



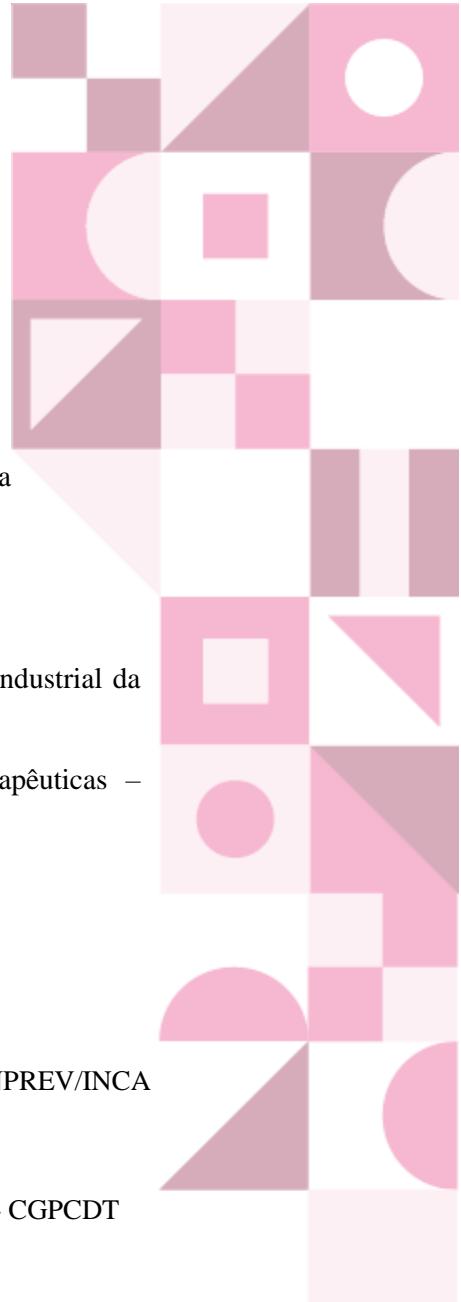
Brasília, DF | Fevereiro de 2025

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Nº 977

Diretrizes Brasileiras
para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero: Parte I -
Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para
detecção de DNA-HPV oncogênico



2025 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 Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

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

Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede – DIDEPRE/CONPREV/INCA

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Grupo Elaborador

Ana Conceição Ribeiro Dantas Saturnino - Fiocruz Brasília

Arn Migowski - Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Diana Vale - Universidade de Campinas (Unicamp)

Fábio Russomano - Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente

Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz)

Flávia de Miranda Corrêa - INCA

Itamar Bento Claro - INCA

Joana Bragança - Unicamp

Júlio César Possati Resende - Hospital de Amor

Júlio César Teixeira - Unicamp

Letícia Katz - Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (SES/PE)

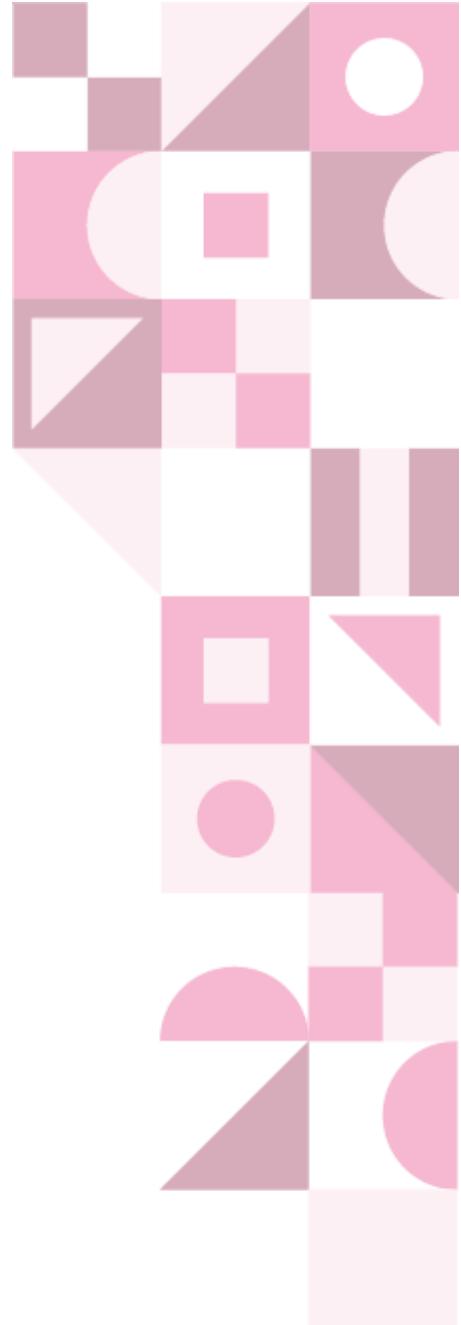
Luiz Carlos Zeferino - Unicamp

Márcia Consolaro - Universidade Estadual de Maringá (UEM)

Marcus Tolentino - Universidade de Brasília (UnB)

Renata Maciel - INCA

Tainá Raiol - Fiocruz Brasília



Revisão

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Camila Francisca Tavares Chacarolli - CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior - Coordenadora Geral CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Marta da Cunha Lobo Souto Maior - CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (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, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de atualização das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero: Parte I - Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV oncogênico é uma demanda oriunda do Instituto Nacional de Câncer. Esta atualização considera a Portaria SECTICS/MS nº 3/2024, referente à incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico, por técnica de amplificação de ácido nucléico baseada em PCR, com genotipagem parcial ou estendida, validados analítica e clinicamente segundo critérios internacionais para o rastreamento do câncer do colo do útero em população de risco padrão e conforme as Diretrizes do Ministério da Saúde.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 135ª Reunião da Conitec, realizada em 06 de novembro de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação destas Diretrizes.

Consulta Pública

A Consulta Pública nº 75/2024, das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero: Parte I - Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV oncogênico, foi realizada entre os dias 19/11/2024 e 09/12/2024.

Foram recebidas 142 contribuições, avaliadas quantitativamente e qualitativamente considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais por temática, e c) análise do conteúdo e argumentação (endosso ou contraponto). Várias contribuições iguais (*ipsis litteris*) ou muito semelhantes foram identificadas, no entanto foram contabilizadas individualmente em decorrência do encaminhamento por diferentes participantes.

Das 142 opiniões fornecidas, 83 (58%) avaliaram a recomendação preliminar da Conitec como “muito boa”, 11 (8%) como “boa”, 13 (9%) como “regular”, 11 (8%) como “ruim” e 24 (17%) como “muito ruim”.

Como cada contribuição poderia abordar mais de uma categoria temática também foi necessário desagregá-las, resultando em 237 contribuições. A maioria das contribuições não especificaram a temática (71; 30%) ou foram relativas às recomendações sobre o método a ser utilizado no rastreamento do câncer do colo do útero (72; 30%), seguidas de questões referentes à implementação (37; 16%); população-alvo (15; 6%); rastreamento organizado; (14; 6%); triagem de casos positivos para colposcopia (14; 6%); técnica de coleta (3%); apoio geral ao texto preliminar (2%), e periodicidade (1%).

Dentre as contribuições sobre o método de rastreamento, a maioria (41; 56%) apoiava a manutenção da citologia convencional ou em meio líquido, desconsiderando as evidências

científicas exaustivamente apresentadas tanto no Relatório de Recomendação da Conitec nº 878^a, que recomendou a incorporação dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do câncer do colo do útero, como também reiteradas no texto preliminar da atualização das Diretrizes (Recomendação 1). Em alguns casos foi sugerido que a citologia em meio líquido (CML) substituisse totalmente a citologia convencional no rastreamento primário. No contexto do rastreamento primário com testes de detecção de HPV também foi sugerido que a coleta da amostra seja em meio líquido, permitido o processamento posterior para uma citologia reflexa em mulheres positivas para outros tipos de HPV não 16 e 18, endossando o recomendado na atualização da Diretriz (Recomendação 20). Entretanto, foi solicitado reajuste no valor do procedimento CML registrado na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP) do SUS, fugindo ao escopo da Diretriz.

A utilização do coteste (realização da citologia simultaneamente ao teste de DNA-HPV oncogênico) foi sugerida em 11 contribuições (15%), desconsiderando as evidências científicas mencionadas no texto (Recomendação 3) e não apresentando referências alternativas.

Em relação à genotipagem^b 14 contribuições (19%) foram apresentadas, sendo que três (4%) defendiam a utilização da genotipagem parcial, alegando a simplicidade do teste e que a conduta após teste DNA-HPV outros (não 16/18) positivo é a mesma, independentemente da genotipagem parcial ou estendida (Recomendação 2). No momento inicial de mudança do método de rastreio a proposta de mesmo fluxograma visa facilitar a adesão às recomendações e será revista ao surgirem novas evidências nacionais. Onze contribuições (15%) apoiaram a utilização da genotipagem estendida, citando melhor estratificação de risco e elevada frequência de outros tipos de HPV, além do 16 e 18, em estudos brasileiros. Essas questões foram amplamente discutidas na fundamentação teórica da Recomendação 2, apontando a necessidade de monitoramento do impacto desse grupo de HPV de risco intermediário na indução de lesões precursoras e câncer do colo do útero. Foi também encaminhada uma análise de impacto orçamentário (AIO) favorável no contexto brasileiro, porém o estudo estava no formato de *abstract* impedindo a avaliação crítica.

Sete contribuições (10%) endossaram a utilização dos testes moleculares para detecção de DNA-HPV no rastreamento primário. Treze contribuições abordaram a triagem após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico positivo, sendo que quatro (31%) defenderam a utilização da citologia após qualquer teste positivo e quatro (31%) após HPV 16/18 positivo, sem apresentar referências e desconsiderando as evidências apresentadas na Recomendação 19. Duas contribuições (15%) sugeriram a utilização da citologia convencional após teste positivo para HPV outros (não 16/18), em desacordo com a Recomendação 20 e não considerando a efetividade e a eficiência da realização da CML reflexa na mesma amostra coletada para o teste molecular, evitando a necessidade de nova visita à unidade de saúde. Três contribuições (23%) questionaram o intervalo de encaminhamento para colposcopia após DNA-HPV outros (não 16/18) com citologia reflexa negativa, sugerindo 12 meses, porém sem apresentar referências. A recomendação de intervalo de 24 meses para encaminhamento para colposcopia na atualização das Diretrizes (Recomendação 25) foi resultante de consenso de especialistas, pois não foram encontradas evidências sobre período adequado.

Oito contribuições eram referentes à técnica de coleta e todas questionaram a eficácia/efetividade da autocoleta em comparação à coleta por profissional de saúde, alegando

^a Disponível em <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2024/testagem-molecular-para-deteção-de-hpv-e-rastreamento-do-câncer-do-colo-do-útero/view>>.

^b Para efeito destas Diretrizes, genotipagem parcial é aquela que identifica os tipos de HPV 16 e 18 (ou 18/45) isoladamente e um *pool* de outros tipos considerados oncogênicos; já a genotipagem estendida identifica tipos considerados oncogênicos individualmente ou em grupos com estratificação de risco.

falta de validade externa de estudos internacionais, não apresentando referências e ignorando a evidência forte, advinda de revisão sistemática com meta-análise (RS/MA), de desempenho semelhante apresentada na atualização da Diretriz (Recomendação 4). Além disso, há estudos sobre o tema publicados e em curso, inclusive multicêntricos, no Brasil. Uma contribuição também sugeriu considerar a autocoleta somente em situações especiais, conforme indicado na Diretriz nas Recomendações 43 e 46.

Quinze contribuições questionaram a população-alvo recomendada na Diretriz, sendo que cinco (33%) questionaram as idades de início e término do rastreamento, duas (13%) a idade de início e três (20%) a idade de término. Não foram apresentadas referências e desconsideradas as evidências extensamente discutidas no texto (Recomendações 9 a 15) e baseadas em modelagem elaborada especificamente para a recomendação de início do rastreamento (Apêndice 1). Uma contribuição (7%) enfatizou a necessidade de atingir as comunidades carentes, endossando as recomendações para pessoas em situações de vulnerabilidade (Recomendações 45 a 47). Quatro contribuições (27%) questionaram a terminologia “mulheres” utilizada na atualização da Diretriz, não considerando a explicação descrita nos pressupostos preliminares.

Duas contribuições discordaram da recomendação de periodicidade de cinco anos, após resultado negativo de teste de DNA-HPV (Recomendação 18), mas não apresentaram referências e desconsideraram as evidências mencionadas no texto.

Em relação ao modelo de rastreamento, 14 contribuições apontaram a necessidade de organização do rastreamento, endossando a premissa descrita no Relatório de Recomendação da Conitec nº 878 e as Recomendações 48 a 58 da atualização das Diretrizes.

