sobre aceitabilidade, viabilidade, valores e preferências das pessoas que utilizam os serviços foram também pesquisadas. Foi aplicada a metodologia GRADE para avaliar a certeza do corpo de evidências e desenvolver as recomendações.⁹⁸ O GDG se reuniu regularmente para revisar e avaliar as evidências e chegar a um consenso sobre as novas recomendações (Anexo 1).

A segunda edição da diretriz da OMS⁵⁵ foi publicada em 2021 e a atualização do *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening* em 2022.⁵⁴ Os testes de detecção de HPV foram recomendados como método primário de rastreamento do CCU, pois são mais eficazes do que a citologia em termos de redução da incidência e mortalidade, em decorrência da maior sensibilidade, VPN e reprodutibilidade. A diretriz da OMS sugere triagem de mulheres com testes de HPV positivos com citologia, genotipagem, colposcopia ou VIA. Como benefícios, danos e custos programáticos desses métodos de triagem são semelhantes, a escolha depende da viabilidade, treinamento, garantia de qualidade do programa e recursos.

O monitoramento do rastreamento do CCU por meio dos testes de detecção de HPV está contemplado na fase 4 da atualização da diretriz da OMS⁵⁵: as recomendações serão permanentemente atualizadas à medida que novas evidências se tornarem disponíveis e forem avaliadas, segundo o conceito de “*living guideline*” (“diretriz viva”).¹²¹

As recomendações de outras agências, institutos ou órgãos de ATS e sociedades científicas internacionais são apresentadas no Quadro 9.

Quadro 9. Recomendações de agências, institutos ou órgãos de avaliação de tecnologias em saúde e sociedades científicas internacionais relativas ao rastreamento do câncer do colo do útero por meio de testes moleculares de detecção de HPV.

Instituição	Data publicação/atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹²²	16/09/2023	Sumário	Ainda não implementado, mas diversas jurisdições estão considerando, planejando ou testando. Espera-se que o rastreio baseado em testes de HPV ofereça benefícios em relação à citologia, como maior sensibilidade, aumento do intervalo de periodicidade e início em idade mais avançada.
Haute Autorite de Sante (HAS - França) ⁸	11/07/2019	Diretriz	Recomendado para mulheres entre 30 e 65 anos em intervalos de cinco anos.
Health Information and Quality Authority (HIQA - Ireland) ⁷	29/05/2017	ATS	Recomendado para mulheres entre 25 e 60 anos em intervalos de cinco anos.
American Cancer Society (ACS) ¹²³	22/04/2021	Diretriz	Recomendado para mulheres entre 25 e 65 anos em intervalos de cinco anos.
American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) ¹²⁴	10/2021	Diretriz	Recomendado para mulheres entre 25 e 65 anos em intervalos de cinco anos.
United States Preventive Services Task Force (USPSTF) ¹²⁵	10/03/2022	Diretriz	Recomendado para mulheres entre 30 e 65 anos em intervalos de cinco anos.
Union for International Cancer Control (UICC) ¹²⁶	07/07/2021	Nota	Endossa recomendações da OMS.
European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) e European Federation of Colposcopy (EFC) ¹²⁷	08/2020	<i>Position paper</i>	Recomendado para mulheres entre 30 e 65 anos em intervalos de cinco a dez anos.

HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano); ATS: avaliação de tecnologia em saúde; OMS: Organização Mundial de Saúde.

Até 2020, dentre 139 países que realizavam rastreamento para CCU, 48 (35%) adotaram ou estavam em transição para o rastreio baseado em testes de HPV (Figura 12).¹²⁸

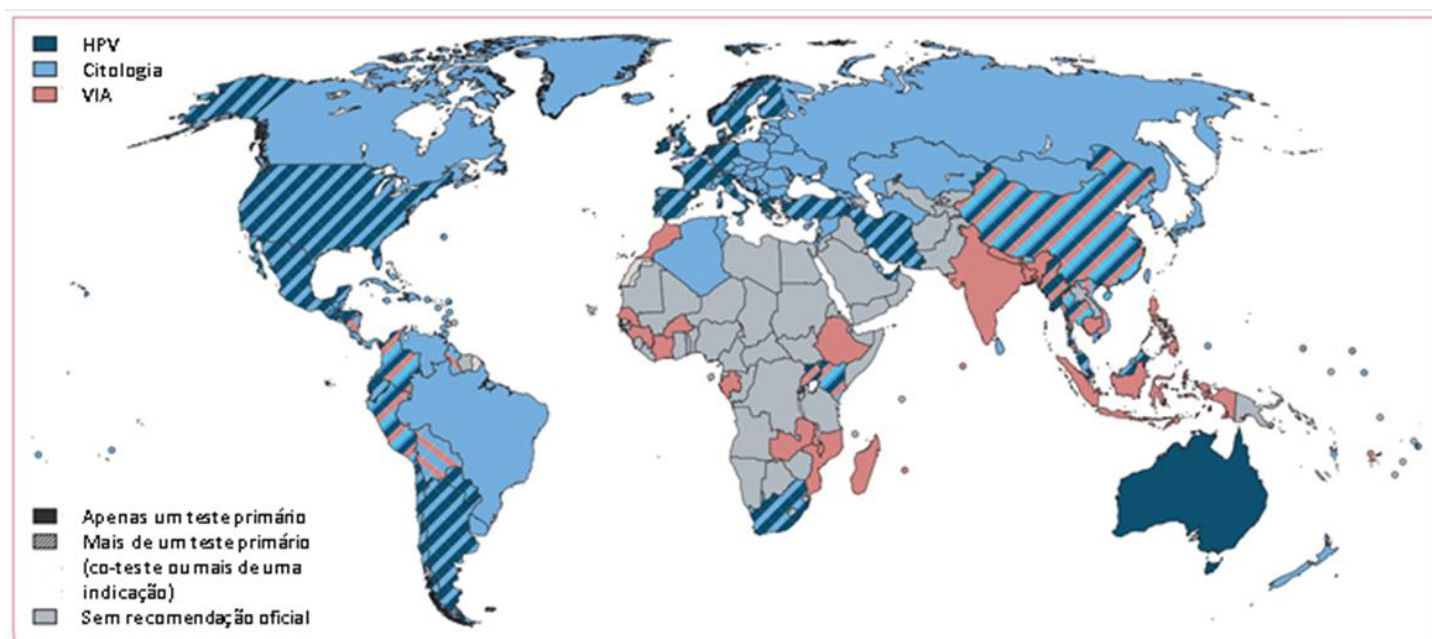


Figura 12. Recomendações oficiais para rastreamento primário do câncer do colo do útero.

HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano); VIA: *Visual Inspection with Acetic Acid* (Inspeção Visual com Ácido Acético). Fonte: adaptado de Bruni et al, 2022.¹²⁸

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas disponíveis apontam que o rastreamento com testes moleculares de detecção de HPV oncogênico leva a maior redução na incidência e na mortalidade do CCU do que o exame citopatológico. Os testes de HPV são mais sensíveis do que a citologia para detectar NIC2+ e NIC3+. O risco de lesão precursora ou câncer é menor após um teste de HPV negativo do que após uma citologia negativa. Os testes de HPV levam a um aumento na proporção de mulheres com resultados positivos no rastreamento e nos encaminhamentos para colposcopia em comparação com a citologia, porém a utilização de um teste de triagem nos casos positivos minimiza o eventual sobrediagnóstico. Os benefícios da redução na incidência e na mortalidade por CCU superam os danos ocasionados pelo aumento na proporção de testes positivos e encaminhamentos para colposcopia. O equilíbrio entre benefícios e danos será ainda mais favorável, pois os programas baseados em testes moleculares para detecção de HPV oncogênico permitem o aumento da idade de início do rastreamento e do intervalo de testagem, além de possibilitarem a autocoleta, melhorando a eficiência e otimizando o desempenho.

A análise de custo-utilidade demonstrou que a estratégia de DNA-HPV oportunístico apresenta o maior custo e a estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos é a mais efetiva. Utilizando a estratégia de citologia oportunística como referência, as estratégias de DNA-HPV a cada cinco anos e de DNA-HPV oportunístico resultaram em, respectivamente, RCU de R\$ 33,75 e de R\$ 12.821,03 por QALY ganho, ou seja, se mostraram custo-efetivas, considerando o limiar de um PIB *per capita*. Entretanto, o modelo de rastreamento oportunístico é menos eficiente quando comparado ao modelo organizado.

Os valores referentes ao impacto orçamentário incremental em cinco anos dos cenários alternativos, em comparação com o cenário atual, situam-se no limiar alto (acima de R\$ 85 milhões), de acordo com a distribuição dos valores disponíveis nos relatórios de recomendação sobre a incorporação de tecnologias da Conitec.¹²⁹ A AIO concluiu que a estratégia de rastreamento com DNA-HPV a cada cinco anos apresenta um impacto orçamentário muito menor do que a estratégia de DNA-HPV adotada em caráter oportunístico.

Ademais, a avaliação da aceitabilidade, da viabilidade e do impacto na equidade é favorável.

Todavia, apesar do método ser um componente crítico do rastreamento, a simples substituição do teste utilizado não é suficiente para asseverar o aprimoramento da prevenção do CCU. É necessária a mudança para o modelo de rastreamento organizado de base populacional, com convite e definição da população-alvo e garantia de adesão à periodicidade indicada. Para esse fim é imprescindível a revisão e a atualização das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, definindo método de rastreio primário e de triagem dos casos positivos para confirmação diagnóstica, com respectivos algoritmos e fluxogramas, além da estruturação da Rede de Atenção à Saúde (RAS) e de toda a linha de cuidado para a detecção precoce do CCU.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 17ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 08 de dezembro de 2023, recomendaram, por unanimidade, disponibilizar a matéria em consulta pública com parecer preliminar favorável à incorporação ao SUS da testagem molecular para detecção de HPV oncogênico por técnica de PCR e com genotipagem parcial para o rastreamento do CCU.

O Comitê considerou para esta recomendação que a possibilidade de genotipagem para estratificação de risco e a maior sensibilidade para detecção de lesões precursoras e CCU representam vantagens inerentes aos testes de HPV de alto risco baseados em PCR. A implementação da autocoleta das amostras também foi considerada uma vantagem a ser discutida no futuro, no contexto do programa de rastreamento.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 57

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 58

14. REFERÊNCIAS

1. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(4):553-60.
2. Bruni L, Saura A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019. *Prev Med* 2021;144:106399.
3. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect* 2019;26:579e83.
4. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:90e101.
5. 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. *Obstet Gynecol* 2015;125:330e7.
6. Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Pub Health* 2017;2:e96e107.
7. HIQA. Health technology assessment of human papillomavirus testing as the primary screening method for prevention of cervical cancer. Dublin, Ireland: Health Information and Quality Authority (Ireland); 2017. p. 346.
8. HAS. Evaluation of human papillomavirus (HPV) tests for primary screening of precancerous and cancerous lesions of the cervix and the role of p16/Ki67 dual immunostaining. Paris, France: Haute Autorite de Sante; 2019. p. 4.
9. Canfell K, Smith M, Saville M, Arbyn M. HPV screening for cervical cancer is reaching maturity. *BMJ* 2022;377:o1303.
10. Szklo M. Epidemiologia translacional: algumas considerações. *Epidemiol Serv Saúde* 2015;24(1):1 61-172.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAPS/MS nº 84, de 15 de dezembro de 2021. Institui Câmara Técnica Assessora para o enfrentamento do Câncer de Colo do Útero no âmbito da Atenção Primária à Saúde. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília (DF), 2021 dez 15; Seção 1:232.
12. GLOBOCAN 2020 [Internet]. [acesso 16/12/2022]. Disponível em <https://gco.iarc.fr/>.
13. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health* 2023;11(2):e197-e206.

14. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. [acesso 16/12/2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>.
15. Reis NVS, Andrade BB, Guerra MR, Teixeira MTB, Malta DC, Passos VMA. The Global Burden of Disease Study Estimates of Brazil's Cervical Cancer Burden. *Annals of Global Health*. 2020;86(1):56:1-12.
16. Rodrigues AN, Melo AC, Calabrich AFC, Cronenberger E, Torres KL, Damian F et al. Characteristics of patients diagnosed with cervical cancer in Brazil: preliminary results of the prospective cohort EVITA study (EVA001/LACOG 0215). *Int J Gynecol Cancer* 2022;32(2):141-146.
17. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer [Internet]. [acesso 16/12/2022]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>.
18. Silva GAE, Jardim BC, Ferreira VM, Junger WL, Giranelli VR. Cancer mortality in the Capitals and in the interior of Brazil: a four-decade analysis. *Rev Saude Publica*. 2020;54:126.
19. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil, 2021-2030 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 118 p.: il. http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_enfrentamento_doencas_cronicas_agrivos_2021_2030.pdf
21. De Camargo Cancela M, Bezerra de Souza DL, Leite Martins LF, Borges L, Schilithz AO et al. Can the sustainable development goals for cancer be met in Brazil? A population-based study. *Front Oncol* 2023;12:1060608.
22. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2(5):342-50.
23. 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. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
24. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-65.
25. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-2.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 60

26. Winner RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008;197(2):279-82.
27. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest* 2011;121(12):4593-9.
28. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F24-33.
29. Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, Razzaghi H, Backes DM, Pimenta JM et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013;133(6):1271-85.
30. WHO. Weekly epidemiological record. N° 50, 2022, 97, 645-672.
31. Corrêa FM, Migowski A, de Almeida LM, Soares MA. Cervical cancer screening, treatment and prophylaxis in Brazil: Current and future perspectives for cervical cancer elimination. *Front Med* 2022;9:945621.
32. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 1999;318(7188):904-8.
33. Gustafsson L, Pontém J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997;8:755-63.
34. Day NE. The epidemiological basis for evaluating different screening policies. In: Hakama M, Miller A.B., Day N.E., editors. *Screening for cancer of the uterine cervix*. Lyon: IARC;1986. (IARC Scientific Publication, 76).
35. Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Human Papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994;69(1):114-9.
36. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, De Briton RC; Gaitan E. Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992;21(6):1050-6.
37. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013;2:35.
38. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989;261 (5):737-43.
39. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132(10):810-19.
40. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095-1101.

41. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30:F88e99.
42. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi, S, Snijders PJ, Arbyn M et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524e32.
43. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(8):dju153.
44. WHO Director-General's call to action to eliminate cervical cancer [Internet]. [acesso em 10/12/2022]. Disponível em: <<https://www.who.int/reproductivehealth/call-to-action-elimination-cervical-cancer/en/>>.
45. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. [acesso em 10/12/2022]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240014107>>.
46. Carvalho CJ, Teixeira JC, Bragança JF, Derchain S, Zeferino LC, Vale DB. Cervical Cancer Screening with HPV Testing: Updates on the Recommendation. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2022. doi: 10.1055/s-0041-1739314. Online ahead of print.
47. Primo WQSP, Speck NMG, Roteli-Martins CM, Fernandes CE, Silva Filho AL. Call to Eliminate Cervical Cancer in the Next Decade with a Focus on Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(1):1-2.
48. Levi JE, Martins TR, Longatto-Filho A, Cohen DD, Cuty L, Fuza LM, et al. High-Risk HPV Testing in Primary Screening for Cervical Cancer in the Public Health System, Sao Paulo, Brazil. *Cancer Prev Res (Phila)* 2019;12(8):539-546.
49. Teixeira JC, Vale DBAP, Campos CS, Bastos JB, Discacciati MG, Zeferino LC. Organization of cervical cancer screening with DNA-HPV testing impact on early-stage cancer detection: a population-based demonstration study in a Brazilian city. *The Lancet Regional Health - Americas* 2022;5:100084.
50. Castle PE, Silva VRS, Consolaro MEL, Kienen N, Bittencourt L Pelloso SM et al. Participation in Cervical Screening by Self-collection, Pap, or a Choice of Either in Brazil. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2019;12(3):159-170.
51. Lorenzi AT, Fregnani JH, Possati-Resende JC, Antoniazzi M, Scapulatempo-Neto C, Syrjänen S et al. Can the careHPV test performed in mobile units replace cytology for screening in rural and remote areas? *Cancer Cytopathol*. 2016;124(8):581-8.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede (DIDEPRE). Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero [Internet]. [acesso 01/02/2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaoradiretrizesparaorastreamentodoca_2016_corrigido.pdf>.
53. Munn Z, Pollock D, Barker TH, Stone J, Stern C, Aromataris E et al. The Pandora's Box of Evidence Synthesis and the case for a living Evidence Synthesis Taxonomy. *BMJ Evid Based Med* 2022:bmjebm-2022-112065.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 62

54. IARC (2022). Cervical cancer screening. IARC Handb Cancer Prev. 18:1-456. [Internet]. [acesso em 10/12/2022]. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/604>.
55. WHO 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. [Internet]. [acesso em 10/12/2022]. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/06-07-2021-new-recommendations-for-screening-and-treatment-to-prevent-cervical-cancer>>.
56. Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol 2016;69:225-34.
57. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019 Aug 28;366:l4898.
58. 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. 2016 Oct 12;355:i4919.
59. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al.; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011;155(8):529-36.
60. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev 2017;8(8):CD008587.
61. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A et al.; ARTISTIC Trial Study Group. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. Health Technol Assess 2009;13(51):iii-iv, 1-150.
62. Canfell K, Caruana M, Gebiski V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: results of the Compass pilot randomised trial. PLoS Med 2017;14(9):e1002388.
63. Chan KKL, Liu SS, Wei N, Ngu SF, Chu MMY, Tse KY et al. Primary HPV testing with cytology versus cytology alone in cervical screening – a prospective randomized controlled trial with two rounds of screening in a Chinese population. Int J Cancer 2020;147(4):1152-62.
64. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NWJ, Heideman DAM et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13(1):78-88.
65. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012;30(Suppl 5):F88-99.

66. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320(7):687-705.
67. Lamin H, Eklund C, Elfström KM, Carlsten-Thor A, Hortlund M, Elfgrén K et al. Randomised healthcare policy evaluation of organised primary human papillomavirus screening of women aged 56–60. *BMJ Open* 2017;7(5):e014788.
68. Passamonti B, Gustinucci D, Giorgi Rossi P, Cesarini E, Bulletti S, Carlini A et al. Cervical human papilloma virus (HPV) DNA primary screening test: results of a population-based screening programme in central Italy. *J Med Screen* 2017;24(3):153-62.
69. Pasquale L, Giorgi Rossi P, Carozzi F, Pedretti C, Ruggeri C, Scalvinoni V et al. Cervical cancer screening with HPV testing in the Valcamonica (Italy) screening programme. *J Med Screen* 2015;22(1):38-48.
70. Maggino T, Sciarrone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M et al. Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *Br J Cancer* 2016;115(5):525-32.
71. Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M et al. Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPV-mRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *Int J Cancer* 2020;146(11):3114-23.
72. Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *BMJ* 2019;364:l240.
73. Luyten A, Buttmann-Schweiger N, Luyten K, Mauritz C, Reinecke-Lüthge A, Pietralla M et al. Early detection of CIN3 and cervical cancer during longterm follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme. *Int J Cancer* 2014;135(6):1408–16.
74. Arrossi S, Paolino M, Laudi R, Gago J, Campanera A, Marín O et al. Programmatic human papillomavirus testing in cervical cancer prevention in the Jujuy Demonstration Project in Argentina: a population-based, before-and-after retrospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2019;7(6):e772-83.
75. Thomsen LT, Kjær SK, Munk C, Frederiksen K, Ørnskov D, Waldstrøm M. Clinical performance of human papillomavirus (HPV) testing versus cytology for cervical cancer screening: results of a large Danish implementation study. *Clin Epidemiol* 2020;12:20313.
76. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Poitras NE et al. Role of screening history in clinical meaning and optimal management of positive cervical screening results. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(8):820-7.
77. Veijalainen O, Kares S, Kujala P, Vuento R, Osuala V, Tirkkonen M et al. Implementation of HPV-based cervical cancer screening in an organised regional screening programme: 3 years of experience. *Cytopathology* 2019;30(2):150-6.

78. Aitken CA, van Agt HME, Siebers AG, van Kemenade FJ, Niesters HGM, Melchers WJG et al. Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BMC Med* 2019;17(1):228.
79. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L et al.; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group a). Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(7):547-55.
80. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F et al.; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(11):765-74.
81. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al.; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):492-501.
82. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al.; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(3):249-57.
83. Bulkman NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ et al. 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. *Int J Cancer* 2004;110(1):94-101.
84. Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370(9601):1764-72.
85. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJM, Snijders PJF et al. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ* 2016;355:i4924.
86. Veldhuijzen NJ, Polman NJ, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J. Stratifying HPV-positive women for CIN3+ risk after one and two rounds of HPV-based screening. *Int J Cancer* 2017;141(8):1551-60.
87. Polman NJ, Veldhuijzen NJ, Heideman DAM, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J. Management of HPV-positive women in cervical screening using results from two consecutive screening rounds. *Int J Cancer* 2019;144(9):2339-46.
88. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1589-97.

89. Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ* 2014;348:g130.
90. Elfgrén K, Elfström KM, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3):264.e1-7.
91. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* 2011;47(6):864-71.
92. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360(14):1385-94.
93. Canfell K, Saville M, Caruana M, Gebiski V, DarlingtonBrown J, Brotherton J et al. Protocol for Compass: a randomised controlled trial of primary HPV testing versus cytology screening for cervical cancer in HPV-unvaccinated and vaccinated women aged 25-69 years living in Australia. *BMJ Open* 2018;8(1):e016700.
94. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ* 2012;345:e7789.
95. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K et al. HPV For Cervical Cancer Screening (HPV FOCAL): complete round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer* 2017;140(2):440-8.
96. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, Smith LW, Cook D, Gondara L et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320(1):43-52.
97. Coldman AJ, van Niekerk D, Krajden M, Smith LW, Cook D, Gondara L et al. Disease detection at the 48-month exit round of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial in women per-protocol eligible for routine screening. *Int J Cancer* 2020;146(7):1810-8.
98. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook: handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. [Internet]. [acesso em 10/12/2022]. Disponível <<https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>>.
99. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(8):1083-1095.
100. Meijer CJLM, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco, Arbyn M et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516e20.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 66

101. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M et al. VALGENT: a protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. J Clin Virol 2016;76:S14e21.
102. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P; Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. BMJ 2018;363:k4823.
103. Arbyn M, Castle PE, Schiffman M, Wentzensen N, Heckman-Stoddard B, Sahasrabudde VV. Meta-analysis of agreement/concordance statistics in studies comparing self- vs clinician-collected samples for HPV testing in cervical cancer screening. Int J Cancer 2022;151(2):308-312.
104. Anvisa. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/> (acesso em 08/02/2023).
105. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 18 Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde [Internet]. [acesso 09/09/2023]. Disponível em: <<https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=4:diretrizesmetodologicas-diretriz-de-avaliacao-economica-2-edicao>>.
106. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. Value Health 2022;25(1):3-9.
107. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. [acesso 18/11/2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf>.
108. 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):189-97.
109. Pinho AA, França-Júnior I. Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou. Rev Bras Saúde Matern Infant 2003;3(1):95-112.
110. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa Nacional de Saúde 2019: ciclos de vida: Brasil [Internet]. [acesso 09/09/2023]. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101846>>.
111. Nishimura H, Yeh PT, Oguntade H, Kennedy CE, Narasimhan M. HPV self-sampling for cervical cancer screening: a systematic review of values and preferences. BMJ Glob Health 2021;6(5):e003743.

112. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Comissões Nacionais Especializadas de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) e Ginecologia Oncológica. Dossiê de estratégias do rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil [Internet]. [acesso 18/11/2023]. Disponível em: <<https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/532-febrasgo-entrega-proposta-de-rastreamento-para-o-cancer-do-colo-uterino-ao-ministerio-da-saude#>>>.
113. Ribeiro CM, Corrêa FM, Migowski A. Short-term effects of the COVID-19 pandemic on cancer screening, diagnosis and treatment procedures in Brazil: a descriptive study, 2019-2020. *Epidemiol Serv Saude* 2022;31:e2021405.
114. Torres KL, Rondon HHMF, Alves I, Souza VS, Campos NG, Romero C et al. From screening to diagnosis and treatment: the journey of cervical cancer prevention and treatment in Amazonas, Brazil. In: 34th International Papillomavirus Conference 2021; p. P291.
115. World Health Organization. Introducing and Scaling up Testing for Human Papillomavirus as Part of a Comprehensive Programme for Prevention and Control of Cervical Cancer: a Step-by-Step Guide. Geneva: World Health Organization, 2020.
116. Garland SM, Iftner T, Cuschieri K, Kaufmann AM, Arbyn M, de Sanjose S et al. IPVS policy statement on HPV nucleic acid testing guidance for those utilising/considering HPV as primary precancer screening: Quality assurance and quality control issues. *J Clin Virol* 2023;159:105349.
117. Rol ML, Picconi MA, Ferrera A, Sánchez GI, Hernández ML, Lineros J et al. Implementing HPV testing in 9 Latin American countries: The laboratory perspective as observed in the ESTAMPA study. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1006038.
118. Berkhof J (February 2023). IARC Handbook on cervical cancer screening: value of this evidence synthesis for modeling. www.HPVWorld.com, 224
119. WHO handbook for guideline development, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014. [Internet]. [acesso em 01/04/2023]. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>>.
120. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. The Cochrane Collaboration; 2021. [Internet]. [acesso em 01/04/2023]. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook>>.
121. Vogel JP, Dowswell T, Lewin S, Bonet M, Hampson L, Kellie F et al. Developing and applying a 'living guidelines' approach to WHO recommendations on maternal and perinatal health. *BMJ Glob Health* 2019;4(4):e001683.
122. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening. [Internet]. [acesso em 14/12/2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/OP0530%20HPV%20Testing%20for%20PCC_evidence_highlights.pdf>.

123. American Cancer Society (ACS). Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. [Internet]. [acesso em 14/12/2023]. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html>>.
124. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F et al. 2019 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis 2020;24(2):102-31.
125. United States Preventive Services Task Force (USPSTF). Cervical Cancer: Screening. [Internet]. [acesso em 14/12/2023]. Disponível em: <<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/cervical-cancer-screening>>.
126. Union for International Cancer Control (UICC). New recommendations for screening and treatment of cervical cancer. Internet]. [acesso em 14/12/2023]. Disponível em: < <https://www.uicc.org/news/new-recommendations-screening-and-treatment-cervical-cancer>>.
127. 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). Br J Cancer 2020;123(4):510-517.
128. 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 Glob Health. 2022 Aug;10(8):e1115-e1127.
129. Zimmermann IR, Oliveira EF, Vidal AT, Santos VCC, Petramale CA. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. Revista Eletrônica Gestão & Saúde 2015;6(4):3043-65.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Testagem Molecular para Detecção de HPV Oncogênico para o Rastreamento do Câncer
do Colo do Útero no Sistema Único de Saúde

Junho de 2023

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ACE: Análise de Custo-Efetividade

AIO: Análise de Impacto Orçamentário

AIS: Adenocarcinoma *in situ*

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARTISTIC: *A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology*

ASC-US: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* (Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado)

ASC-US+: ASC-US ou mais grave

ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde

CCU: Câncer do Colo do Útero

CONASEMS: Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde

CONASS: Conselho Nacional de Secretários de Saúde

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

CTA: Câmara Técnica Assessora para o enfrentamento do câncer do colo do útero

DALY: *Disability-Adjusted Life Years* (Anos de Vida Ajustados por Incapacidade)

DANT: Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis

DGITS: Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

DIDPRE: Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede

DNA: *DeoxyriboNucleic Acid* (Ácido DesoxirriboNucleico)

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

EIA: *Enzyme Immunoassay-reverse* (Imunoensaio Enzimático Reverso)

Embase: *Excerpta Medica Database*

EUA: Estados Unidos da América

EZT: Exérese da Zona de Transformação

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

FN: Falso-Negativos

GDG: *Guideline Development Group* (Grupo de Desenvolvimento da Diretriz)

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*

GT: Grupo de Trabalho

HC2: *Hybridization Capture 2* (Captura Híbrida 2)

Hong Kong SAR: *Hong Kong Special Administrative Region*

HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano)

HPV FOCAL: *HPV For Cervical Cancer Screening*

HSIL: *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion* (Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 71

IARC: *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano

INCA: Instituto Nacional de Câncer

IC_{95%}: Intervalo de Confiança de 95%

KPNC: *Kaiser Permanente Northern California*

LBC: *Liquid-Based Cytology* (Citologia em Base Líquida)

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LSIL: *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* (Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau)

LSIL+: LSIL ou mais grave

MA: Meta-análise

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

MEQ: Monitoramento Externo da Qualidade

MIQ: Monitoramento Interno da Qualidade

MS: Ministério da Saúde

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

NIC2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou mais grave

NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave

NTCC: *New Technologies for Cervical Cancer Screening*

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana de Saúde

PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase)

PIB_{pc}: Produto Interno Bruto *per capita*

PICOS: População, Intervenção, Comparação, *Outcomes*/Desfechos e *Studies design*/Delineamentos de estudos elegíveis

POBASCAM: *Population Based Screening Study Amsterdam*

PNGTS: Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde

PNI: Programa Nacional de Imunizações

PNPCC: Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer

PNS: Pesquisa Nacional de Saúde

PTC: Parecer Técnico Científico

QALY: *Quality-Adjusted Life Years* (Anos de Vida Ajustados por Qualidade)

QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2*

RAS: Rede de Atenção à Saúde

RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental

RNA: *RiboNucleic Acid* (Ácido RiboNucleico)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 72

RoB 2: *Cochrane Risk of Bias 2*

ROBINS-I: *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*

ROBIS: *Risk of Bias in Systematic Reviews*

RR: Risco Relativo

RS: Revisão Sistemática

SAES: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde

SAPS: Secretaria de Atenção Primária à Saúde

SCTIE: Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos

SECTICS: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde

SEI: Sistema Eletrônico de Informações

SESAI: Secretaria Especial de Saúde Indígena

SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde

SwedeScreen: *Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening*

UBS: Unidades Básicas de Saúde

USNLM: *US National Library of Medicine*

VIA: *Visual Inspection with Acetic Acid* (Inspeção Visual com Ácido Acético)

VLP: *Virus-like Particles* (Partículas Semelhantes a Vírus)

VPN: Valor Preditivo Negativo

VPP: Valor Preditivo Positivo

WOLPHSCREEN: *Wolfsburg Pilot Project for Better Prevention of Cervical Cancer with Primary HPV Screening*

WHO: World Health Organization

YLL: *Years of Life Lost* (Anos de Vida Perdidos)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Implantação da vacinação contra HPV no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil, 2014-2022.....	84
Figura 2. Recomendações oficiais para rastreamento primário do câncer do colo do útero.....	86
Figura 3. Meta-análise de estudos de testes diagnósticos: sensibilidade relativa (esquerda) e especificidade relativa (direita) dos testes de HPV em comparação com a citologia para a detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou mais grave (NIC2+).....	113
Figura 4. Meta-análise de estudos de testes diagnósticos: sensibilidade relativa (esquerda) e especificidade relativa (direita) dos testes de HPV em comparação com a citologia para a detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+).....	114
Figura 5. Meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando rastreamento com testes de HPV com citologia: risco relativo de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 ou mais grave na primeira e na segunda rodadas.....	116

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Características dos testes moleculares para detecção de HPV de alto risco (oncogênicos) clinicamente validados segundo critérios internacionais para rastreamento do câncer do colo do útero.....	89
Quadro 2. Aspectos regulatórios dos testes moleculares para detecção de HPV de alto risco (oncogênicos) baseados na técnica de PCR, clinicamente validados, aprovados pela Anvisa e disponíveis comercialmente no Brasil.....	91
Quadro 3. Atributos dos procedimentos relacionados ao exame citopatológico.....	92
Quadro 4. Componentes PICOS da pergunta.....	97
Quadro 5. Interpretação dos níveis de certeza da evidência de acordo com a metodologia <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (GRADE).....	100
Quadro 6. Fase 1 da ferramenta <i>Risk of Bias in Systematic Reviews</i> (ROBIS).....	110
Quadro 7. Fase 2 da ferramenta <i>Risk of Bias in Systematic Reviews</i> (ROBIS).....	111
Quadro 8. Fase 3 da ferramenta <i>Risk of Bias in Systematic Reviews</i> (ROBIS).....	112
Quadro 9. Avaliação da qualidade das evidências por desfecho.....	121

LISTA DE TABELAS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 74

Tabela 1. Características dos ensaios clínicos randomizados comparando testes de HPV com citologia incluídos no <i>IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening</i> e na <i>WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention</i>	104
Tabela 2. Características das coortes de base populacional comparando testes de HPV com citologia incluídas no <i>IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening</i> e na <i>WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention</i>	106
Tabela 3. Características da revisão sistemática com meta-análise de estudos de testes diagnósticos incluída no <i>IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening</i> e na <i>WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention</i>	108
Tabela 4. Coortes de base populacional: positividade e risco relativo para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 ou mais grave do rastreamento primário com teste de HPV isolado ou com co-teste em comparação com citologia.....	117
Tabela 5. Proporção de mulheres encaminhadas para colposcopia após teste de rastreamento positivo e valor preditivo positivo (VPP) para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+) nos ensaios clínicos randomizados.....	119
Tabela 6. Risco relativo para encaminhamento para colposcopia após teste de rastreamento positivo e valor preditivo positivo (VPP) para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+) nas coortes de base populacional.....	120

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	76
2. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES	78
3. RESUMO EXECUTIVO.....	78
4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	80
5. INTRODUÇÃO	81
5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos do câncer do colo do útero	81
5.2 Recomendações vigentes para o rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil	85
5.3 Tecnologia avaliada.....	86
5.3.1 Histórico de desenvolvimento	86
5.3.2 Aspectos regulatórios	90
5.4 Tecnologia comparadora	93
5.5 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação à tecnologia utilizada no SUS	93
5.6 Custos da tecnologia avaliada.....	95
6. OBJETIVO.....	95
7. MÉTODOS.....	96
7.1 Pergunta.....	97
7.2 Critérios de elegibilidade	97
7.3 Fontes de informação e estratégias de busca	98
7.3.1 Bases de dados.....	98
7.3.2 Construção das estratégias de busca.....	98
7.4 Seleção de estudos.....	98
7.5 Extração de dados.....	99
7.6 Avaliação do risco de viés	99
7.7 Análise dos dados.....	99

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 76

7.8 Avaliação da qualidade da evidência	99
8. RESULTADOS	100
8.1 Estudos selecionados	100
8.2 Caracterização dos estudos selecionados.....	100
8.2.1 Ensaios clínicos randomizados.....	100
8.2.2 Coortes de base populacional.....	105
8.2.3 Revisão sistemática de estudos de testes diagnósticos.....	107
8.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	109
8.3.1 Ensaios clínicos randomizados.....	109
8.3.2 Coortes de base populacional.....	109
8.3.3 Revisão sistemática de estudos de testes diagnósticos.....	109
8.4 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados	112
8.4.1 Acurácia.....	113
8.4.2 Eficácia/efetividade.....	114
8.4.3 Segurança.....	118
8.5 Avaliação da qualidade da evidência	120
9. DISCUSSÃO	121
10. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	122
REFERÊNCIAS.....	123
ANEXOS	135

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 77

1. APRESENTAÇÃO

A utilização de prova científica para nortear os tomadores de decisão quanto à incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde, visando à gestão otimizada e considerando os recursos disponíveis, constitui uma das diretrizes da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS).¹

O processo contínuo de avaliação que visa ao estudo sistemático das consequências da utilização de uma determinada tecnologia, aplicado para a tomada de decisão sobre sua incorporação nos sistemas de saúde, é denominado Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).¹

A Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC), vigente desde 2013 e consolidada pela Portaria nº 2, de 28 de setembro de 2017, determina que a incorporação e o uso de tecnologias voltadas para a prevenção e o controle do câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) devem ser resultado das recomendações formuladas por órgãos governamentais a partir do processo de ATS.^{2,3}

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) é o órgão auxiliar do Ministério da Saúde (MS) no desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil. Essas ações compreendem a assistência ambulatorial e hospitalar; a atuação em áreas estratégicas como prevenção primária e secundária (detecção precoce); a formação de profissionais especializados; o desenvolvimento de pesquisa; e a geração de informação epidemiológica.⁴ Como órgão da administração direta do Governo Federal, o INCA tem papel protagonista na produção de conhecimento e na construção de processos decisórios mais racionais e custo-efetivos para a utilização de tecnologias em saúde voltadas para o controle do câncer.

À Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede (DIDEPRE) do INCA, responsável pela elaboração deste Parecer Técnico-Científico (PTC), compete produzir e disseminar conhecimento técnico-científico sobre detecção precoce do câncer e assessorar a organização da Rede de Atenção à Saúde (RAS) para o controle do câncer por meio da participação na formulação de políticas públicas e normas técnicas. Assim sendo, a DIDEPRE é responsável pelo processo de elaboração, revisão e atualização de documentos norteadores das melhores práticas de detecção precoce de câncer no contexto do país, a serem seguidas por profissionais de saúde e gestores, como as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero e as Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil.^{5,6}

Nos últimos 40 anos a pesquisa sobre a prevenção do câncer do colo do útero (CCU) vem progredindo em ritmo vertiginoso. A evolução do conhecimento científico referente à história natural desse câncer, com a identificação da infecção persistente por tipos de alto risco oncogênico de Papilomavirus Humano (*Human Papillomavirus* - HPV) como causa necessária para a progressão às lesões precursoras e ao câncer, revolucionou a estratégia convencional de prevenção. Essa descoberta pavimentou o caminho para o desenvolvimento de novas frentes, baseadas em técnicas de biologia molecular, culminando na elaboração de vacinas profiláticas contra os tipos virais mais prevalentes e de testes de detecção da presença e da atividade do HPV.⁷

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 78

O atual foco de prevenção primária e secundária do CCU com base no paradigma molecular vem consolidando, em vários países, a implementação da vacinação contra o HPV e a utilização dos testes moleculares para detecção de HPV de alto risco oncogênico no rastreamento.⁸⁻¹⁵ A apropriação do conhecimento sobre a carcinogênese do colo uterino possibilitou embasar novas ações e políticas públicas para o controle da doença, denotando a tradução de avanços da ciência básica em intervenções aplicáveis na prática clínica e em saúde pública, alinhada com o conceito contemporâneo de epidemiologia translacional.¹⁶

Consequentemente, o aprimoramento das ações estratégicas para a prevenção do CCU no Brasil deve contemplar o aumento da cobertura vacinal contra o HPV e a eventual mudança do método de rastreamento. A Câmara Técnica Assessora (CTA) para o enfrentamento do CCU foi instituída, por meio da Portaria da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS)/MS nº 84, de 15 de dezembro de 2021, com a finalidade de promover discussões técnico-científicas, com intercâmbio de conhecimentos e experiências, visando assessoria técnica para a tomada de decisões. A CTA foi composta por representantes do MS: INCA, SAPS, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) e Organização Pan-americana de Saúde (OPAS). Foram convidados também representantes de sociedades civis, especialistas e pesquisadores transversais à temática. Foram realizadas reuniões ordinárias da CTA sobre os temas mais relevantes no âmbito da prevenção e controle do CCU. Foram ainda formados Grupos de Trabalho (GT) para aprofundamento das discussões relacionadas aos tópicos centrais: “Detecção Precoce do CCU: Diretrizes, Incorporação de Novas Tecnologias e Ampliação do Acesso” e “Vacinação contra o HPV e cobertura vacinal”.¹⁷

Um dos produtos elaborados com base nas discussões técnico-científicas ocorridas na vigência da CTA foi a Nota Técnica^h conjunta INCA/SAPS/SAES solicitando a incorporação da testagem molecular para a detecção do HPV para o rastreamento do CCU no SUS. Considerando essa demanda de incorporação tecnológica, encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da atual Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (DGITS/SECTICS)/MS, o objetivo deste PTC foi identificar, analisar criticamente e sintetizar as principais evidências científicas atualmente disponíveis sobre acurácia, eficácia/efetividade e segurança da testagem molecular para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU no SUS, contribuindo para nortear cientificamente os tomadores de decisão.

Este parecer possui caráter informativo. Portanto, as recomendações e conclusões apresentadas aqui não expressam a decisão formal do MS para fins de incorporação da tecnologia no SUS. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos - 1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa, propostas pelo MS.¹⁸

^h Nota Técnica nº 1602/2022 - SAES/MS. Processo Sistema Eletrônico de Informações (SEI) nº 25000.072135/2022-11.

2. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam ter influenciado os resultados deste parecer (Anexo 1).

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: A testagem molecular para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do câncer do colo do útero (CCU) é sensível/específica, eficaz/efetiva e segura quando comparada ao exame citopatológico?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (X) Favor () Incerta () Contra

Justificativa para a recomendação: Evidências científicas robustas apontam que a utilização dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento primário do CCU, em comparação ao exame citopatológico, é mais sensível e eficaz/efetiva para a detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 ou mais grave (NIC2+ e NIC3+), diminuindo a incidência cumulativa e a mortalidade por CCU.

População-alvo: Mulheres assintomáticas, com risco padrão para CCU.

Tecnologias: Testes moleculares para detecção de HPV oncogênico.

Comparador: Exame citopatológico do colo do útero (convencional ou em base líquida).

Desfechos: Acurácia (sensibilidade/especificidade para detecção de NIC2+ e NIC3+), eficácia/efetividade (maior detecção de NIC2+ e NIC3+; diminuição de incidência/mortalidade por CCU) e segurança (proporção de encaminhamentos para colposcopia e proporção de NIC3+ por encaminhamento para colposcopia [valor preditivo positivo - VPP - para NIC3+]).

Delineamentos de estudos elegíveis: Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise); ensaios clínicos randomizados (ECR) ou *quasi*-randomizados; estudos de coorte, caso-controle, transversais ou de testes diagnósticos.

Local de utilização: Âmbito nacional.

Busca e análise de evidências científicas: Este PTC reproduz a síntese de evidências científicas e recomendações elaboradas pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer* - IARC) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) referente à utilização dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU, em comparação ao exame citopatológico.

Resumo dos principais resultados dos estudos selecionados: A meta-análise agregando resultados de oito ECR comparando o rastreamento baseado em testes de detecção de HPV oncogênico com o exame citopatológico demonstrou, na primeira rodada de rastreio, risco relativo (RR) de 1,59 (intervalo de confiança de 95% [IC_{95%}]: 1,32-1,90) para detecção de NIC2+ e de 1,52 (IC_{95%}: 1,19-1,95) para detecção de NIC3+. Na análise agrupada de quatro

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 80

desses ECR a incidência cumulativa de CCU foi 40% menor no braço do teste de HPV. Em outro ECR em população não rastreada anteriormente a mortalidade por CCU foi 41% menor no braço do teste de HPV. A proporção de encaminhamentos para colposcopia foi maior no braço da intervenção. O VPP para NIC3+ foi semelhante nos dois braços ou superior no braço da citologia na maioria dos estudos.

Os resultados de 12 coortes de base populacional (programas de rastreamento nacionais, regionais ou pilotos) para detecção de NIC2+ e NIC3+ foram consistentes com os dos ECR. Os RR para detecção de NIC2+ e NIC3+ variaram, respectivamente, de 1,07 (IC_{95%}: 0,56-2,04) até 2,65 (IC_{95%}: 1,85-3,78) e de 1,02 (IC_{95%}: 0,47-2,19) até 2,70 (IC_{95%}: 1,75-4,17). Nas duas maiores coortes a detecção de CCU em uma rodada de rastreamento foi maior para o teste de HPV em comparação com a citologia (0,05% vs.0,04% e 0,04% vs.0,03%). A proporção relativa de encaminhamentos para colposcopia variou de 1,18 (IC_{95%}: 0,81-1,71) até 4,00 (IC_{95%}: 3,29-4,87). O VPP para NIC3+ foi inferior a um na maioria das coortes.

Na meta-análise incluindo 26 estudos de testes diagnósticos comparando a acurácia do rastreamento com testes de HPV com a citologia a sensibilidade relativa para detecção de NIC2+ e NIC3+ foi de 1,35 (IC_{95%}: 1,23-1,48) e 1,37 (IC_{95%}: 1,20-1,55), respectivamente. A especificidade relativa foi de 0,94 (IC_{95%}: 0,93-0,96) para NIC2+ e de 0,95 (IC_{95%}: 0,94-0,97) para NIC3+.

Qualidade da evidência por desfecho: A certeza da evidência sobre efeitos desejáveis e indesejáveis dos testes de HPV em comparação com a citologia foi considerada moderada. O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção. A recomendação para utilização dos testes moleculares de detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU foi classificada como “forte”.

Desfecho		Qualidade			
Acurácia	Sensibilidade NIC2+ e NIC3+	(X)Alta	()Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	Especificidade NIC2+ e NIC3+	(X)Alta	()Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
Eficácia Efetividade	Detecção NIC2+ e NIC3+	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	Incidência CCU	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	Mortalidade CCU	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
Segurança	Proporção encaminhamentos colposcopia	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	VPP NIC3+	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa

Síntese de Informações Econômicas: Consulta à rede de laboratórios privados resultou em valores entre R\$ 120,00 e R\$ 532,00 para testes moleculares de detecção de HPV. Entretanto, não foi possível determinar com precisão quais técnicas e testes específicos estão disponíveis. Análise de custo-efetividade (ACE) realizada no contexto do Brasil concluiu que a mudança do exame citopatológico para o teste de HPV de oncogênico para o rastreamento do CCU foi

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 81

mais efetiva e menos dispendiosa (razão de custo-efetividade incremental [RCEI] US\$ -6,16; limite de disposição a pagar de uma vez o produto interno bruto *per capita* [PIB_{pc}] por anos de vida ajustados por qualidade [Quality-Adjusted Life Years - QALY] ganho; custo do teste de HPV US\$ 30,00 [R\$ 159,54ⁱ]. Não foram identificadas análises de impacto orçamentário (AIO) conduzidas no país.

4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Produto (teste diagnóstico).

Tecnologia: Papilomavírus humano (HPV).

Nomes comerciais: Abbott RealTime HR HPV Amplification Reagent Kit; Família Alinity m HR HPV; Anyplex™ II HPV HR Detection; BD Onclarity HPV Assay; Cobas® 4800 HPV - Amplification/Detection Kit; Família Cobas 6800 8800 HPV; PapilloCheck; Xpert HPV.^j

Apresentações: Kits diversos.

Detentores dos registros: Abbott Laboratórios do Brasil LTDA.; VR Medical Importadora e Distribuidora de Produtos Médicos LTDA.; Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas LTDA.; Roche Diagnóstica Brasil LTDA.; Greiner Bio-one Brasil Produtos Médicos Hospitalares LTDA; Cepheid Brasil Importação, Exportação e Comércio de Produtos de Diagnósticos LTDA.

Fabricantes: Abbott GNBH, Alemanha; Abbott Molecular INC., Estados Unidos da América (EUA); Seegene INC., Coreia do Sul; Becton Dickinson & Co., EUA; Roche Molecular Systems INC., EUA; Greiner Bio-One, Division Diagnostics, Áustria; Cepheid AB, Suécia.

Indicações aprovadas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa): Rastreamento primário para identificar mulheres com lesões precursoras e CCU; rastreamento adjuvante (co-teste) em conjunto com exame citopatológico; e triagem de pacientes com resultado de exame citopatológico compatível com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) para encaminhamento para colposcopia.

Indicação proposta: Rastreamento primário para identificar mulheres com lesões precursoras e CCU.

Posologias e formas de administração: Não se aplica.

ⁱ Cotação em 1º de julho de 2020: US\$ 1 = R\$ 5,318.

^j Foram considerados somente testes moleculares para detecção de HPV de alto risco (oncogênicos) baseados na técnica de reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR), clinicamente validados e disponíveis comercialmente no Brasil.

Patentes: Não foram encontradas patentes depositadas no Brasil. Foram encontradas as seguintes patentes estrangeiras:

- Abbott RealTime HR HPV Amplification Reagent Kit: patente norte-americana nº 5.851.767;
- Cobas® 4800 e 6800 HPV: patentes norte-americanas nºs 8.097.717, 8.192.958, 8.129.118 e 6.727.067;
- PapilloCheck: patentes norte-americanas nºs 5.035.996; 5.683.896; 5.945.313; 6.287.823; 6.518.026;
- Xpert HPV: patentes norte-americanas nºs 6.787.338, 6.503.720 e 6.303.305.

Não foram encontradas informações referentes às patentes dos testes Família Alinity m HR HPV; Anyplex™ II HPV HR Detection; e BD Onclarity HPV Assay.

Contraindicações: Os testes não são recomendados para mulheres com menos de 25 anos de idade em decorrência da alta prevalência de infecção por HPV nessa faixa etária.

Precauções: À semelhança do que sucede com qualquer procedimento de teste, uma boa técnica laboratorial é essencial para o desempenho adequado dos produtos.

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

Eventos adversos: Aumento de encaminhamentos para colposcopia.

5. INTRODUÇÃO

5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos do câncer do colo do útero

O CCU é o quarto tipo de câncer mais comum e a quarta maior causa de morte por câncer em mulheres no mundo. Em 2020, ocorreram aproximadamente 600.000 casos novos e 340.000 óbitos em decorrência da doença. Ocupa o segundo lugar em incidência e mortalidade, atrás apenas do câncer de mama, em contextos de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) mais baixos. No entanto, é o câncer mais comumente diagnosticado em 28 países e a principal causa de morte por câncer em 42 países, a maioria localizada na África Subsaariana e no Sudeste Asiático. Considerando as projeções demográficas atuais, prevê-se que o ônus global do CCU aumente em 40,3% para 847.000 novos casos e em 53,4% para 524.000 mortes por ano em 2040.^{19,20}

No Brasil estimam-se, para cada ano do triênio de 2023-2025, 17.010 casos novos de CCU, correspondendo a um risco estimado de 15,38 casos/100 mil mulheres.²¹ O risco é maior nos estados das Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, com taxas de 20,48, 17,59 e 16,66/100 mil mulheres, respectivamente. Representa o terceiro câncer mais incidente em mulheres no país e na Região Centro-Oeste, porém ocupa o segundo lugar nas Regiões Norte e Nordeste, o quarto na Região Sul e o quinto na Região Sudeste. Entre 2000 e 2017 a incidência padronizada por idade diminuiu de 23,53 para 18,39/100 mil mulheres.²²

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 83

Um estudo de coorte prospectiva incluindo pacientes recém-diagnosticadas com CCU recrutadas em 16 centros brasileiros, representando as cinco regiões, demonstrou que a maioria foi diagnosticada como doença localmente avançada ou metastática (estágio clínico da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia [FIGO] II-IV em 81,8%; estágio II em 35,2%; estágio III em 36,1%; e estágio IV em 10,5%).²³

Em 2020 ocorreram 6.627 óbitos por CCU no Brasil, representando taxa de mortalidade de 4,6/100 mil mulheres, mas apresentando também diferenças regionais marcantes, principalmente na Região Norte onde a taxa foi de 9,52/100 mil mulheres, ou seja, mais que o dobro da taxa nacional. Foi a quarta causa de morte por câncer mulheres no país, no Centro-Oeste e no Sul, a primeira no Norte, a segunda no Nordeste e a quinta no Sudeste.²⁴ O CCU foi a principal causa de mortalidade prematura entre mulheres jovens (25–29 anos) em 2017 (anos de vida perdidos - *years of life lost* - YLL: 100,69/100.000 mulheres).²² Um estudo da série temporal de óbitos ocorridos entre 1978 e 2017 demonstrou tendência de queda das taxas de mortalidade no país e em todas as regiões, exceto no interior da Região Norte.²⁵ A sobrevivência média global em cinco anos, entre 2000 e 2014, foi de aproximadamente 64%.²⁶ Houve redução na carga de CCU no Brasil de 339,59 anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life years* - DALY)/100 mil mulheres em 2000 para 238,99/100 mil mulheres em 2017.²²

Diante desse cenário, o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis (DANT) no Brasil, 2021-2030, estabeleceu a meta de reduzir a mortalidade prematura (30 a 69 anos) por CCU em 20% até 2030.²⁷ Entretanto, essa meta não deverá ser atingida, segundo indicam as reduções projetadas.²⁸

Consequentemente, o CCU representa grande problema e desafio na área da saúde da mulher, impondo constante e adequada gestão das ações voltadas para o controle da doença, atualmente considerada eliminável, em decorrência da evolução do conhecimento científico sobre sua história natural.

Uma das mais importantes descobertas na investigação etiológica do câncer nos últimos 40 anos foi a demonstração da relação entre tipos de HPV de alto risco e CCU, sugerida em 1977 e comprovada ao longo da década de 1980.²⁹ Foi demonstrada prevalência de HPV de 99,7% dos carcinomas do colo uterino.³⁰ A presença do HPV em praticamente todos os casos desse câncer, a força da associação encontrada e a observância aos outros critérios sugeridos por Bradford Hill para a avaliação de causalidade implicaram na maior atribuição de causa específica para um câncer em humanos já relatada.³¹ Dessa forma foi demonstrado que a infecção por genótipos oncogênicos de HPV^k é causa necessária para o desenvolvimento do CCU.

O CCU apresenta o modelo de história natural melhor compreendido dentre os principais tipos de câncer. De forma simplificada, a transmissão da infecção pelo HPV ocorre por via sexual, presumidamente através de abrasões microscópicas na mucosa ou na pele da região anogenital. A aquisição da infecção pelo HPV ocorre geralmente logo

^k A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classificou 12 tipos de HPV como oncogênicos para câncer do colo do útero: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59. Esses 12 tipos são categorizados pela IARC como carcinógenos do grupo I.³²

após o início da atividade sexual. Essas infecções regredem espontaneamente dentro de dois anos em 90% dos casos. As infecções persistentes causadas por tipos de HPV de alto risco têm maior risco de progressão para lesões precursoras, que se não identificadas e tratadas, podem evoluir para o CCU ao longo de um período de vários anos.^{7,33-}

36

Por suas características, o CCU apresenta alto potencial para o desenvolvimento de ações de controle por meio da prevenção primária (proteção específica: vacinação) e secundária (detecção precoce: rastreamento e diagnóstico precoce).

As primeiras vacinas profiláticas contra o HPV foram licenciadas em 2006/2007 e, atualmente, seis vacinas estão comercialmente disponíveis. Todas as vacinas utilizam ácido desoxirribonucleico (*deoxyribonucleic acid* - DNA) recombinante e tecnologia de cultura de células, a partir da proteína estrutural L1 purificada, formando capsídeos vazios HPV tipo-específicos, denominados partículas semelhantes a vírus (*Virus-like Particles* - VLP). As vacinas não contêm DNA viral e, portanto, não são infecciosas. Todas as vacinas contra o HPV contêm VLP contra os tipos de HPV de alto risco 16 e 18, responsáveis por 70% dos casos de CCU. As vacinas quadrivalente e nonavalente contêm também VLP contra os tipos de HPV de baixo risco 6 e 11, associados a 90% dos casos de condilomatose anogenital. A vacina nonavalente contém ainda VLP contra outros tipos de HPV de alto risco: 31, 33, 45, 52 e 58, relacionados a aproximadamente 20% dos casos de CCU. Preferencialmente as vacinas devem ser administradas antes da exposição ao HPV, ou seja, antes do início da atividade sexual.³⁷

No Brasil, o MS incorporou no SUS, em 2014, a vacina quadrivalente (contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18), tendo como objetivo principal a prevenção do CCU. A implantação da vacinação no Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi gradativa (Figura 1): em 2014 a vacina foi disponibilizada para as adolescentes de 11 a 13 anos; em 2015 houve ampliação para as meninas/adolescentes de nove a 13 anos e também foi contemplada a população feminina de nove a 26 anos vivendo com HIV/Aids; em 2017 a vacinação foi ampliada para as meninas/adolescentes de 9 a 14 anos e introduzida para a população masculina de 11 a 14 anos e de nove a 26 anos de idade vivendo com HIV/Aids, além de indivíduos submetidos a transplantes de órgãos sólidos/medula óssea e pacientes oncológicos da mesma faixa etária. Em 2021 mulheres imunossuprimidas até 45 anos também foram incluídas. Em 2022 ocorreu a ampliação da vacinação para meninos de nove e 10 anos e para homens imunossuprimidos até 45 anos. O esquema vacinal preconizado inicialmente foi de três doses (zero, seis e 60 meses) e a partir de 2016, segundo recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), o esquema foi modificado para duas doses (zero e seis meses), exceto para a população imunossuprimida. A vacinação com a primeira dose, em 2014, foi disponibilizada gratuitamente nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) e também nas escolas, todavia a partir da segunda dose do mesmo ano a aplicação está restrita aos serviços de saúde.³⁸

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 85

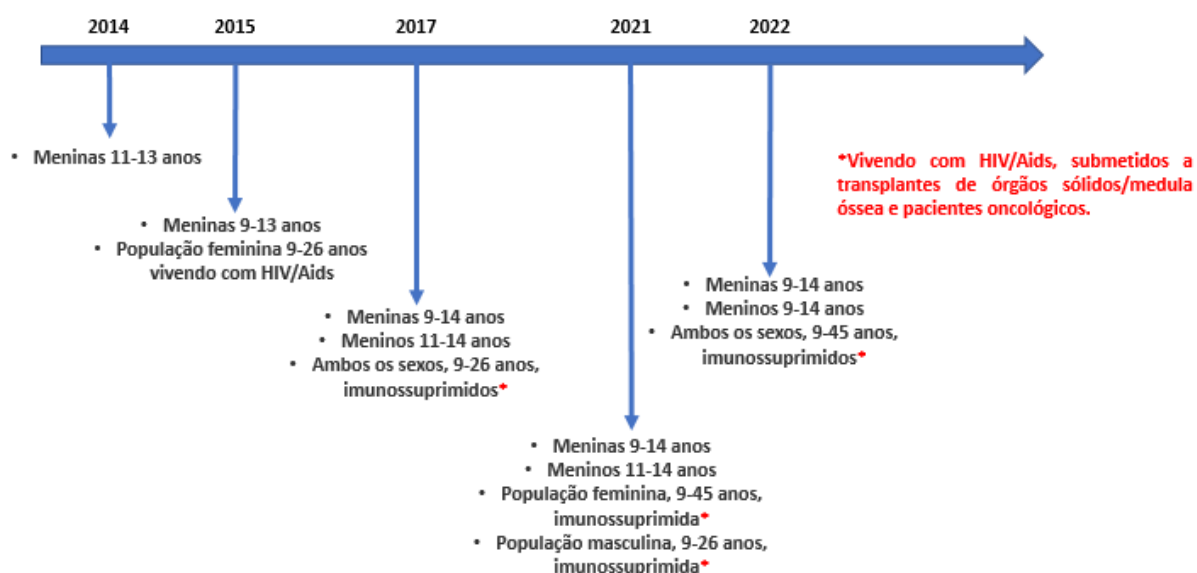


Figura 1. Implantação da vacinação contra HPV no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil, 2014-2022.

A despeito da disponibilização da vacina contra HPV gratuitamente no SUS, o impacto na magnitude da doença é discreto, pois a cobertura da vacinação é baixa e seu efeito na incidência e mortalidade ocorrerá apenas no longo prazo. O rastreamento persiste como estratégia essencial, pois as coortes não vacinadas por estarem fora dos critérios de elegibilidade têm maior risco de desenvolvimento de CCU e dependem exclusivamente da detecção precoce. Contudo, o rastreamento permanece no modelo oportunístico e centrado no exame citopatológico.³⁸

O sucesso histórico do modelo convencional de rastreamento, baseado na citologia, na redução da incidência e da mortalidade por CCU é inegável. A medida da efetividade em reduzir taxas de morbimortalidade por CCU vem de duas fontes: estudos comparativos de tendências temporais, que mostraram redução nas taxas de incidência em alguns países após a introdução de programas populacionais de rastreamento, e estudos epidemiológicos do tipo caso-controle, que têm indicado um risco elevado de desenvolvimento de CCU entre mulheres que nunca realizaram o exame citopatológico, além de um aumento no risco proporcional ao tempo desde o último exame. A efetividade do rastreamento citológico para a redução da incidência e mortalidade por CCU foi consolidada em uma meta-análise (MA) que agregou dados de 24 estudos.³⁹⁻⁴⁴

Contudo, o rastreamento não está isento de riscos e deve, portanto, atentar para os princípios bioéticos de beneficência e não maleficência (*primum non nocere* - primeiro não fazer mal), ou seja, os benefícios devem superar eventuais danos. Apesar do irrefutável valor da citologia na prevenção do CCU, o método apresenta limitações, pois o exame pode apresentar resultados falso-negativos (FN), causados basicamente por problemas relacionados à qualidade da amostra e da interpretação. No primeiro caso, a amostra é considerada insatisfatória, não representativa do verdadeiro *status* de doença, pois não inclui células com as alterações mais graves. Esse fato pode ser derivado de inadequação na coleta, no preparo do material ou nas condições da paciente (inflamação, atrofia, hemorragia). Quando o erro ocorre na interpretação do exame citopatológico, as células alteradas estão presentes no esfregaço,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 86

mas não são reconhecidas ou são mal avaliadas. Aproximadamente dois terços dos resultados FN são ocasionados por erros de amostragem e o restante por erros de interpretação. O método é subjetivo, dependente do treinamento, experiência e condições de trabalho do examinador.⁴⁵

Existe grande variação na literatura científica sobre estimativas da sensibilidade e especificidade da citologia para o rastreamento do CCU. Uma revisão sistemática (RS) concluiu que a acurácia do método é apenas moderada. Mesmo selecionando estudos com menor possibilidade de viés, a variação na sensibilidade foi de 30% a 87% e na especificidade de 86% a 100%, com sensibilidade e especificidade médias de, respectivamente, 47% e 95%.⁴⁶ A síntese de dados de estudos realizados na Europa e América do Norte, incluindo mais de 60.000 mulheres, demonstrou sensibilidade da citologia de 53% (intervalo de confiança 95% [IC_{95%}] 48,6%-57,4%) e especificidade de 96,3% (IC_{95%} 96,1%-96,5%).⁴⁷

A ocorrência de exames citopatológicos FN e insatisfatórios instigou o desenvolvimento de novas tecnologias visando melhorar a sensibilidade do teste de rastreio. Os testes de detecção molecular de HPV como método primário de rastreamento do CCU se mostraram comprovadamente mais eficazes do que a citologia em termos de redução da incidência e mortalidade, em decorrência da maior sensibilidade, valor preditivo negativo (VPN) e reprodutibilidade.⁴⁸⁻

50

Em 2018, a OMS fez um chamado global para eliminação do CCU como problema de saúde pública, definida pela redução da incidência para quatro por 100.000 mulheres-ano, e em 2020 lançou estratégias para promover e acelerar esse propósito.^{51,52} Dentre as ações elencadas constam:

- 90% das meninas vacinadas contra HPV até 15 anos;
- 70% das mulheres submetidas a teste molecular para detecção de HPV oncogênico aos 35 e aos 45 anos;
- 90% das mulheres identificadas com lesões precursoras e CCU recebendo tratamento.

Apesar dos testes para detecção de HPV ainda não estarem incorporados no SUS foram publicadas recomendações com o objetivo de orientar os profissionais que trabalham em cenários nos quais os testes estão disponíveis, para que possam utilizá-los embasados por evidências e de acordo com as melhores práticas.⁵³ Em paralelo vêm sendo conduzidos e publicados estudos investigando a mudança para a abordagem molecular no rastreamento do CCU no contexto brasileiro.⁵⁴⁻⁵⁸

Assim sendo, este PTC foi idealizado com o intuito de realizar uma avaliação criteriosa quanto aos aspectos de acurácia, eficácia/efetividade e segurança da testagem molecular para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU no SUS, em comparação com o exame citopatológico, como primeiro passo fundamental para a definição do valor dessa estratégia.