Trinta e sete contribuições indagaram sobre a implementação do programa de rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV oncogênico abordando questões logísticas, econômicas e organizacionais, não atentando para o exposto no escopo das Diretrizes afirmando que processo de implementação constitui o objeto de discussão do Grupo de Trabalho para Controle e Eliminação do Câncer do Colo do Útero, do MS, formalizado pela Portaria GM/MS nº 3.121, de 14 de março de 2024. O grupo é responsável pelo planejamento e disseminação das orientações técnicas e operacionais para a efetivação do rastreamento organizado na Rede de Atenção à Saúde (RAS), as quais serão pactuadas de forma tripartite após sua definição. O Plano para Controle e Eliminação do Câncer do Colo do Útero, composto por nove eixos norteadores, será lançado em breve.

O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/contribuições/2024/contribuição-da-cp-75-de-2024>>.

Deliberação Final

Os membros do Comitê de PCDT, presentes na 137ª Reunião da Conitec, realizada nos dias 19 de fevereiro de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero: Parte I - Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV oncogênico. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 974/2025. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.



Decisão

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL
DA SAÚDE

PORTEIRA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 13, DE 29 DE JULHO DE 2025

Aprova as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero:
Parte I - Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV Oncogênico.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, alterado pelo Decreto nº 12.489, de 4 de junho de 2025,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre o câncer de colo do útero e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 974/2025 e o Relatório de Recomendação nº 977/2025 - fevereiro da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e a atualização da busca e avaliação da literatura científica; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Atenção ao Câncer (DECAN/SAES/MS) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovadas as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero: Parte I - Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV Oncogênico.

Parágrafo único. A diretriz, objeto deste artigo, que contém o conceito geral do câncer de colo do útero, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponíveis no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e resarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do câncer de colo do útero.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º desta portaria.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 497, de 9 de maio de 2016, publicada no Diário Oficial da União nº 88, de 10 de maio de 2016, seção 1, página 96.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES

FERNANDA DE NEGRI

ANEXO

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: PARTE I - RASTREAMENTO ORGANIZADO UTILIZANDO TESTES MOLECULARES PARA DETECÇÃO DE DNA-HPV ONCOGÊNICO

1. INTRODUÇÃO

Situação do câncer de colo do útero no Brasil

No Brasil, estimam-se, para cada ano do triênio de 2023-2025, 17.010 casos novos de câncer de colo do útero, correspondendo a um risco estimado de 15,38 casos/100 mil mulheres¹. O risco é maior nos estados das Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, com taxas de incidência de 20,48, 17,59 e 16,66/100 mil mulheres, respectivamente. O câncer de colo do útero 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. Infelizmente, a maioria das mulheres tem sido diagnosticada já com a 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%)².

Em 2023, ocorreram 7.209 óbitos por câncer de colo do útero no Brasil, representando uma taxa de mortalidade de 4,79/100 mil mulheres. Entretanto, há diferenças regionais marcantes, principalmente na Região Norte, onde a taxa foi de 9,47/100 mil mulheres, ou seja, quase o dobro da taxa nacional. Foi a terceira causa de morte por câncer em mulheres no país e no Centro-Oeste, a primeira no Norte, a segunda no Nordeste, a quinta no Sul e a sexta no Sudeste³.

Consequentemente, o câncer de colo do útero representa grande desafio na área da saúde da mulher, impondo constante e adequada gestão das ações voltadas para o controle da doença. No entanto, por suas características, o câncer de colo do útero 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)⁴.

A despeito da disponibilização da vacina contra HPV no Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2014, o impacto na magnitude da doença ainda é discreto, pois a cobertura da vacinação ainda é baixa e seu efeito na incidência e mortalidade ocorrerá apenas a longo prazo, quando a coorte de mulheres vacinadas alcançar a faixa etária recomendada para início do rastreamento, período em que o desenvolvimento do câncer e de suas lesões precursoras se torna mais provável. Assim, o rastreamento persiste como estratégia essencial, pois as mulheres não vacinadas têm maior risco de desenvolvimento de câncer de colo do útero e dependem exclusivamente da detecção precoce. Contudo, o rastreamento permanece no modelo oportunístico e centrado no exame citopatológico⁴.

Chamada para ação da Organização Mundial da Saúde

Em 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) fez um chamado global para eliminação do câncer de colo do útero como problema de saúde pública, definida pela redução da

incidência para quatro por 100.000 mulheres-ano e, em 2020, lançou metas para promover e acelerar esse propósito^{5,6}:

- 90% das meninas vacinadas contra HPV até 15 anos;
- 70% das mulheres rastreadas com teste molecular para detecção de HPV oncogênico entre 35 e os 45 anos;
- 90% das mulheres identificadas com lesões precursoras e câncer de colo do útero recebendo tratamento.

Outra ação elencada foi a revisão da diretriz da OMS para rastreamento e tratamento de lesões precursoras⁷. O processo de atualização foi baseado na Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e construído a partir de revisões sistemáticas da literatura, análises de custo-efetividade e modelagem, focado na avaliação dos benefícios e danos associados a diferentes alternativas e conduzido com extremo rigor metodológico.

Essa chamada mobilizou diversos países e, no Brasil, reforçou iniciativas e estudos que buscavam a viabilidade de rastreamento com testes moleculares, destacando-se:

- programa “PREVENTIVO” (*PREvention of HPV Viruses in ENTire Indaiatuba by Vaccination and Organization of Screening*): estudo desenvolvido na cidade de Indaiatuba, São Paulo, implementando o rastreamento organizado de base populacional utilizando testes de DNA-HPV com a estratégia tradicional baseada em citologia oportunista no contexto do SUS⁸;
- programa “Útero é Vida”, em curso em Pernambuco, no qual o rastreamento organizado e baseado em testes de DNA-HPV vem sendo gradualmente implantado⁹;
- projeto “Autocoleta e teste de HPV em mulheres não rastreadas para o câncer cervical: estudo multicêntrico de viabilidade no Brasil”, em curso nas cinco regiões do país, desdobramento de estudo anterior que mostrou a maior aceitabilidade da autocoleta entre as mulheres de Maringá, Paraná¹⁰;
- projeto “MARCO” (Manejo de Risco de Câncer Cervical), em curso em Brasília e Manaus para avaliação de novas tecnologias para rastreamento, triagem e tratamento do câncer de colo do útero baseadas em, testes rápidos de HPV com estratificação de risco; avaliação visual automatizada (AVE); e termoablação¹¹.

Processo de incorporação dos testes de DNA-HPV ao SUS

A discussão, no âmbito do Ministério da Saúde (MS), sobre a incorporação dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do câncer de colo do útero no SUS foi iniciada em novembro de 2019. No entanto, em decorrência da pandemia de covid-19, apenas a partir de novembro de 2020 ocorreram ações concretas, como a primeira reunião técnica sobre o tema, com a participação da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), do Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer - IARC*), universidades e sociedades científicas.

Em 2021 foi instituída a Câmara Técnica Assessora (CTA) para o enfrentamento do câncer do colo do útero, com a finalidade de promover discussões técnico-científicas, com intercâmbio de conhecimentos e experiências, visando à assessoria técnica para a tomada de decisões¹². A CTA foi composta por representantes da SAPS, SVSA, SAES, INCA, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS),

Secretaria de Saúde Indígena (SESAI), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) e OPAS. Foram convidados também representantes de sociedades civis, especialistas e pesquisadores transversais à temática. Entre junho de 2021 e dezembro de 2022 foram realizadas reuniões ordinárias da CTA sobre os temas mais relevantes no âmbito da prevenção e controle do câncer do colo do útero. A partir das discussões técnico-científicas ocorridas na vigência da CTA, um dos produtos elaborados foi uma Nota Técnica Conjunta INCA/SAPS/SAES, a qual demandou à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) a avaliação da incorporação da testagem molecular para a detecção do HPV para o rastreamento do câncer de colo do útero no SUS.

Considerando a demanda de avaliação de incorporação tecnológica, foram desenvolvidos, de julho de 2023 até fevereiro de 2024, os estudos de ATS que subsidiaram a recomendação da Conitec: parecer técnico-científico (PTC), análise de custo-utilidade (ACU) e análise de impacto orçamentário (AIO). Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec recomendaram, por unanimidade, disponibilizar a matéria em consulta pública com parecer preliminar favorável à incorporação da testagem molecular para a detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do câncer de colo do útero no SUS em um contexto de rastreamento organizado.

A Consulta Pública nº 65/2023 foi realizada entre os dias 29/12/2023 e 17/01/2024¹³ e o resultado apresentado na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, em 02 de fevereiro de 2024¹⁴. A recomendação final da Conitec foi favorável à incorporação no SUS dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico, por técnica de amplificação de ácido nucleico baseada em reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction - PCR*), com genotipagem parcial ou estendida, validados analítica e clinicamente segundo critérios internacionais para o rastreamento do câncer de colo do útero em população de risco padrão num contexto de rastreamento organizado e conforme as Diretrizes do MS.

A decisão de incorporar, no âmbito do SUS, os testes moleculares para detecção de HPV oncogênico foi tornada pública em 7 de março de 2024, por meio da Portaria SECTICS/MS nº 3/2024¹⁵.

2. ESCOPO DAS DIRETRIZES

Como a Portaria SECTICS/MS nº 3 2024¹⁵ condicionou a incorporação do teste à atualização das Diretrizes do Ministério da Saúde e, considerando o prazo de 180 dias para disponibilização de tecnologias no SUS, para que as Diretrizes Brasileiras fossem atualizadas em tempo hábil, o Comitê Gestor (CG) deliberou por escalonar o trabalho de revisão e atualização.

Assim, a Parte I - Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV oncogênico das Diretrizes contempla as ações de rastreamento propriamente ditas.

As condutas recomendadas para mulheres identificadas no rastreamento serão contempladas na Parte II - Como avaliar, tratar e seguir mulheres identificadas no rastreamento do câncer de colo do útero.

Como o escopo de ambas as partes se restringe à possibilidade de identificação e tratamento do câncer inicial e suas lesões precursoras e assintomáticas, mulheres com sintomas possivelmente relacionados ao câncer avançado não estão contempladas neste documento. Essas mulheres devem ser avaliadas, independentemente das recomendações de rastreamento aqui expostas, e encaminhadas ao serviço especializado, caso exista essa suspeita.

As Diretrizes Brasileiras de Rastreamento do Câncer de colo do útero – Parte I têm como objetivo orientar a conduta de profissionais de saúde e gestores no rastreamento organizado desse câncer, utilizando os testes moleculares para detecção de HPV oncogênico. A elaboração deste documento foi conduzida por um grupo de especialistas, que compuseram um comitê gestor, um comitê elaborador e um grupo de panelistas, com o propósito de construir as recomendações presentes.

O processo de implementação destas Diretrizes constitui o objeto de discussão do Grupo de Trabalho para Controle e Eliminação do Câncer de colo do útero, do Ministério da Saúde, formalizado pela Portaria GM/MS nº 3.121, de 14 de março de 2024. O grupo é responsável pelo planejamento e disseminação das orientações técnicas e operacionais para a efetivação do rastreamento organizado na Rede de Prevenção e Controle do Câncer e na Rede de Atenção à Saúde (RAS), as quais serão pactuadas de forma tripartite após sua definição.

3. RECOMENDAÇÕES PARA O RASTREAMENTO

3.1. Pressupostos preliminares

Sobre a denominação “mulheres” no contexto da diversidade de orientações sexuais, identidades de gênero e práticas性uais

Assim como a OMS, estas Diretrizes reconhecem que a maioria das evidências científicas disponíveis sobre o câncer de colo do útero se baseia em populações de mulheres cisgênero. Enfatiza-se que mulheres cisgênero, homens transgênero, indivíduos não binários, de gênero fluido e intersexuais nascidos com sistema reprodutivo feminino necessitam de serviços de prevenção do câncer do colo do útero. Contudo, para ser concisa e facilitar a sua leitura, estas Diretrizes utilizam apenas o termo ‘mulheres’ ao longo de todo o texto. Porém, ressalta-se a importância de ações voltadas para toda a população em risco de desenvolver câncer do colo do útero.

Sobre o escopo dessas recomendações

Como o rastreamento é uma atividade relacionada à detecção precoce de casos iniciais de câncer de colo do útero e suas lesões precursoras, todos assintomáticos, as recomendações destas Diretrizes não se aplicam a casos sintomáticos, que podem estar relacionados ao câncer avançado. Entre os sintomas comumente relatados e associados ao câncer de colo do útero encontram-se o sangramento vaginal anormal e o sangramento pós-coito não associados a distúrbios menstruais. Assim, mulheres sintomáticas devem ser avaliadas para excluir a possibilidade de câncer avançado e, nessa suspeita, serem encaminhadas ao serviço especializado no diagnóstico dessa doença, independentemente do intervalo desde o último exame de rastreamento.

3.2. Recomendações para mulheres com risco padrão

Recomendações relacionadas ao exame de rastreamento

A Figura 1 resume o fluxograma de condutas após resultado do teste de DNA-HPV oncogênico para mulheres com risco padrão.

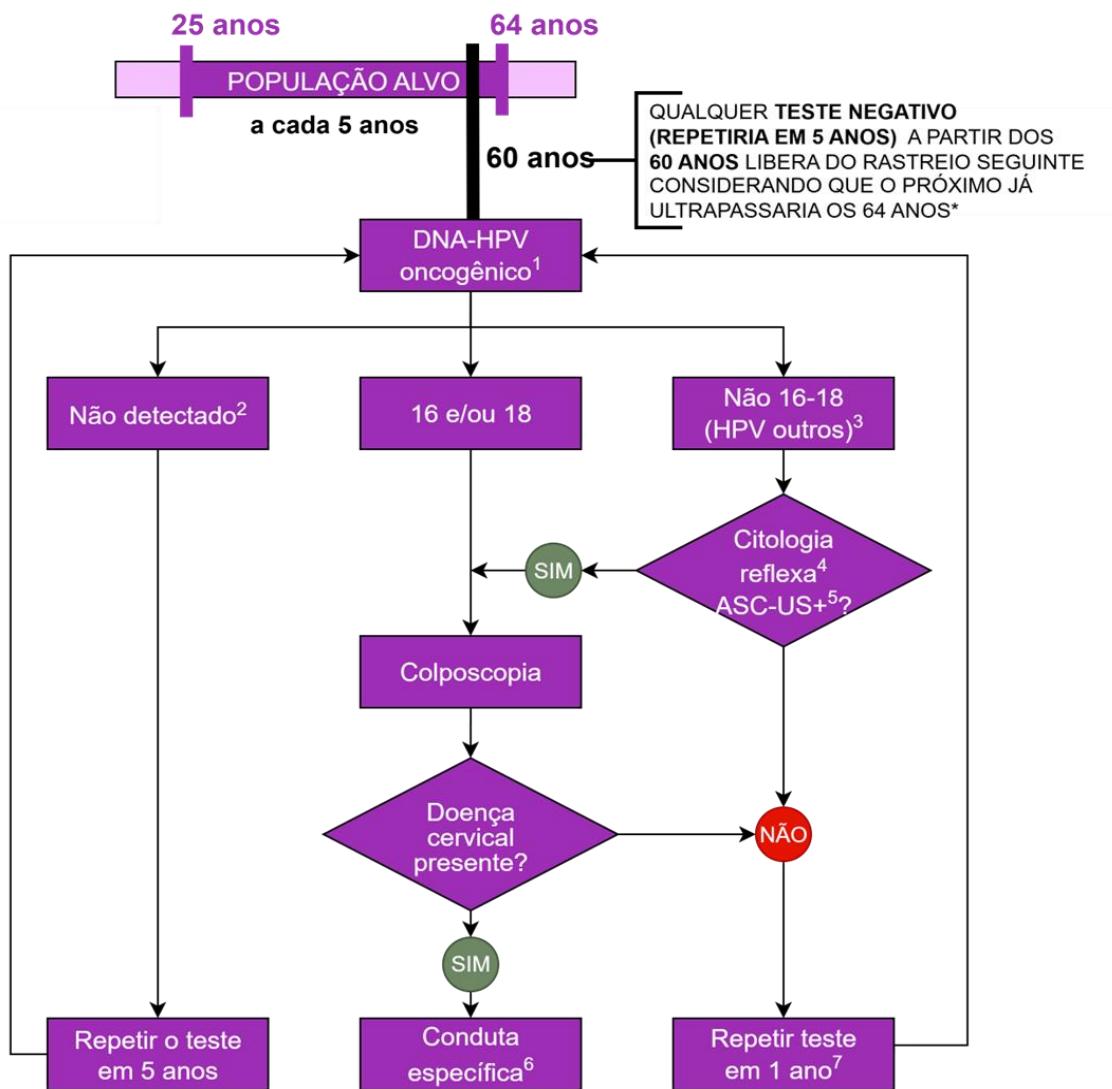


Figura 1 - Fluxograma-resumo de condutas após resultado do teste de DNA-HPV oncogênico para mulheres de risco padrão.

Observações:

1 – O teste deve ser realizado em mulheres entre 25 e 64 anos de risco padrão (vide texto); são considerados oncogênicos os tipos usualmente referidos como de “alto risco”: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59; além desses, os tipos 66 e 68 também podem ser incluídos como oncogênicos em alguns testes comercialmente disponíveis; é recomendada nova coleta de amostra para teste de DNA-HPV oncogênico para repetição do teste para mulheres com resultado inválido (ou inconclusivo) para todos os tipos virais;

2 – Significa que nenhum tipo oncogênico de DNA-HPV foi detectado;

3 – Independente do tipo, desde que classificado como oncogênico e diferente de 16 ou 18;

4 – Citologia realizada na mesma amostra obtida para o teste de DNA-HPV oncogênico; quando realizada, encaminhar o laudo junto com o resultado do teste de DNA-HPV oncogênico independentemente do pedido médico;

5 – Células atípicas de significado indeterminado, escamosas, glandulares ou de origem indefinida, Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL), Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL), adenocarcinoma *in situ*, carcinoma invasor;

6 – As condutas a partir da colposcopia com doença presente serão tratadas na Parte II dessas Diretrizes;

7 – Após 24 meses de persistência da presença de DNA-HPV não 16-18 encaminhar para colposcopia independentemente do resultado da citologia reflexa.

Recomendação 1. É recomendada a utilização de teste de DNA-HPV oncogênico^c com genotipagem parcial ou estendida^d como método de rastreamento^e primário para o câncer de colo do útero (forte, baseada em evidência de certeza moderada).

Essa recomendação foi adaptada a partir da diretriz da OMS, que considerou a superioridade dos testes de DNA-HPV oncogênico em relação a outros testes de rastreamento em razão da maior redução da incidência e mortalidade por câncer de colo do útero⁷.

Essa constatação foi baseada em evidências obtidas em inúmeros estudos experimentais e observacionais, dos quais se destaca a análise agrupada de quatro ensaios clínicos randomizados realizados na Europa que comparou a eficácia dos testes de DNA-HPV oncogênico e da citologia para a prevenção do câncer de colo do útero. Nesses estudos foram incluídas 176.464 mulheres seguidas por um tempo mediano de 6,5 anos após o rastreamento (totalizando 1.214.415 pessoas-anos) da Itália, Holanda, Suécia e Reino Unido. A detecção cumulativa de câncer de colo do útero foi 40% menor no braço rastreado com teste de DNA-HPV oncogênico do que no braço de citologia (razão de taxas: 0,60; IC95%: 0,40-0,89) e não foi detectada heterogeneidade entre os estudos¹⁷ (evidência de certeza alta). Isso significa que o rastreamento baseado em teste de HPV ofereceu proteção maior contra carcinomas cervicais invasivos em comparação com a citologia durante o seguimento.

Outra evidência muito relevante foi obtida de um ensaio clínico randomizado sobre eficácia na redução da mortalidade por câncer de colo do útero na Índia com apenas uma rodada de rastreamento. Nesse estudo o risco relativo (RR) para detecção de câncer avançado (FIGO estágio II ou superior) e para mortalidade por câncer de colo do útero nos grupos submetidos a

^c São considerados oncogênicos e usualmente referidos como de “alto risco” os seguintes tipos de HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59. Além desses, o tipo 68, que é considerado provavelmente oncogênico, e o 66, considerado possivelmente oncogênico, são frequentemente incluídos no painel de tipos pesquisados como oncogênicos nos testes comercialmente disponíveis¹⁶.

^d Para efeito desta Diretriz, genotipagem parcial é aquela que identifica os tipos de HPV 16 e 18 (podendo incluir o tipo 45) isoladamente e um pool de outros tipos considerados oncogênicos; já a genotipagem estendida identifica separadamente mais tipos de HPV considerados oncogênicos¹⁶.

^e Rastreamento é aqui utilizado como um processo em que uma população de risco habitual (ou padrão), assintomática, é submetida a um teste para identificar quais pessoas apresentam risco de doença e serem submetidas a um processo de investigação. Nestas Diretrizes, o teste primário é o teste de DNA-HPV oncogênico e a triagem de quais mulheres devem ser encaminhadas para colposcopia é definida pela genotipagem ou, no caso de tipos de HPV diferentes de 16 ou 18, a citologia no mesmo material (reflexa) (vide recomendações adiante).

um teste de DNA-HPV oncogênico em comparação ao grupo controle (rastreamento habitual) foram, respectivamente 0,47 (IC95%: 0,32-0,69) e 0,52 (IC95%: 0,33-0,83). Já para a citologia essas medidas foram, respectivamente 0,75 (IC95%: 0,51-1,10) e 0,89 (IC95%: 0,62-1,27)¹⁸ (evidência de certeza alta). Essas informações demonstram a superioridade do rastreamento primário com teste de DNA-HPV oncogênico em relação à citologia na detecção do câncer de colo do útero e na prevenção de mortes por essa doença.

Na pesquisa de aceitabilidade realizada com mulheres e prestadores de serviços de saúde realizada para a diretriz da OMS, foi observado que o teste foi amplamente aceito, além de se mostrar viável e com maior probabilidade de oferecer acesso equânime ao rastreamento⁷.

No Brasil, o programa de rastreamento organizado baseado na detecção de testes de DNA-HPV oncogênico implementado em Idaiatuba (SP) foi capaz de detectar proporcionalmente quatro vezes mais neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou mais grave (NIC2+) e 1,5 vezes mais cânceres na primeira rodada de rastreamento do que a citologia no período imediatamente anterior. Dos casos de doença invasiva, 87% foram detectados no estágio FIGO I, em oposição a 67% em estágios avançados detectados no período imediatamente anterior¹⁹.

A diretriz da OMS também menciona a possibilidade de uso dos testes de HPV oncogênico em estratégias de rastrear e tratar ou rastrear, triar (com genotipagem, citologia ou colposcopia) e tratar. Essas possibilidades foram apontadas devido ao equilíbrio entre benefícios e danos observados em qualquer uma dessas estratégias ou utilizando qualquer método de triagem^f mencionado, considerando evidências de certeza moderada. Entretanto, a OMS recomenda que a escolha da estratégia a ser utilizada precisa considerar o contexto de cada país, pois implica em recursos e treinamento diferentes⁷.

Na discussão para a adaptação da recomendação da OMS e com base na deliberação da Conitec¹³, foi considerado adequado utilizar testes de triagem para definir a necessidade de confirmação diagnóstica e tratamento, como definido nas recomendações a seguir.

O rastreamento com testes de DNA-HPV baseados em PCR e genotipagem parcial ou estendida permite a triagem dos casos positivos em função do risco de presença de câncer ou de suas lesões precursoras, indicando a colposcopia para os de maior risco e, verificada a indicação, realizado o tratamento ou procedimentos adicionais de investigação. Nos casos de menor risco poderá ser utilizado outro teste de triagem para indicação da colposcopia (vide recomendações específicas a seguir).

A citologia, como segundo teste de triagem após a genotipagem, e a colposcopia, como teste de triagem para o tratamento, foram escolhidas em função de todo o conhecimento acumulado, práticas e equipamentos existentes para sua realização no Brasil.

Recomendação 2. Não são recomendados protocolos distintos de encaminhamento para colposcopia entre mulheres submetidas ao rastreio com testes que utilizem genotipagem parcial ou estendida nesse momento (forte, baseada em aceitabilidade e viabilidade).

A decisão de incorporar, no âmbito do SUS, os testes moleculares para a detecção de DNA-HPV oncogênico traz a indicação de utilização de testes com genotipagem parcial ou estendida¹³. A principal diferença entre os métodos é a possibilidade de identificar

^f O termo “triagem” é aqui utilizado quando se refere a um segundo exame realizado após o exame primário de rastreamento resultar positivo. Assim, a genotipagem é considerada um exame de triagem para o teste de DNA-HPV positivo, definindo quais mulheres devem ser encaminhadas diretamente para colposcopia e quais devem fazer uma citologia (no mesmo material ou reflexa) para definir a necessidade de colposcopia (vide recomendações a seguir).

individualmente maior número de tipos virais, além dos tipos 16 ou 18, quando se emprega testes com genotipagem estendida¹⁶.

Embora alguns estudos tenham demonstrado possíveis benefícios da genotipagem estendida, sobretudo no aperfeiçoamento da estratificação de risco de lesões precursoras e câncer de colo do útero^{20,21} (evidências de certeza moderada), permanece indiscutível o papel de destaque dos HPV 16 e 18 na carcinogênese.

Uma revisão sistemática realizada por pesquisadores da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), que objetivou estimar a importância de diferentes tipos do HPV na gênese do câncer de colo do útero, identificou 17 tipos virais como indutores da neoplasia. Os tipos 16 e 18 causaram 77% dos casos de câncer de colo do útero diagnosticados em todas as regiões avaliadas²² (evidência de certeza moderada). Esses resultados apoiam as principais recomendações internacionais que indicam encaminhamento direto para colposcopia sem testes adicionais de triagem para mulheres infectadas por um desses dois tipos virais.