5.2 Recomendações vigentes para o rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 87

As diretrizes nacionais para o rastreamento do CCU recomendam a utilização do exame citopatológico a cada três anos, em mulheres entre 25 e 64 anos, após dois exames iniciais anuais negativos.⁵

O processo de atualização e revisão das duas edições dessas diretrizes contou com a busca de evidências científicas válidas e sua análise crítica realizadas por meio de oficinas de trabalho com cerca de 40 especialistas vinculados a sociedades médicas, universidades e unidades públicas de saúde e de pesquisa, coordenados por representantes da DIDEPRE do INCA. O documento foi ainda submetido à consulta pública antes de sua publicação, permitindo a inclusão de contribuições de outros profissionais e instituições da área da saúde. Essas diretrizes foram revistas e atualizadas pela última vez em 2016, também com a coordenação da DIDEPRE. Portanto, e frente às novas evidências científicas que apontam para a mudança do método de rastreamento para a abordagem molecular, a avaliação da incorporação de testes moleculares para detecção de HPV oncogênico e a nova atualização das diretrizes são necessárias.

5.3 Tecnologia avaliada

A tecnologia sob avaliação (testes moleculares para detecção de HPV oncogênico) é classificada como “produto” (teste diagnóstico), tem como objetivo “prevenção e diagnóstico” e encontra-se em diferentes fases do ciclo de vida na dependência do país. Até 2020, dentre 139 países que realizavam rastreamento para CCU, 48 (35%) adotaram ou estavam em transição para o rastreio baseado em testes de HPV (Figura 2).⁵⁹ No Brasil, quando a tecnologia for disponibilizada no SUS, a fase do ciclo de vida será “incorporação”.

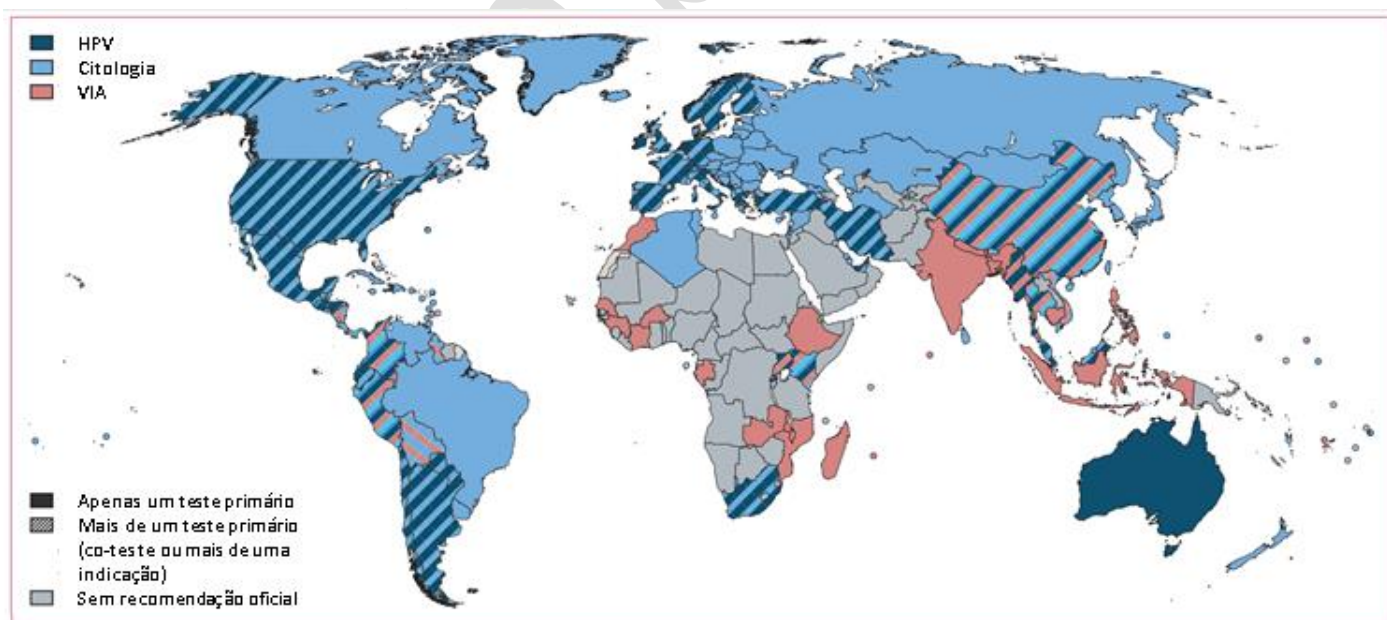


Figura 2. Recomendações oficiais para rastreamento primário do câncer do colo do útero.

HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano); VIA: *Visual Inspection with Acetic Acid* (Inspeção Visual com Ácido Acético). Fonte: adaptado de Bruni et al, 2022.⁵⁹

5.3.1 Histórico de desenvolvimento

Estudos epidemiológicos e de história natural do CCU conduzidos nas décadas de 1970 e 1980 comprovaram o papel necessário dos HPV de alto risco na gênese da doença, fomentando pesquisas relacionadas à prevenção primária e secundária. No início da década de 1990, o foco foi a produção de proteínas do capsídeo L1 do HPV, que serviram como blocos de construção para o desenvolvimento das VLP usadas nas vacinas profiláticas contra o HPV, e a avaliação da detecção de sequências do genoma do HPV por meio de sondas, primeiro para o manejo de resultados anormais do exame citopatológico de rastreio e, posteriormente, para o rastreamento primário.⁶⁰ Os estudos de testes diagnósticos, coortes prospectivas de base populacional e ensaios clínicos randomizados (ECR) que forneceram validação clínica para testes moleculares para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU estão descritos no tópico “Resultados” deste PTC.

Os testes de detecção de HPV podem ser classificados pelos seguintes parâmetros: ácido nucleico visado (DNA genômico viral ou ácido ribonucleico [*ribonucleic acid* - RNA] mensageiro viral); genes virais visados (gene tardio L1 ou genes iniciais E1, E2, E4, E5, E6 e E7); nível de detalhamento da genotipagem (isolada ou agrupada; parcial ou estendida); método de amplificação; método de identificação de *amplicons*; resultado de saída (qualitativo ou quantitativo); e inclusão de controles internos para checar a validade da amostra.⁶¹

Os principais métodos utilizados para identificar as sequências de ácido nucleico do HPV são amplificação de sinal (*signal amplified*) e amplificação alvo (*target amplified*). As principais técnicas representativas de cada categoria são a captura híbrida 2 (*Hybridization Capture 2* - HC2) e a reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR), respectivamente. Na captura híbrida, as sondas de RNA hibridizam com DNA de HPV complementar, se presente na amostra, e, posteriormente, os híbridos DNA/RNA são capturados por anticorpos anti-DNA/RNA acoplados a uma enzima que gera uma reação química e produz um sinal de luz quantificado. Em sistemas de PCR, um ou mais pares adjacentes de *primers* oligonucleotídicos direcionados para as extremidades 3' e 5' de uma sequência alvo irão se ligar a ela e inicializar a amplificação do DNA entre os *primers* pela Taq DNA polimerase sensível à temperatura. O DNA alvo amplificado é chamado de *amplicon*. Após múltiplos ciclos de amplificação, controlados pela alternância de temperatura, um grande número de *amplicons* é gerado.⁶²

A possibilidade de genotipagem e a maior sensibilidade para detecção de lesões precursoras e CCU em amostras autocoletadas representam vantagens inerentes aos testes de HPV de alto risco baseados em PCR, quando comparados aos testes baseados na amplificação de sinal.^{63,64} Os testes disponíveis baseados na técnica de PCR em tempo real são aproximadamente comparáveis em relação à sensibilidade e ao VPN para detecção de lesões precursoras e CCU, sendo que os mais recentes incluem genotipagem isolada ou agrupada, permitindo estratificação de risco, pois a história natural da infecção pelo HPV aponta para variação substancial no desenvolvimento de lesões precursoras e câncer relacionados a diferentes tipos de HPV oncogênicos.⁶¹

Em 2020, 254 testes de detecção de HPV distintos e 425 variantes estavam disponíveis no mercado global. No entanto, a maioria não possuía avaliação analítica ou clínica publicada na literatura revisada por pares e mais de 90% não foram submetidos à avaliação regulatória ou não foram validados segundo um protocolo rigoroso.⁶⁵

Somente testes moleculares para detecção de HPV de alto risco clinicamente validados podem ser utilizados no rastreamento do CCU.⁶¹ Os critérios de validação foram definidos em 2009 por uma equipe internacional de especialistas e são baseados na avaliação transversal da acurácia clínica relativa de um determinado teste de HPV em comparação com HC2 ou GP5p/6p PCR-EIA (*Enzyme Immunoassay-reverse* - imunoensaio enzimático reverso) e reprodutibilidade inter e intralaboratorial.^{66,67}

Em 2020, onze testes moleculares para detecção de DNA-HPV oncogênico que utilizam amostras coletadas por profissionais de saúde atenderam a todos os requisitos para uso no rastreamento do CCU:⁶¹

- Abbott RealTime High Risk HPV;
- Alinity m HR HPV Assay;
- Anyplex II HPV HR Detection;
- BD Onclarity HPV Assay;
- Cobas 4800 HPV Test;
- Cobas 6800 HPV Test;
- GP5p/6p PCR-EIA;
- HC2;
- HPV-Risk Assay;
- PapilloCheck HPV-Screening Test;
- Xpert HPV.

As características desses testes estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Características dos testes moleculares para detecção de DNA-HPV de alto risco (oncogênicos) clinicamente validados segundo critérios internacionais para rastreamento do câncer do colo do útero.

Teste	Tipo de Amplificação	Genes Alvo	Genotipagem
Abbott RealTime HR HPV Test	Alvo (PCR)	L1	16;18 separadamente; 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68 agregados
Alinity m HR HPV Assay	Alvo (PCR)	L1/E6/E7	16;18;45 separadamente; 2 grupos HR agregados: 31/33/52/58; 35/39/51/56/59/66/68
Anyplex™ II HPV HR Detection	Alvo (RT PCR)	L1	16;18;31;33;35;39;45;51;52;56;58;59;66;68 separadamente
BD Onclarity HPV Assay	Alvo (PCR)	E6/E7	16;18;31;45;51;52 separadamente; 3 grupos HR agregados 33/58; 56/59/66; 35/39/68
GP5+/6+ PCR-EIA	Alvo (PCR)	L1	Não; 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68 agregados
HYbrid Capture 2 HPV DNA Test	Sinal	Vários (indefinido)	Não; 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68 agregados
Cobas 4800 HPV Test	Alvo (PCR)	L1	16;18 separadamente; 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68 agregados
Cobas 6800 HPV Test	Alvo (PCR)	L1	16;18 separadamente; 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68 agregados
HPV-Risk Assay	Alvo (PCR)	E7	16;18 separadamente; 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/67/68 agregados
PapilloCheck HPV-Screening Test	Alvo (PCR)	E1	16; 18; 31; 33; 35; 39; 45; 51; 52; 53; 56; 58; 59; 66; 68 separadamente
Xpert HPV	Alvo (RT PCR)	E6/E7	16 separadamente; 4 grupos HR agregados 18/45; HPV31/33/35/52/58; HPV51/59; HPV39/56/66/68)

DNA: *deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico); HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano); HR: *High Risk* (Alto Risco); PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase); RT: *Real Time* (Tempo Real); EIA: *Enzyme Immunoassay-reverse* (imunoensaio enzimático reverso). Fonte: adaptado de Arbyn M et al, 2021.⁶¹

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Além dos 12 tipos categorizados pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer* - IARC) como carcinógenos do grupo I (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59), frequentemente os testes de detecção de HPV de alto risco incluem mais dois tipos: HPV 68 (classificado como pertencente ao grupo IIa, provavelmente carcinogênico) e HPV 66 (grupo IIb, possivelmente carcinogênico). Além disso, certos testes de HPV visam outros tipos possivelmente carcinogênicos (26, 53, 67, 70, 73, 82), que podem ser encontrados em alguns casos raros de CCU. No entanto, para o rastreamento é suficiente focar apenas nos 12 tipos do grupo I, uma vez que a adição de mais tipos aumenta apenas marginalmente a sensibilidade para lesões precursoras que podem progredir para câncer, mas diminui substancialmente a especificidade.⁶⁸

Várias ferramentas estão disponíveis para apoiar os países na incorporação dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico no rastreamento do CCU, abrangendo três etapas principais: planejamento, implementação e monitoramento/escalonamento.⁶⁹ Além da utilização de testes validados, também é imprescindível estabelecer ou fortalecer sistemas de gestão da qualidade (garantia e controle) de laboratórios, definir o processo de compras e elencar indicadores para monitorar o andamento da implementação. Medidas de controle de qualidade recomendadas aos laboratórios incluem infraestrutura adequada para evitar contaminação de amostras com produtos pós-PCR; participação em testes regulares de proficiência de amostras externas (painéis de ensaios de proficiência); e monitoramento e gerenciamento de processos. É aconselhável que os laboratórios sejam acreditados.^{68,70}

5.3.2 Aspectos regulatórios

Na vigência dos trabalhos da CTA para o enfrentamento do CCU foi realizada uma pesquisa entre os especialistas participantes, por meio de formulário eletrônico, a respeito de qual método deveria ser utilizado para a detecção molecular de HPV oncogênico para o rastreamento. Os respondentes foram unânimes em recomendar a técnica de PCR.

Os testes moleculares para detecção de DNA-HPV de alto risco baseados na técnica de PCR, clinicamente validados, aprovados pela Anvisa e disponíveis comercialmente no Brasil encontram-se descritos no Quadro 2.

As indicações aprovadas no país são:⁷¹

- rastreamento primário para identificar mulheres com lesões precursoras e CCU;
- rastreamento adjuvante (co-teste) em conjunto com exame citopatológico;
- triagem de pacientes com resultados de citologia compatíveis com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) para determinar a necessidade de encaminhamento para colposcopia.

A indicação proposta para a incorporação dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico no SUS é o rastreamento primário para identificação de lesões precursoras e CCU.

Quadro 2. Aspectos regulatórios dos testes moleculares para detecção de HPV de alto risco (oncogênicos) baseados na técnica de PCR, clinicamente validados, aprovados pela Anvisa e disponíveis comercialmente no Brasil.

Teste		Fabricante	Registro Anvisa		
Nome comercial	Abreviação		Número	Detentor	Validade
Abbott RealTime HR HPV Amplification Reagent Kit	RealTime	Abbott GNBH, Alemanha	80146501889	Abbott Laboratórios do Brasil LTDA	11/08/2024
Família Alinity m HR HPV	Alinity	Abbott Molecular INC., EUA	80146502206	Abbott Laboratórios do Brasil LTDA	03/06/2029
Anyplex™ II HPV HR Detection	Anyplex HR	Seegene INC., Coreia do Sul	80102512181	VR Medical Importadora e Distribuidora de Produtos Médicos LTDA	18/03/2029
BD Onclarity HPV Assay	Onclarity	Becton Dickinson & Co., EUA	10033430713	Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas LTDA	03/11/2025
Cobas® 4800 HPV - Amplification/Detection Kit	Cobas 4800	Roche Molecular Systems INC., EUA	10287410898	Roche Diagnóstica Brasil LTDA	04/10/2025
Família Cobas 6800 HPV	Cobas 6800	Roche Molecular Systems INC., EUA	10287411328	Roche Diagnóstica Brasil LTDA	02/04/2028
PapilloCheck	-	Greiner Bio-One, Division Diagnostics, Áustria	10290310063	Greiner Bio-one Brasil Produtos Médicos Hospitalares LTDA	13/08/2028
Xpert HPV	-	Cepheid AB, Suécia	81062710011	Cepheid Brasil Importação, Exportação e Comércio de Produtos de Diagnósticos LTDA	14/12/2025

HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano); HR: *High Risk* (Alto Risco); DNA: *deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico); PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase); Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EUA: Estados Unidos da América. Fonte: Anvisa. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/> (acesso em 08/02/2023).⁷¹

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

5.4 Tecnologia comparadora

As diretrizes nacionais vigentes recomendam a utilização do exame citopatológico para o rastreamento do CCU no SUS.⁵ A tecnologia comparadora é classificada como “produto” (teste diagnóstico), tem como objetivo “prevenção e diagnóstico” e encontra-se na fase do ciclo de vida de ampla difusão no país.

Duas técnicas estão aprovadas: a citologia convencional e a citologia em base líquida (*Liquid-Based Cytology* - LBC). Contudo, conforme a Portaria nº 63, de 12 de dezembro de 2019^l, e o relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) nº 497^m, a LBC para o rastreamento do CCU foi incorporada no âmbito do SUS sem a criação de novos procedimentos e sem alteração de valor no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP) do SUS. A Portaria GM/MS nº 3.426, de 14 de dezembro de 2020ⁿ, alterou os atributos dos procedimentos do SIGTAP, conforme apresentado no Quadro 3.

Quadro 3. Atributos dos procedimentos relacionados ao exame citopatológico.

Código	Procedimento	Valor (R\$)
02.03.01.001-9	Exame citopatológico cérvico-vaginal/microflora	13,72
02.03.01.002-7	Exame citopatológico hormonal seriado (mínimo três coletas)	20,96
02.03.01.003-5	Exame de citologia (exceto cérvico-vaginal e de mama)	20,96
02.03.01.007-8	Controle de qualidade do exame citopatológico cérvico-vaginal	17,63
02.03.01.008-6	Exame citopatológico cérvico-vaginal/microflora - rastreamento	14,37

Portanto, o exame citopatológico para o rastreamento do CCU corresponde ao código 02.03.01.008-6 e respectivo valor, porém também é equivocadamente utilizado o código 02.03.01.001-9.

Além das limitações inerentes ao exame citopatológico, como baixa sensibilidade e reprodutibilidade, existem outros desafios a serem superados no Brasil, incluindo a garantia da qualidade da coleta; a implementação dos Monitoramentos Interno e Externo da Qualidade (MIQ e MEQ); e a reversão da tendência de pulverização de exames em laboratórios de pequeno porte e baixa produtividade.⁷²

Como parte do processo de monitoramento da qualidade dos exames citopatológicos do colo do útero, o INCA, em 2010, realizou um diagnóstico amostral sobre a prática dos MIQ e MEQ em laboratórios de citopatologia, sendo realizadas visitas para apreciação local das atividades. Assim, ficou demonstrada a necessidade de apoiar a prática de MIQ e MEQ nos laboratórios, com padronização e normatização de ferramentas, indicadores e relatórios a serem produzidos, bem como das formas de registro das atividades, com vistas à construção e ao fortalecimento da

^l Disponível em <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2019/prt0063_16_12_2019.html>.

^m Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio-Citologia-em-Meio-Lquido_FINAL_497_2019.pdf>.

ⁿ Disponível em <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt3426_16_12_2020.html>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

capacidade técnica em monitoramento e avaliação. Em 2012, como resultado dessa experiência, o INCA publicou o Manual de Gestão da Qualidade para Laboratórios de Citopatologia, com objetivo de contribuir para melhorar a qualidade e a confiabilidade dos exames citopatológicos.⁷³

Em 2013, o MS publicou a Portaria nº 3.388º, conhecida como QualiCito, para redefinir a qualificação nacional em citopatologia na prevenção do CCU. Essa portaria definiu padrões para avaliação da qualidade do exame citopatológico do colo do útero e do desempenho dos laboratórios públicos e privados prestadores de serviços para o SUS. Em busca de monitorar os indicadores de qualidade dos exames citopatológico, o INCA tem realizado a publicação periódica do Informativo de Detecção Precoce^p e a atualização permanente de sua *homepage* na aba “Qualidade do exame citopatológico do colo do útero”^q com objetivo de oferecer aos gestores e profissionais de saúde subsídios para compreender, planejar e avaliar as ações.

Apesar dos esforços que têm sido realizados é possível observar que os indicadores de monitoramento da qualidade do exame citopatológico do colo do útero no Brasil têm permanecido abaixo dos recomendados pelo MS.⁷⁴ Embora, em geral, o percentual de exames insatisfatórios ou com resultados inconclusivos esteja dentro dos parâmetros esperados, indicadores como o índice de positividade e a proporção de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion* - HSIL) entre os exames satisfatórios indicam que a qualidade da citologia é baixa e em alguns casos o índice de positividade é inflado por resultados inconclusivos como células escamosas atípicas.^{75,76}

Consequentemente, a utilização de testes de alta performance, como os testes moleculares para detecção de HPV oncogênico, pode contribuir para o aprimoramento do rastreamento do CCU no país.

5.5 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação à tecnologia utilizada no SUS

Evidências científicas robustas, detalhadas no tópico “Resultados” deste PTC, indicam que o rastreamento com testes moleculares para detecção de HPV oncogênico é mais sensível e eficaz/efetivo, em termos do aumento de detecção de lesões precursoras e da redução da incidência e mortalidade por CCU, do que o rastreio com exame citopatológico.

Outro aspecto fundamental é a maior detecção de casos de CCU em estágio inicial, precedendo em até 10 anos o diagnóstico pelo exame citopatológico. A detecção precoce leva a tratamentos menos mutilantes e onerosos,

º Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3388_30_12_2013.html>.

^p Disponível em <<https://antigo.inca.gov.br/publicacoes/informativos/informativo-deteccao-precoce-no-1-2022>>.

^q Disponível em <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-uterio/dados-e-numeros>>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 95

com excelente prognóstico e até com possibilidade de cura, impactando positivamente a custo-efetividade do rastreamento.⁵⁶

Ademais, por apresentarem maior sensibilidade e VPN, quando comparados à citologia, os testes para detecção de HPV de alto risco permitem o aumento da idade de início do rastreio e do intervalo de testagem, melhorando a eficiência e otimizando o desempenho dos programas.⁵⁰ Um problema crucial inerente ao programa de rastreamento oportunístico vigente é a falta de adesão às recomendações oficiais de população-alvo e periodicidade, pois é comum na prática clínica brasileira o rastreio anual com o exame citopatológico, bem como o rastreamento de mulheres abaixo da faixa etária preconizada. No SUS, cerca de 20% dos exames citopatológicos de rastreio são realizados fora da população-alvo e 73% são realizados fora do intervalo recomendado.³⁸ A incorporação dos testes de HPV, articulada com a revisão e a atualização das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero e com a mudança para o modelo de rastreamento de base populacional, mudará esse cenário, possibilitando a redução do número total de testes realizados, com consequente impacto nos custos. A estimativa, para mulheres sem alterações no teste de rastreio, é de redução de dois terços (de 15 para cinco) no número de exames necessários ao longo da vida, facilitando a logística dos serviços de saúde e a adesão das mulheres ao protocolo de rastreamento.

Vantagens adicionais são a automação, tornando o teste objetivo, e a possibilidade de autocoleta, que viabiliza o rastreio em residências, centros comunitários e locais de trabalho, dispensa o exame especular e minimiza resistências, com grande potencial de redução de barreiras de acesso.^{63,64,77}

Em contrapartida, embora um teste de HPV de alto risco negativo implique em baixo risco de CCU na próxima década, um pequeno subconjunto de mulheres com resultado positivo requererá avaliação adicional para confirmação diagnóstica. Para evitar sobrecarga nos sistemas de saúde é necessária triagem para encaminhamento para colposcopia. As estratégias atuais de triagem incluem exame citopatológico (de preferência em meio líquido, permitindo que a mesma amostra coletada para o teste molecular seja utilizada [*reflex test*], ou seja, a mulher não precisa retornar para nova coleta de material), e genotipagem parcial ou estendida do HPV. Alternativas sendo investigadas são citologia com marcação dupla (p16/Ki-67), metilação do hospedeiro e metilação viral.⁷⁸ Em paralelo à submissão do pedido de incorporação dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico deverá ser realizada a revisão e a atualização das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, definindo método de rastreio primário e de triagem dos casos positivos para confirmação diagnóstica, com respectivos algoritmos e fluxogramas.

Atualmente a maior desvantagem dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico é o custo, superior à citologia. Contudo, após incorporação no SUS e utilização em larga escala, eventualmente ocorrerá redução do custo por meio de compra em massa (*bulk purchase*); negociações com os fabricantes; aumento da oferta com produção e validação de novos testes; e transferência de tecnologia.

5.6 Custos da tecnologia avaliada

A testagem molecular para HPV ainda não está incorporada no SUS. Assim sendo, foi realizada uma consulta à rede de laboratórios privados resultando em valores entre R\$ 120,00 e R\$ 532,00^r. Entretanto, não foi possível determinar com precisão quais técnicas e testes específicos estão disponíveis.

Segundo RS que analisou a custo-efetividade de estratégias de rastreamento do CCU em 12 países de baixa e média renda, inclusive o Brasil, em 46% das avaliações econômicas incluídas o teste de detecção de HPV foi dominante em comparação à citologia convencional, apontando para decisão favorável à incorporação (menor custo e maior efetividade). Em 38,5% dos estudos incluídos o teste de HPV apresentou dominância fraca em relação à citologia (maior efetividade, porém com maior custo).⁷⁹

A análise de custo-efetividade (ACE) que embasou as recomendações da nova diretriz da OMS para rastreamento de lesões precursoras do CCU concluiu que, em 78 países de baixa e média renda, estratégias utilizando o teste de detecção de HPV oncogênico para o rastreio primário são mais custo-efetivas, quando comparadas ao exame citopatológico ou à inspeção visual com ácido acético (*visual inspection with acetic acid* - VIA). O custo considerado do teste de HPV foi de US\$ 8.15 (R\$ 31,97)^s.⁸⁰

No Brasil, no contexto de um programa de rastreamento de base populacional do CCU implementado em Indaiatuba, cidade de médio porte (250 mil habitantes) distante 100 km da capital do estado de São Paulo, foi realizada uma ACE baseada em modelo de Markov dinâmico de microssimulação comparando o teste de detecção de HPV oncogênico com o exame citopatológico. Os resultados desse estudo de mundo real indicaram que a mudança da citologia para o teste de HPV de alto risco foi mais efetiva e menos dispendiosa. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi negativa (US\$ -6,16), considerando-se o valor do limite de disposição a pagar de uma vez o produto interno bruto *per capita* (PIBpc) por anos de vida ajustados por qualidade (*Quality-Adjusted Life Years* (QALY) ganho. O custo estimado do teste de HPV, com base em cotações internacionais, foi de US\$ 30,00 (R\$ 159,54)^t.⁸¹

Não foram identificadas análises de impacto orçamentário (AIO) conduzidas no Brasil, sendo recomendada elaboração futura.

6. OBJETIVO

^r Cotação realizada em 08/04/2023.

^s Cotação média do dólar em 2019: US\$ 1.00 = R\$ 3,923.

^t Cotação em 01/07/2020: US\$ 1.00 = R\$ 5,318.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 97

Sintetizar as evidências científicas disponíveis na literatura referentes à utilização dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU, em comparação ao exame citopatológico.

7. MÉTODOS

Dentre as ações elencadas pela OMS para eliminação do CCU constam a revisão da publicação da IARC *Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening* e da WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention.^{62,80}

O processo de atualização foi baseado na ATS e construído a partir de RS da literatura e ACE, focado na avaliação dos benefícios e danos associados a diferentes tecnologias de rastreamento e conduzido com extremo rigor metodológico. A ênfase nos benefícios e danos está de acordo com o princípio da tomada de decisão baseada em evidências que afirma que, para implementar uma intervenção, deve haver um equilíbrio entre benefícios clínicos, danos e custos.⁸² Portanto, atende também à PNPC, que determina que a incorporação e o uso de tecnologias voltadas para prevenção e controle do câncer no âmbito do SUS devem ser resultado de recomendações formuladas a partir do processo de ATS.²

As evidências foram sintetizadas de acordo com os métodos descritos no *Handbook for Guideline Development* da OMS e no *Handbook for Systematic Reviews of Interventions* da Cochrane Collaboration.^{83,84}

O Grupo de Desenvolvimento da Diretriz (*Guideline Development Group* - GDG) foi composto por 60 membros representando todas as regiões membro da OMS, dentre profissionais de saúde; pesquisadores; gestores; grupos representativos de mulheres, pacientes e *advocacy*; agências das Nações Unidas; e organizações não governamentais. Os dois pesquisadores do INCA elaboradores deste PTC participaram ativamente de todas as atividades do GDG (Anexo 2).

Com base na experiência clínica, pesquisa e conhecimento das tecnologias em desenvolvimento, o GDG identificou os testes de rastreamento e algoritmos clínicos para triagem e tratamento que deveriam ser avaliados (Anexo 3). O GDG estabeleceu perguntas no formato PICOS (População, Intervenção, Comparação, Outcomes/Desfechos e *Studies design*/Delineamentos de estudos elegíveis - Anexo 4), metodologia e cronograma. As equipes (Anexo 5) realizaram RS para cada uma das perguntas PICO. As RS elaboradas para o IARC *Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening* também foram integradas para o desenvolvimento das recomendações. Adicionalmente, um grupo de modelagem (Anexo 6) foi criado para conduzir ACE referentes aos diferentes algoritmos de rastreamento, triagem e tratamento. Informações sobre aceitabilidade, viabilidade, valores e preferências das pessoas que utilizam os serviços foram também pesquisadas. Foi aplicada a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliar a certeza do corpo de evidências e desenvolver as recomendações.⁸⁵ O GDG se reuniu regularmente para revisar e avaliar as evidências e chegar a um consenso sobre

as novas recomendações. Ademais, as recomendações serão permanentemente atualizadas à medida que novas evidências se tornarem disponíveis e forem avaliadas, segundo o conceito de “*living guideline*” (“diretriz viva”).⁸⁶

A segunda edição da diretriz da OMS foi publicada em 2021 e a atualização do *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening* em 2022.^{80,62}

Em virtude do compromisso assumido pelo Brasil perante o apelo global da OMS para acelerar a eliminação do CCU como problema de saúde pública; da contemporaneidade e alta qualidade metodológica das publicações; e da importância de evitar sobreposição, duplicação e redundância de esforços⁸⁷ este PTC reproduz a síntese de evidências científicas e recomendações elaboradas pela IARC e pela OMS referentes à utilização dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU, em comparação ao exame citopatológico (contemplada nas perguntas PICO 1 e 2 da diretriz da OMS - Anexo 4).

7.1 Pergunta

A seguinte pergunta foi estabelecida (recorte das perguntas PICO 1 e 2 da diretriz da OMS - Anexo 4): “A testagem molecular para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU é sensível/específica, eficaz/efetiva e segura quando comparada ao exame citopatológico?”.

A estrutura da pergunta, conforme os componentes do acrônimo PICOS, encontra-se detalhada no Quadro 4.

Quadro 4. Componentes PICOS da pergunta.

POPULAÇÃO	Mulheres assintomáticas, com risco padrão para CCU.
INTERVENÇÃO	Testes moleculares para detecção de HPV oncogênico.
COMPARADOR	Exame citopatológico do colo do útero (convencional ou em base líquida).
DESFECHOS	Acurácia (sensibilidade/especificidade para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 ou mais grave [NIC2+, NIC3+]); eficácia/efetividade (maior detecção de NIC2+ e NIC3+; diminuição de incidência/mortalidade por CCU); segurança (proporção de encaminhamentos para colposcopia e proporção de NIC3+ por encaminhamento para colposcopia [valor preditivo positivo - VPP - para NIC3+]).
DELINEAMENTOS DE ESTUDOS ELEGÍVEIS	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise); ensaios clínicos randomizados ou <i>quasi</i> -randomizados; estudos de coorte, caso-controle, transversais ou de testes diagnósticos.

PICOS: População, Intervenção, Comparação, *Outcomes*/Desfechos e *Studies design*/Delineamentos de estudos elegíveis; CCU: câncer do colo do útero.

7.2 Critérios de elegibilidade

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 99

Os critérios de inclusão e exclusão de estudos foram definidos pelo GDG a partir da construção da pergunta de pesquisa no formato PICOS.

7.3 Fontes de informação e estratégias de busca

A equipe de RS pesquisou múltiplas bases de dados de referências bibliográficas informatizadas e registros de ECR para identificar RS com ou sem MA; ECR ou *quasi*-randomizados; estudos de coorte, caso-controle, transversais ou de testes diagnósticos potencialmente relevantes para elaboração de novas revisões ou atualização de revisões existentes. As listas de referências de todos os artigos incluídos e recuperados foram examinadas. Também foram contatados investigadores que pesquisam e publicam sobre o tema em questão.

Materiais disponíveis publicamente e cujo conteúdo final era passível de revisão e avaliação por pares em relação à qualidade dos métodos e aos resultados, como relatórios de agências governamentais, dissertações/teses e outras fontes científicas também foram analisados.

7.3.1 Bases de dados

Foram consultadas as bases de dados de referências bibliográficas informatizadas MEDLINE^u, Embase^v, LILACS^w e The Cochrane Library.

7.3.2 Construção das estratégias de busca

As estratégias de busca foram elaboradas por equipe multiprofissional, incluindo bibliotecários especialistas em ciência da informação, por meio do emprego de termos padronizados indexados em cada base e outros termos livres pertinentes ao tema, interligados por conectores.

As estratégias nas respectivas bases, períodos de busca e restrições encontram-se descritas no Anexo 7.

7.4 Seleção de estudos

^u Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. Base de dados bibliográficos da US National Library of Medicine (USNLM).

^v Excerpta Medica Database. Base de dados bibliográficos da Elsevier.

^w Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

A equipe de RS avaliou os estudos quanto à pertinência com o tema e para verificar se atendiam às perguntas PICO 1 e 2 da diretriz da OMS (Anexo 4).

A seleção foi realizada por dois investigadores independentemente (em duplicata) ou por um pesquisador e um revisor sênior. Divergências foram resolvidas por meio de consenso ou consulta a um terceiro investigador.

A seleção inicial (triagem) foi conduzida por meio da leitura do título e do resumo das publicações.

A seleção final (avaliação da elegibilidade) foi realizada por meio da análise da seção de metodologia dos estudos. No caso em que as informações metodológicas necessárias não estivessem disponíveis nessa seção, analisou-se o texto completo do artigo.

7.5 Extração de dados

Os dados foram extraídos independentemente por dois pesquisadores ou por apenas um pesquisador com a revisão de um membro sênior da equipe. Divergências foram resolvidas por meio de consenso ou consulta a um terceiro investigador.

7.6 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés foi realizada independentemente por dois pesquisadores ou por apenas um pesquisador com a revisão de um membro sênior da equipe. Foram utilizadas ferramentas apropriadas da dependência do desenho de estudo: *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) para revisões sistemáticas; *Cochrane Risk of Bias* (RoB 2) para ECR; *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I) para estudos não randomizados e *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2) para estudos de testes diagnósticos.⁸⁸⁻⁹¹

7.7 Análise dos dados

A equipe de RS sintetizou os resultados qualitativamente (narrativamente) ou quantitativamente (por meio de MA). Dados individuais de participantes foram analisados, quando disponíveis.

7.8 Avaliação da qualidade da evidência

A equipe de RS avaliou a certeza do corpo de evidências por meio do emprego da metodologia GRADE.⁸⁵ Os níveis de certeza utilizados estão descritos no Quadro 5.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 101

Quadro 5. Interpretação dos níveis de certeza da evidência de acordo com a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Nível de evidência	Interpretação
Alto	Muita confiança de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa de efeito encontrada.
Moderado	Confiança moderada na estimativa de efeito: o efeito real provavelmente está próximo da estimativa de efeito encontrada, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente.
Baixo	Confiança limitada na estimativa de efeito: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito encontrada.
Muito baixo	Muito pouca confiança na estimativa de efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa de efeito encontrada.

8. RESULTADOS

8.1 Estudos selecionados

As evidências sobre acurácia, eficácia/efetividade e segurança dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico em comparação com o exame citopatológico foram obtidas em nove ECR, 12 estudos de coorte de base populacional e uma RS com MA incluindo 26 estudos de testes diagnósticos.⁶²

8.2 Caracterização dos estudos selecionados

8.2.1 Ensaios clínicos randomizados

Nove ECR comparando o rastreamento com testes de HPV com a citologia, englobando 23 publicações, foram incluídos (Tabela 1).⁹²⁻¹¹⁴ Cinco ECR foram conduzidos em países europeus, todos no âmbito de programas de rastreamento organizados, nos quais a população-alvo foi ativamente convidada para o rastreio primário e, se

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 102

necessário, submetida a testes de triagem dos casos positivos para encaminhamento para colposcopia e tratamento.⁹²⁻

¹⁰⁷ Esses programas registravam rotineiramente o número de mulheres convidadas, rastreadas, triadas e tratadas.

O estudo *New Technologies for Cervical Cancer Screening* (NTCC) foi realizado em nove centros participantes na Itália e envolveu 94.370 mulheres com idades entre 25 e 60 anos em duas fases de implementação entre 2002 e 2004. Na primeira rodada, no braço de intervenção (47.369 mulheres), o teste de HPV (HC2) e a citologia (LBC) foram aplicados na primeira fase e o teste de HPV isolado foi aplicado na segunda fase. Na primeira fase, as participantes do braço de intervenção com menos de 35 anos foram encaminhadas para colposcopia se o resultado da citologia fosse compatível com ASC-US+ ou se fossem HPV-positivas e/ou ASC-US+ após um ano. Mulheres com idade igual ou superior a 35 anos foram encaminhadas para colposcopia se fossem HPV positivas e/ou ASC-US+. Na segunda fase, todas as mulheres HPV positivas foram imediatamente encaminhadas para colposcopia, independentemente da idade. No braço de controle (47.001 mulheres), o método de rastreamento utilizado foi citologia convencional. Na segunda rodada, todas as mulheres foram rastreadas com citologia convencional e nenhum outro teste de HPV foi realizado. Os resultados das duas primeiras rodadas de rastreamento, com um intervalo de três anos (período total de acompanhamento de sete anos), foram publicados.⁹²⁻⁹⁵

O *Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening* (SwedeScreen) foi conduzido em cinco cidades da Suécia. Foram incluídas 12.527 mulheres com idades entre 32 e 38 anos, randomizadas para teste de HPV (GP5+/6+ PCR EIA) e citologia convencional (intervenção) ou apenas para citologia convencional (controle).⁹⁶ Mulheres com ASC-US+ foram encaminhadas para colposcopia. No braço de intervenção, mulheres com HPV positivo e com citologia normal repetiram o teste de HPV após 12 meses e foram encaminhadas para colposcopia se o resultado fosse positivo. Na segunda rodada de rastreio todas as mulheres foram rastreadas com citologia convencional. A análise inicial incluiu as duas rodadas de rastreamento, com média de acompanhamento de quatro anos. As análises subsequentes incluíram dados de acompanhamento de longo prazo.^{97,98}

O *Randomized Trial In Screening To Improve Cytology* (ARTISTIC) foi realizado em Manchester, Reino Unido. Foram incluídas 24.510 mulheres com idade entre 20 e 64 anos entre 2001 e 2003. As mulheres foram randomizadas para teste de HPV (HC2) e LBC (intervenção) ou apenas para LBC (controle). As mulheres com citologia compatível com HSIL foram imediatamente encaminhadas para colposcopia e as mulheres com citologia compatível com ASC-US ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (*Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* - LSIL) repetiram o exame após seis e 18 meses e, em seguida, foram encaminhadas para colposcopia se a nova citologia fosse positiva. No braço de intervenção, mulheres com teste de HPV positivo e com citologia negativa também repetiram o teste de HPV após 12 meses e foram encaminhadas para colposcopia se o resultado do segundo teste fosse positivo. O protocolo de rastreamento para a segunda rodada foi o mesmo da primeira rodada. Os dados das duas primeiras rodadas de rastreamento, com três anos de intervalo, foram inicialmente relatados.⁹⁹ Análises complementares relataram o acompanhamento de longo prazo.¹⁰⁰

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 103

O *Finish Trial* foi realizado na Finlândia entre 2003 e 2008 e incluiu 132.194 mulheres com idades entre 25 e 65 anos. As participantes foram randomizadas para rastreamento primário com teste de HPV (HC2), com triagem por citologia convencional se positivas para HPV (intervenção) ou apenas para citologia convencional (controle). O período de acompanhamento foi limitado a uma rodada de rastreamento com acompanhamento após cinco anos para detecção cumulativa de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), adenocarcinoma *in situ* (AIS) e câncer. Mulheres no braço de intervenção HPV positivas e com citologia compatível com LSIL ou mais grave (LSIL+) e mulheres no braço de controle com LSIL+ foram encaminhadas para colposcopia e mulheres HPV positivas e com citologia inferior a LSIL (braço de intervenção) ou com ASC-US (braço de controle) foram acompanhadas com repetição dos testes.¹⁰¹

O *Population Based Screening Study Amsterdam* (POBASCAM) foi realizado em Amsterdã, na Holanda. Mulheres com idades entre 29 e 61 anos foram recrutadas entre 1999 e 2002. Foram incluídas 40.105 mulheres, randomizadas para teste de HPV (GP5+/6+ PCR EIA) e citologia convencional (intervenção) ou para citologia convencional isolada (controle) na primeira rodada. Na segunda rodada, cinco anos depois, em ambos os braços foram realizados testes de HPV e citologia em todas as participantes. As mulheres com citologia compatível com HSIL foram imediatamente encaminhadas para colposcopia e as mulheres com citologia compatível com ASC-US ou LSIL repetiram o exame após seis e 18 meses e, em seguida, foram encaminhadas para colposcopia se a nova citologia fosse positiva. No braço de intervenção, mulheres com teste de HPV positivo e com citologia negativa também repetiram o teste de HPV após 12 meses e foram encaminhadas para colposcopia se o resultado do segundo teste fosse positivo.¹⁰² Os dados foram inicialmente publicados para as duas primeiras rodadas de rastreamento, com um intervalo de cinco anos, para cerca de metade da coorte e posteriormente para toda a coorte.^{103,104} Análises adicionais examinaram riscos de longo prazo e resultados do rastreamento com diferentes combinações de testes em uma ou duas rodadas.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

O estudo Compass, realizado na Austrália, foi o primeiro ECR de rastreamento primário utilizando teste de HPV em comparação com a citologia de abrangência nacional. Mulheres com idades entre 25 e 64 anos foram incluídas entre 2015 e 2019. As participantes foram randomizadas para teste de HPV com intervalo de cinco anos (intervenção) ou para LBC com intervalo de dois anos e meio, com triagem com teste de HPV se citologia compatível com LSIL+ (controle). No braço de intervenção, mulheres positivas para HPV16 ou HPV18 foram encaminhadas diretamente para colposcopia e mulheres positivas para outros tipos oncogênicos de HPV (não-HPV16/18) foram submetidas à randomização secundária para LBC ou citologia de dupla marcação (p16^{INK4a} e Ki-67). Além disso, 10% das mulheres no grupo de intervenção com teste negativo para HPV foram reconvocadas após dois anos e meio para rastreamento com LBC, para fins de monitoramento de segurança.¹⁰⁸ Até o momento foram publicados dados sobre a linha de base e acompanhamento de 12 meses em 4.995 mulheres incluídas entre 2013 e 2014 no estudo piloto.¹⁰⁹

O estudo *HPV For Cervical Cancer Screening* (HPV FOCAL) foi realizado no Canadá entre 2008 e 2016. Um total de 18.948 mulheres com idades entre 25 e 65 anos que participaram do rastreamento de rotina foram randomizadas em um dos três grupos: rastreamento primário com teste de HPV com triagem com LBC de mulheres positivas (braço

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 104

de intervenção); rastreamento primário com teste de HPV com triagem com LBC de mulheres positivas e uma verificação de segurança em dois anos (braço de segurança); e rastreamento primário com LBC com triagem com teste de HPV de mulheres com ASC-US e colposcopia para mulheres com LSIL+ (braço de controle). No braço de intervenção, mulheres HPV negativas foram reconvocadas para rastreamento de saída com teste de HPV e LBC após quatro anos. No braço de segurança, mulheres HPV negativas foram reconvocadas para rastreamento de saída com LBC após dois anos. No braço de controle, mulheres com LBC normal foram reconvocadas para rastreamento com LBC após dois anos e novamente para rastreamento de saída com LBC e teste de HPV após quatro anos.¹¹⁰⁻¹¹²

O estudo *Hong Kong Special Administrative Region* (Hong Kong SAR) foi conduzido em sete clínicas em Hong Kong, China, entre 2010 e 2014. Um total de 15.918 mulheres com idades entre 30 e 60 anos que compareceram ao rastreamento de rotina foram randomizadas para teste de HPV e LBC (braço de intervenção) ou para LBC com triagem com teste de HPV de mulheres com resultado ASC-US+ (braço de controle). As mulheres foram encaminhadas para colposcopia se fossem HPV positivas e/ou LSIL+. Se os resultados fossem negativos para HPV e ASC-US, os testes eram repetidos. Houve duas rodadas de rastreamento, com um intervalo de três anos, e todas as mulheres foram rastreadas com LBC na segunda rodada.¹¹³

O único ECR que avaliou o efeito de uma rodada de rastreamento na incidência de CCU e na mortalidade associada foi realizado no distrito de Osmanabad, na Índia. Esse ECR incluiu 131.746 mulheres com idade entre 30 e 59 anos de 52 *clusters* de vilarejos distribuídos aleatoriamente em quatro grupos entre 2000 e 2003. Os grupos foram aleatoriamente randomizados para ser submetidos, no grupo de intervenção, ao rastreamento com teste de HPV (34.126 mulheres), citologia convencional (32.058 mulheres) ou VIA (34.074 mulheres) ou, no grupo controle, para receber tratamento padrão sem rastreamento (31.488 mulheres;). As mulheres que tiveram resultados positivos no rastreamento foram submetidas à colposcopia e biópsias dirigidas, e aquelas com lesões precursoras ou câncer receberam tratamento adequado. Os principais resultados foram reportados com seguimento até 2007.¹¹⁴

Tabela 1. Características dos ensaios clínicos randomizados comparando testes de HPV com citologia no *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening* e na *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention*.⁹²⁻¹¹⁴

ECR	País (local)	Participantes (N)	Participantes (faixa etária)	N rodadas (intervalo em anos)	Intervenção (N)	Controle (N)
NTCC Ronco et al. 2006a,2006b,2008,2010 ⁹²⁻⁹⁵	Itália (9 cidades)	94.370	25-60	2 (3)	1ª fase: teste de HPV (HC2) e citologia (LBC) 2ª fase: teste de HPV (HC2) (47.369)	Citologia (convencional) (47.001)
SwedeScreen Naucner et al. 2007, Elfström et al.2014, Elfgren et al 2017 ⁹⁶⁻⁹⁸	Suécia (5 cidades)	12.527	32-38	2 (3)	Teste de HPV (GP5+/6+ PCR EIA) e citologia (convencional) (6.257)	Citologia (convencional) (6.270)
ARTISTIC Kitchener et al. 2009,2011 ^{99,100}	Reino Unido (Manchester)	24.510	20-64	2 (3)	Teste de HPV (HC2) e citologia (LBC) (18.386)	Citologia (LBC) (6.124)
Finnish Leinonen et al. 2012 ¹⁰¹	Finlândia (9 cidades)	132.194	25-65	1	Teste de HPV (HC2) e citologia (convencional) (66.410)	Citologia (convencional) (65.784)
POBASCAM Bulkman et al.2004,2007; Rijkaart et al. 2012; Dijkstra et al. 2016; Veldhuijzen et al. 2017; Polman et al.2019 ¹⁰²⁻¹⁰⁷	Holanda (Amsterdã)	40.105	29-61	2 (5)	Teste de HPV (GP5+/6+ PCR EIA) e citologia (convencional) (19.999)	Citologia (convencional) (20.106)
Compass Canfell et al. 2017,2018 ^{108,109}	Austrália (estado de Victoria)	4.995	25-64	1	Teste de HPV (HC2 e Cobas 4800) (4.000)	Citologia (LBC) (995)
HPV FOCAL Ogilvie et al. 2017,2018; Coldman 2020 ¹¹⁰⁻¹¹²	Canadá (província British Columbia)	18.948	25-65	2 (4)	Teste de HPV (HC2) (9.540)	Citologia (LBC) (9.408)
Hong Kong Special Administrative Region trial Chan et al. 2020 ¹¹³	China (Hong Kong)	15.918	30-60	2 (3)	Teste de HPV (HC2) e citologia (LBC) (7.931)	Citologia (LBC) (7.927)
Indiano Sankaranarayanan et al., 2009 ¹¹⁴	Índia (Osmanabad)	131.746	30-59	1	Teste de HPV (HC2), citologia (convencional), VIA (100.248)	Sem rastreamento

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; N: número; NTCC: *New Technologies for Cervical Cancer Screening*; SwedeScreen: *Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening*; ARTISTIC: *A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology*; POBASCAM: *Population Based Screening Study Amsterdam*; HPV FOCAL: *HPV For Cervical Cancer Screening*; HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano); HC2: *Hybridization Capture 2* (Captura Híbrida 2); LBC: *Liquid-Based Cytology* (Citologia em Base Líquida), VIA: *Visual Inspection with Acetic Acid* (Inspeção Visual com Ácido Acético).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

8.2.2 Coortes de base populacional

Doze estudos de coorte de base populacional foram incluídos (Tabela 2).¹¹⁵⁻¹²⁶

Estudos na Argentina¹¹⁵, Dinamarca¹¹⁶, Finlândia¹¹⁷, Itália¹¹⁸⁻¹²¹, Holanda¹²², Suécia¹²³ e Reino Unido¹²⁴ avaliaram o impacto do rastreamento primário com testes de HPV em programas nacionais, regionais ou pilotos.

Os estudos na Argentina¹¹⁵, Finlândia¹¹⁷, Itália¹¹⁸⁻¹²¹ e Holanda¹²² compararam programas de rastreamento primário com testes de HPV com os programas baseados em citologia oferecidos anteriormente. O estudo no Reino Unido comparou uma coorte piloto de implementação de rastreamento com testes de HPV com o programa baseado em citologia executados no mesmo período e região. Na Dinamarca¹¹⁶ e na Suécia¹²³ foram conduzidos estudos de serviços de saúde randomizados com braço de rastreamento com testes de HPV e braço baseado em citologia.

Em todos os estudos de coorte, mulheres com testes positivos para HPV foram triadas com citologia para encaminhamento para colposcopia visando melhorar o equilíbrio entre benefícios e danos. Houve variação considerável em relação ao seguimento de mulheres com teste de HPV positivo e com citologia normal, que foram acompanhadas com citologia na Holanda¹²²; com teste de HPV na Argentina¹¹⁵, Finlândia¹¹⁷, Itália¹¹⁸⁻¹²¹; e com teste combinado de HPV e citologia na Dinamarca¹¹⁶ e no Reino Unido¹²⁴, ou foram convidadas novamente para a próxima rodada de rastreio na Suécia¹²³.

Coortes que associaram o teste de HPV à citologia (co-teste) para o rastreamento primário não têm grupo controle, mas comparações entre o teste de HPV e a citologia podem ser realizadas com base nos resultados do co-teste. O co-teste, com intervalo de três anos após um resultado duplo negativo, foi implementado como uma opção para o rastreamento nos Estados Unidos em 2003 pelo *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC). A coorte KPNC compreende cerca de um milhão de mulheres com idades entre 30 e 64 anos que receberam até quatro rodadas de rastreio.¹²⁵ O co-teste também foi implementado como programa piloto na região de Wolfsburg, na Alemanha, por meio do *Wolfsburg Pilot Project for Better Prevention of Cervical Cancer with Primary HPV Screening* (WOLPHSCREEN).¹²⁶ Em 2016, o programa havia inscrito 26.624 mulheres com idades entre 30 e 70 anos, rastreadas com intervalo de cinco anos entre as rodadas, após resultado duplo negativo. Em 2019, as mulheres completaram até três rodadas de rastreio.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 2. Características das coortes de base populacional comparando testes de HPV com citologia incluídas no *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening* e na *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention*.¹¹⁵⁻¹²⁶

País	Tipo de estudo	Método de rastreamento/triagem	Participantes (N)	Participantes (faixa etária)	Recomendação para encaminhamento para colposcopia
Alemanha Luyten et al. 2014 ¹²⁶	Programa piloto regional (Wolfsburg)	Co-teste (HC2; citologia convencional)	19.795	30-70	HPV+ e ASC-US; ASC-US aos 6 meses; HPV+ aos 12 meses
Argentina Arrossi et al. 2019 ¹¹⁵	Programa regional (Jujuy)	Teste de HPV (HC2) com triagem citológica (convencional) se HPV+	49.565	30-60	ASC-US; HPV+ aos 18 meses
Dinamarca Thomsen et al. 2020 ¹¹⁶	Programa piloto regional (região sul)	Teste de HPV (cobas 4800) com triagem citológica (LBC) se HPV+	11.339	30-59	ASC-US; HPV16/18+; HPV+ ou ASC-US aos 12 meses
Estados Unidos Castle et al. 2019 ¹²⁵	Coorte regional (Norte da Califórnia)	Co-teste (HC2; citologia convencional e LBC)	990.013	30-64	LSIL; HPV+ e ASC-US; HPV+ ou ASC-US aos 12 meses
Finlândia Veijalainen et al. 2019 ¹¹⁷	Programa regional (Tampere)	Teste de HPV (Abbott RealTime) com triagem citológica (convencional) se HPV+	17.770	35-60	LSIL; HPV+ os LSIL aos 12 meses
Itália Pasquale et al. 2015 ¹¹⁸	Programa regional (Valcamonica)	Teste de HPV (HC2) com triagem citológica (convencional) se HPV+	18.728	25-64	ASC-US; HPV+ aos 12 meses
Itália Maggino et al. 2016 ¹¹⁹	Programa regional (Veneza/Vêneto)	Teste de HPV (Aptima) com triagem citológica (convencional) se HPV+	89.217	25-64	ASC-US; HPV+ aos 12 meses
Itália Passamonti et al. 2017 ¹²⁰	Programa regional (Perúgia/Úmbria)	Teste de HPV (Cobas 4800) com triagem citológica (LBC) se HPV+	6.272	25-64	ASC-US; HPV+ aos 12 meses
Itália Zorzi et al. 2017 ¹²¹	Programa regional (Pádua/Vêneto)	Teste de HPV (HC2, Cobas 4800, Aptima) com triagem citológica (convencional) se HPV+	48.763	25-64	ASC-US; HPV+ aos 12 meses
Holanda Aitken et al. 2019 ¹²²	Programa nacional	Teste de HPV (Cobas 4800) com triagem citológica (LBC) se HPV+	454.573	29-61	ASC-US; ASC-US aos 6 meses
Reino Unido Rebolj et al. (2019) ¹²⁴	Programa regional (Bristol, Liverpool, Manchester, Norwich, Northwick Park [West London] e Sheffield)	Teste de HPV (HC2, Cobas 4800, Abbott RealTime, Aptima) com triagem citológica (LBC) se HPV+	183.970	24-64	ASC-US; HPV+ e ASC-US aos 12 meses; HPV+ aos 24 meses
Suécia Lamin et al. 2017 ¹²³	Programa piloto regional (Estocolmo/Gotland)	Teste de HPV (Cobas 4800) com triagem citológica (LBC) se HPV+	7.325	56-60	ASC-US

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

N: número; HC2: *Hybridization Capture 2* (Captura Híbrida 2); HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano); ASC-US: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* (Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado); LSIL: *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* (Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau).

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 109

8.2.3 Revisão sistemática de estudos de testes diagnósticos

Uma RS com MA da Cochrane Collaboration comparou a acurácia dos testes de HPV e da citologia para a detecção de NIC2+ e NIC3+ em mulheres que estavam participando do rastreamento do CCU e que não estavam sendo acompanhadas por anormalidades citológicas prévias.¹²⁷

A RS selecionou estudos de acurácia de testes diagnósticos nos quais todas as mulheres receberam o teste de HPV e a citologia, usando a combinação de colposcopia e histologia como padrão-ouro para confirmação do desfecho. Se pelo menos um dos testes de rastreamento fosse positivo, as mulheres eram submetidas à colposcopia com biópsia dirigida de áreas anormais e verificação histopatológica.

As características da MA encontram-se descritas na Tabela 3.

Para a detecção de NIC2+ ou NIC3+, 26 estudos realizaram comparação direta de testes de HPV com citologia convencional ou em base líquida e tiveram seus resultados agregados quantitativamente por MA.

A MA incluiu um total de 172.254 participantes da Alemanha, Bélgica, Chile, China, Congo, Estados Unidos, França, Grécia, Índia, Itália, México, Suécia, Suíça, e Reino Unido. A idade das participantes variou de 17 a 84 anos.

Os testes de detecção de HPV (índice) investigados foram HC2 em 18 estudos, PCR em seis estudos e Cobas em dois estudos. O teste comparador ou de referência foi a citologia convencional em nove estudos, a LBC em 14 estudos e ambas em três estudos.

Foram realizadas análises de subgrupos por faixa etária, método de detecção de HPV, método citológico e por desfecho.

Tabela 3. Características da revisão sistemática com meta-análise de estudos de testes diagnósticos incluída no *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening* e na *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention*.¹²⁷

Revisão	Número de estudos incluídos	Países (N)	Participantes (N; faixa etária)	Testes		Desfechos	Análises de subgrupos
				Índice (N)	Referência (N)		
Koliopoulos G. <i>et al.</i> , 2017 ¹²⁷	26	Alemanha (1); Bélgica (1); Chile (1); China (6); Congo (2); Estados Unidos (3); França (3); Grécia (2); Índia (1); Itália (1); México (2); Suécia (1); Suíça (1), RU (1).	Mulheres rastreadas para CCU, sem história de alterações prévias (172.254;17-84)	Testes de detecção de HPV: HC2 (18); PCR (6); Cobas (2).	Citologia: convencional (9); LBC (14); ambas (3).	Detecção de NIC2+ e NIC3+	Por faixa etária; por método de detecção de HPV; por método citológico; por desfecho.

N: número; CCU: Câncer do Colo do Útero; HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano); HC2: *Hybridization Capture 2* (Captura Híbrida 2); PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase); LBC: *Liquid-Based Cytology* (Citologia em Base Líquida); NIC2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou mais grave; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave.

8.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

8.3.1 Ensaios clínicos randomizados

O IARC *Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening*⁶² e a WHO *guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention*⁸⁰ não apresentaram os resultados da avaliação do risco de viés dos ECR incluídos, contudo relataram a utilização da ferramenta RoB 2 e consideraram o risco de viés baixo.

8.3.2 Coortes de base populacional

O IARC *Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening*⁶² e a WHO *guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention*⁸⁰ não apresentaram os resultados da avaliação do risco de viés dos estudos de coorte incluídos, porém relataram a utilização da ferramenta ROBINS-I e consideraram o risco de viés moderado.

8.3.3 Revisão sistemática de estudos de testes diagnósticos

Para a avaliação da qualidade metodológica da RS foi utilizada ferramenta ROBIS, que avalia o risco de viés em três fases: avaliação da relevância (opcional), identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo da revisão e avaliação do risco de viés geral.⁸⁸

Na Fase 1 do ROBIS é realizada uma comparação do PICO da pergunta a ser respondida na investigação e o PICO das perguntas dos estudos incluídos a fim de verificar se são correspondentes, conforme apresentado no Quadro 6.

Quadro 6. Fase 1 da ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS).

Fase 1 - Relevância		
PICO	<i>IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening; WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention</i>	Koliopoulos et al. ¹²⁷
P	Mulheres assintomáticas, com risco padrão para CCU	Mulheres rastreadas para CCU, sem história de alterações prévias
I	Testes moleculares para detecção de HPV oncogênico	Testes moleculares para detecção de HPV oncogênico
C	Exame citopatológico do colo do útero convencional ou em base líquida	Exame citopatológico do colo do útero convencional ou em base líquida
O	Acurácia (sensibilidade/especificidade para detecção NIC2+ e NIC3+)	Acurácia (sensibilidade/especificidade para detecção de NIC2+ e NIC3+)
A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? (sim; não; incerto)		SIM

IARC: *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer); WHO: *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde); CCU: Câncer do Colo do Útero; HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano); NIC2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou mais grave; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave.

A Fase 2 tem como objetivo identificar quatro domínios passíveis de introduzir vieses na RS: critérios de elegibilidade dos estudos, identificação e seleção, coleta de dados e avaliação dos estudos e síntese e resultados. Cada um dos quatro domínios da ferramenta compreende três seções: informação usada para subsidiar a avaliação, questões norteadoras e avaliação do potencial risco de viés. Os domínios devem ser considerados sequencialmente e não avaliados isoladamente. Nessa fase, o estudo de Koliopoulos e colaboradores¹²⁷ teve os quatro domínios classificados como baixo risco de viés (Quadro 7).

Quadro 7. Fase 2 da ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS).

Fase 2 - Identificando os potenciais riscos de viés durante o processo da revisão	
Domínio 1: Critérios de elegibilidade dos estudos (sim; provavelmente sim; provavelmente não; não; sem informação)	
1.1 Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?	SIM
1.2 Os critérios de elegibilidade eram apropriados à pergunta da revisão?	SIM
1.3 Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?	SIM
1.4 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas?	SIM
1.5 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas?	SIM
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo (alto; baixo; incerto)	BAIXO
Domínio 2: Identificação e seleção dos estudos (sim; provavelmente sim; provavelmente não; não; sem informação)	
1.1 A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?	SIM
1.2 Além da busca nas bases de dados foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?	SIM
1.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?	SIM
1.4 As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?	SIM
1.5 Foram realizadas tentativas para minimizar erros na seleção dos estudos?	SIM
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo (alto; baixo; incerto)	BAIXO
Domínio 3: Coleta de dados e avaliação do estudo (sim; provavelmente sim; provavelmente não; não; sem informação)	
1.1 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na coleta de dados?	SIM
1.2 As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?	SIM
1.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?	SIM
1.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	SIM
1.5 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?	SIM
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo (alto; baixo; incerto)	BAIXO

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 114

Domínio 4: Síntese e resultados (sim; provavelmente sim; provavelmente não; não; sem informação)	
4.1 A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?	SIM
4.2 Todas as análises pré-definidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?	SIM
4.3 A síntese dos resultados foi apropriada dada a natureza e à similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e desfechos dos estudos incluídos?	SIM
4.4 A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?	SIM
4.5 Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo <i>funnel plot</i> ou análise de sensibilidade.	SIM
4.6 Os vieses nos estudos primários foram mínimos ou abordados na síntese?	SIM
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo (alto; baixo; incerto)	BAIXO

A última fase da ferramenta (Fase 3) está relacionada à interpretação dos achados da RS, levando em conta três questões norteadoras: se foram considerados todos os riscos potenciais identificados na Fase 2, se a relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa da revisão foi adequadamente considerada e se os autores se preocuparam em não enfatizar os resultados com base apenas na sua significância estatística. Portanto, de acordo com a análise da Fase 3 (Quadro 8), o estudo foi considerado com baixo risco de viés.

Quadro 8. Fase 3 da ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS).

Fase 3 - Risco de viés na revisão	
A. A interpretação dos achados considerou todos os riscos potenciais identificados na Fase 2?	SIM
B. A relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa da revisão foi adequadamente considerada?	SIM
C. Os autores se preocuparam em não enfatizar os resultados com base apenas na sua significância estatística?	SIM
Risco de viés da revisão (alto; baixo; incerto)	BAIXO

8.4 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 115

8.4.1 Acurácia

A MA de estudos de testes diagnósticos¹²⁷ demonstrou que, para a detecção de NIC2+, a sensibilidade dos testes de HPV foi maior do que a da citologia (sensibilidade relativa agrupada 1,35; IC_{95%}: 1,23-1,48) e a especificidade foi menor (especificidade relativa agrupada 0,94; IC_{95%}: 0,93-0,96) (Figura 3). Para a detecção de NIC3+, a sensibilidade relativa agrupada foi de 1,37 (IC_{95%}: 1,20-1,55) e a especificidade relativa agrupada foi de 0,95 (IC_{95%}: 0,94-0,97) (Figura 4).