Considerando-se os demais tipos, diferentes do 16 ou 18, especial atenção tem sido atribuída aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 que parecem representar risco intermediário na indução de NIC2+. Em alguns levantamentos, o risco atribuído a esse grupo de outros HPV poderia, em populações específicas, igualar ou eventualmente superar o risco habitualmente atribuído ao HPV 18^{20,23,24} (evidências de certeza moderada a baixa). Apesar disso, esses resultados ainda não motivaram alterações nas recomendações de encaminhamento direto para colposcopia de mulheres infectadas por outros tipos virais diferentes de 16 ou 18. Há a necessidade de ampliar os estudos epidemiológicos apoiados por avaliações de custo-efetividade, sobretudo na população brasileira, que visem a explorar o impacto desse grupo de HPV de risco intermediário na indução do câncer de colo do útero.

Recomendação 3. Não é recomendada a realização da citologia simultaneamente ao teste de DNA-HPV oncogênico (forte, baseada em evidência de certeza alta).

A realização simultânea da citologia e de algum teste de DNA-HPV oncogênico para o rastreamento do câncer de colo do útero é conhecida como coteste e vem sendo largamente utilizada nos Estados Unidos da América (EUA). Apesar de não ter sido considerada pela Conitec para aprovação de seu uso no SUS, é oportuno analisar essa possibilidade devido ao seu crescente uso no contexto da saúde suplementar no Brasil.

Nos EUA, o coteste foi inicialmente proposto em 2012 pelas entidades que têm publicado diretrizes para o rastreamento do câncer de colo do útero naquele país como preferencial ou com alternativas, representadas pela citologia ou teste de DNA-HPV oncogênico isoladamente. Essas diretrizes sofreram atualizações até que a *American Cancer Society* (ACS), em 2020, recomendou como preferencial o teste de DNA-HPV oncogênico isolado a cada cinco anos, mas mantendo o coteste e a citologia como opções aceitáveis²⁵.

Parece atraente que, com a maior sensibilidade esperada com o emprego de dois testes, aconteçam menos casos falso-negativos. Todavia, o aumento da sensibilidade pode implicar em menor especificidade e, em decorrência, mais colposcopia, biópsias e tratamentos desnecessários.

Um estudo que sintetizou as evidências decorrentes de ensaios clínicos e observacionais mostrou que a taxa de detecção de NIC2+ ou neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou mais grave (NIC3+) não foi diferente entre o coteste e o teste de DNA-HPV oncogênico isolado²⁶ (evidência de certeza alta), sugerindo que o incremento de sensibilidade em relação à citologia é devido quase completamente ao componente molecular do coteste.

Outro estudo, de coorte retrospectivo, envolvendo 99.549 pacientes com 30 anos de idade ou mais submetidas ao rastreamento do câncer de colo do útero em um sistema de saúde integrado nos EUA (Cleveland) entre 2004 e 2010, mostrou que o coteste foi apenas ligeiramente mais eficaz do que o teste primário de DNA-HPV oncogênico na detecção de lesões precursoras e foi substancialmente mais caro, custando aproximadamente US\$170.000 por cada caso adicional de NIC3+ identificado. A maior especificidade do teste de DNA-HPV oncogênico primário reduziu em quase 20% a necessidade de colposcopia – uma economia de US\$1,3 milhão durante o período do estudo. Comparado ao coteste, o teste de DNA-HPV oncogênico primário evitaria 100.277 exames citopatológicos e mais de 500 colposcopia²⁷ (evidência de certeza moderada). Destaca-se que não foram observados casos de câncer nessa amostra durante o período do estudo, a doença que se deseja de fato evitar, e que o teste utilizado não oferecia a genotipagem. Os autores sugerem que a utilização da genotipagem tende a favorecer o uso do teste primário de DNA-HPV oncogênico, com maior especificidade e menor número de colposcopia.

Em resumo, a realização simultânea dos testes de detecção de DNA-HPV oncogênico e a citologia implicam em maior custo sem evidências consistentes de maior efetividade, principalmente em relação ao câncer e mortes evitadas.

Recomendações relacionadas à coleta da amostra para o teste de DNA-HPV oncogênico

Recomendação 4. É recomendado que a amostra para teste de DNA-HPV oncogênico seja obtida por médico ou profissional de enfermagem ou por autocoleta (forte, baseada em evidência de certeza alta).

Recomendação 5. É recomendado que o profissional de saúde, ao realizar a coleta da amostra para testes de DNA-HPV oncogênico, utilize os mesmos sítios anatômicos indicados para coleta de exame citopatológico (ecto e endocérvice) (forte, baseada em viabilidade).

Recomendação 6. É recomendada a disponibilização de insumos e materiais para autocoleta a ser oferecida por profissionais de saúde, priorizando-se os agentes comunitários de saúde ou outros profissionais devidamente capacitados, como uma das estratégias para ampliar o acesso ao rastreamento em situações específicas^g (forte, baseada em evidência de certeza alta e viabilidade).

Recomendação 7. Nas situações em que for necessária a citologia reflexa e a amostra inicial tiver sido obtida por autocoleta, uma nova amostra deverá ser coletada por médico ou profissional de enfermagem em uma visita adicional à unidade de saúde (forte, baseada em viabilidade).

A maioria dos atuais testes de DNA-HPV oncogênico baseia-se na coleta de amostras do colo do útero por profissional de saúde e essa deve ser a forma prioritária de coleta, pois garante a realização da citologia reflexa (no mesmo material obtido para o teste).

Nesse procedimento, os profissionais de saúde devem obter amostras cervicais com células representativas da Zona de Transformação (ZT), da ecto e da endocérvice²⁹, utilizando

^g Embora não restrinja o conceito de situações específicas a populações em situação de vulnerabilidade e desigualdade social, essas são definidas pelo MS como mulheres em situação de rua, privadas de liberdade, migrantes, refugiadas e apátridas, com albinismo, negras, quilombolas, circenses, ciganas, entregadoras de aplicativos e pessoas LBTQIA+²⁸.

espátula e/ou escova, conforme procedimento técnico para realização da citologia em base líquida (CBL).

Habitualmente não há necessidade de preparo específico para a coleta de amostra para o teste de DNA-HPV oncogênico³⁰. Entretanto, como recomendado adiante, a amostra obtida para esse teste deverá ser utilizada para exame citopatológico (citologia reflexa) após um teste de DNA-HPV oncogênico positivo para tipos diferentes de 16 ou 18. Assim, apesar de não serem consideradas impedivas para a obtenção da amostra para o teste, idealmente, devem ser observadas as práticas adequadas para coleta de uma amostra citológica, isto é, evitar o período de sangramento menstrual mais ativo, uso de creme vaginal 24 horas antes da coleta e abster-se de relações sexuais nos três dias anteriores ao da coleta.

Já as amostras autocoletadas para testes de DNA-HPV oncogênico constituem uma estratégia adicional para superar as barreiras no acesso ao sistema de saúde.

Define-se como amostra autocoletada para teste de DNA-HPV oncogênico quando a própria mulher obtém a amostra da vagina para o teste de rastreamento primário do câncer de colo do útero, sem a necessidade da utilização de espéculo.

Na maior parte dos casos, o processo de autocoleta é aceitável para as mulheres e considerado discreto, privado e que poupa tempo por evitar exame especular. O processo é descrito pelos participantes como amigável às mulheres, indolor e rápido¹⁰ (evidência de certeza alta).

Há evidências de que o envolvimento de profissionais na disponibilização dos dispositivos de autocoleta em visitas domiciliares aumentaria em até quatro vezes a adesão ao rastreamento em relação às mulheres apenas orientadas a se dirigir às unidades de saúde para realizar coleta por um profissional³¹ (evidência de certeza alta).

Destaca-se que a sensibilidade e a especificidade para testes de DNA-HPV oncogênico de amostras vaginais autocoletadas são semelhantes às das amostras do colo do útero coletadas por profissionais de saúde para a detecção de NIC2+ utilizando testes de DNA-HPV oncogênico por PCR clinicamente validados^{32,33} (evidências de certeza alta). As recomendações de rastreamento utilizando o teste de DNA-HPV oncogênico podem, portanto, ser semelhantes, utilizando diferentes métodos de amostragem.

Entretanto, é preciso considerar que os modelos que subsidiaram a recomendação de incorporação do teste de HPV pela Conitec foram baseados em fluxogramas que não consideravam a autocoleta. Assim, não há evidências de que a autocoleta utilizada para toda a população de risco habitual seja custo-efetiva.

Dessa forma, a autocoleta, como parte das estratégias para ampliar o acesso ao rastreamento primário por teste de DNA-HPV oncogênico, deve ser considerada em situações de limitações ou barreiras resultantes do serviço de saúde ou da própria mulher, tais como, mas não limitadas a: (1) relacionadas aos Serviços de Saúde: estarem impossibilitados de ofertar a coleta de amostra cervical com profissionais de saúde por falta de insumos para coleta especular, ausência de profissional de saúde capacitado, limitação ou falta de espaço adequado para coleta (mesa ginecológica, banheiro ou local reservado para o preparo da coleta), falta de vagas para agendamento, entre outros motivos que dificultem a realização da coleta de amostra cervical no dia do comparecimento da mulher; ou (2) relacionados à mulher: residir em áreas geograficamente remotas ou com barreiras sazonais, dificuldade de acesso aos serviços de saúde (devido ao trabalho, filhos menores, cuidadoras ou acompanhantes de pessoas que requerem atenção), acessibilidade limitada (cadeirante, obesidade, com alguma deficiência), história de violência ou

trauma sexual, dificuldade de adesão ao rastreio do câncer de colo do útero, em vulnerabilidade ou discriminação social²⁸.

Todavia, a autocoleta impede a realização da citologia reflexa nas situações em que esta é recomendada. Nas situações em que for necessária uma citologia para estratificar aquelas mulheres com maior risco para lesões precursoras ou câncer, uma nova amostra deverá ser coletada por profissional de saúde em uma visita adicional à unidade de saúde.

Recomendação 8. É recomendado o aconselhamento prévio à coleta do teste de DNA-HPV oncogênico, realizado pelo profissional responsável pela oferta, objetivando esclarecer tratar-se de exame de rastreio e que um possível resultado positivo não indica necessariamente a presença de lesões ou mesmo câncer induzido pelo HPV (condicional, baseado em evidência de certeza baixa).

A detecção de DNA-HPV oncogênico representa risco de presença de uma lesão precursora ou do câncer inicial, assintomático. Esse risco pode ser estimado entre cerca de 5 a 26%³⁴ (evidência de certeza baixa), mas é suficientemente alto para recomendar a investigação com triagem dos casos em que mais provavelmente existe doença. Quando detectada, poderá ser tratada, prevenindo o desenvolvimento do câncer ou assegurando um bom prognóstico quando o câncer é diagnosticado e tratado em seus estágios iniciais. Ainda, deve ser lembrado que a maioria das infecções por HPV tem caráter transitório com predomínio de evolução benigna e não é possível definir o momento exato em que houve a aquisição da infecção¹⁶.

Alguns estudos mostram que, após um teste de DNA-HPV positivo, as mulheres manifestaram maior medo de câncer, se sentiram mais ansiosas, manifestaram sentimentos negativos contra seu parceiro atual ou anteriores, além de demonstrarem preocupações com seus futuros parceiros, com consequente impacto negativo sobre sua vida sexual e até depressão, em comparação com os resultados alterados da citologia¹⁶. Uma revisão sistemática de 25 estudos sobre os efeitos de um teste positivo para DNA-HPV mostrou que as mulheres geralmente se preocupam com a transmissão do vírus aos parceiros e com a origem da infecção, mas a diversidade dos estudos dificultou conclusões definitivas sobre o impacto psicossexual³⁵ (evidência de certeza moderada). Outros estudos mostraram que esse impacto negativo do rastreio com testes de DNA-HPV tende a desaparecer em até 12 meses^{36,37} (evidência de certeza baixa).

Recomendações relacionadas à população que deve ser rastreada (população-alvo)

Recomendação 9. É recomendado o início do rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico aos 25 anos (entre 25 e 29 anos - recomendação condicional, nível de evidência baixo; a partir dos 30 anos - recomendação forte, nível de evidência moderado).

As análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário que subsidiaram a recomendação da Conitec utilizaram a mesma faixa etária (de 25 a 64 anos) na comparação entre o rastreamento primário com citologia e o rastreamento primário com teste de DNA-HPV oncogênico¹³. Não houve, naquela oportunidade, comparação entre diferentes idades de início de rastreamento.