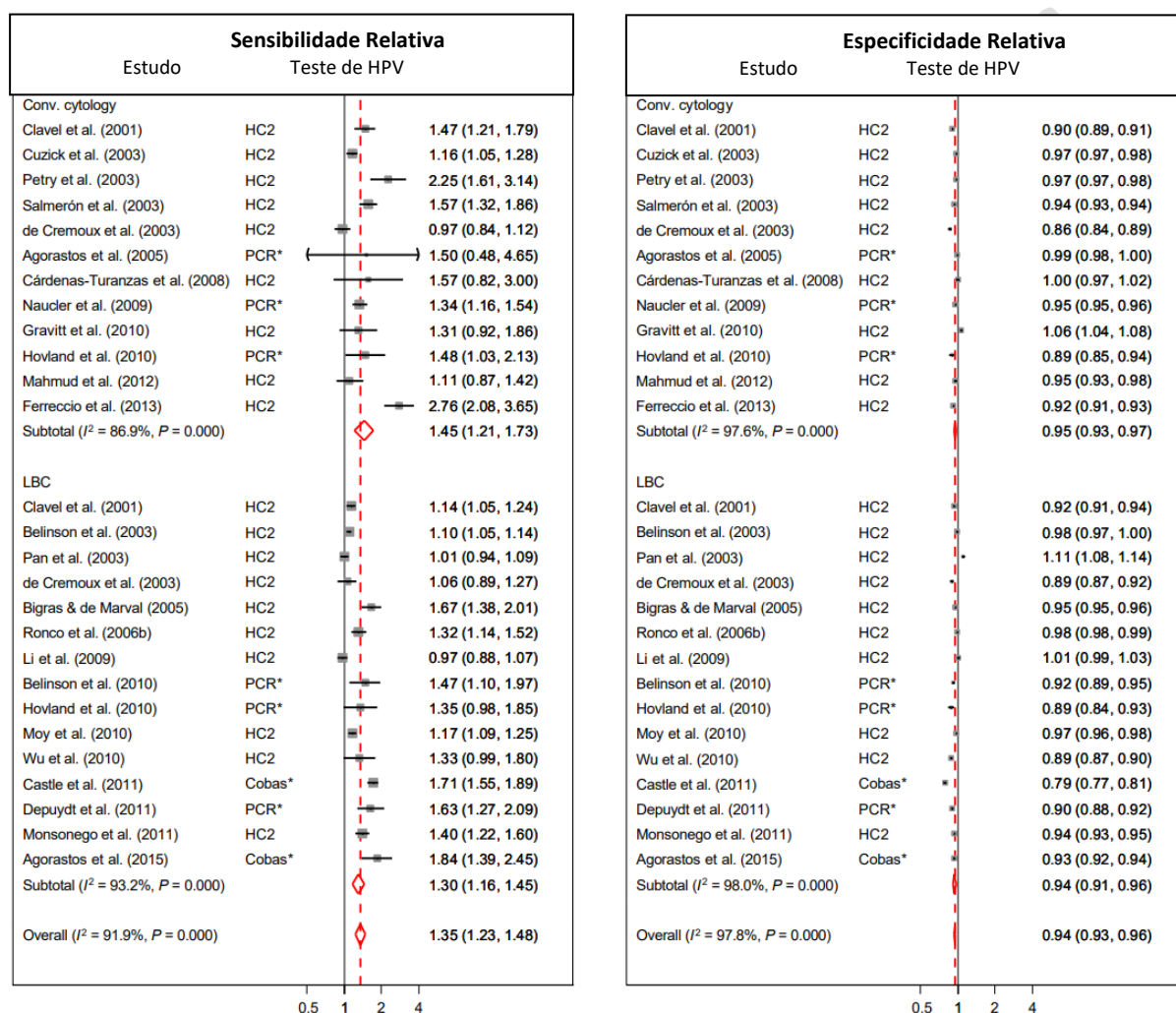


Figura 3. Meta-análise de estudos de testes diagnósticos: sensibilidade relativa (esquerda) e especificidade relativa (direita) dos testes de HPV em comparação com a citologia para a detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou mais grave (NIC2+).¹²⁷

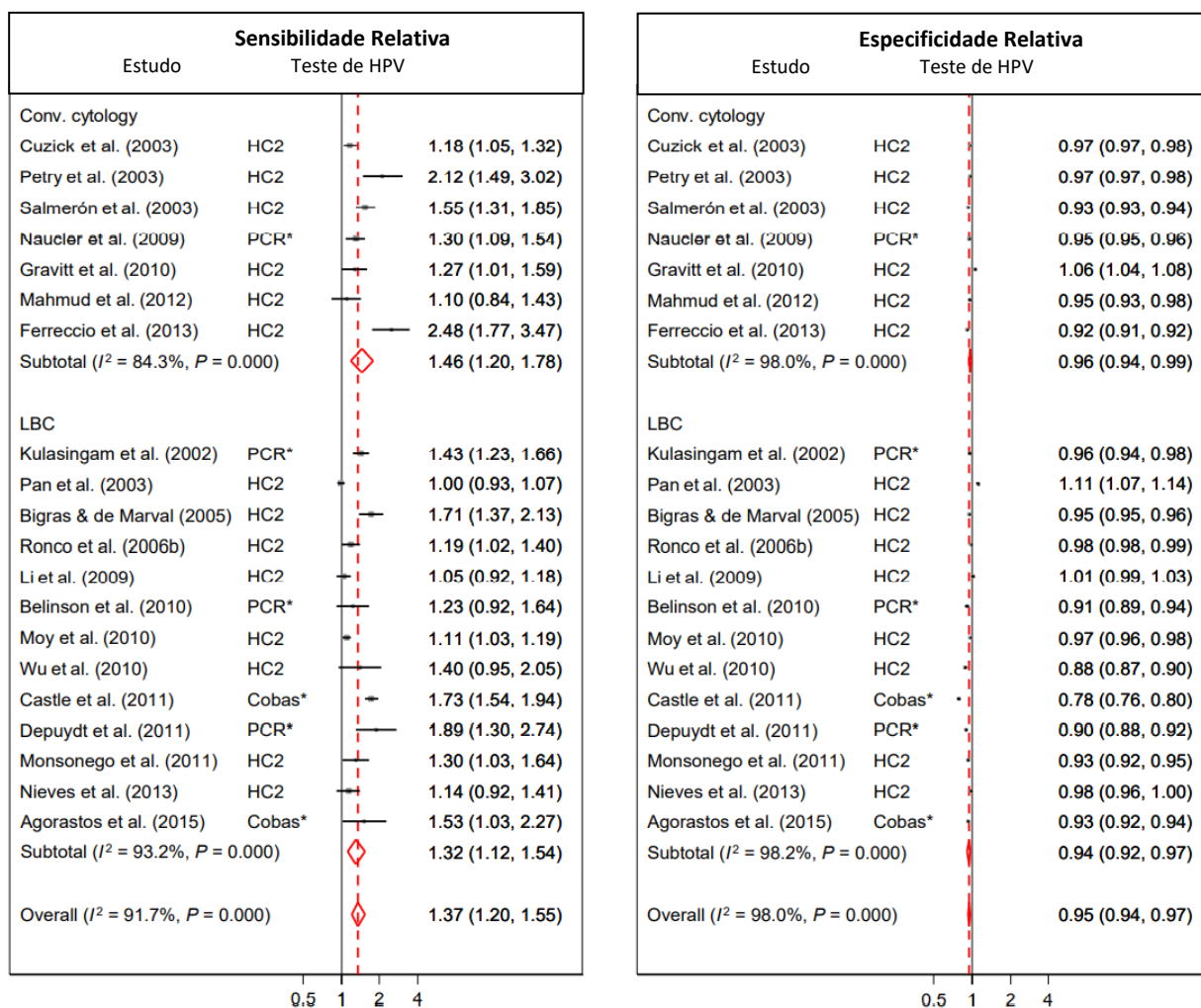


Figura 4. Meta-análise de estudos de testes diagnósticos: sensibilidade relativa (esquerda) e especificidade relativa (direita) dos testes de HPV em comparação com a citologia para a detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+).¹²⁷

8.4.2 Eficácia/efetividade

8.4.2.1 Detecção de NIC2+ e NIC3+

Em oito ECR comparando o rastreamento primário com testes de HPV isoladamente ou associado à citologia (braço de intervenção) com citologia (braço de controle) houve evidência consistente de que as taxas de detecção de NIC2+ e NIC3+ foram maiores no braço de intervenção na primeira rodada de rastreio. O risco relativo (RR) para detecção de NIC2+ variou de 1,13 (IC_{95%}: 0,94-1,37) no estudo ARTISTIC⁹⁹ a 10,95 (IC_{95%}: 1,51-79,34) no estudo Compass.¹⁰⁹ O RR para detecção de NIC3+ variou de 0,97 (IC_{95%}: 0,75-1,25) no estudo ARTISTIC⁹⁹ a 7,46 (IC_{95%}: 1,02-54,66) no piloto do estudo Compass.¹⁰⁹ Embora os RR tenham variado consideravelmente entre os estudos, sete dos oito ECR relataram RR para

detecção de NIC2+ com limite inferior do IC_{95%} entre 1 e 2. Para detecção de NIC3+ cinco dos oito ECR relataram RR com um limite inferior do IC_{95%} entre 1 e 2 (Figura 5).

Um objetivo importante dos ECR foi avaliar se o excesso de NIC2+ e NIC3+ detectado pelo rastreamento com testes de HPV representava doença persistente clinicamente relevante. Para esse propósito foi investigado se um aumento na detecção de NIC2+ e NIC3+ no braço de intervenção na primeira rodada foi seguido por uma diminuição na segunda rodada. O risco de NIC2+ na segunda rodada de rastreio foi menor nas mulheres randomizadas para teste de HPV do que naquelas alocadas no braço de citologia. O RR para detecção de NIC2+ variou de 0,23 (IC_{95%}: 0,09-0,62) no estudo Hong Kong SAR¹¹³ a 0,88 (IC_{95%}: 0,71-1,08) no estudo POBASCAM.¹⁰⁴ O RR para detecção de NIC3+ variou de 0,27 (IC_{95%}: 0,09-0,83) no estudo Hong Kong SAR¹¹³ a 0,73 (IC_{95%}: 0,55-0,96) no estudo POBASCAM¹⁰⁴ (Figura 5).

Os resultados de eficácia dos ECR para detecção de NIC2+ e NIC3+ foram agregados em RS com MA.^{128,129} Os RR e os IC_{95%} foram recalculados pelo GT do *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening*. Estimativas meta-analíticas agrupadas dos RR foram calculadas pelo GT por meio de um modelo de efeitos aleatórios e aplicando a estimativa de máxima verossimilhança restrita. Para o cálculo dos IC foi utilizada a distribuição normal para o logaritmo do RR estimado. Os resultados da primeira rodada apontaram risco 59% e 52% maior para detecção de NIC2+ e NIC3+, respectivamente, para o rastreamento com testes de HPV em comparação à citologia. Na segunda rodada a detecção de NIC2+ e NIC3+ foi, respectivamente, 44% e 49% menor para o rastreamento com testes de HPV em comparação à citologia (Figura 5).

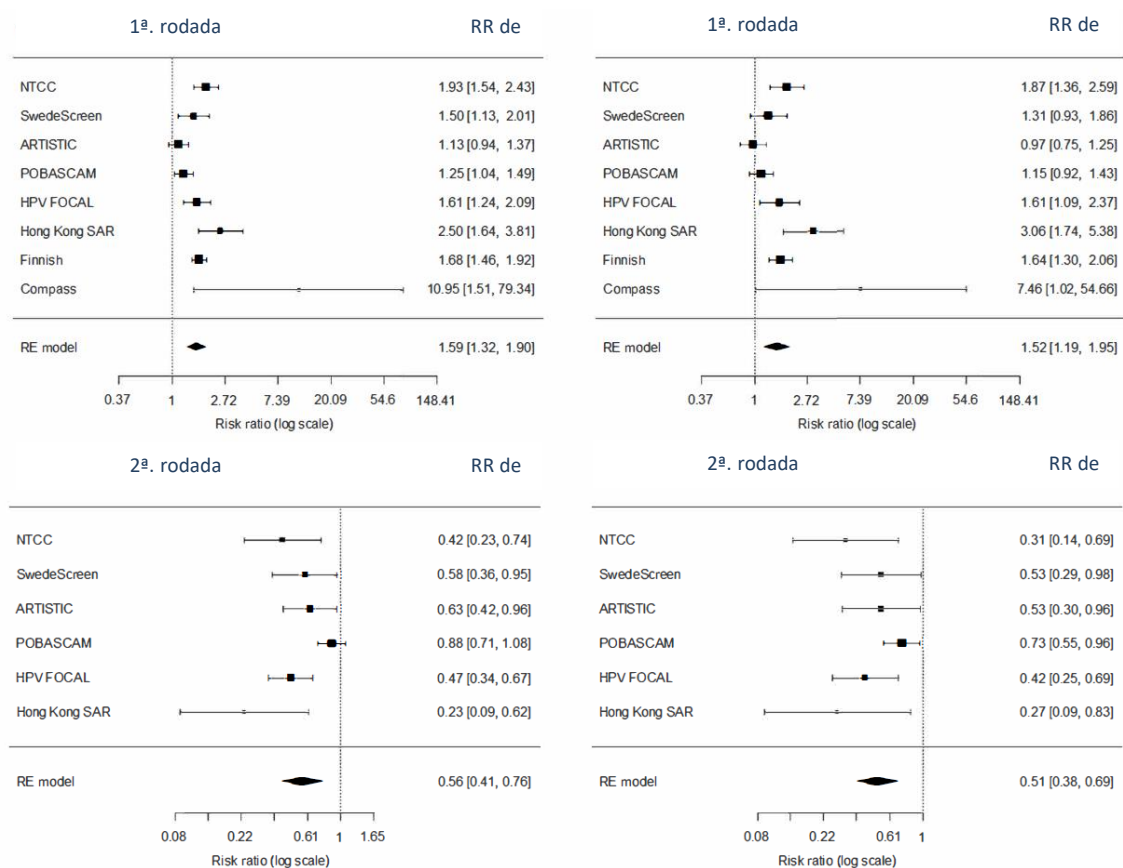


Figura 5. Meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando rastreamento com testes de HPV com citologia: risco relativo de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 ou mais grave na primeira e na segunda rodadas.⁶² RR: Risco Relativo; NIC2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou mais grave; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave; NTCC: *New Technologies for Cervical Cancer Screening*; SwedeScreen: *Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening*; ARTISTIC: *A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology*; POBASCAM: *Population Based Screening Study Amsterdam*; HPV FOCAL: *HPV For Cervical Cancer Screening*; SAR: *Special Administrative Region*.

Os resultados das coortes de base populacional que realizaram rastreamento primário com testes de HPV e triagem citológica de mulheres HPV positivas foram consistentes com os ECR, pois as taxas de detecção de NIC2+ e NIC3+ foram mais altas que as do rastreio com citologia. (Tabela 4). Em estudos que relataram casos de NIC2+ e NIC3+, os RR do teste de HPV vs citologia foram semelhantes para ambos os desfechos. Os RR para a detecção de NIC2+ variaram de 1,07 (IC_{95%}: 0,56-2,04) no estudo da Suécia¹²³ a 2,65 (IC_{95%}: 1,85-3,78) no estudo da Perúgia na Itália.¹²⁰

A detecção de NIC2+ e NIC3+ na segunda rodada de rastreio, em comparação à primeira rodada, também foi menor. O baixo risco de NIC2+ e NIC3+ na segunda rodada de rastreio apoia o uso de intervalos maiores que três anos quando o resultado do teste de HPV na rodada anterior é negativo.

A maioria dos países implementou o rastreamento primário com testes de HPV em mulheres com mais de 30 anos, mas em algumas regiões da Itália e do Reino Unido também foram incluídas mulheres de 24 ou 25 anos a 29 anos.¹¹⁸⁻

121,124

Tabela 4. Coortes de base populacional: positividade e risco relativo para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 ou mais grave do rastreamento primário com teste de HPV isolado ou com co-teste em comparação com citologia.

País	Positividade teste HPV/co-teste	RR (IC _{95%}) teste HPV vs citologia	
		NIC 2+	NIC3+
Alemanha	7,5	2,50 (2,17-2,87)	2,25 (1,90-2,66)
Luyten et al. 2014 ¹²⁶			
Argentina	13,6	1,76 (1,52-2,03)	1,90 (1,61-2,24)
Arrossi et al. 2019 ¹¹⁵			
Dinamarca	8,8	1,51 (1,21-1,89)	1,40 (1,07-1,82)
Thomsen et al. 2020 ¹¹⁶			
Estados Unidos	8,0	NR	1,36 (1,33-1,39)
Castle et al. 2019 ¹²⁵			
Finlândia	8,2	2,45 (1,76-3,41)	2,70 (1,75,4,17)
Veijalainen et al. 2019 ¹¹⁷			
Itália	8,7	1,59 (1,23-2,07)	NR
Pasquale et al. 2015 ¹¹⁸			
Itália	6,8	2,23 (1,87-2,65)	NR
Maggino et al. 2016 ¹¹⁹			
Itália	6,3	2,65 (1,85-3,78)	NR
Passamonti et al. 2017 ¹²⁰			
Itália	6,4	1,2 (0,9-1,7)	NR
Zorzi et al. 2017 ¹²¹			
Holanda	9,1	1,34 (1,29-1,39)	1,28 (1,23-1,35)
Aitken et al. 2019 ¹²²			
Reino Unido	12,7	1,46 (1,40-1,52)	1,41 (1,34-1,48)
Rebolj et al. (2019) ¹²⁴			
Suécia	5,5	1,07 (0,56-2,04)	1,02 (0,47-2,19)
Lamin et al. 2017 ¹²³			

HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano); RR: Risco Relativo; NIC2+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou mais grave; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave; NR: Não Relatado.

8.4.2.2 Incidência e mortalidade por CCU

Uma análise agrupada de quatro ECR realizados na Europa comparou a eficácia dos testes de HPV e da citologia para a prevenção do CCU.⁴⁹ Foram incluídas 176.464 mulheres (1.214.415 pessoas-ano) com idades entre 20 e 64 anos da Itália (NTCC)⁹²⁻⁹⁵, Holanda (POBASCAM)¹⁰²⁻¹⁰⁷, Suécia (SwedeScreen)⁹⁶⁻⁹⁸ e Reino Unido (ARTISTIC)⁹⁹⁻¹⁰⁰. As mulheres foram acompanhadas por uma média de seis anos e meio e, durante esse período, foram detectados 107 casos de CCU. A detecção cumulativa de CCU foi menor no braço de teste de HPV do que no braço de citologia (razão de taxas: 0,60; IC_{95%}: 0,40-0,89) e não foi detectada heterogeneidade entre os estudos (P = 0,52).

No estudo indiano¹¹⁴ diferentes estratégias de rastreamento (teste de HPV, citologia convencional e VIA) foram comparadas com a ausência de rastreamento, mas os RR para a comparação do teste de HPV com a citologia puderam ser calculados a partir do número de casos e pessoas em risco. Os RR para detecção de câncer avançado (FIGO estágio II ou superior) e para mortalidade por CCU foram de 0,63 (IC_{95%}: 0,41-0,96) e 0,59 (IC_{95%}: 0,37-0,92), respectivamente. Não foi observada redução na mortalidade por todas as causas. No entanto, é importante destacar que nenhum estudo de rastreamento de qualquer tipo de câncer conseguiu demonstrar até hoje redução na mortalidade geral, provavelmente

pela necessidade de um tamanho amostral muito elevado para ter poder suficiente para captar o impacto na redução de apenas uma *causa mortis* na mortalidade por todas as causas. Com relação ao desfecho de mortalidade por CCU existem algumas limitações que podem ter subestimado a efetividade do rastreamento, pois os resultados apresentados nesse estudo são referentes a uma rodada de rastreio em uma população não rastreada anteriormente. Portanto, o RR para mortalidade por CCU é diferente daquele encontrado quando as mulheres são rastreadas repetidamente durante a vida. Além disso, embora tenham sido tomadas medidas ativas para verificar o estado vital e a causa da morte na população, é possível que nesse cenário houvesse algumas limitações nos processos de registro de câncer e apuração da morte.

8.4.3 Segurança

Os danos durante a primeira rodada de rastreio nos ECR foram medidos pela proporção de mulheres encaminhadas para colposcopia após um teste positivo e pelo valor preditivo positivo (VPP) para NIC3+ (proporção de NIC3+ detectada em mulheres encaminhadas para colposcopia). O número de encaminhamentos para colposcopia incluiu mulheres que foram encaminhadas no início ou após a repetição do teste na mesma rodada de rastreamento.

Nos ECR a proporção de encaminhamentos para colposcopia foi geralmente maior para os testes de HPV do que para a citologia (Tabela 5). As maiores entre os braços do estudo foram encontradas no estudo NTCC⁹²⁻⁹⁵ (8,0% vs 2,7%) e no estudo Hong Kong SAR¹¹³ (9,3% vs 2,0%), nos quais mulheres HPV positivas não receberam teste de triagem, mas foram imediatamente encaminhadas para colposcopia. O VPP para NIC3+ foi semelhante nos dois braços de estudo ou superior no braço da citologia em todos os estudos, com exceção do estudo Compass¹⁰⁸⁻¹⁰⁹, no qual o VPP foi maior no braço de teste de HPV (19,5%) do que no braço da citologia (3,7%).

Tabela 5. Proporção de mulheres encaminhadas para colposcopia após teste de rastreamento positivo e valor preditivo positivo (VPP) para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+) nos ensaios clínicos randomizados.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 121

Nome/Ano	N 1ª rodada		N encaminhamentos colposcopia (%)		VPP NIC3+	
	HPV	Citologia	HPV	Citologia	HPV	Citologia
NTCC						
Ronco et al. 2006,2008,2010 ⁹²⁻⁹⁵	34.430	34.405	2.768 (8,0%)	928 (2,7%)	3,8	6,0
SwedeScreen						
Naucler et al. 2007 ⁹⁶⁻⁹⁸	6.257	6.270	265 (4,2%)	150 (2,4%)	27,2	36,7
ARTISTIC						
Kitchener et al. 2009 ⁹⁹⁻¹⁰⁰	18.386	6.124	1.247 (6,8%)	320 (5,2%)	18,7	25,0
Finnish						
Leinonen et al. 2012 ¹⁰¹	66.410	65.784	NR	NR	NR	NR
POBASCAM						
Rijkaart et al. 2012 ¹⁰²⁻¹⁰⁷	19.999	20.106	NR	NR	NR	NR
Compass						
Canfell et al. 2017 ^{108,109}	4.000	995	154 (3,8%)	27 (2,7%)	19,5	3,7
HPV FOCAL						
Ogilvie et al. 2018 ¹¹⁰⁻¹¹²	9.540	9.408	544 (5,7%)	290 (3,1%)	12,3	14,1
Hong Kong Special Administrative Region trial						
Chan et al. 2020 ¹¹³	7.931	7.927	738 (9,3%)	157 (2,0%)	6,6	10,2

N: número; VPP: valor preditivo positivo; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave; HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano); NTCC: *New Technologies for Cervical Cancer Screening*; SwedeScreen: *Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening*; ARTISTIC: *A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology*; POBASCAM: *Population Based Screening Study Amsterdam*; HPV FOCAL: *HPV For Cervical Cancer Screening*; NR: não relatado.

Nas coortes de base populacional a proporção de encaminhamentos para colposcopia foi maior quando os testes de HPV foram utilizados como método primário de rastreamento (Tabela 6). No entanto, as proporções variaram amplamente entre os estudos. A proporção relativa de encaminhamentos para colposcopia variou de 1,18 (IC_{95%}: 0,81-1,71) no estudo na Suécia¹²³ para 4,00 (IC_{95%}: 3,29-4,87) no estudo em Perugia, na Itália¹²⁰. A proporção de NIC3+ por encaminhamento para colposcopia VPP para NIC3+ foi inferior a um na maioria dos locais (até 35% menor na Holanda¹²²), mas foi maior nos estudos na Argentina¹¹⁵ (RR, 1,13; IC_{95%}: 1,00-1,29) e na Finlândia¹¹⁷ (RR, 1,36; IC_{95%}: 0,90-2,06).

Na Itália, os estudos em Perugia¹²⁰ e em Pádua¹²¹ também relataram os encaminhamentos para colposcopia na segunda rodada de rastreamento. A proporção de encaminhamentos para colposcopia por mulher rastreada na segunda rodada diminuiu em 10% (IC_{95%}: -6%-25%) na coorte de Perugia¹²⁰ e em 51% (IC_{95%}: 46-55%) na coorte de Pádua¹²¹ em comparação com a primeira rodada. A proporção de NIC3+ por encaminhamento para colposcopia diminuiu em 58% (IC_{95%}: 17-78%) na coorte de Perugia e em 71% (IC_{95%}: 35-87%) na coorte de Pádua¹²¹.

Consistente com os resultados das coortes de rastreamento primário com testes de HPV isolados, uma das coortes que utilizou co-teste (WOLPHSCREEN¹²⁶) também relatou que o encaminhamento para colposcopia em mulheres com teste de HPV positivo foi 3,22 (IC_{95%}: 2,87-3,60) vezes maior do que em mulheres com citologia anormal. O VPP relativo correspondente para NIC3+ após encaminhamento para colposcopia foi de 0,70 (IC_{95%}: 0,59-0,83).

Tabela 6. Risco relativo para encaminhamento para colposcopia após teste de rastreamento positivo e valor preditivo positivo (VPP) para detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+) nas coortes de base populacional.

País	RR (IC _{95%}) teste HPV vs citologia	
	Encaminhamentos colposcopia	VPP NIC3+
Alemanha Luyten et al. 2014 ¹²⁶	3,22 (2,87-3,60)	0,70 (0,59-0,83)
Argentina Arrossi et al. 2019 ¹¹⁵	3.42 (3.22-3.64)	1.13 (1.00-1.29)
Dinamarca Thomsen et al. 2020 ¹¹⁶	1.81b (1.58-2.07)	0.77 (0.62-0.97)
Estados Unidos Castle et al. 2019 ¹²⁵	NR	NR
Finlândia Veijalainen et al. 2019 ¹¹⁷	1.98 (1.75-2.24)	1.36 (0.90-2.06)
Itália Pasquale et al. 2015 ¹¹⁸	1.71 (1.56-1.88)	NR
Itália Maggino et al. 2016 ¹¹⁹	1.78 (1.70-1.87)	NR
Itália Passamonti et al. 2017 ¹²⁰	4.00 (3.29-4.87)	NR
Itália Zorzi et al. 2017 ¹²¹	NR	NR
Holanda Aitken et al. 2019 ¹²²	1.97 (1.92-2.02)	0.65 (0.63-0.68)
Reino Unido Rebolj et al. (2019) ¹²⁴	1.85 (1.80-1.89)	0.76 (0.73-0.80)
Suécia Lamin et al. 2017 ¹²³	1.18 (0.81-1.71)	0.86 (0.44-1.69)

RR: Risco Relativo; HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano); VPP: valor preditivo positivo; NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3 ou mais grave.

8.5 Avaliação da qualidade da evidência

A certeza da qualidade do corpo de evidências apresentadas no *IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical cancer screening* e na *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention* foi realizado por meio do emprego da metodologia GRADE.⁸⁵

O Quadro 9 apresenta a avaliação da qualidade das evidências por desfecho.

Quadro 9. Avaliação da qualidade das evidências por desfecho.

Desfecho	Qualidade
----------	-----------

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 123

Acurácia	Sensibilidade NIC2+ e NIC3+	(X)Alta	()Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	Especificidade NIC2+ e NIC3+	(X)Alta	()Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
Eficácia Efetividade	Deteção NIC2+ e NIC3+	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	Incidência CCU	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	Mortalidade CCU	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
Segurança	Proporção encaminhamentos colposcopia	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa
	VPP NIC3+	()Alta	(X)Moderada	()Baixa	()Muito Baixa

A certeza da evidência sobre efeitos desejáveis e indesejáveis dos testes de HPV em comparação com a citologia foi considerada moderada. O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção. A recomendação para utilização dos testes moleculares de detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do CCU foi classificada como “forte”.

9. DISCUSSÃO

Apesar de políticas públicas voltadas para o controle do CCU existirem desde da década de 1970, a doença ainda representa um grave problema de saúde no Brasil.

Embora os resultados da última Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) indiquem que 81,3% das mulheres brasileiras com idade entre 25 e 64 anos realizaram exame citopatológico do colo do útero nos três anos anteriores ao inquérito, provavelmente esses dados autorreferidos estão superestimados. Além disso, a cobertura do rastreamento é heterogênea no país, menor em regiões com maiores taxas de incidência e mortalidade e em grupos socioeconomicamente desfavorecidos.⁷⁵

Outro desafio é garantir a qualidade do exame citopatológico em todo o território nacional, pois os indicadores de monitoramento têm permanecido abaixo dos recomendados pelo MS.⁷⁴

A incorporação de testes moleculares para a detecção de HPV no rastreamento do CCU traria perspectivas interessantes, como automação e possibilidade de aumento da idade de início de 25 para 30 anos e intervalo entre as rodadas de trienal para quinquenal, devido ao alto VPN e à alta sensibilidade. Todavia, a mudança da tecnologia deve ser atrelada à mudança do modelo organizacional, com a migração do rastreamento oportunístico para o de base populacional. No modelo atual de rastreamento oportunístico persiste falta de adesão às recomendações relativas à

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 124

população-alvo e periodicidade, resultando em menor eficiência. A adoção de métodos moleculares sem mudança organizacional removeria alguns dos principais benefícios da nova tecnologia e poderia exacerbar o rastreamento excessivo.³⁸

Outras barreiras para a efetividade do rastreamento no Brasil são os gargalos de acesso à confirmação diagnóstica e tratamento das lesões precursoras. Dados nacionais pré-pandêmicos do SUS mostraram déficit de 7,3% para colposcopia, 20,4% para biópsias e 74,8% para excisão tipo 1 e 2 da zona de transformação (EZT) em nível ambulatorial e 67,6% para EZT tipo 2 e tipo 3 em hospitais.¹³⁰ Ademais, muitas mulheres com resultado de citologia de rastreamento compatível com HSIL não são encaminhadas ou não conseguem completar a investigação diagnóstica e o tratamento.¹³¹ O processo é muito fragmentado e requer múltiplas consultas aos serviços de saúde, ocasionando grande risco de perdas no seguimento.¹³² Portanto, a mudança de tecnologia também deve ser considerada em conjunto com protocolos que reduzam o número de etapas do processo, a fim de aumentar a adesão.

Para que não haja risco de agravar o gargalo no acesso à confirmação diagnóstica, a mudança para o rastreamento com testes de HPV precisa ser complementada por um teste de triagem, pois a prevalência da infecção pelo vírus é alta. Nenhum teste de rastreamento disponível tem VPN e VPP muito altos simultaneamente, portanto, um segundo teste de triagem complementar é geralmente utilizado, o qual, em combinação com o primeiro teste, fornece um nível mais preciso de estratificação de risco. Quando o teste de rastreamento primário é muito sensível, como os testes de HPV, é recomendável aplicar o segundo teste de triagem apenas para confirmar o resultado positivo do primeiro teste, economizando recursos que seriam necessários para testar todas as participantes.

A diretriz da OMS sugere triagem de mulheres com testes de HPV positivos com citologia, genotipagem parcial, colposcopia ou VIA. Como benefícios, danos e custos programáticos desses métodos de triagem são semelhantes, a escolha depende da viabilidade, treinamento, garantia de qualidade do programa e recursos.⁸⁰ Do ponto de vista brasileiro, uma revisão recente sugere que a citologia líquida reflexa ou a genotipagem parcial devem ser realizadas após um teste de HPV positivo para evitar colposcopias desnecessárias e perdas de seguimento.⁵³ Mesmo que uma triagem eficaz e eficiente esteja disponível, em certas localidades do país, a colposcopia e a biópsia continuarão inacessíveis e uma abordagem rastrear e tratar poderá ser considerada.

10. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

No escopo da pergunta formulada neste PTC, as evidências científicas disponíveis apontam que o rastreamento com testes moleculares de detecção de HPV oncogênico leva a maior redução na incidência e na mortalidade do CCU do que o exame citopatológico. Os testes de HPV são mais sensíveis do que a citologia para detectar NIC2+ e NIC3+. O risco de lesão precursora ou câncer é menor após um teste de HPV negativo do que após uma citologia negativa.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 125

Os testes de HPV levam a um aumento na proporção de mulheres com resultados positivos no rastreamento e nos encaminhamentos para colposcopia em comparação com a citologia, porém a utilização de um teste de triagem nos casos positivos minimiza o eventual sobrediagnóstico.

Os benefícios da redução na incidência e na mortalidade por CCU superam os danos ocasionados pelo aumento na proporção de testes positivos e encaminhamentos para colposcopia. O equilíbrio entre benefícios e danos será ainda mais favorável, pois os programas baseados em testes moleculares para detecção de HPV oncogênico permitem o aumento da idade de início do rastreamento e do intervalo de testagem, além de possibilitarem a autocoleta, melhorando a eficiência e otimizando o desempenho.

Contudo, para eventual incorporação do rastreamento com testes de HPV no Brasil é necessário, além do consenso sobre benefícios e riscos, avaliar aceitabilidade, viabilidade, impacto na equidade e valores e preferências dos indivíduos. Também precisam ser considerados aspectos programáticos, como a mudança para o modelo de rastreamento organizado de base populacional, a atualização das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento e a estruturação da RAS e de toda a linha de cuidado para a detecção precoce do CCU. Por fim, embora a custo-efetividade da estratégia já tenha sido demonstrada na perspectiva do SUS, é imprescindível avaliar o impacto orçamentário e o custo de oportunidade de toda a logística no contexto do país.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 2690, de 05 de novembro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2009 nov 6; Seção 1:61.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2013 mai 17; Seção 1:129.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 2, de 28 de setembro de 2017. Consolida as normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2017 out 03; Seção 1 – Suplemento:61.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br> (acesso em 13/12/2022).
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede (DIDPRE). Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero [Internet]. [acesso 01/02/2022]. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaoradiretrizesparaorastreamentodoca_2016_corrigido.pdf>.

6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede (DIDEPRE). Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil [Internet]. [acesso 01/02/2022]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-para-deteccao-precoce-do-cancer-de-mama-no-brasil>>.

7. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(4):553-60.

8. Bruni L, Saura A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019. *Prev Med* 2021;144:106399.

9. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect* 2019;26:579e83.

10. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:90e101.

11. 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. *Obstet Gynecol* 2015;125:330e7.

12. Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Pub Health* 2017;2:e96e107.

13. HIQA. Health technology assessment of human papillomavirus testing as the primary screening method for prevention of cervical cancer. Dublin, Ireland: Health Information and Quality Authority (Ireland); 2017. p. 346.

14. HAS. Evaluation of human papillomavirus (HPV) tests for primary screening of precancerous and cancerous lesions of the cervix and the role of p16/Ki67 dual immunostaining. Paris, France: Haute Autorite de Sante; 2019. p. 4.

15. Canfell K, Smith M, Saville M, Arbyn M. HPV screening for cervical cancer is reaching maturity. *BMJ* 2022;377:o1303.

16. Szklo M. Epidemiologia translacional: algumas considerações. *Epidemiol Serv Saúde* 2015;24(1):1 61-172.

17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAPS/MS nº 84, de 15 de dezembro de 2021. Institui Câmara Técnica Assessora para o enfrentamento do Câncer de Colo do Útero no âmbito da Atenção Primária à Saúde. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2021 dez 15; Seção 1:232.*

18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] - Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
19. GLOBOCAN 2020 [Internet]. [acesso 16/12/2022]. Disponível em <https://gco.iarc.fr/>.
20. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health* 2023;11(2):e197-e206.
21. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. [acesso 16/12/2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>.
22. Reis NVS, Andrade BB, Guerra MR, Teixeira MTB, Malta DC, Passos VMA. The Global Burden of Disease Study Estimates of Brazil's Cervical Cancer Burden. *Annals of Global Health*. 2020;86(1):56:1-12.
23. Rodrigues AN, Melo AC, Calabrich AFC, Cronenberger E, Torres KL, Damian F et al. Characteristics of patients diagnosed with cervical cancer in Brazil: preliminary results of the prospective cohort EVITA study (EVA001/LACOG 0215). *Int J Gynecol Cancer* 2022;32(2):141-146.
24. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer [Internet]. [acesso 16/12/2022]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>.
25. Silva GAE, Jardim BC, Ferreira VM, Junger WL, Girianelli VR. Cancer mortality in the Capitals and in the interior of Brazil: a four-decade analysis. *Rev Saude Publica*. 2020;54:126.
26. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil, 2021-2030 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 118 p.: il. http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_enfrentamento_doencas_cronicas_agrivos_2021_2030.pdf
28. De Camargo Cancela M, Bezerra de Souza DL, Leite Martins LF, Borges L, Schilithz AO et al. Can the sustainable development goals for cancer be met in Brazil? A population-based study. *Front Oncol* 2023;12:1060608.

29. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2(5):342-50.
30. 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. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
31. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-65.
32. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-2.
33. Winner RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008;197(2):279-82.
34. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest* 2011;121(12):4593-9.
35. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F24-33.
36. Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, Razzaghi H, Backes DM, Pimenta JM et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013;133(6):1271-85.
37. WHO. Weekly epidemiological record. N° 50, 2022, 97, 645-672.
38. Corrêa FM, Migowski A, de Almeida LM, Soares MA. Cervical cancer screening, treatment and prophylaxis in Brazil: Current and future perspectives for cervical cancer elimination. *Front Med* 2022;9:945621.
39. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 1999;318(7188):904-8.
40. Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997;8:755-63.
41. Day NE. The epidemiological basis for evaluating different screening policies. In: Hakama M, Miller A.B., Day N.E., editors. *Screening for cancer of the uterine cervix*. Lyon: IARC;1986. (IARC Scientific Publication, 76).
42. Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Human Papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994;69(1):114-9.
43. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, De Briton RC; Gaitan E. Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992;21(6):1050-6.

44. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013;2:35.
45. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989;261 (5):737-43.
46. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132(10):810-19.
47. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095-1101.
48. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30:F88e99.
49. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi, S, Snijders PJ, Arbyn M et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524e32.
50. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(8):dju153.
51. WHO Director-General's call to action to eliminate cervical cancer [Internet]. [acesso em 10/12/2022]. Disponível em: <<https://www.who.int/reproductivehealth/call-to-action-elimination-cervical-cancer/en/>>.
52. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. [acesso em 10/12/2022]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240014107>>.
53. Carvalho CJ, Teixeira JC, Bragança JF, Derchain S, Zeferino LC, Vale DB. Cervical Cancer Screening with HPV Testing: Updates on the Recommendation. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2022. doi: 10.1055/s-0041-1739314. Online ahead of print.
54. Primo WQSP, Speck NMG, Roteli-Martins CM, Fernandes CE, Silva Filho AL. Call to Eliminate Cervical Cancer in the Next Decade with a Focus on Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(1):1-2.
55. Levi JE, Martins TR, Longatto-Filho A, Cohen DD, Cuty L, Fuza LM, et al. High-Risk HPV Testing in Primary Screening for Cervical Cancer in the Public Health System, Sao Paulo, Brazil. *Cancer Prev Res (Phila)* 2019;12(8):539-546.
56. Teixeira JC, Vale DBAP, Campos CS, Bastos JB, Discacciati MG, Zeferino LC. Organization of cervical cancer screening with DNA-HPV testing impact on early-stage cancer detection: a population-based demonstration study in a Brazilian city. *The Lancet Regional Health - Americas* 2022;5:100084.
57. Castle PE, Silva VRS, Consolaro MEL, Kienen N, Bittencourt L Pelloso SM et al. Participation in Cervical Screening by Self-collection, Pap, or a Choice of Either in Brazil. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2019;12(3):159-170.

58. Lorenzi AT, Fregnani JH, Possati-Resende JC, Antoniazzi M, Scapulatempo-Neto C, Syrjänen S et al. Can the careHPV test performed in mobile units replace cytology for screening in rural and remote areas? *Cancer Cytopathol*. 2016;124(8):581-8.
59. 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 Glob Health*. 2022 Aug;10(8):e1115-e1127.
60. Cox JT. History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results. *J Clin Virol* 2009;45 Suppl 1:S3-S12.
61. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(8):1083-1095.
62. IARC (2022). Cervical cancer screening. *IARC Handb Cancer Prev*. 18:1-456. [Internet]. [acesso em 10/12/2022]. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/604>.
63. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P; Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
64. Arbyn M, Castle PE, Schiffman M, Wentzensen N, Heckman-Stoddard B, Sahasrabuddhe VV. Meta-analysis of agreement/concordance statistics in studies comparing self- vs clinician-collected samples for HPV testing in cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2022;151(2):308-312.
65. Poljak M, Valencak AO, Domjanic GG, Xu L, Arbyn M. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: a global overview. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1144e50.
66. Meijer CJLM, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco, Arbyn M et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516e20.
67. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M et al. VALGENT: a protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol* 2016;76:S14e21.
68. Garland SM, Iftner T, Cuschieri K, Kaufmann AM, Arbyn M, de Sanjose S et al. IPVS policy statement on HPV nucleic acid testing guidance for those utilising/considering HPV as primary precancer screening: Quality assurance and quality control issues. *J Clin Virol* 2023;159:105349.
69. World Health Organization. Introducing and Scaling up Testing for Human Papillomavirus as Part of a Comprehensive Programme for Prevention and Control of Cervical Cancer: a Step-by-Step Guide. Geneva: World Health Organization, 2020.

70. Rol ML, Picconi MA, Ferrera A, Sánchez GI, Hernández ML, Lineros J et al. Implementing HPV testing in 9 Latin American countries: The laboratory perspective as observed in the ESTAMPA study. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1006038.
71. Anvisa. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/> (acesso em 08/02/2023).
72. Costa RFA, Longatto-Filho A, Vasquez FL, Pinheiro C, Zeferino LC, Fregnani JH. The Quality of Pap Smears from the Brazilian Cervical Cancer Screening Program According to the Human Development Index. *Cancer Prev Res (Phila)* 2020;13(3):299-308.
73. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Divisão de Detecção Precoce e Apoio a Organização de Rede. – 2. ed. rev. ampl. – Rio de Janeiro : Inca, 2016.
74. Claro IB, Lima LD de, Almeida PF de. Diretrizes, estratégias de prevenção e rastreamento do câncer do colo do útero: as experiências do Brasil e do Chile. *Cien Saude Colet* 2021;26(10):4497-4509.
75. Instituto Nacional de Câncer. Dados e números sobre câncer do colo do útero. Rio de Janeiro (2022).
76. Instituto Nacional de Câncer. Informativo Detecção Precoce. Rio de Janeiro (2021).
77. Costa S, Verberckmoes B, Castle PE, Arbyn M. Offering HPV self-sampling kits: an updated meta-analysis of the effectiveness of strategies to increase participation in cervical cancer screening. *Br J Cancer* 2022 Dec 14. 36517552
78. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol.* 2016;76 Suppl 1(Suppl 1):S49-S55.
79. Casas CPR, Albuquerque RCR, Loureiro RB, Gollner AM, Freitas MG, Duque GPDN et al. Cervical cancer screening in low- and middle-income countries: A systematic review of economic evaluation studies. *Clinics (Sao Paulo)* 2022;77:100080.
80. WHO 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. [Internet]. [acesso em 10/12/2022]. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/06-07-2021-new-recommendations-for-screening-and-treatment-to-prevent-cervical-cancer>>.
81. 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;16(5):e0251688.
82. Berkhof J (February 2023). IARC Handbook on cervical cancer screening: value of this evidence synthesis for modeling. www.HPVWorld.com, 224

83. WHO handbook for guideline development, second edition. Geneva: World Health Organization;
2014. [Internet]. [acesso em 01/04/2023]. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>>.
84. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. The Cochrane Collaboration; 2021. [Internet]. [acesso em 01/04/2023]. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook>>.
85. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook: handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. [Internet]. [acesso em 10/12/2022]. Disponível <<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>>.
86. Vogel JP, Dowswell T, Lewin S, Bonet M, Hampson L, Kellie F et al. Developing and applying a 'living guidelines' approach to WHO recommendations on maternal and perinatal health. *BMJ Glob Health* 2019;4(4):e001683.
87. Munn Z, Pollock D, Barker TH, Stone J, Stern C, Aromataris E et al. The Pandora's Box of Evidence Synthesis and the case for a living Evidence Synthesis Taxonomy. *BMJ Evid Based Med* 2022:bmjebm-2022-112065.
88. Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* 2016;69:225-34.
89. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019 Aug 28;366:l4898.
90. 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*. 2016 Oct 12;355:i4919.
91. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al.; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
92. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L et al.; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group a). Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(7):547-55.
93. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F et al.; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(11):765-74.
94. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al.; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):492-501.

95. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al.; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(3):249-57.
96. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1589-97.
97. Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ* 2014;348:g130.
98. Elfgrén K, Elfström KM, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3):264.e1-7.
99. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A et al.; ARTISTIC Trial Study Group. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009;13(51):iii-iv, 1-150.
100. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* 2011;47(6):864-71.
101. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ* 2012;345:e7789.
102. Bulkman NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ et al. 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. *Int J Cancer* 2004;110(1):94-101.
103. Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370(9601):1764-72.
104. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NWJ, Heideman DAM et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):78-88.
105. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJM, Snijders PJF et al. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ* 2016;355:i4924.

106. Veldhuijzen NJ, Polman NJ, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J. Stratifying HPV-positive women for CIN3+ risk after one and two rounds of HPV-based screening. *Int J Cancer* 2017;141(8):1551-60.
107. Polman NJ, Veldhuijzen NJ, Heideman DAM, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J. Management of HPV-positive women in cervical screening using results from two consecutive screening rounds. *Int J Cancer* 2019;144(9):2339-46.
108. Canfell K, Saville M, Caruana M, Gebiski V, DarlingtonBrown J, Brotherton J et al. Protocol for Compass: a randomised controlled trial of primary HPV testing versus cytology screening for cervical cancer in HPV-unvaccinated and vaccinated women aged 25-69 years living in Australia. *BMJ Open* 2018;8(1):e016700.
109. Canfell K, Caruana M, Gebiski V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med* 2017;14(9):e1002388.
110. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K et al. HPV For Cervical Cancer Screening (HPV FOCAL): complete round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer* 2017;140(2):440-8.
111. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, Smith LW, Cook D, Gondara L et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320(1):43-52.
112. Coldman AJ, van Niekerk D, Krajden M, Smith LW, Cook D, Gondara L et al. Disease detection at the 48-month exit round of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial in women per-protocol eligible for routine screening. *Int J Cancer* 2020;146(7):1810-8.
113. Chan KKL, Liu SS, Wei N, Ngu SF, Chu MMY, Tse KY et al. Primary HPV testing with cytology versus cytology alone in cervical screening – a prospective randomized controlled trial with two rounds of screening in a Chinese population. *Int J Cancer* 2020;147(4):1152-62.
114. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360(14):1385-94.
115. Arrossi S, Paolino M, Laudi R, Gago J, Campanera A, Marín O et al. Programmatic human papillomavirus testing in cervical cancer prevention in the Jujuy Demonstration Project in Argentina: a population-based, before-and-after retrospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2019;7(6):e772-83.
116. Thomsen LT, Kjær SK, Munk C, Frederiksen K, Ørnskov D, Waldstrøm M. Clinical performance of human papillomavirus (HPV) testing versus cytology for cervical cancer screening: results of a large Danish implementation study. *Clin Epidemiol* 2020;12:20313.

117. Veijalainen O, Kares S, Kujala P, Vuento R, Osuala V, Tirkkonen M et al. Implementation of HPV-based cervical cancer screening in an organised regional screening programme: 3 years of experience. *Cytopathology* 2019;30(2):150-6.
118. Pasquale L, Giorgi Rossi P, Carozzi F, Pedretti C, Ruggeri C, Scalvinoni V et al. Cervical cancer screening with HPV testing in the Valcamonica (Italy) screening programme. *J Med Screen* 2015;22(1):38-48.
119. Maggino T, Sciarrone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M et al. Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *Br J Cancer* 2016;115(5):525-32.
120. Passamonti B, Gustinucci D, Giorgi Rossi P, Cesarini E, Bulletti S, Carlini A et al. Cervical human papilloma virus (HPV) DNA primary screening test: results of a population-based screening programme in central Italy. *J Med Screen* 2017;24(3):153-62.
121. Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M et al. Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPV-mRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *Int J Cancer* 2020;146(11):3114-23.
122. Aitken CA, van Agt HME, Siebers AG, van Kemenade FJ, Niesters HGM, Melchers WJG et al. Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BMC Med* 2019;17(1):228.
123. Lamin H, Eklund C, Elfström KM, Carlsten-Thor A, Hortlund M, Elfgren K et al. Randomised healthcare policy evaluation of organised primary human papillomavirus screening of women aged 56–60. *BMJ Open* 2017;7(5):e014788.
124. Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *BMJ* 2019;364:l240.
125. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Poitras NE et al. Role of screening history in clinical meaning and optimal management of positive cervical screening results. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(8):820-7.
126. Luyten A, Buttmann-Schweiger N, Luyten K, Mauritz C, Reinecke-Lüthge A, Pietralla M et al. Early detection of CIN3 and cervical cancer during longterm follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme. *Int J Cancer* 2014;135(6):1408–16.
127. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8(8):CD008587.
128. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F88-99.
129. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320(7):687-705.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 136

130. Ribeiro CM, Dias MBK, Pla MAS, Correa FM, Russomano F, Tomazelli J. Parameters for programming line of care procedures for cervical cancer in Brazil. Cad Saúde Pública 2019;35:e00183118.

131. Torres KL, Rondon HHMF, Martins TR, Martins S, Ribeiro A, Raiol T et al. Moving towards a strategy to accelerate cervical cancer elimination in a highburden city-lessons learned from the Amazon city of Manaus, Brazil. PLoS ONE 2021;16:e0258539.

132. Torres KL, Rondon HHMF, Alves I, Souza VS, Campos NG, Romero C et al. From screening to diagnosis and treatment: the journey of cervical cancer prevention and treatment in Amazonas, Brazil. In: 34th International Papillomavirus Conference 2021; p. P291.

ANEXOS

Anexo 1. Membros do Grupo de Desenvolvimento da Diretriz (*Guideline Development Group* - GDG).

GDG Co-Chairs: Julie Torode and Mike Chirenje

Região OMS	Nome	Instituição	País
África	Achieng, Claire Judith Ikate	Sociedade de Câncer de Uganda	Uganda
	Awori, Ruth	Representante das comunidades de mulheres vivendo com HIV	Uganda
	Chinula, Lameck Kamuzu	Hospital Central de Malawi	Malawi
	Chirenje, Mike	Universidade de Zimbábue	Zimbábue
	Chung, Michael Aga Khan	Universidade de Quênia	Quênia
	Denny, Lynette	Universidade da Cidade do Cabo	África do Sul
	Diop, Mamadou	Instituto de Câncer Joliot Curie	Senegal
	Happy, Margaret	Advocacy para Qualidade de Vida	Uganda
	Ingbian, Priscilla	Iniciativa de Empoderamento em Saúde Comunitária	Nigéria
	Kapambwe, Sharon	Departamento de Promoção à Saúde e Determinantes Ambientais e Sociais, Ministério da Saúde	Zâmbia
	Motshedisi, Sebitloane	Universidade de Kwazulu-Natal	África do Sul
	Mugo, Nelly	Instituto de Pesquisa Médica	Quênia
	Muzingwani, Laura	S. I-TECH	Namíbia
	Obiri-Yeboah, Dorcas	Universidade de Cape Coast	Gana
	Shiferaw, Netsanet	Pathfinder International	Etiópia
Américas	Arrossi, Silvina	Centro de Estudios de Estado y Sociedad	Argentina
	Barnabas, Ruanne	Universidade de Washington	Estados Unidos
	Bento Claro, Itamar	Instituto Nacional de Câncer	Brasil
	Corrêa, Flávia de Miranda	Instituto Nacional de Câncer	Brasil
	Cremer, Miriam	Basic Health International	Estados Unidos
	Darragh, Teresa	Universidade da Califórnia São Francisco	Estados Unidos
	Gage, Julia	National Cancer Institute	Estados Unidos
	Gravitt, Patti	National Cancer Institute	Estados Unidos
	Herrero, Rolando	Costa Rican Agency for Biomedical Research	Estados Unidos
	Johnson, Ebony	Representante das comunidades de mulheres vivendo com HIV	Estados Unidos
	Maza, Mauricio	Basic Health International	El Salvador
	Murillo, Raul	Hospital Universitário San Ignacio	Colômbia
	Ogilvie, Gina	BC Women's Hospital and Health Centre	Canadá
	Picconi, Maria Alejandra	Laboratório Referência HPV - Instituto Nacional de Doenças Infecciosas	Argentina
	Pinder, Leeya	Universidade de Washington	Estados Unidos
	Reis, Verônica	Jhpiego	Estados Unidos
	Ross, Quiroga Gracia Violetta	Rede para Pessoas vivendo com HIV/AIDS	Bolívia
	Sahasrabuddhe, Vikrant	National Cancer Institute	Estados Unidos
	Wentzensen, Nicolas	National Cancer Institute	Estados Unidos
	Atif, Waqar Muhammad	Hospital Universitário de Aga Khan	Paquistão

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 138

Mediterrâneo Oriental	Ghanbari-Motlagh, Ali	Ministério da Saúde	Iran
	Hashem, Tarek	Universidade de Menofya	Egito
Europa	Bruni, Laia	Instituto Catalão de Oncologia	Espanha
	Cain, Joanna	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO	Reino Unido
	de Sanjose, Silvia	PATH	Espanha
	Mackie, Anne	Public Health England Screening and Screening Quality Assurance Service	Reino Unido
	Petignat, Patrick	Hôpitaux Universitaires de Genève	Suíça
	Prendiville, Walter	Agência Internacional para Pesquisa em Câncer - IARC	França
	Sasieni Peter	King's College London	Reino Unido
	Torode, Julie	União Internacional para Controle de Câncer - UICC	Suíça
Sudeste Asiático	Bhatla, Neerja	Instituto de Ciências Médicas	Índia
	Eamratsameekool, Wachara	Hospital Comunitário de Phanom Phrai	Tailândia
	Nessa, Ashrafun	Universidade Médica de Bangabandhu Sheikh Mujib	Bangladesh
	Thinn, Myint Myint	Hospital Central de Mulheres	Myanmar
Pacífico Ocidental	Luvсандорж, Bayarsaikhan	Centro Nacional de Câncer	Mongólia
	Zhao Fanghui	Instituto de Câncer	China

Fonte: WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition.⁸⁰

Anexo 2. Algoritmos prioritários avaliados.

Estratégia rastrear e tratar	
1	VIA como teste de rastreamento primário, seguido de tratamento
2	Detecção de DNA-HPV (autocoleta ou coleta por profissional de saúde) como teste de rastreamento primário, seguido de tratamento
Estratégia rastrear, triar e tratar	
3	Citologia como teste de rastreamento primário, seguido de triagem por colposcopia, seguida de tratamento
4	Detecção de DNA-HPV como teste de rastreamento primário, seguido de tratamento, usando triagem com VIA para aqueles com rastreamento negativo para HPV16/18
5	Detecção de DNA-HPV como teste de rastreamento primário, seguido de triagem com VIA, seguida de tratamento
6	Detecção de DNA-HPV como teste de rastreamento primário, seguido de triagem com colposcopia, seguida de tratamento
7	Detecção de DNA-HPV como teste de rastreamento primário, seguido de triagem com citologia, seguida de colposcopia e tratamento

VIA: *Visual Inspection with Acetic Acid* (Inspeção Visual com Ácido Acético); HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavirus Humano); DNA: *deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico).

Fonte: WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition.⁸⁰

Anexo 3. Perguntas PICO para as recomendações para rastreamento e tratamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero em mulheres da população geral e vivendo com HIV.

PICO 1	Deve-se usar uma estratégia de rastreamento e tratamento <i>versus</i> outra estratégia de rastrear e tratar?
PICO 2	Deve-se usar uma estratégia de rastreamento, triagem e tratamento <i>versus</i> outra estratégia de rastreamento, triagem e tratamento?
PICO 3, 4, 5, 6 e 7	As mulheres devem ser acompanhadas 12 e/ou 24 meses, ou três, cinco ou 10 anos após um resultado de teste negativo ou positivo (e tratamento) com o mesmo teste ou com um teste de triagem diferente?
PICO 8 ⁱ	As mulheres devem iniciar o rastreamento para lesões precursoras do câncer do colo do útero em uma idade específica (ou após um teste de HIV positivo)?
PICO 8 ⁱⁱ	As mulheres devem ser rastreadas pelo menos uma vez ou duas vezes na vida?
PICO 9	O tratamento deve ocorrer em seis ou 12 meses após um teste de rastreamento positivo, ou após testes de rastreamento e triagem positivos (ambos), ou após confirmação histológica de neoplasia intraepitelial cervical (NIC)?
PICO 10	Deve haver tratamentos diferentes para mulheres com NIC 2/3 confirmada histologicamente (incluindo carcinoma <i>in situ</i>) ou adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)?
PICO 11	Quais são os efeitos das intervenções do sistema de saúde para permitir a adoção, implementação e ampliação de abordagens de rastreamento eficazes?
PICO 12	Quais são os efeitos das estratégias direcionadas ao paciente para apoiar a adoção de abordagens de rastreamento e cuidados de acompanhamento?
PICO 13	Quais são os efeitos das estratégias direcionadas ao provedor para apoiar a adoção de abordagens de rastreamento e cuidados de acompanhamento?

PICO: População, Intervenção, Comparação, Outcomes/Desfechos.

Fonte: WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition.⁸⁰

Anexo 4. Membros do Grupo de Elaboração de Revisões Sistemáticas

Nome	Instituição	País
Arbyn, Marc	Unit Cancer Epidemiology - Belgian Cancer Centre - Sciensano	Bélgica
Bouvard, Veronique	IARC	França
Herweijer, Eva	Karolinska Institutet	Suécia
Indave, Iciar	IARC	França
Kelly, Helen	London School of Hygiene and Tropical Medicine	Reino Unido
Lauby-Secretan, Beatrice	IARC	França
Sauvaget, Catherine	IARC	França
Silva, Ronaldo	Departamento de Microbiologia e Doenças Infecciosas e Tropicais, Hospital Sacro Cuore Don Calabrial, Negrar di Valpolicella	Itália
Sundström, Karin	Karolinska Institutet	Suécia
Thaghavi, Katayoun	Universidade de Berna	Suíça

Fonte: WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition.⁸⁰

Anexo 5. Membros do Grupo de Modelagem

Nome	Instituição	País
Canfell, Karen	The Daffodil Centre	Austrália
Caruana, Michael	The Daffodil Centre	Austrália
Hall, Michaela	The Daffodil Centre	Austrália
Keane, Adam	The Daffodil Centre	Austrália
Killen, James	The Daffodil Centre	Austrália
Lui, Gigi	The Daffodil Centre	Austrália
Nguyen, Diep	The Daffodil Centre	Austrália
Simms, Kate	The Daffodil Centre	Austrália

Fonte: WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition.⁸⁰

Anexo 6. Estratégias de busca

7.1 Revisão sistemática sobre acurácia diagnóstica da testagem molecular para HPV comparada ao exame citopatológico para detecção de NIC2+ e NIC3+.¹²⁷

- Período: janeiro de 1992 até novembro de 2015.

- Restrição: idioma inglês.

- MEDLINE (PubMed):

((Uterine Cervical Neoplasms [MeSH Terms] OR Uterine Cervical Dysplasia [MeSH Terms] OR Cervical Intraepithelial Neoplasia [MeSH Terms] OR ((cervix [tw] OR cervical [tw] OR cervico* [tw]) AND (cancer* [tw] OR carcinoma OR adenocarcinoma OR neoplas* [tw] OR dysplas* [tw] OR dyskaryos* [tw] OR squamous [tw] OR CIN [tw] OR CINII* [tw] OR CIN2* [tw] OR CINIII* [tw] OR CIN3* [tw] OR SIL [tw] OR HSIL [tw] ORH-SIL [tw] OR LSIL [tw] OR L-SIL [tw] OR ASCUS [tw]

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 141

OR AS-CUS [tw])) AND (papillomaviridae [MeSH:NoExp] OR alphapapillomavirus [MeSH Terms] OR “DNA, viral” [MeSH Terms] OR Papillomavirus Infections [MeSH Terms] OR Tumor Virus Infections [MeSH Terms] OR “Cervix Uteri/virology” [MeSH Terms] OR HPV [tw] OR “human papillomavirus” [tw] OR papillomaviridae [tw] OR PCR OR “hybrid capture*” [tw] OR HC2 [tw] OR HCII [tw] OR “HC 2” [tw] OR “HC II” [tw] OR ((viral [tw] OR virolog* [tw]) AND (DNA [tw]))) AND (Vaginal smears [MeSH Terms] OR Cytodiagnosis [MeSH Terms] OR Cell Transformation, Viral [MeSH Terms] OR Cytopathogenic Effect, Viral [MeSH Terms] OR ((pap [tw] OR papanicolaou [tw] OR vagina* [tw] OR cervical [tw] OR cervix [tw] OR cervico* [tw] OR cytolog* [tw]) AND (smear* OR test [tw] OR tests [tw] OR testing [tw] OR tested [tw] OR swab* OR scrap*))))

- Embase (Ovid):

1. exp Uterine Cervical Neoplasms/
2. exp Uterine Cervical Dysplasia/
3. exp Cervical Intraepithelial Neoplasia/
4. (cervi\$ adj3 (cancer or carcinoma or adenocarcinoma or neoplasm\$ or dysplas\$ or dyskaryo\$ or or squamous or CIN\$ or HSIL or LSIL or ASCUS) mp.
5. or/1-4
6. Papillomaviridae/
7. exp. alphapapillomavirus
8. exp.“DNA, viral”
9. exp. Papillomavirus Infections
10. exp. Tumor Virus Infections
11. exp.“Cervix Uteri/virology”
12. HPV mp.
13. “human papillomavirus” mp.
14. papillomaviridae mp.
15. PCR mp.
16. “hybrid capture\$” mp.
17. HC2 mp.
18. HCII mp.
19. “HC 2” mp.
20. “HC II” mp.
21. ((viral or virology\$) adj3 DNA) mp.
22. or/6-21
23. exp Vaginal smears/
24. exp. Cytodiagnosis/
25. exp. Cell Transformation, Viral/
26. exp. Cytopathogenic Effect, Viral/
27. ((pap or papanicolaou or vagina\$ or cervical or cervix or cervico\$ or cytology\$) adj3 (smear\$ or test or tests or testing or tested or swab\$ or scrap\$)) mp.
28. or/ 23-27
29. 5 and 22 and 28

7.2 Atualização da busca realizada para a *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, first edition*.⁸⁰

- Período: janeiro de 2012 até dezembro de 2019.

- Restrição: nenhuma.

- Inspeção visual com ácido acético, testes de detecção de HPV, exame citopatológico

MEDLINE (OVID):

- 1 cervical intraepithelial neoplasia/
- 2 uterine cervical dysplasia/

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 142

3 uterine cervical neoplasms/
 4 ((precancer* or pre-cancer* or neoplas* or dysplasia or lesion* or premalignan* or malignan* or cancer* or carcinoma*) adj3 cervi*).tw.
 5 (cin or cin2* or cin3* or cin1).tw.
 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
 7 Acetic Acid/ or acetic acid.tw.
 8 (VIA and visual).tw.
 9 (visual adj inspection).tw.
 10 AAT.tw.
 11 or/7-10
 12 HPV.tw.
 13 (papillomavirus or (papilloma adj virus)).tw.
 14 exp papillomaviridae/
 15 (or/12-14) and (test* or detect*).tw.
 16 Vaginal smears/
 17 (pap* adj (smear* or test*)).tw.
 18 cytolog*.tw.
 19 or/16-18
 20 11 and 15
 21 11 and 19
 22 15 and 19
 23 15 or 20 or 21 or 22
 24 6 and 23
 25 sensitiv:.mp.
 26 predictive value:.mp.
 27 accurac:.tw.
 28 screen:.tw.
 29 mass screening/
 30 diagnostic odds ratio*.tw.
 31 likelihood ratio*.tw.
 32 (receiver operator characteristic or receiver operating characteristic or receiver operator characteristics or receiver operating characteristics or roc or roc curve).tw.
 33 (positiv* adj3 result*).tw.
 34 or/25-33
 35 24 and 34

- Colposcopia

MEDLINE (OVID):

1 exp uterine cervix disease/di
 2 cervical intraepithelial neoplasia/
 3 uterine cervical dysplasia/
 4 uterine cervical neoplasms/
 5 ((precancer* or pre-cancer* or neoplas* or dysplasia or lesion* or premalignan* or malignan* or cancer* or carcinoma*) adj3 cervi*).tw.
 6 (cin or cin2* or cin3* or cin1).tw.
 7 or/1-6
 8 (colposcopy and (sensitivity or specificity or receiver operator characteristic or receiver operating characteristic or receiver operator characteristics or receiver operating characteristics or roc or roc curve or predictive value or likelihood ratio or accurac* or diagnosis or diagnostic)).tw.
 9 7 and 8

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 143

- Embase, Cochrane Library e LILACS: as estratégias de busca na MEDLINE OVID foram adaptadas para os termos indexados apropriados para cada base.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Utilidade

Teste de DNA-HPV no rastreamento de lesões precursoras e do câncer do colo do útero

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 144

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação econômica de testes moleculares para detecção de HPV para o rastreamento do câncer do colo do útero (CCU) no Sistema Único de Saúde (SUS) e foi elaborado pela Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede, da Coordenação de Prevenção e Vigilância (DIDPRE/CONPREV), e pela Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico, da Coordenação de Pesquisa e Inovação (DPCDT/CPQI), do Instituto Nacional de Câncer (INCA). A demanda foi originária da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), do Ministério da Saúde (MS)^x.

Foi também realizada uma análise crítica a partir da demanda da empresa Roche Diagnóstica do Brasil Ltda. para incorporação da genotipagem de Ácido Desoxirribonucleico (*DeoxyriboNucleic Acid* - DNA) de HPV por Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR) em tempo real para rastreamento primário do câncer do colo de útero^y.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do teste de DNA-HPV comparado ao exame citopatológico, para o rastreamento de lesões precursoras e de CCU.

Com a finalidade de aumentar a transparência, os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*¹ (Quadro 1).

^x Processo Sistema Eletrônico de Informações (SEI) nº 25000.072135/2022-11.

^y Processo Sistema Eletrônico de Informações (SEI) nº 25000.076783/2023-28.

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-utilidade.

Antecedentes e objetivos	O teste de DNA-HPV tem sido explorado como uma alternativa promissora no rastreamento do câncer do colo do útero (CCU), necessitando de uma análise detalhada de custo-utilidade para determinar sua viabilidade e eficácia em comparação com os métodos tradicionais de rastreamento. O objetivo da análise foi avaliar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do teste de DNA-HPV no rastreamento de lesões precursoras e do CCU.
População-alvo	Mulheres entre 25 a 64 anos, independentemente do <i>status</i> vacinal contra HPV.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde, com foco no reembolso feito pelo Governo Federal.
Comparadores	Estratégia padrão: rastreamento citológico oportunístico. Estratégia alternativa 1: rastreamento citológico a cada três anos. Estratégia alternativa 2: rastreamento com DNA-HPV oportunístico. Estratégia alternativa 3: rastreamento com DNA-HPV a cada cinco anos.
Horizonte temporal	Ciclo de vida das mulheres rastreadas (máximo 80 anos).
Taxa de desconto	5% (variando de 0 a 10%).
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>Quality-Adjusted Life Years</i> - QALY).
Estimativa de custos	Custos de rastreamentos, exames adicionais em caso de resultados alterados e tratamento de lesões precursoras e de câncer.
Moeda	Reais.
Modelo escolhido	Modelo de Markov com microsimulação.
Análise de sensibilidade	Probabilística (Monte Carlo de segunda ordem) e determinística representada por diagrama de tornado.

4. MÉTODOS

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do MS.²

4.1 População-alvo

Na presente análise de custo-utilidade adotaram-se as diretrizes do MS para o rastreamento do CCU, incluindo-se mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos.³ A distribuição da população de interesse seguiu os dados do último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (Figura 1).⁴

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 146

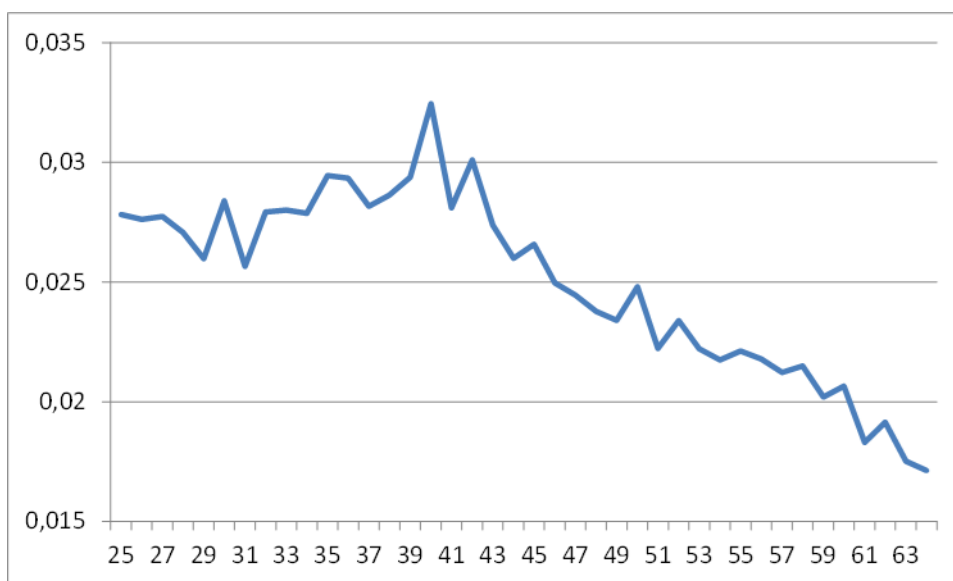


Figura 1. Distribuição das mulheres contempladas no modelo por idade (em anos).

A inclusão neste estudo não se restringiu às participantes com ou sem histórico prévio de rastreamento. Simulou-se a população com base na prevalência esperada de HPV de alto risco (Tabela 1), lesões precursoras (Tabela 2), representadas por neoplasia intraepitelial cervical graus 2 a 3 (NIC 2/3), além dos estágios I a IV do câncer (Tabela 3), conforme a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).⁵

Tabela 1. Prevalência esperada de HPV de alto risco em população não vacinada.⁶

Faixa etária (anos)	% HPV 16-18	% HPV alto risco
25-29	7,0	16,4
30-34	5,5	13,7
35-39	4,3	11,5
40-44	3,4	9,6
45-49	2,7	8,0
50-54	2,1	6,7
55-60	1,7	5,6
60-64	1,3	4,7

65 ou mais

1,1

4,1

HPV: *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano).

Tabela 2. Prevalência de lesões de baixo grau (NIC 1) e de lesões precursoras de alto grau (NIC 2/3) em serviços de saúde.⁶

Faixa etária (anos)	% de NIC 1	% de NIC 2/NIC 3
25-34	0,64	0,68
30-34	0,28	0,35
35-39	0,12	0,33
40-44	0,20	0,16
45-49	0,16	0,12
50-59	0,08	0,12
60 em diante	0,06	0,12

NIC1: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 1; NIC2: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2; NIC3: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3.

Tabela 3. Prevalência de câncer do colo do útero em serviços de saúde.⁷

Idade	% de câncer do colo do útero
25-34	0,03
30-34	0,04
35-39	0,05
40-44	0,50
45-49	0,67
50-54	0,06
55-59	0,07
60-64	1,42
65 em diante	0,15

A análise contemplou uma abordagem de âmbito nacional, levando em conta a cobertura de exames oferecida pelo SUS. Não foram considerados os parâmetros da assistência suplementar à saúde. A presença de comorbidades, tais

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 148

como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que poderiam influenciar a progressão de lesões pré-malignas e a eficácia do rastreamento, não foi incorporada ao modelo de simulação.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada no estudo em questão é a do SUS, com o MS figurando como entidade responsável pelo financiamento dos serviços de rastreamento do CCU. Essa posição é análoga à atual prática de custeio do exame citopatológico pelo Governo Federal, onde os municípios, após a organização/contratação de serviços especializados para a realização de um número definido de leituras citológicas, recebem reembolso via Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA-SUS) à medida que os exames são realizados. O modelo propõe que o teste de DNA-HPV, se adotado, seguiria um mecanismo similar, onde o SUS proveria o reembolso aos municípios pela incorporação desse novo método de rastreamento, alinhando-se assim à logística e aos fluxos financeiros já estabelecidos.

4.3 Comparadores

- Exame citopatológico (Papanicolaou): este método constitui o procedimento atual no rastreamento de lesões precursoras e CCU. No âmbito deste estudo, considerou-se a oferta do exame citopatológico em dois cenários: (1) cenário de rastreamento oportunístico, ou seja, sem um programa estruturado, modelo ainda vigente hoje no Brasil de forma geral, no qual predomina o rastreamento anual em detrimento da recomendação de periodicidade definida pelas diretrizes brasileiras para rastreamento do CCU; e (2) cenário de rastreamento organizado, com a realização do exame citopatológico a cada três anos para mulheres que tiveram resultados negativos em exames anteriores.
- Teste de DNA-HPV: avaliou-se a utilização do teste de DNA-HPV em duas modalidades distintas: (1) como rastreamento oportunístico, caracterizado por uma abordagem desorganizada, similar à modelada para o rastreamento oportunístico com exame citopatológico, ou seja, padrão de rastreamento anual sem respeitar a periodicidade quinquenal preconizada entre as rodadas de rastreamento; e (2) intervalos quinquenais regulares, como parte de um programa de rastreamento organizado, onde o teste seria realizado a cada cinco anos em mulheres com resultados negativos prévios.

4.4 Horizonte temporal

Considerou-se um horizonte temporal suficientemente longo para capturar todas as consequências clínicas e econômicas relevantes associadas ao rastreamento e ao tratamento subsequente. Adotou-se o horizonte temporal vitalício, que simula a progressão da doença e os efeitos do rastreamento ao longo da vida das mulheres envolvidas. Essa abordagem permitiu capturar eventos como a prevenção de casos de câncer, mortes evitadas e tratamentos relacionados

a lesões precursoras e ao câncer. Optou-se por essa estratégia, pois os benefícios da detecção precoce e intervenção podem se estender por muitos anos. Assim, consideraram-se as características naturais da progressão da doença disponíveis na literatura^{8,9} (Tabela 4) e na tábua de sobrevivência da população alvo, conforme dados disponíveis no IBGE.

Tabela 4. Probabilidades de transição usadas no modelo.^{8,9}

De	Para	Idade (anos)	Probabilidade anual de transição (%)
Infecção por HPV	Saudável	25-30	28,3
		30+	9,5
	NIC 1/2	Qualquer	6,9
NIC 1	Saudável	Qualquer	80,0
	HPV	25-35	1,0
		35+	6,4
	NIC 2/3	25-35	1,7
		35+	5,7
	Saudável	Qualquer	33,3
NIC 2/3	HPV	Qualquer	6,2
	NIC 3	Qualquer	5,7
	NIC 1	Qualquer	9,0
NIC 3	FIGO I	Qualquer	5,6
FIGO 1	FIGO II	Qualquer	20,1
FIGO 2	FIGO III	Qualquer	25,9
FIGO 3	FIGO IV	Qualquer	36,2
FIGO 1	Morte	Qualquer	3,2
FIGO 2	Morte	Qualquer	6,6
FIGO 3	Morte	Qualquer	11,7
FIGO 4	Morte	Qualquer	16,2

De	Para	Idade (anos)	Probabilidade anual de transição (%)
Probabilidade de sintomas	FIGO I	Qualquer	15,0
	FIGO II	Qualquer	22,5
	FIGO III	Qualquer	60,0
	FIGO IV	Qualquer	90,0

NIC1: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 1; NIC2: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2; NIC3: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3, FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.

4.5 Taxa de desconto

Conforme as diretrizes para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde utilizou-se a taxa de 5% por ano tanto para custos quanto para desfechos em saúde. Considerou-se na análise de sensibilidade a variação da taxa de desconto entre 0 a 10% por ano.

4.6 Desfechos de saúde

O desfecho primário definido para este estudo foi anos de vida ajustados por qualidade (*Quality-Adjusted Life Years* - QALY). Essa medida sintetiza os ganhos em expectativa de vida ajustados pela qualidade, proporcionando uma avaliação integrada dos benefícios das intervenções de rastreamento, bem como comparabilidade com resultados de outras intervenções de saúde. Os dados de QALY foram ajustados conforme a idade das mulheres (Tabela 5).

Tabela 5. Qualidade de vida das mulheres conforme a idade.^{10,11}

Idade (anos)	Qualidade de vida
25-34	0,895
35-44	0,878
45-59	0,839
60+	0,804

O método considerou vários desfechos secundários que diminuem a qualidade de vida (Tabela 6):

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 151

- A incidência de lesões, quantificando a taxa de detecção de neoplasias intraepiteliais cervicais de graus variados, abrangendo lesões de alto grau (NIC 2 e 3).
- A incidência de CCU, registrando o número de diagnósticos confirmados e categorizados conforme os estágios da FIGO.

Tabela 6. Diminuição na qualidade de vida das mulheres de acordo com a ocorrência de eventos.¹²

Evento	Efeito na qualidade de vida
NIC 2/3	-0,130
FIGO I	-0,350
FIGO II	-0,440
FIGO III	-0,440
FIGO IV	-0,520

4.7 Estimativa de recursos e custos

Na estimativa de recursos e custos, consideraram-se os valores reembolsáveis de procedimentos custeados pelo SUS atribuíveis ao rastreamento do CCU e ao tratamento subsequente das lesões identificadas. O modelo incluiu:

- Custos de rastreamento: valor dos testes de rastreamento, incluindo o exame citopatológico (Papanicolaou) (código 02.03.01.008-6, exame citopatológico cervico vaginal/microflora-rastreamento, R\$ 14,37) e o teste de DNA-HPV, no valor de R\$70,00, conforme indicado pelo demandante externo.
- Custos de diagnóstico: despesas associadas à confirmação diagnóstica de lesões ou câncer detectados no rastreamento, incluindo colposcopia (código 02.11.04.002-9, R\$ 3,38) e biópsia (código 02.01.01.066-6, R\$ 18,33).
- Custos de tratamento e de seguimento: valores relacionados ao tratamento de lesões precursoras (código 04.09.06.003-8, excisão tipo 3 do colo uterino, R\$ 443,66) e do CCU em diferentes estágios (FIGO I, R\$ 12.973,82; FIGO II, R\$ 32.070,96; FIGO III, 52.300,72; FIGO IV, R\$ 41.401,47, detalhes na Tabela 7).

Tabela 7. Custos do manejo do câncer de colo de útero em diferentes estágios (derivados do demandante externo).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 152

Estágio	Procedimentos	% de uso	Quantidade anual	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)
FIGO I	Histerectomia simples	33%	1	2.279,24	752,15
	Exames pré-operatórios	33%	1	22,51	7,43
	Histerectomia radical com linfadenectomia	33%	1	2.279,24	752,15
	Exames pré-operatórios	33%	1	22,51	7,43
	Taquetelectomia radical com linfadenectomia	33%	1	5.403,43	1.783,13
	Exames pré-operatórios	33%	1	22,51	7,43
	Radioterapia - 6 semanas	20%	6	4.608,00	5.529,60
	Braquiterapia semanal - 4 semanas	20%	4	4.173,08	3.338,46
	Cisplatina 40mg/m ² semanal - 6 semanas	10%	6	1.300,00	780,00
	Exames seguimento quimioterapia	10%	1	160,40	16,04
FIGO II	Histerectomia radical com linfadenectomia	30%	1	2.279,24	683,77
	Exames pré-operatórios	30%	1	22,51	6,75
	Radioterapia - 6 semanas	60%	6	4.608,00	16.588,80
	Braquiterapia semanal - 4 semanas	60%	4	4.173,08	10.015,39
	Cisplatina 40mg/m ² semanal - 6 semanas	60%	6	1.300,00	4.680,00
	Exames seguimento quimioterapia	60%	1	160,40	96,24
FIGO III	Radioterapia - 6 semanas	100%	6	4.608,00	27.648,00
	Braquiterapia semanal - 4 semanas	100%	4	4.173,08	16.692,32
	Cisplatina 40mg/m ² semanal - 6 semanas	100%	6	1.300,00	7.800,00
	Exames seguimento quimioterapia	100%	1	160,40	160,40

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 153

Estágio	Procedimentos	% de uso	Quantidade anual	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)
FIGO IV	Teleterapia - 6 semanas	50%	6	4.608,00	13.824,00
	Braquiterapia semanal - 4 semanas	50%	4	4.173,08	8.346,16
	Cisplatina 40mg/m ² semanal - 6 semanas	40%	6	1.300,00	3.120,00
	Exames seguimento quimioterapia	40%	1	160,40	64,16
	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
	Exames seguimento quimioterapia	60%	1,0	160,40	96,24
	Exenteração pélvica total	20%	1	6.844,53	1.368,91
	Exames pré-operatórios	20%	1	22,51	4,50
	Exenteração pélvica posterior	20%	1	5.265,02	1.053,00
	Exames pré-operatórios	20%	1	22,51	4,50

Tais custos foram agregados e comparados para as estratégias de rastreamento propostas no estudo. Os preços unitários foram baseados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP). A análise incorporou variações nos custos de acordo com diferentes cenários de rastreamento.

4.8 Eficácia

A eficácia das intervenções no modelo de custo-utilidade foi mensurada com base na capacidade de cada método de rastreamento detectar lesões precursoras e CCU em estágios iniciais, permitindo intervenções oportunas que podem prevenir a progressão para estágios mais avançados da doença. Os dados de eficácia foram extraídos do Parecer Técnico Científico (PTC) descrito anteriormente (Anexo 1 do relatório) sobre a sensibilidade e especificidade dos testes na identificação de lesões de alto grau. Modelos matemáticos de simulação de coorte dinâmica foram utilizados para projetar os desfechos do rastreamento em longo prazo e seus impactos na saúde da população-alvo.

4.9 Pressupostos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 154

Alguns pressupostos foram adotados para assegurar a validade e aplicabilidade dos resultados. Esses pressupostos incluem:

- Prevalência do HPV: o modelo assume uma distribuição específica da prevalência do HPV na população brasileira, baseada em estudos epidemiológicos nacionais, que por sua vez influencia a incidência de lesões precursoras e de câncer.
- Adesão ao rastreamento: pressupõe-se uma taxa de adesão constante ao rastreamento, que impacta a detecção de lesões e a efetividade do programa de rastreamento como um todo.
- Progressão da doença: assume-se que a progressão da doença segue padrões conhecidos, de lesões precursoras a estágios invasivos, e que a intervenção precoce pode alterar essa progressão.
- Comportamento de busca por saúde: considera-se que o comportamento das mulheres em relação à procura por serviços de saúde e rastreamento não muda significativamente ao longo do tempo.
- Taxas de transição: o modelo utiliza taxas de transição entre diferentes estágios da doença, da ausência de doença para lesões precursoras e dessas para câncer, conforme relatado na literatura.
- Adesão à periodicidade do rastreamento: o modelo assume que o rastreamento organizado, com convite ativo da população-alvo na periodicidade recomendada, é capaz de gerar adesão ao intervalo recomendado entre as rodadas de rastreamento. Por outro lado, como base no histórico de rastreamento oportunístico no Brasil, o modelo assume que a periodicidade desse tipo de rastreamento geralmente é anual.
- Taxas de cobertura do SUS: assumem-se as taxas de cobertura atuais do SUS para procedimentos de rastreamento e tratamento, refletindo a acessibilidade e o uso dos serviços de saúde pela população.
- Intervenções após a detecção: pressupõe-se que todas as lesões precursoras detectadas recebem intervenção adequada conforme as diretrizes clínicas, o que afeta diretamente a eficácia do rastreamento na prevenção do câncer.

4.10 Modelo econômico

O modelo econômico para avaliar o uso do teste de DNA-HPV no rastreamento de lesões precursoras de CCU foi estruturado como um modelo de Markov.¹³ Esse tipo de modelo é apropriado para doenças crônicas com estágios claramente definidos e riscos associados a transições entre esses estágios ao longo do tempo.

No modelo, os estados de saúde representam os diferentes estágios da doença e do rastreamento, incluindo ausência de doença, infecção pelo HPV, lesões de baixo e alto grau (NIC 1, NIC 2/3), câncer (estágios FIGO I a IV) e morte. As transições entre os estados são definidas com base em probabilidades que refletem a progressão natural da doença e o impacto do rastreamento e do tratamento. Os ciclos do modelo são anuais, permitindo a captura de eventos ao longo do tempo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 155

Os custos associados a cada estado de saúde e transição incluem os custos diretos do rastreamento, tratamento de lesões precursoras, tratamento de câncer e cuidados paliativos. O modelo também incorpora a qualidade de vida ajustada pelos anos de vida para cada estado de saúde, refletindo tanto a longevidade quanto a qualidade de vida.

A RCUI foi calculada comparando o teste de DNA-HPV com o rastreamento citológico padrão (Papanicolaou). Os resultados são apresentados em termos de custo por QALY ganho, permitindo a comparação com outros usos de recursos em saúde.

4.11 Análise de sensibilidade

Realizaram-se análises de sensibilidade de duas modalidades: determinística e probabilística. A análise determinística envolveu a alteração sequencial de parâmetros individuais para avaliar o impacto específico de cada um nos resultados do modelo. Complementarmente, na análise probabilística, atribuíram-se distribuições estatísticas aos parâmetros e, utilizando simulações de Monte Carlo, estimaram-se as distribuições dos resultados possíveis. A seleção dos parâmetros — que incluiu taxas de adesão ao rastreamento, prevalência do HPV, taxas de transição entre estados de saúde, custos associados, eficácia das intervenções de rastreamento, medidas de qualidade de vida e taxas de desconto — foi orientada pela relevância para o modelo de custo-utilidade. Os resultados foram apresentados em um plano de custo-efetividade, refletindo a relação entre o custo adicional e o benefício em saúde obtido e, também, por meio da curva de aceitabilidade, que evidencia a probabilidade de uma intervenção ser custo-efetiva a diferentes limiares de valor, e do gráfico de tornado, que destaca os parâmetros com maior influência na análise.

5. RESULTADOS

A Tabela 8 exibe os resultados centrais do modelo de custo-efetividade. Esses resultados encontram-se igualmente ilustrados na Figura 2, que apresenta o *ranking* de custo-efetividade.

Quanto ao custo, a estratégia de DNA-HPV em caráter oportunístico apresenta o maior valor. Quanto à utilidade, a estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos demonstrou ser a mais efetiva. Utilizando a estratégia de citologia em caráter oportunístico como referência, verifica-se que a estratégia de citologia a cada três anos resulta em economia de recursos de R\$ 1.155,51 para cada QALY ganho. As estratégias de DNA-HPV oportunístico e DNA-HPV a cada cinco anos também se mostraram custo-efetivas, considerando o limiar de um Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*.

Tabela 8. Visão geral dos resultados da análise de custo-utilidade.

Estratégia	Custo (R\$)	Utilidade (QALY)	RCUI (R\$/QALY)
------------	-------------	------------------	-----------------

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 156

Citologia oportunística	1.680,99	12,747	Ref
Citologia a cada três anos	1.488,02	12,914	-1.155,51
DNA-HPV oportunístico	2.552,82	12,815	12.821,03
DNA-HPV a cada cinco anos	1.688,55	12,971	33,75

QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

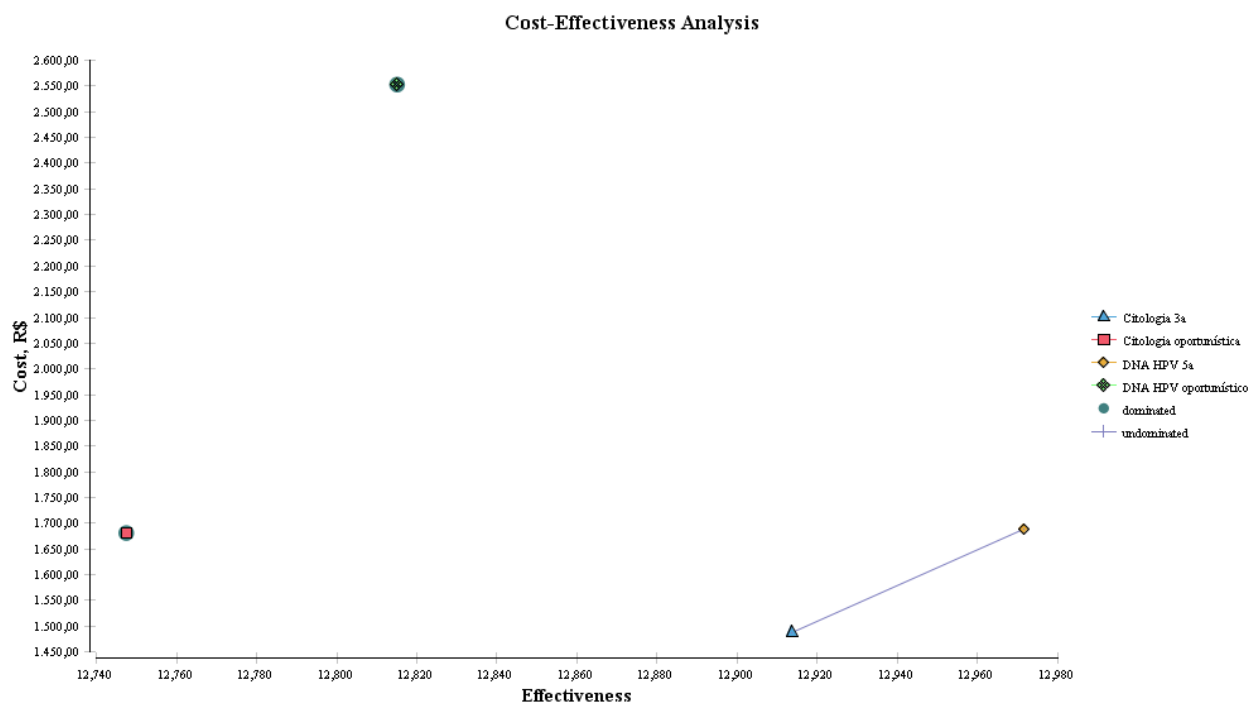
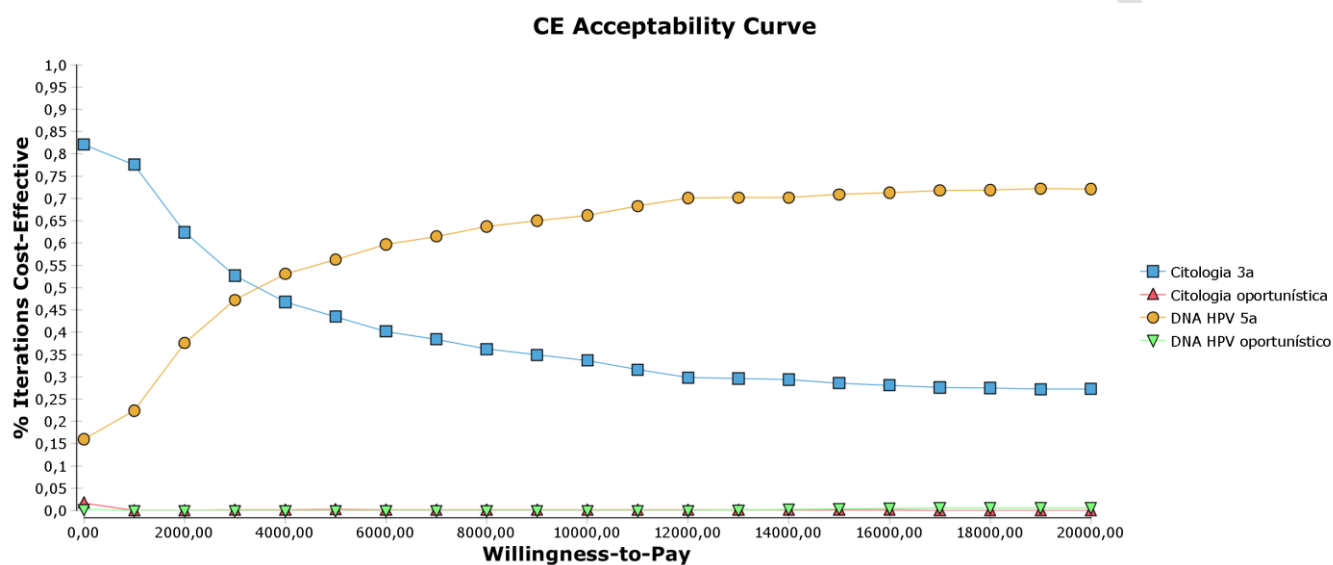


Figura 2. Visualização da análise de custo-utilidade entre as estratégias analisadas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 157

A Figura 3 ilustra a curva de aceitabilidade para as estratégias em análise. Nota-se que o benefício incremental da estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos enquadra-se dentro do valor máximo disposto a ser pago, levando em conta o limiar de um PIB *per capita*.

Figura 3. Curva de aceitabilidade para estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero em análise.



A Figura 4 exibe os resultados da análise de sensibilidade probabilística referente à RCU da estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos, em comparação com a estratégia de citologia em caráter oportunístico. A elipse representa 95% das observações. Conclui-se que a maioria dos cenários simulados indica um desempenho superior para a estratégia de DNA-HPV a cada cinco anos.

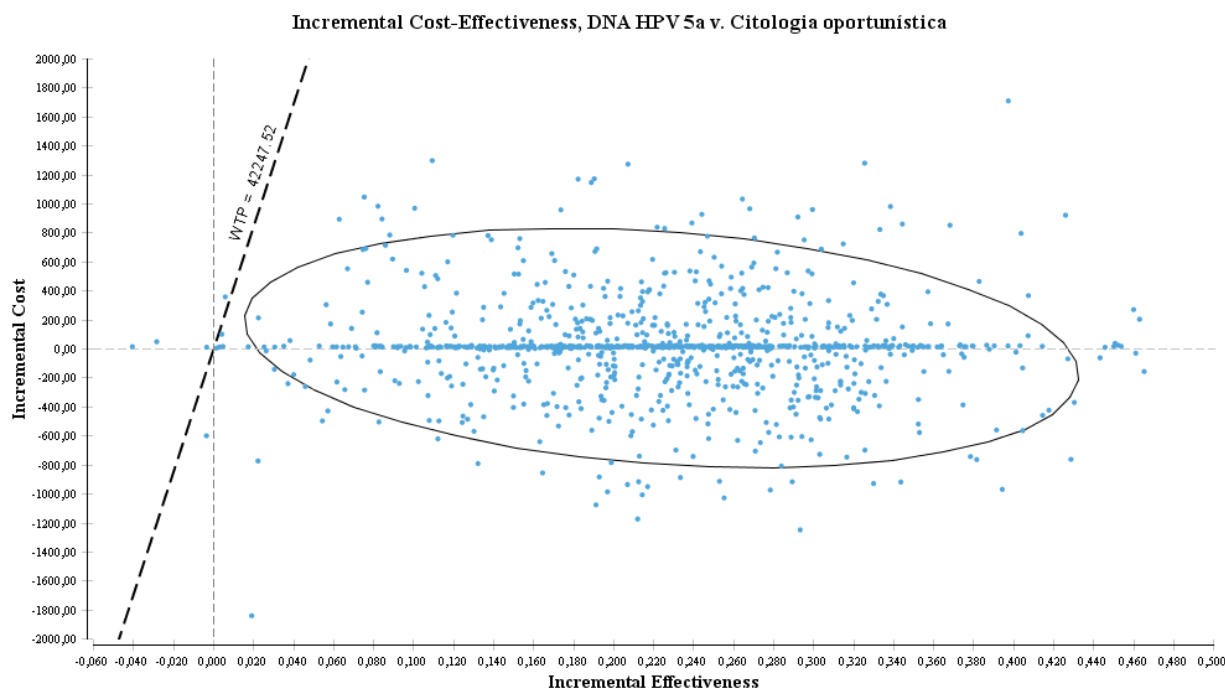


Figura 4. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV a cada cinco anos em comparação à estratégia citologia oportunística.