A maior discussão na literatura sobre a idade de início do rastreamento do câncer de colo do útero com testes moleculares está em torno da possibilidade de postergar o início para 30 anos em vez de iniciar aos 25 anos. A recomendação das diretrizes da OMS é que o rastreamento regular da população geral comece aos 30 anos e o nível de evidência de certeza para essa recomendação foi classificado como moderado⁷. Postergar a idade de início do rastreamento de 25 para 30 anos de idade potencialmente poderia melhorar ainda mais a eficiência do rastreamento e diminuir seu impacto orçamentário. Por isso, a estratégia de comparação foi conservadora ao

não fornecer essa potencial vantagem de custo-efetividade para os testes moleculares¹³. Como a postergação da idade de início de 25 para 30 anos potencialmente melhoraria a relação de custo-efetividade e diminuiria o impacto orçamentário considerados pela Conitec, ambos os protocolos seriam admissíveis, restando a sua comparação para o escopo destas Diretrizes. No entanto, para definição das recomendações em diretrizes clínicas, além da questão da eficiência e da viabilidade, é fundamental considerar a relação entre os riscos e benefícios dessas duas estratégias.

Com relação aos benefícios, inicialmente, deve-se avaliar se existem evidências conclusivas sobre a melhor idade de início, por meio de comparação da eficácia de ambas as estratégias. Os quatro ensaios clínicos europeus que compararam o desempenho de testes de DNA-HPV oncogênico e da citologia no rastreamento, cuja análise agrupada foi mencionada na fundamentação da Recomendação 1, incluíram mulheres entre 20 e 64 anos, mas os autores estratificaram os resultados em diferentes faixas etárias (<30, 30–34, 35–49 e ≥50 anos). Foi mencionado que o ganho em eficácia com o teste de DNA-HPV oncogênico é pelo menos semelhante e possivelmente maior em mulheres entre 30 e 34 anos do que o alcançado pelas mais velhas. Os autores também observaram menor eficácia da citologia em mulheres mais jovens e ressaltam que os dados em idades mais jovens são muito escassos para tirar conclusões³⁸ (evidência de certeza alta).

Outro estudo, realizado no Brasil, também mencionado na fundamentação da Recomendação 1, mostrou muito melhor desempenho do teste de DNA-HPV oncogênico do que a citologia em um contexto de rastreamento organizado. Também apontou que, na faixa etária mais jovem (25–29 anos), a colposcopia foi indicada em 12,3% dos casos, detectando 67 NIC2+ (incluindo dois casos de câncer estágio FIGO IA1). Em comparação com o período imediatamente anterior, em que o programa era oportunístico como no restante do Brasil, a proporção de encaminhamentos para colposcopia na mesma faixa etária foi de 2,4% com 26 NIC2+ detectadas (com nenhum caso de câncer). Os autores também mencionam que não foram observadas diferenças significativas na proporção de detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 (NIC2-3) ou adenocarcinoma *in situ* (AIS) no programa de teste de DNA-HPV oncogênico entre a faixa etária de 25 a 29 anos *vs.* a faixa de 30 a 39 anos (2,4% *vs.* 1,9% NIC2/3 [p = 0,1877], respectivamente; e 1,1% *vs.* 1,2% NIC3, respectivamente [p = 0,7759])¹⁹.

É conhecido que, entre 25 e 29 anos, há menor incidência de casos de câncer de colo do útero do que em mulheres com 30 anos ou mais. Evidências de certeza alta indicam que as taxas de incidência do câncer de colo do útero em mulheres com menos de 30 anos são muito baixas, estimando valores de 3/100.000 aos 20 anos, 5/100.000 aos 25 anos e 12/100.000 aos 30 anos³⁹. Apesar da maior detecção proporcional do HPV em mulheres jovens, é também nesse grupo que ocorre a maior proporção de lesões de baixo grau, muitas das quais regrediriam espontaneamente em poucos meses ou poucos anos. Em meta-análise conduzida com dados sobre progressão de NIC2, o percentual observado de regressão em mulheres com menos de 30 anos foi de 70% em 36 meses, enquanto em mulheres com 30 anos ou mais 44% em 24 meses⁴⁰ (evidência de certeza moderada). Esses resultados corroboram outros estudos que demonstram maior probabilidade de regressão de lesões intraepiteliais em mulheres jovens, apesar de a diferença de tempo de seguimento poder ter aumentado essa diferença nesse estudo.

Eventos adversos leves e moderados foram relatados em 0,1% das mulheres rastreadas no ensaio clínico indiano já mencionado¹⁸ (evidência de certeza alta). Já na análise agrupada de quatro ensaios clínicos europeus, foram relatados eventos adversos leves e moderados em 123 mulheres examinadas e tratadas e um evento adverso grave de sangramento não controlado após exérese da zona de transformação (EZT) que resultou em histerectomia¹⁷ (evidência de certeza alta).

A maior frequência de infecções transitórias e lesões que tendem à regressão em mulheres mais jovens torna o rastreamento de mulheres com menos de 30 anos menos eficiente, resulta em demanda aumentada por colposcopia e tende a resultar em mais casos de sobrediagnóstico e sobretratamento⁴¹ (evidência de certeza moderada). Em mulheres em idade fértil isso é especialmente preocupante em função do maior risco de parto prematuro após EZT⁴² (evidência de certeza alta). Uma meta-análise demonstrou aumento do risco de prematuridade em geral após o tratamento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC): Risco Relativo (RR) de 1,78 (IC95% de 1,60-1,98) para nascimentos antes de 37 semanas; RR de 2,40 (IC95%: 1,92 - 2,99) para nascimentos entre 32 e 34 semanas; e RR de 2,54 (IC95%: 1,77- 3,63) para partos entre 28 e 30 semanas, além de aumento do risco de ruptura prematura das membranas, corioamnionite, baixo peso ao nascer, admissão em terapia intensiva neonatal e mortalidade perinatal⁴³ (evidência de certeza alta).

A comparação dos benefícios e riscos na definição da idade para início do rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico se traduz como em quantos casos e mortes por câncer de colo do útero deixariam de ser evitados postergando o início do rastreamento de 25 para 30 anos e de quantos casos a mais de parto prematuro ocorreriam em função da antecipação do rastreamento para os 25 anos. Contudo, a comparação entre as faixas etárias de início esbarra em diversas limitações das evidências disponíveis na literatura, entre elas: ausência de comparação direta dos protocolos; diversos desfechos intermediários de difícil comparação; falta de quantificação da demanda desnecessária por colposcopia; falta de quantificação dos danos obstétricos; falta de quantificação dos casos de câncer de colo do útero que evoluíram para óbito por não terem sido rastreados antes dos 30 anos; falta de comparação com quantificação do balanço entre riscos e benefícios dos protocolos com diferentes idades de início do rastreamento.

Na inexistência de evidências diretas conclusivas que permitam essa comparação, foi realizado um estudo de modelagem com dados nacionais para embasar a orientação nestas Diretrizes, no qual o início do rastreamento com teste de HPV aos 25 anos se mostrou a melhor estratégia (vide Metodologia). Além das conclusões desse estudo, o Grupo Elaborador considerou que a coexistência de dois métodos de rastreamento primário causaria diversas dificuldades para operacionalização nas unidades de saúde, possibilitando a utilização da citologia de forma diferente do recomendado nestas Diretrizes.

Dessa forma, optou-se em incluir a faixa etária de 25 a 29 no rastreamento nesse momento de transição, apesar de baseado em um nível de evidência menor do que o rastreamento a partir dos 30 anos.

Apesar dos óbices já relatados, o rastreamento na faixa etária de 25 a 29 anos será o primeiro a ser afetado pelas coortes de mulheres vacinadas contra o HPV. Espera-se que essas mulheres apresentem menor prevalência de HPV 16 e 18 e, em consequência, sejam submetidas a menos colposcopia e possíveis sobretratamentos. Por outro lado, essas mulheres terão uma provável redução dos benefícios do rastreamento.

Diante dessas considerações e da ausência de evidências consistentes, preconiza-se o monitoramento dos resultados do rastreamento nessa faixa etária, a fim de subsidiar futuras reavaliações dessa recomendação.

Recomendação 10. Não é recomendado o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico antes dos 25 anos (forte, baseada em evidência de certeza alta).

A prevalência de infecção pelo HPV em mulheres atinge o pico nos primeiros anos após o início da vida sexual⁴⁴ (evidência de certeza moderada). A maioria das infecções por HPV são aparentemente eliminadas dentro de um a dois anos em mulheres jovens⁴⁵ (evidência de certeza baixa). Mesmo infecções por HPV 16 e 18 possuem valor preditivo limitado nessa população em

função da alta prevalência de infecções transitórias. Um estudo com 1,7 milhão de mulheres na China demonstrou prevalência de HPV de alto risco de 13,31% em mulheres com menos de 25 anos; 9,97%, entre mulheres de 25-29 anos e de 9,5%, na faixa etária de 30-34 anos, voltando a aumentar em mulheres mais maduras⁴⁶ (evidência de certeza baixa).

Apesar da maior prevalência de HPV em mulheres com menos de 25 anos, a incidência de lesões de alto grau é menor e a triagem citológica em mulheres jovens têm maior probabilidade de detectar anormalidades de baixo grau causadas por infecções transitórias, em vez de lesões precursoras com maior risco de evolução para o câncer de colo do útero^{40,47} (evidências de certeza moderada). Além da baixa incidência de câncer de colo do útero antes dos 25 anos de idade, a maior prevalência de infecções transitórias por HPV e anomalias associadas deixa essas mulheres vulneráveis ao sobretratamento^{45,48} (evidências de certeza moderada e baixa). Nessas mulheres em idade reprodutiva e prole ainda indefinida, é ainda mais relevante o aumento do risco de partos prematuros decorrentes do sobretratamento⁴² (evidência de certeza moderada).

Portanto, em mulheres com menos de 25 anos, o rastreamento representa mais riscos do que benefícios e não é indicado o rastreamento com testes moleculares ou com citologia⁴⁹.

Recomendação 11. Caso o rastreamento seja realizado inadvertidamente antes dos 25 anos, um eventual resultado com presença de qualquer tipo de HPV não deve ser considerado e a mulher deve ser orientada sobre a história natural da infecção pelo vírus e a iniciar o rastreamento aos 25 anos.

Considerando que o rastreamento do câncer de colo do útero não deve se iniciar antes dos 25 anos, houve um intenso debate no Grupo Elaborador sobre o que fazer na situação em que o teste de DNA-HPV oncogênico seja inadvertidamente realizado em mulheres nessa faixa etária. A recomendação das Diretrizes é desconsiderar o resultado. Contudo, também foram discutidas propostas para seguir na investigação, conforme preconizado para as mulheres com risco padrão, ou simplesmente omitir qualquer recomendação nessa situação (preferência do GE).

Na discussão com os demais especialistas e representantes da OPAS e MS, não foi obtido consenso em torno de nenhuma das propostas, sendo necessária a votação dentre os presentes. A maioria dos participantes apoiou a recomendação de não considerar o resultado do teste, independentemente do tipo viral detectado, o que, na opinião de alguns, reforçaria a recomendação de não realizar o teste antes dos 25 anos.

De qualquer forma, houve consenso pela necessidade de orientação da mulher quanto à grande probabilidade de se tratar de uma infecção transitória, à baixíssima probabilidade de câncer e, quando presentes, à alta probabilidade de regressão de suas lesões precursoras.

Recomendação 12. É recomendado encerrar o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico quando o último teste acima dos 60 anos apresentar resultado negativo (condicional, baseada em evidência de certeza moderada).

Recomendação 13. É recomendada a realização do teste de DNA-HPV oncogênico em mulheres com mais de 60 anos que não tiveram um teste prévio. Em casos negativos, o rastreamento deve ser encerrado. Casos positivos deverão ser manejados de acordo com as recomendações para a população de risco padrão (condicional, baseada em opinião de especialistas).

Recomendação 14. Mulheres com mais de 60 anos e com história prévia de tratamento de NIC2, NIC3 ou AIS^h devem manter o rastreamento enquanto esse for possível e aceitável até 25 anos após o tratamento (condicional, baseada em opinião de especialistas).

As evidências sobre quando as mulheres devem encerrar o rastreamento do câncer de colo do útero são limitadas. A OMS sugere que essa recomendação considere a população sob risco, os recursos disponíveis e a cobertura de rastreamento nas mulheres de 30 a 49 anos (grupo considerado prioritário pela OMS)⁷. No Brasil, o programa de rastreamento baseado na citologia considerava 64 anos a idade para interromper o rastreamento, em concordância com outras recomendações vigentes^{49,50}.

As evidências para essa decisão preferencialmente devem apresentar o risco de câncer e de lesões precursoras em função da idade da mulher, indicado pelas taxas de incidência, prevalência e/ou mortalidade^{39,51,52}. Espera-se um efeito positivo do rastreamento na redução dessas taxas com o aumento da idade, já que a identificação e o tratamento das lesões precursoras previnem o surgimento das formas invasivas⁵². Assim, nas regiões onde as ações de rastreamento já são estabelecidas, observa-se um impacto limitado quando é oferecido testes para mulheres com idades elevadas, especialmente naquelas mulheres com história de rastreamento regular com resultados negativos⁵³⁻⁵⁵ (evidências de certeza moderada). Já nas regiões com baixa cobertura de rastreamento, diagnóstico e tratamento de lesões precursoras, é importante priorizar os grupos etários com maior risco, mas as mulheres com mais idade devem ter a oportunidade de realizar pelo menos um teste para verificar a segurança de dispensá-las das ações de prevenção.

Dados sobre o Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) no Brasil indicam que as taxas de incidência de câncer de colo do útero atingem seu máximo por volta dos 40 a 45 anos e tendem a se manter constantes a partir desse grupo etário⁵⁶. Um estudo na região de Campinas, no estado de São Paulo, que analisou 2.002.472 resultados de citologias de mulheres previamente rastreadas e 217.826 mulheres que realizavam o exame pela primeira vez, observou um pico na prevalência de resultados sugestivos de lesões intraepiteliais de alto grau nas mulheres rastreadas entre 25 e 35 anos, o qual se reduzia significativamente após essa faixa etária. Já nas mulheres que não haviam participado previamente do rastreamento, o pico acontecia entre 35 e 45 anos, com redução após essa faixa etária, mas mantendo uma prevalência pelo menos três vezes maior do que entre as rastreadas nas idades mais avançadas⁵⁷ (evidência de certeza moderada). Os resultados sugerem que, nas mulheres que realizam o exame pela primeira vez tardiamente, as lesões precursoras persistem até nas idades mais avançadas, justificando atenção especial a esse grupo. Já nas mulheres que já participaram do rastreamento, a chance de apresentar uma lesão precursora reduz significativamente com a idade.

Além dessas evidências, o rastreamento com o teste de DNA-HPV oncogênico é capaz de antecipar o diagnóstico do câncer de colo do útero em cerca de 10 anos^{8,19,38,58-60} (evidências de certeza moderada), o que reforça que o diagnóstico de câncer de colo do útero é altamente improvável após um teste de DNA-HPV oncogênico negativo acima de 60 anos.

Há controvérsias sobre a necessidade de estender o rastreamento de mulheres com mais de 60 anos que tenham tido história de NIC2-3 tratada previamente. A diretriz da *American Cancer Society* (2020) aponta a ausência de evidências consistentes sobre a efetividade do rastreamento após os 65 anos nessas mulheres, mas recomenda manter o rastreamento por pelo menos 25 anos após o tratamento baseado em estudo observacionais em uma grande coorte de mulheres americanas²⁵.

^h Adenocarcinoma *in situ*.

Recomendação 15. É recomendada a priorização para o rastreamento de mulheres de 30 a 49 anos, com atraso no rastreamento com o exame citopatológico, ou seja, que fizeram o exame há mais de 36 meses ou que nunca o fizeram (condicional, baseada em opinião de especialistas).

Para atingir a efetividade máxima das ações do rastreamento, visando à redução das taxas de incidência e mortalidade por câncer de colo do útero, são necessárias algumas priorizações, especialmente nos anos iniciais da implementação. Essas recomendações devem considerar evidências que demonstram ser mais efetivo rastrear subgrupos nos quais há maior risco de câncer de colo do útero e maior efetividade do rastreamento, como determinados grupos etários e mulheres que nunca foram rastreadas ou que foram rastreadas pela última vez há mais tempo do que o recomendado.

Todas as mulheres na população-alvo deverão ser convidadas para o rastreamento. Entretanto, para fins de convocação ativa, a seguinte ordem de prioridade deve ser adotada durante a transição do programa baseado na citologia para o programa organizado baseado no teste de DNA-HPV oncogênico:

1. Mulheres de 30 a 49 anos, com atraso no rastreamento com o exame citopatológico, ou seja, que fizeram o exame há mais de 36 meses ou que nunca o fizeram.
2. Mulheres de 50 a 64 anos, com atraso no rastreamento com o exame citopatológico, ou seja, que fizeram o exame há mais de 36 meses ou que nunca o fizeram.
3. Mulheres de 30 a 49 anos (independente de história anterior de rastreamento);
4. Mulheres de 25 a 29 anos, que nunca fizeram o rastreamento com o exame citopatológico.

Essa mesma ordem de prioridade deve ser usada para a reconvocação de mulheres que não atenderam à convocação inicial.

Recomenda-se que a reconvocação seja feita 18 semanas após o convite inicial, caso não haja registro de rastreamento com teste de HPV no sistema de informação nesse período⁶¹.

Essa mesma ordem de prioridade também deve ser usada para a aplicação de estratégias adicionais e diferenciadas de busca ativa e outras que tenham como objetivo aumentar a adesão ao rastreamento de mulheres não respondentes à convocação e reconvocação.

Recomendação 16. É recomendado que o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico não dependa do *status* vacinal contra HPV nesse momento (condicional, baseada em evidência de certeza muito baixa).

Recomendação 17. É recomendado que sejam vinculados os registros de vacinação contra HPV e de rastreamento do câncer de colo do útero (condicional, baseada em opinião de especialistas).

Já existem evidências consistentes de menor prevalência de infecção pelos tipos vacinais de HPV em populações vacinadas com ampla cobertura⁶² (evidência de certeza muito baixa), o que levanta a possibilidade de início mais tardio do rastreamento e intervalos maiores entre os testes. No entanto, não há informações consistentes sobre o estado vacinal das pessoas e as coberturas vacinais são muito variáveis em nosso país, com alguns estados apresentando registro de baixas coberturas.

Mesmo países com mais tempo de vacinação, coberturas elevadas e já com queda na prevalência de HPV e de lesões associadas, mantêm as recomendações de rastreamento

independente do *status* vacinal, uma vez que a vacinação não é efetiva contra todos os tipos de HPV.

Por outro lado, em uma população vacinada com alta cobertura, considerando-se o efeito rebanho decorrente da imunização, espera-se uma queda progressiva no risco de NIC3 e câncer.

Para avaliação do risco de doença em mulheres vacinadas e, com isso, possibilitar no futuro a definição de diferentes estratégias de rastreio, é crucial que se busque antecipadamente a vinculação entre o registro de vacinação e o de rastreamento, com aplicação contínua de vigilância epidemiológica.

Recomendações de condutas após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico e teste de triagem

Recomendação 18. É recomendada a repetição do teste de DNA-HPV oncogênico em intervalos de cinco anos, após resultado negativo (forte, baseada em evidência de certeza alta).

O modelo de custo-efetividade utilizado na avaliação da aprovação de incorporação do teste de DNA-HPV oncogênico ao rastreamento primário no SUS comparou a periodicidade anual com a quinquenal entre as rodadas de rastreamento com esse tipo de teste. Os resultados do modelo demonstraram maior efetividade, maior eficiência e menor custo com a periodicidade quinquenal, que foi considerada a mais custo-efetiva e econômica. Além disso, o impacto orçamentário estimado foi muito menor com a periodicidade quinquenal quando comparada à periodicidade anual¹³.

A recomendação anterior era que o intervalo recomendado entre as etapas de rastreamento primário com citologia fosse trienal, após dois exames iniciais anuais normais⁴⁹. Contudo, o rastreamento baseado em teste de DNA-HPV oncogênico oferece proteção 60 a 70% maior contra carcinomas invasivos em comparação com a citologia¹⁷ (evidência de certeza alta). Os testes de DNA-HPV oncogênico possuem maior sensibilidade e maior valor preditivo negativo (VPN) do que a citologia, o que confere maior segurança na espera até a próxima rodada de rastreamento⁶³⁻⁶⁵ (evidência de certeza alta e moderada). Dados de ensaios randomizados em grande escala apoiam a extensão dos intervalos de rastreio para pelo menos cinco anos³⁸ (evidência de certeza alta). No seguimento de 14 anos da coorte de base-populacional do ensaio clínico *Population Based Screening Study Amsterdam* (POBASCAM), nos Países Baixos, com 43.339 mulheres de 29 a 61 anos com teste de DNA-HPV oncogênico negativo e/ou citologia negativa, a incidência cumulativa de câncer de colo do útero ou NIC3+ foi muito menor no grupo com teste de DNA-HPV oncogênico negativo do que nos grupos com citologia negativa⁶⁶ (evidência de certeza alta). Nesse estudo, o intervalo entre as rodadas de rastreamento com teste de HPV foi de cinco anos.

Em função dessas evidências, a maior controvérsia na literatura científica sobre o intervalo entre as rodadas de rastreamento primário com teste de DNA-HPV oncogênico é a possibilidade de aumentar o intervalo de cinco para 10 anos⁶⁷ (evidência de certeza alta). Embora o aumento da periodicidade para cada 10 anos diminua o impacto orçamentário ligado diretamente ao rastreamento e o uso de serviços de saúde, a realização quinquenal já foi considerada custo-efetiva e viável na avaliação da Conitec¹³. Sendo assim, o aspecto mais crítico a ser considerado é se o balanço entre riscos e benefícios é preservado ao se aumentar o intervalo entre os exames de cinco para 10 anos. Contudo, os ensaios clínicos disponíveis ainda não consideraram um intervalo maior que cinco anos a fim de subsidiar essa comparação¹³.

Na ausência de evidências diretas conclusivas, a OMS realizou um estudo de modelagem para embasar as suas diretrizes clínicas⁷. Foram comparados os benefícios adicionais de se rastrear a cada cinco anos (casos e mortes por câncer de colo do útero evitados), com a vantagem que haveria de se rastrear a cada 10 anos – diminuição de partos prematuros advindos do

sobrediagnóstico e sobretratamento de lesões precursoras associados ao rastreamento. Os resultados dessa modelagem estimaram que o rastreamento primário com teste de DNA-HPV oncogênico com triagem por genotipagem parcial (HPV 16 e/ou 18 vs demais tipos oncogênicos) com 10 anos de periodicidade resultou em 192 casos de câncer de colo do útero a mais e 146 mortes por câncer de colo do útero a mais comparados ao intervalo quinquenal, mas, em compensação, apresentou 11 partos prematuros a menos. O rastreamento primário com DNA-HPV oncogênico com triagem com citologia em 10 anos de periodicidade apresentou 200 casos e 151 mortes por câncer de colo do útero a mais, mas oito partos prematuros a menos, quando comparado à periodicidade quinquenal⁷. Portanto, os prejuízos em números absolutos seriam muito maiores do que a vantagem em termos de partos prematuros evitados. Além disso, o desfecho de morte por câncer de colo do útero é considerado mais grave qualitativamente do que o desfecho de parto prematuro, que não necessariamente resulta em morte. Não foi modelado protocolo que utilizasse a genotipagem parcial e triagem posterior com citologia.

Recomendação 19. É recomendado encaminhamento para colposcopia após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico mostrando presença dos tipos 16 e/ou 18 (forte, baseada em evidência de certeza alta a moderada).

Recomendação 20. É recomendada a realização de citologia reflexa, preferencialmente processada na mesma amostra utilizada para o teste de DNA-HPV e independente de novo pedido profissional, após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico mostrando outros tipos que não HPV 16 ou 18ⁱ. Se a citologia estiver alterada (ASC-US+^j) ou se mostrar insatisfatória^k, a mulher deverá ser encaminhada para realização de colposcopia (forte, baseada em evidência de certeza alta a moderada).

Recomendação 21. É recomendada nova coleta de amostra para teste de DNA-HPV oncogênico por profissional de saúde para repetição do teste para mulheres com resultado inválido^l para todos os tipos virais (forte, baseada em viabilidade).

A detecção do DNA-HPV oncogênico é a primeira etapa do programa de rastreamento para detectar as lesões precursoras do câncer de colo do útero. O maior benefício do teste é o seu alto valor preditivo negativo (VPN), ou seja, sua capacidade de assegurar a ausência de doença em mulheres com teste negativo (DNA-HPV oncogênico não detectado)^{53-55,66} (evidências de certeza alta a moderada). Entretanto, seu valor preditivo positivo (VPP) não é tão elevado, ou seja, os testes positivos nem sempre indicam a presença da doença, podendo representar apenas uma infecção transitória^{53,54,64} (evidências de certeza alta a moderada).

Testes positivos indicam que a mulher possui a condição necessária para a doença – a infecção por um tipo oncogênico HPV, mas não necessariamente apresenta a lesão^{52,68}, sendo necessário prosseguir com a investigação para determinar se a mulher é portadora de uma lesão precursora que precise ser tratada. A OMS reconhece como testes para triagem a serem realizados após um resultado positivo de teste de DNA-HPV oncogênico a genotipagem, a citologia, a colposcopia (com ou sem biópsia), e a Inspeção Visual com Ácido Acético (IVA)⁷ baseada em

ⁱ Também referido como “HPV-outros”.

^j Células atípicas de significado indeterminado, escamosas, glandulares ou de origem indefinida, Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau, Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau, adenocarcinoma *in situ* (AIS), carcinoma invasor.