A Figura 5 ilustra os resultados da análise de sensibilidade probabilística da RCUI da estratégia de DNA-HPV em caráter oportunístico, em comparação com a estratégia de citologia também em caráter oportunístico. Verifica-se que a maioria dos cenários simulados indica um desempenho mais eficaz da estratégia de DNA-HPV oportunístico.

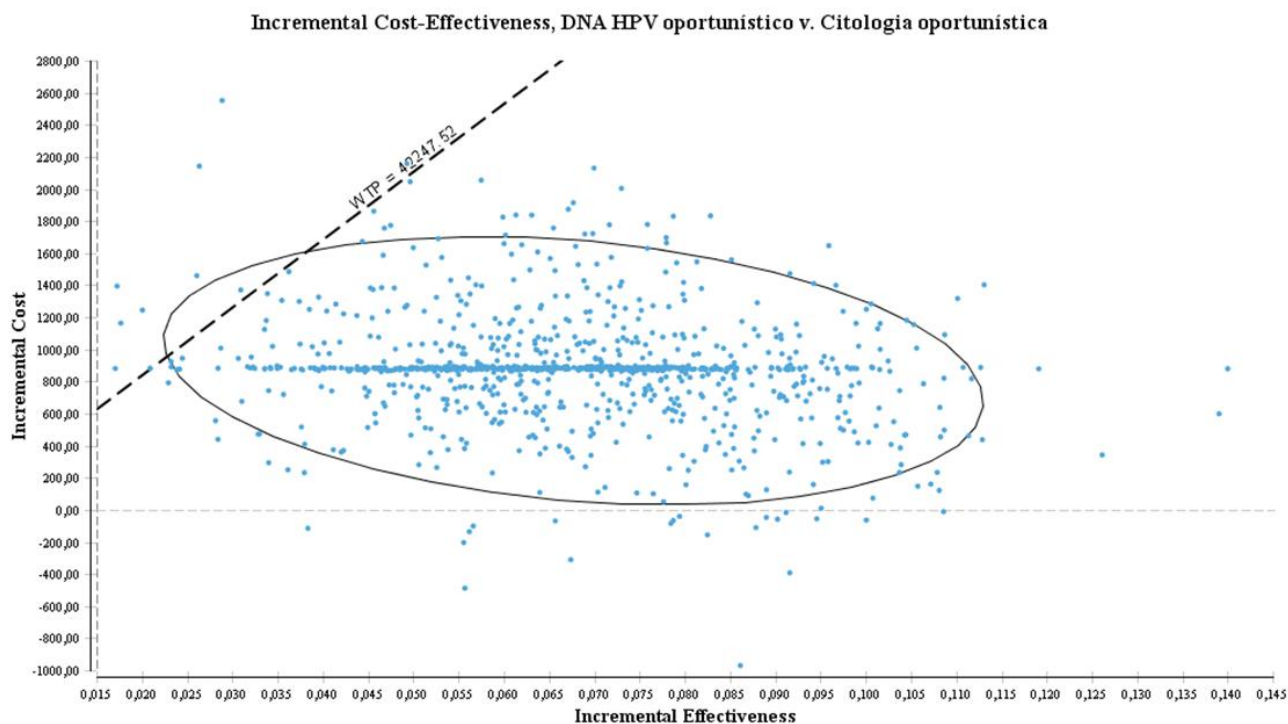


Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV oportunístico em comparação à estratégia citologia oportunística.

A Figura 6 exibe os resultados da análise de sensibilidade probabilística relacionada à RCUI da estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos, comparada à estratégia de citologia realizada a cada três anos. Constatou-se que a maior parte dos cenários simulados evidencia um desempenho superior da estratégia de DNA-HPV a cada cinco anos.

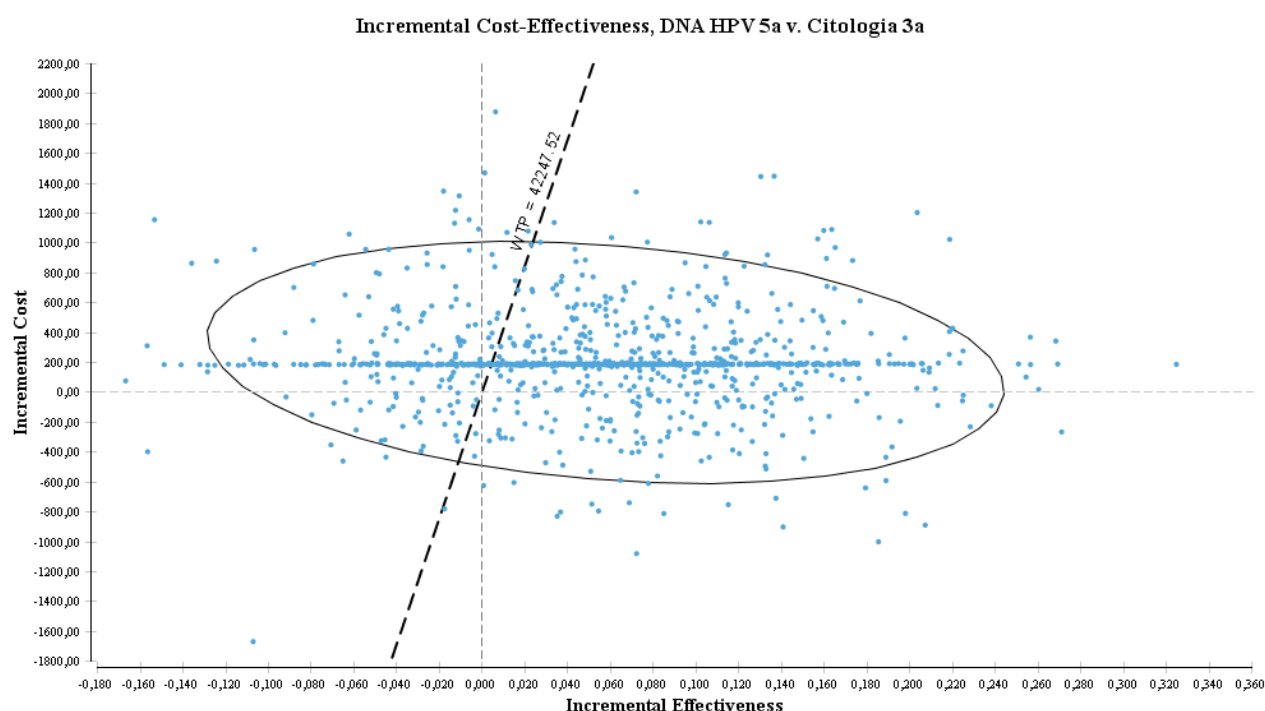


Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV a cada cinco anos em comparação à estratégia citologia a cada três anos.

A Figura 7 ilustra os resultados da análise de sensibilidade probabilística referente à RCUI da estratégia de DNA-HPV em caráter oportunístico, em comparação com a estratégia de citologia realizada a cada três anos. Nota-se que a maioria dos cenários simulados indica um desempenho mais eficaz da estratégia de citologia a cada três anos.

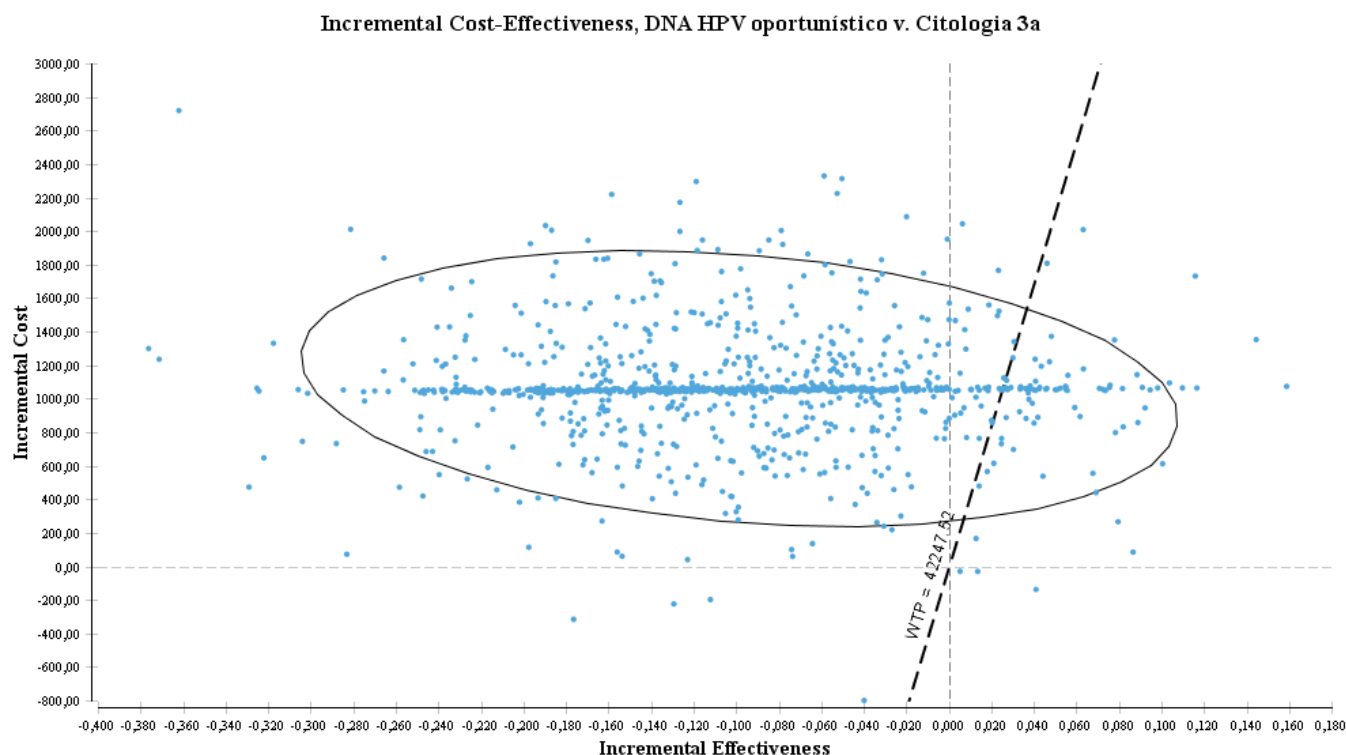


Figura 7. Análise de sensibilidade probabilística da razão de custo-utilidade incremental da estratégia DNA-HPV oportunístico em comparação à estratégia citologia a cada três anos.

A Figura 8 demonstra a análise de sensibilidade univariada do modelo de custo-utilidade para a estratégia de DNA-HPV realizado a cada cinco anos, em comparação com a citologia em caráter oportunístico. Nota-se que somente um aumento significativo no custo do DNA-HPV — mais de dez vezes o valor inicialmente proposto pelo demandante externo — resultaria na perda da custo-efetividade desta estratégia.

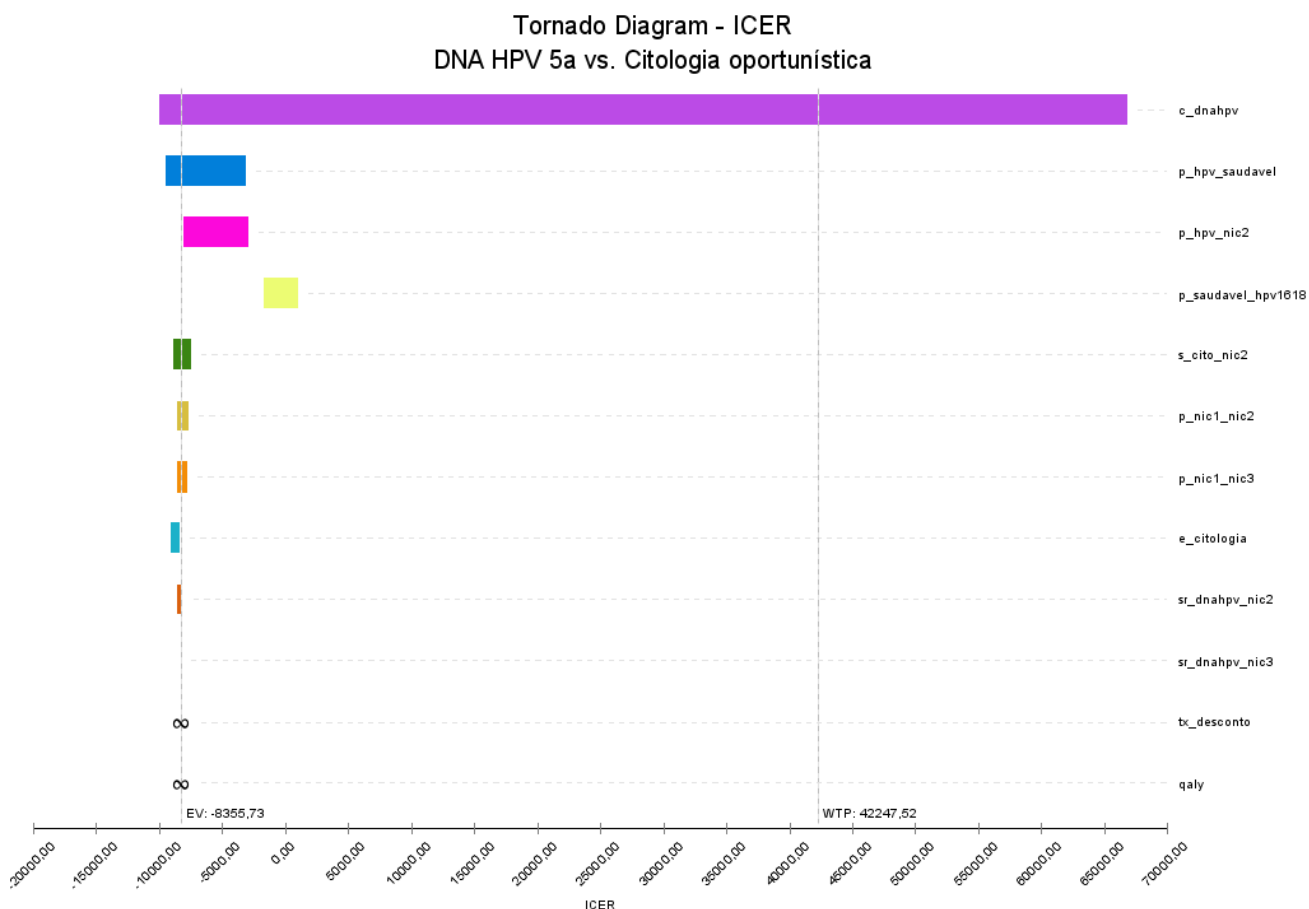


Figura 8. Diagrama de tornado com as análises univariadas dos parâmetros com maior interferência no modelo na comparação DNA-HPV a cada cinco anos em relação à citologia oportunística.

A Figura 9 mostra a análise de sensibilidade univariada do modelo de custo-utilidade para a estratégia de DNA-HPV em caráter oportunístico, comparada à citologia também em caráter oportunístico. Constatou-se que apenas um aumento significativo no custo do DNA-HPV — o dobro do valor inicialmente proposto pelo demandante externo — resultaria na estratégia se tornando não custo-efetiva.

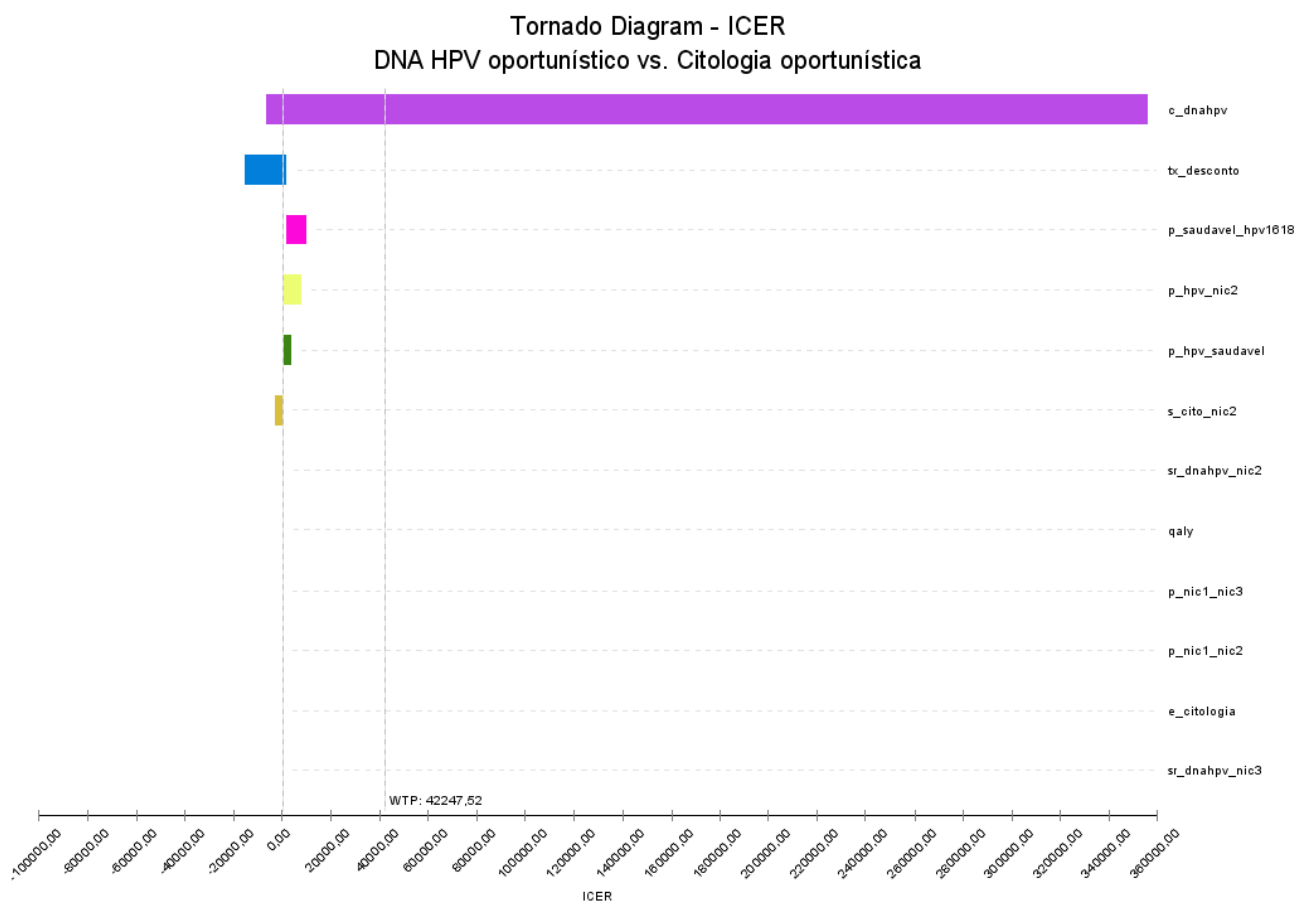


Figura 9. Diagrama de tornado com as análises univariadas dos parâmetros com maior interferência no modelo na comparação DNA-HPV oportunístico em relação à citologia oportunística.

6. REFERÊNCIAS

1. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. Value Health 2022;25(1):3-9.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde [Internet]. [acesso 09/09/2023]. Disponível em: <<https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=4:diretrizesmetodologicas-diretriz-de-avaliacao-economica-2-edicao>>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede (DIDPRE). Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero [Internet]. [acesso 01/02/2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaoradiretrizesparaorastreamentodoca_2016_corrigido.pdf>.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Panorama Censo 2022 [Internet]. [acesso 09/09/2023]. Disponível em: <<https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>>.
5. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Oct;143 Suppl 2:22-36.
6. 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;16(5):e0251688.
7. Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) [Internet]. [acesso 09/09/2023]. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/sistema-de-informacao-do-cancer-siscan-colo-do-utero-e-mama/>>.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua de sobrevida [Internet]. [acesso 09/09/2023]. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>>.
9. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. J Low Genit Tract Dis 2021;25(3):221-231.
10. 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;151(12):1158-71.
11. Zimmermann IR, Silva MT, Galvao TF, Pereira MG. Health-related quality of life and self-reported long-term conditions: a population-based survey. Braz J Psychiatry 2017;39(1):62-68.

11. Silva MT, Caicedo Roa M, Galvao TF. Health-related quality of life in the Brazilian Amazon: a population-based cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15(1):159.
12. Vanni T, Luz PM, Foss A, Mesa-Frias M, Legood R. Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach. *Vaccine* 2012;30(32):4866-71.
13. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):619-31.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 165

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise Impacto Orçamentário

Teste de DNA-HPV no rastreamento de lesões precursoras e do câncer do colo do útero

Novembro de 2023

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 166

1. APRESENTAÇÃO

Este documento apresenta uma análise do impacto orçamentário (AIO) associada à implementação do teste de DNA-HPV no rastreamento de lesões precursoras e do câncer do colo do útero (CCU). A iniciativa deste estudo decorreu da necessidade crescente de compreender as implicações financeiras de mudanças nas práticas de rastreamento, especialmente no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). O objetivo foi fornecer evidências para tomadores de decisão no SUS, permitindo-lhes fazer escolhas informadas sobre a incorporação de novas tecnologias e estratégias de saúde.

A elaboração foi realizada pela Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede, da Coordenação de Prevenção e Vigilância (DIDPRE/CONPREV), e pela Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico, da Coordenação de Pesquisa e Inovação (DPCDT/CPQI), do Instituto Nacional de Câncer (INCA). A demanda foi originária da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), do Ministério da Saúde (MS)^z.

Foi também realizada uma análise crítica a partir da demanda da empresa Roche Diagnóstica do Brasil Ltda. para incorporação da genotipagem de Ácido Desoxirribonucleico (*DeoxyriboNucleic Acid* - DNA) de HPV por Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR) em tempo real para rastreamento primário do câncer do colo de útero^{aa}.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

A adoção de novas tecnologias e estratégias de saúde tem o potencial de oferecer melhorias na prevenção e tratamento de doenças, mas também traz consigo desafios orçamentários e logísticos. Por isso, é importante avaliar de maneira abrangente os custos e benefícios dessas inovações.

As AIO são úteis para avaliar as implicações financeiras da adoção de novas estratégias ou tecnologias nos sistemas de saúde.

Este estudo visou determinar o impacto orçamentário da implementação do teste de DNA-HPV para rastrear lesões precursoras e CCU no contexto do SUS, seja a cada cinco anos, como parte de um programa de rastreamento

^z Processo Sistema Eletrônico de Informações (SEI) nº 25000.072135/2022-11.

^{aa} Processo Sistema Eletrônico de Informações (SEI) nº 25000.076783/2023-28.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 167

organizado, ou em uma abordagem oportunística, sem um programa estruturado que garanta a adesão às recomendações nacionais, modelo ainda vigente hoje no Brasil de forma geral.

4. MÉTODOS

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.¹

4.1 Perspectiva

A análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS, focando nos desembolsos realizados pelo Governo Federal. Essa perspectiva permite uma avaliação aprofundada dos custos diretos relacionados à implementação da tecnologia, incluindo rastreamento, confirmação diagnóstica e tratamento.

4.2 Horizonte temporal

O horizonte temporal para esta análise foi estabelecido em cinco anos, refletindo o impacto de médio prazo no orçamento do SUS.

4.3 Preço proposto para incorporação

O preço indicado pelo demandante externo foi de R\$ 70,00.

4.4 Custos de tratamento

Os custos associados ao rastreamento, exames adicionais e tratamento foram baseados na análise de custo-utilidade (Anexo 2 do relatório), garantindo que as estimativas de custo reflitam a eficiência e eficácia das intervenções.

4.5 População

Para definir a população do estudo, priorizaram-se os registros históricos do procedimento “0203010086 - exame citopatológico cervico vaginal/microflora-rastreamento”, conforme disponível no Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (SIA-SUS), detalhados na Tabela 1. Esta abordagem assegura a representatividade dos dados utilizados na análise.

Tabela 1. Quantidade aprovada segundo ano de processamento do exame citopatológico pelo Sistema Único de Saúde. Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 168

Ano	Quantidade de procedimentos
2014	1.189.994
2015	3.500.263
2016	4.091.006
2017	4.672.815
2018	5.043.687
2019	5.147.042
2020	2.930.621
2021	4.493.733
2022	5.685.259

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde.

Ao estratificar os dados mensalmente, o impacto da pandemia de covid-19 torna-se evidente, conforme ilustrado na Figura 1. A fim de mitigar esses efeitos e obter uma previsão futura mais precisa, optou-se pela aplicação do método de Médias Móveis Integradas Auto-regressivas com Sazonalidade (*Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average - SARIMA*) nas estimativas. Essa técnica permite uma modelagem mais robusta ao considerar sazonalidade e tendências autoregressivas.

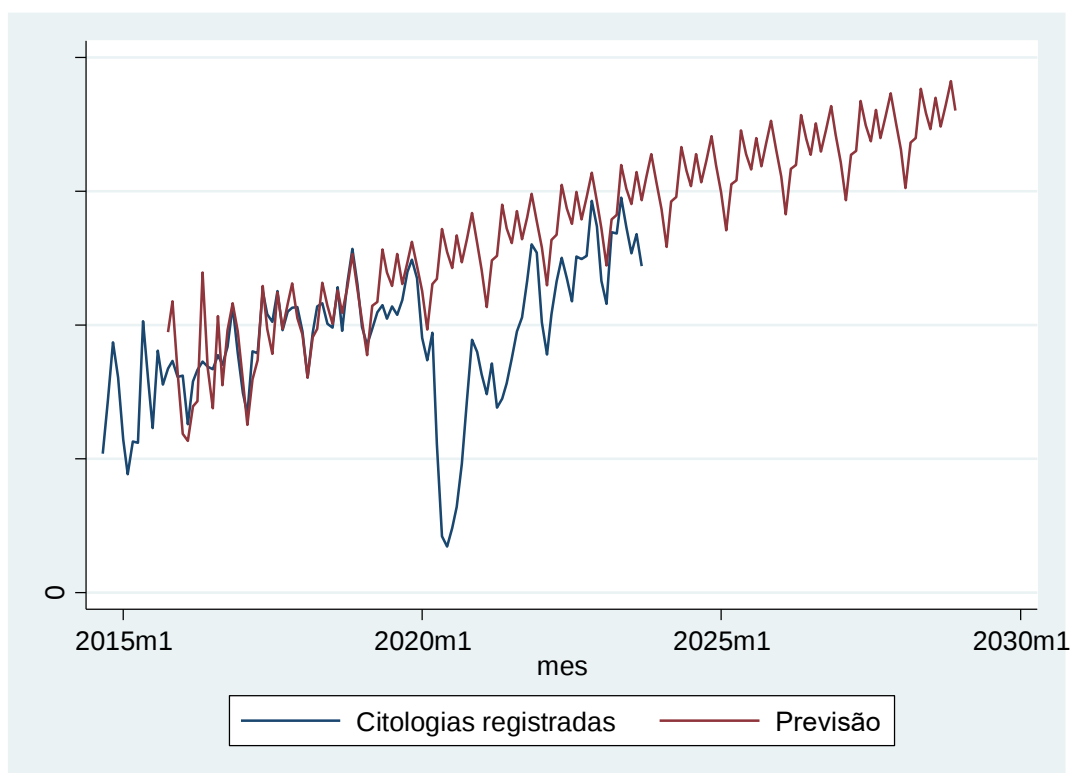


Figura 1. Quantidades mensais de exames citológicos reembolsados no SUS e projeção baseada em Médias Móveis Integradas Auto-regressivas com Sazonalidade (*Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average - SARIMA*).

As previsões anuais de procedimentos de rastreamento para os próximos cinco anos estão detalhadas na Tabela 2, que inclui também uma projeção teórica do *market-share* relacionado ao teste de DNA-HPV. Essa tabela fornece uma visão das expectativas futuras, tanto em termos de volume de uso quanto de penetração de mercado do teste.

Tabela 2. Quantidade estimada de procedimentos de rastreamento e previsão de *market-share*.

Ano	Quantidade estimada	market-share (%)
2024	7.407.234	20
2025	7.703.431	40
2026	7.973.247	60
2027	8.217.229	80
2028	8.435.136	100

5. RESULTADOS

A Tabela 3 apresenta os resultados detalhados da AIO. Observa-se que, comparativamente, a estratégia de rastreamento com DNA-HPV a cada cinco anos demonstra um impacto orçamentário menor do que a estratégia de DNA-HPV adotada em caráter oportunístico.

Tabela 3. Estimativas de gasto com rastreamento de câncer de colo de útero nos cenários indicados.

Ano	Gasto provável com rastreamento considerando a citologia oportunística (R\$)	Gasto provável com rastreamento considerando a estratégia DNA HPV a cada cinco anos e <i>market-share</i> (R\$)	Diferença (R\$)	Impacto (%)	Gasto provável com rastreamento considerando a estratégia DNA-HPV oportunístico e <i>market-share</i> (R\$)	Diferença (R\$)	Impacto (%)
2024	12.451.485.777	12.462.685.515	11.199.737	0,1	13.743.055.489	1.291.569.711	9,4
2025	12.949.390.140	12.972.685.315	23.295.175	0,2	15.635.822.970	2.686.432.830	17,2
2026	13.402.948.979	13.439.115.629	36.166.650	0,3	17.573.738.695	4.170.789.716	23,7
2027	13.813.079.272	13.862.777.072	49.697.799	0,4	19.544.300.470	5.731.221.198	29,3
2028	14.179.379.265	14.243.148.893	63.769.628	0,4	21.533.383.884	7.354.004.619	34,2
Total	66.796.283.433	66.980.412.424	184.128.989	-	88.030.301.508	21.234.018.074	-

6. LIMITAÇÕES

Um dos principais desafios enfrentados nesta análise foi a limitação dos dados disponíveis. Isso inclui a necessidade de recorrer a dados estimados ou projetados, que podem não refletir integralmente a realidade atual. Adicionalmente, a análise foi condicionada a várias suposições e modelagens, tais como previsões sobre taxas de adoção de tecnologia e comportamentos de mercado. Esses fatores introduzem um grau de incerteza nos resultados.

A abordagem adotada, com um horizonte temporal de cinco anos, pode não captar todos os impactos financeiros das estratégias avaliadas em longo prazo. Isso é particularmente relevante em relação às mudanças na prevalência da doença, potencialmente induzidas pela vacina², e às inovações tecnológicas. A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS, o que exclui a consideração de custos e impactos indiretos, como a produtividade perdida ou os custos não médicos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 171

suportados pelos pacientes. Adicionalmente, a impossibilidade de considerar as variações regionais no acesso e na qualidade dos serviços de saúde limita a capacidade de generalizar os resultados para todo o país.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. [acesso 18/11/2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf>.
2. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. J Natl Cancer Inst 2008;100(5):308-20.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136