^k É considerada insatisfatória a amostra cuja leitura esteja prejudicada por material acelular ou hipocelular (<10% da amostra) ou, ainda, tenha sua leitura prejudicada por presença de sangue, piócitos, artefatos de dessecamento, contaminantes externos ou intensa superposição celular (>75% da amostra)⁴⁹.

^l Também referido como “insatisfatório” ou “inconclusivo”.

evidências de certeza moderada. A citologia reflexa como teste de triagem após o teste de DNA-HPV oncogênico também pode incorporar biomarcadores⁶⁹, mas a incorporação desses marcadores ainda não foi bem avaliada.

O principal estudo que subsidiou a recomendação do uso de testes de triagem foi uma modelagem que observou que a sequência de teste de DNA-HPV oncogênico com triagem (qualquer um dos testes) apresenta taxas semelhantes de redução de casos novos e de mortes por câncer. Contudo, os resultados também indicaram que a triagem diminui, de forma importante, o número de tratamentos realizados e, consequentemente, os tratamentos desnecessários, além da menor previsão de casos de parto prematuro⁷⁰ (evidência de certeza baixa).

Um estudo de custo-efetividade com dados nacionais confirmou a superioridade da estratégia baseada no teste de DNA-HPV oncogênico com genotipagem e citologia para testes positivos^{71,72} (evidências de certeza alta), como recomendado pela Conitec¹³. Diversos países que implementaram o teste de DNA-HPV oncogênico no rastreamento têm utilizado essa mesma estratégia⁷³⁻⁷⁵.

A genotipagem associada ao teste de DNA-HPV oncogênico possibilita a estratificação das mulheres portadoras de HPV de acordo com o seu risco de apresentar uma lesão precursora. Isso se baseia no fato de que o risco de desenvolvimento de lesão precursora e de câncer de colo do útero varia em função da presença dos diferentes tipos oncogênicos. O tipo 16 confere o maior risco entre os tipos de HPV, seguido pelo tipo 18⁶⁸.

Um estudo que subsidiou as recomendações da OMS de 2021 utilizou dados da implementação do teste de DNA-HPV oncogênico na Noruega e calculou os riscos de NIC 2+ em mulheres não vacinadas contra HPV acima de 30 anos. Os resultados indicam que o risco de uma mulher com teste de DNA-HPV oncogênico positivo para os tipos 16 e/ou 18 apresentar NIC3+ é de 19,9% (IC95% = 15,0-26,1%), mesmo quando a citologia é negativa. Quando presentes os outros tipos oncogênicos diferentes de 16 ou 18, uma citologia negativa pode indicar um risco não elevado de NIC3+ (5,5%; IC95% = 4,2-7,1%)³⁴ (evidência de certeza moderada), possibilitando uma conduta mais conservadora nesses casos, como a repetição do teste de DNA-HPV oncogênico em um ano⁵⁴. De fato, nos programas de rastreamento baseados somente na citologia, admitia-se a conduta conservadora de repetição dos testes em mulheres com resultado de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), quando o risco admitido dessas mulheres apresentarem NIC2+ era de cerca de 20%⁴⁹.

O não encaminhamento imediato para colposcopia das mulheres com resultado detectável para tipos diferentes de 16 ou 18 e citologia negativa reduz a quantidade de colposcopias do programa, priorizando as mulheres que apresentam maior risco, ou seja, aquelas com teste de DNA-HPV com 16 e/ou 18 detectável, independente do resultado da citologia, ou DNA-HPV não 16 ou 18 detectável, mas com qualquer alteração citológica^{8,60} (evidência de certeza moderada).

Uma questão no rastreamento do câncer de colo do útero é o cuidado das mulheres entre 25 e 29 anos, pois nesse grupo a taxa de regressão espontânea das lesões precursoras é alta e o trabalho de parto prematuro associado aos procedimentos excisionais é uma preocupação mais frequente⁴² (evidência de certeza alta). Mesmo nesse grupo, o risco de lesão precursora após um resultado de teste de DNA-HPV detectável para os tipos 16 e/ou 18 é suficientemente elevado para justificar a conduta de encaminhamento para a colposcopia. Para as mulheres com resultado detectável para os tipos diferentes de 16 ou 18, a recomendação americana sugere repetir o teste de DNA-HPV oncogênico em um ano e encaminhá-la para realização de colposcopia diante de qualquer resultado de citologia alterado (ASC-US+)⁷⁵.

De fato, os dados do estudo que acompanhou o processo de implementação do teste de DNA-HPV oncogênico no rastreamento no município de Indaiatuba (SP) observou que as taxas

de lesão precursora no grupo de 25 a 29 anos foram semelhantes aos grupos de mulheres com 30 anos ou mais^{8,60} (evidência de certeza moderada). Portanto, entre as mulheres entre 25 e 29 anos, parece ser seguro manter as mesmas recomendações sugeridas para mulheres com idade superior.

Em raras situações o teste de DNA-HPV oncogênico poderá falhar na detecção do DNA viral, sendo considerado “inválido”, “insatisfatório” ou “inconclusivo”. Isso pode ocorrer por uma amostra inadequada, armazenamento inadequado, perda do material obtido durante o transporte ou problemas no processamento. Nessas situações, a mulher deve ser chamada para uma nova coleta. Se o material tiver sido obtido por autocoleta, o novo material deverá ser obtido por profissional de saúde³⁰.

Recomendação 22. É recomendada a repetição de teste de DNA-HPV oncogênico em 12 meses a partir da data do resultado do teste de triagem negativo (colposcopia ou citologia reflexa^m) (condicional, baseada em opinião de especialistas).

Recomendação 23. É recomendado o retorno ao rastreamento em 5 anos, após novo teste de DNA-HPV oncogênico negativo (forte, baseada em evidência de certeza alta a moderada).

Recomendação 24. Se o novo teste de DNA-HPV oncogênico for positivo para os tipos 16 ou 18, a mulher deverá ser encaminhada para colposcopia (condicional, baseada em opinião de especialistas).

Recomendação 25. Caso o novo teste seja positivo para tipos diferentes de 16 ou 18 e mantiver a citologia reflexa negativa, a mulher deverá repetir o teste de DNA-HPV oncogênico em mais 12 meses. Caso esse novo teste, realizado em 24 meses da citologia reflexa inicial, ou a qualquer tempo a partir desse prazo, se mantiver positivo para qualquer tipo de DNA-HPV oncogênico, a mulher deverá ser encaminhada para realizar a colposcopia independentemente do resultado de nova citologia reflexa (condicional, baseada em opinião de especialistas).

As recomendações da OMS sobre o que fazer quando o teste de rastreamento é positivo e o de triagem é negativo são baseadas em modelos matemáticos que visam a estabelecer riscos, benefícios e custos associados⁷.

Os modelos considerados pelo grupo de desenvolvimento da diretriz da OMS levaram a uma certeza baixa de benefícios similares de estratégias de repetição do teste de DNA-HPV oncogênico após genotipagem ou colposcopia em 12 ou 24 meses. Todavia, a repetição em 24 meses levaria a menos cânceres tratados e menos custos associados. Já após a triagem pela citologia, os modelos demonstraram discretas diferenças entre repetir o teste de rastreamento em 12 ou 24 meses, mas com menos cânceres tratados e menos custos associados com a repetição em 12 meses⁷.

O mesmo modelo construído para a diretriz da OMS comparou repetir o teste de rastreamento em 12 e 24 meses a repetir em apenas um momento (12 ou 24 meses). A repetição em 12 e 24 meses resultou em mais danos devido à realização de mais tratamentos e maiores custos decorrentes. Frente a essas incertezas, o grupo de desenvolvimento da diretriz da OMS optou por recomendar a repetição do teste de rastreamento em 24 meses⁷.

Na Austrália, quando o teste DNA-HPV oncogênico é positivo com triagem negativa, a recomendação é de repetição do teste de DNA-HPV oncogênico em um ano e, se essa condição persistir após esse período, a recomendação é de realização da colposcopia. Caso a colposcopia

^m A colposcopia deve ser considerada aqui como teste de triagem após detecção de DNA-HPV 16 e/ou 18; a citologia reflexa deve ser aqui considerada como teste de triagem após detecção de DNA-HPV diferente de 16 ou 18.

se apresente negativa, a mulher deve retornar ao rastreio, repetindo o teste de DNA-HPV oncogênico em cinco anos⁷³.

No caso das presentes Diretrizes, o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico utiliza como triagem a genotipagem, encaminhando para realização de colposcopia mulheres com DNA-HPV 16 e/ou 18 detectáveis, ou a citologia reflexa, no caso de detecção de outros tipos de HPV que não 16 ou 18.

Na adaptação das diretrizes da OMS para o SUS sobre o que fazer quando o teste de rastreamento é positivo e o de triagem é negativo, considerando o baixo nível de evidência, optou-se por uma postura mais conservadora, recomendando a repetição do teste de rastreamento em 12 meses, seja após colposcopia negativa no caso da detecção de DNA-HPV 16 e/ou 18, ou após citologia negativa, se houver detecção de DNA-HPV diferentes de 16 ou 18.

No caso de persistência de DNA-HPV 16 e/ou 18 em 12 meses após a colposcopia inicial negativa, poderia ser considerado o mesmo risco inicial de NIC2+, justificando um novo encaminhamento para colposcopia.

O mesmo pode ser considerado na persistência de DNA-HPV oncogênico diferente de 16 ou 18, 12 meses após a citologia reflexa negativa, mas com uma nova citologia reflexa alterada (ASC-US+), encaminhando a mulher para colposcopia. Mas, caso a nova citologia reflexa se mantenha negativa, o risco de NIC2+ ainda pode ser considerado baixo e, assim, a mulher poderia repetir o teste de DNA-HPV oncogênico em mais 12 meses.

Todavia, se após 24 meses, o DNA-HPV diferente de 16 e/ou 18 se mantiver detectável, considera-se que o risco de NIC2+ pode ser maior do que o inicialmente avaliado, por agora se configurar uma infecção persistente. Ainda, considera-se inseguro que uma mulher possa, teoricamente, manter vírus oncogênicos detectáveis indefinidamente sem uma investigação pela colposcopia em algum momento. Com essas preocupações em debate, recomenda-se o encaminhamento para colposcopia, além daquelas que persistirem com DNA-HPV 16 e/ou 18, para mulheres que persistirem com DNA-HPV oncogênico diferente de 16 e/ou 18 por 24 meses ou mais independentemente do resultado da citologia reflexa.

Em qualquer dessas situações, no caso da colposcopia negativa, a mulher deve retornar à recomendação inicial, ou seja, de repetição do teste de DNA-HPV oncogênico em 12 meses. E, em qualquer dessas situações, se o teste de DNA-HPV oncogênico repetido mostrar-se negativo (indetectável), a mulher pode retornar ao rastreamento em cinco anos, como anteriormente recomendado (Recomendação 18).

3.3. Recomendações para a transição para o rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico

Recomendação 26. Durante a transição para o rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico, é recomendado o encaminhamento para colposcopia das mulheres com indicação desse exame com base na citologia que ainda não tenham sido investigadas (condicional, com base em opinião de especialistas).

Recomendação 27. Mulheres previamente identificadas no rastreamento citológico com indicação de colposcopia não devem ser testadas para DNA-HPV oncogênico para reavaliar essa indicação (condicional, com base em opinião de especialistas).

Recomendação 28. É recomendado, para cenários em que o teste de DNA-HPV oncogênico ainda não esteja disponível, manter o rastreamento utilizando-se a citologia trienal após dois resultados anuais consecutivos negativos (forte, com base em viabilidade).

Recomendação 29. É recomendado, após introdução do teste de DNA-HPV oncogênico, que ele seja utilizado em substituição à citologia na próxima data de rastreio (forte, com base em viabilidade).

Recomendação 30. É recomendado interromper o rastreio com a citologia em locais em que a transição para o teste de DNA-HPV oncogênico já foi implementada (forte, baseada em viabilidade).

A substituição do teste primário para o rastreamento do câncer de colo do útero demandará esforços e ações de implementação imediatas e contínuas, contemplando a reestruturação e organização do processo de convite e seguimento na Atenção Primária, dos serviços laboratoriais, de diagnósticos e de registro. Considerando-se a possibilidade de prazos distintos de preparação da rede de assistência com eventual heterogeneidade na oferta dos testes moleculares entre diferentes regiões, faz-se necessária a definição de estratégias para esse período de transição.

Diferentes fatores influenciarão nos prazos de preparação dos setores envolvidos no rastreio do câncer de colo do útero. Barreiras logísticas, tecnológicas e de treinamento de pessoas, além de natural resistência inicial dos profissionais e usuários já habituados a práticas duradouras de assistência, devem ser consideradas e superadas⁷⁶.

Para as mulheres que já participavam do programa de rastreio baseado em citologia e tiveram resultado de exame prévio com atipias que indicavam o encaminhamento para colposcopia, a indicação não deve ser alterada e, caso a investigação complementar não tenha ainda sido realizada, essa deve ser priorizada. Não há indicação de realização de teste de DNA-HPV oncogênico antes da colposcopia quando este exame já está indicado.

Para os locais em que eventualmente os testes moleculares para HPV ainda não estejam totalmente disponíveis para o emprego no rastreio primário recomenda-se a manutenção dos exames citopatológicos⁴⁹.

3.4. Recomendações para mulheres em situações especiais

Recomendações para gestantes

Recomendação 31. Mulheres gestantes que necessitam regularizar o rastreamento podem realizar o teste de DNA-HPV oncogênico durante o pré-natal. A coleta da amostra para esse teste é segura na gestação (inclusive de endocérvico e em qualquer idade gestacional) (condicional, baseada em opinião de especialistas).

As recomendações para a realização do rastreamento com o teste de DNA-HPV oncogênico em gestantes são as mesmas das mulheres de risco padrão. Em programas organizados, a gestação não é considerada um momento adequado para o rastreamento, pois há um aumento na detecção de DNA-HPV oncogênico^{77,78} (evidência de certeza baixa). Esse resultado parece não ter relevância clínica por ser, usualmente, um achado transitório e que tende a se tornar indetectável após o parto^{79,80} (evidência de certeza moderada a baixa).

Mulheres grávidas não apresentam maior risco de desenvolvimento de lesões precursoras do colo uterino ou progressão para câncer^{79,81} (evidência de certeza baixa) e a investigação pode aguardar o período após parto, ou seja, é seguro deixar o teste de DNA-HPV oncogênico para a revisão puerperal, assim evitando preocupações com testes positivos durante a gestação.

Todavia a rotina no atendimento pré-natal e pós-parto deve incluir uma avaliação clínica do colo do útero para descartar lesões cervicais macroscópicas.

Recomendações para o período pós-menopausa

Recomendação 32. São recomendadas, na pós-menopausa, as mesmas orientações para as mulheres de risco padrão (forte, baseada em evidência de certeza alta).

Recomendação 33 - Na eventualidade do resultado do teste de DNA-HPV oncogênico ser detectável para outros tipos que não HPV 16 ou 18 e a citologia reflexa mencionar dificuldade diagnóstica decorrente da atrofia (amostra insatisfatória), encaminhar a mulher para colposcopia com preparo com estrógeno tópico prévio (condicional, baseada em opinião de especialistas).

Mulheres na pós-menopausa foram incluídas nos ensaios clínicos que demonstraram a superioridade do rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênicos e, portanto, não devem ser conduzidas de forma diferente das mulheres antes dessa fase³⁸ (evidência de certeza alta).

Considerando que, para uma parcela desse grupo, será processada uma citologia reflexa, se houver presença de atrofia genital observada durante o exame especular prévio à coleta, deve-se realizar a estrogenização prévia à realização da coleta do material para testagem de DNA-HPV oncogênico. O mesmo preparo deve ser utilizado na presença de atrofia genital quando indicada a colposcopia.

Identificando-se a necessidade de estrogenização, essa deverá ser feita por meio da via vaginal com creme de estriolⁿ (01 g com aplicador vaginal) durante 14 noites consecutivas. A amostra cervical deverá ser coletada entre cinco e sete dias após a suspensão do uso^{82,83} (evidência de certeza alta).

Nas pacientes com história de câncer de mama ou outras contraindicações, o uso de estrogênios deve ser avaliado individualmente. O preparo com estriol vaginal recomendado pode ser o mesmo utilizado para a população geral^{49,84,85} (evidência de certeza moderada), ou seja creme de estriol^o (01 g com aplicador vaginal) durante 14 noites consecutivas.

Recomendações para mulheres histerectomizadas

Recomendação 34. Mulheres submetidas à histerectomia total por lesões benignas, sem história prévia de diagnóstico ou tratamento de lesões cervicais de alto grau, podem ser excluídas do rastreamento, desde que apresentem exames anteriores normais (condicional, baseada em evidência de certeza baixa).

Recomendação 35. Em casos de histerectomia total por lesão precursora ou câncer de colo do útero, as mulheres deverão ser rastreadas (coleta vaginal) por pelo menos 25 anos ou indefinidamente (condicional, baseada em evidência de certeza baixa).

ⁿ O estriol creme vaginal consta da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

^o O estriol creme vaginal consta da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

Um estudo nacional utilizando dados de 2.512.039 exames citopatológicos comparou a prevalência de testes anormais em 53.891 mulheres submetidas à histerectomia total por doenças benignas com a de mulheres não histerectomizadas. As taxas de prevalência de alterações citológicas foram significativamente menores em mulheres com histerectomia prévia para doença benigna, reforçando que não há evidências de que o rastreamento seja benéfico nesses casos⁸⁶ (evidência de certeza baixa). Entretanto, mulheres histerectomizadas devem fazer acompanhamento ginecológico conforme definido pela Atenção Primária à Saúde⁸⁷.

Estudos evidenciam um maior risco de câncer de colo do útero em mulheres com antecedente de lesão precursora tratada que justifica o acompanhamento a longo prazo. O risco persiste por pelo menos 25 anos⁸⁸ (evidência de certeza moderada). Um estudo com 2.131 mulheres com neoplasia intraepitelial vaginal de alto grau e câncer de vagina demonstrou que cerca de metade das mulheres apresentavam histerectomia prévia e, que dessas, quatro em cada cinco foram histerectomizadas por lesão precursora ou câncer de colo do útero⁸⁹ (evidência de certeza baixa). Essas evidências foram consideradas na recomendação de manutenção do rastreio em mulheres histerectomizadas por lesão precursora cervical em outras diretrizes^{54,90}.

Todavia, nem sempre a mulher conhece precisamente a razão para realização de sua histerectomia. Nesses casos, se não houver certeza de que a histerectomia foi motivada por lesões benignas e de que a paciente não possui história prévia de diagnóstico ou tratamento de lesões precursoras, o rastreamento deve ser mantido.

Recomendações para mulheres sem história de atividade sexual

Recomendação 36. Mulheres sem história de atividade sexual^p não devem ser submetidas ao rastreamento do câncer de colo do útero (forte, baseada em evidência de certeza moderada).

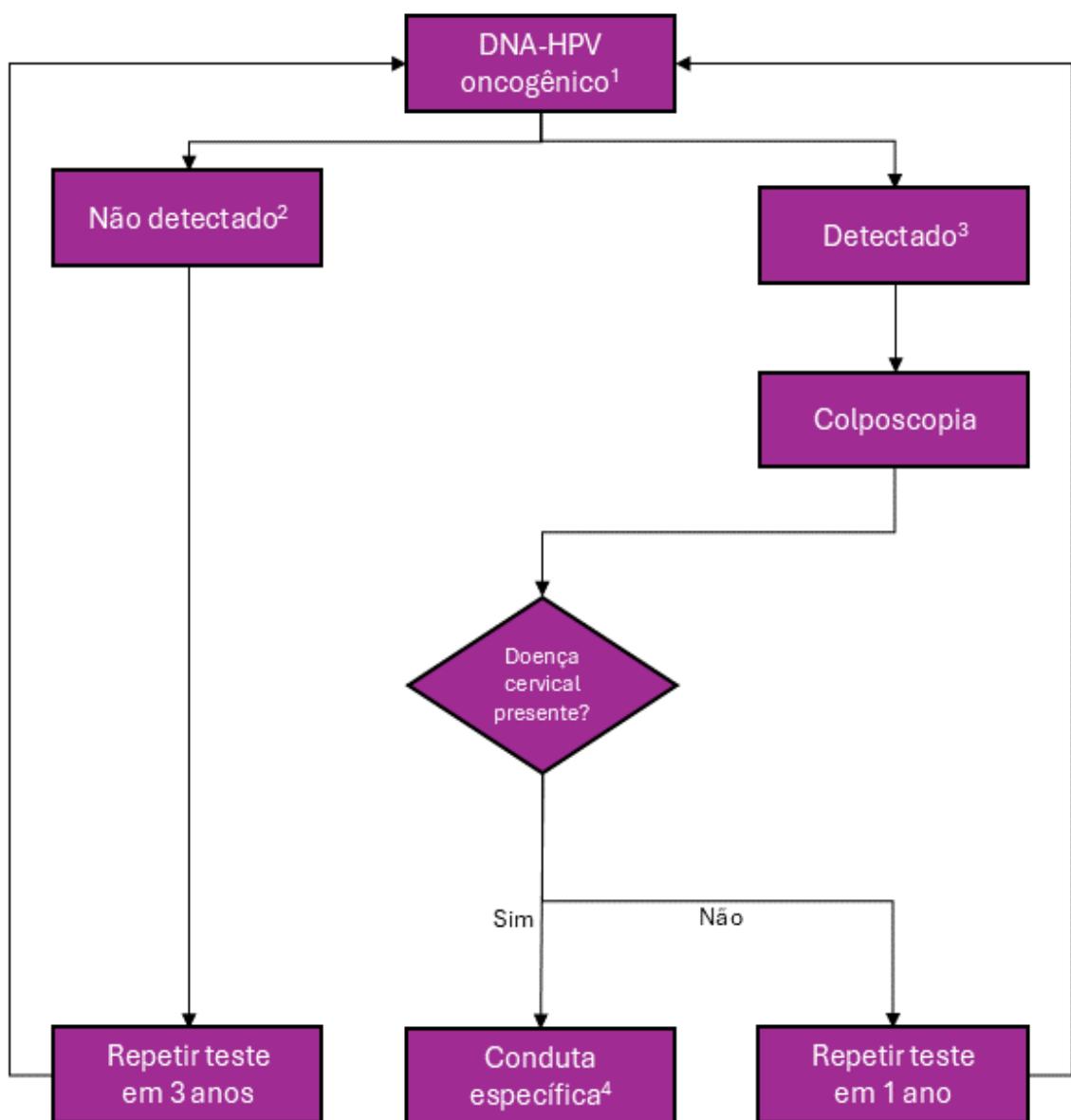
Considerando os conhecimentos atuais em relação ao papel do HPV na carcinogênese do colo uterino e que a infecção viral ocorre por transmissão sexual⁹¹ (evidência de certeza moderada), o risco de uma mulher que não tenha iniciado atividade sexual desenvolver essa neoplasia é desprezível.

Recomendações para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão^q (apenas as recomendações que diferem daquelas para mulheres de risco padrão)

A Figura 2 resume o fluxograma de condutas a partir do teste de DNA-HPV oncogênico para mulheres vivendo com o vírus da imunodeficiência humana ou com a síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/aids) e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão.

^p Atividade sexual é aqui considerada como a penetração da vagina pelo pênis (sexo vaginal), do ânus pelo pênis (sexo anal), da boca pelo pênis ou dos genitais femininos pela língua (sexo oral), através dos dedos ou com o auxílio de objetos sexuais. Os atos sexuais não penetrativos, como a masturbação mútua, ou formas não penetrativas de sexo orogenital na mulher, também fazem parte da atividade sexual. Inclui a atividade consentida ou não.

^q A imunodepressão é uma diminuição da resposta imune ocasionada por doenças, como síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome - aids*), doença renal crônica e câncer. Imunossupressão é uma diminuição da resposta imune devido ao uso de medicações, como corticoides e imunoterápicos, usados em doenças autoimunes e transplantes de órgãos sólidos ou medula óssea⁹².



Observações:

- 1 – O teste deve ser realizado em mulheres entre 25 e 60 anos de risco habitual (vide texto); são considerados oncogênicos os tipos usualmente referidos como de “alto risco”: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59; além desses, os tipos 66 e 68 também podem ser incluídos como oncogênicos em alguns testes comercialmente disponíveis; é recomendada nova coleta de amostra para teste de DNA-HPV oncogênico para repetição do teste para mulheres com resultado inválido (ou inconclusivo) para todos os genótipos virais;
- 2 – Significa que nenhum tipo oncogênico de DNA-HPV foi detectado;
- 3 – Independente do tipo, desde que classificado como oncogênico;
- 4 – As condutas a partir da colposcopia com doença presente serão tratadas na Parte II dessas Diretrizes.

Figura 2 – Fluxograma-resumo de condutas a partir do teste de DNA-HPV oncogênico

para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão

Recomendação 37. É recomendado iniciar o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico após o início da atividade sexual para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão (condicional, baseada em opinião de especialistas).

A imunidade desempenha um importante papel no controle da infecção pelo HPV e das lesões associadas ao vírus. O comprometimento do funcionamento da resposta imune celular, proporcional ao grau de imunodepressão ou imunossupressão (por exemplo, no caso de diminuição da contagem de linfócitos T CD4), aumenta a probabilidade de persistência da infecção pelo HPV e da progressão para lesões precursoras e câncer. De fato, as evidências científicas apontam para maiores taxas de incidência, prevalência, persistência e recorrência de infecção pelo HPV, lesões precursoras e câncer de colo do útero em mulheres imunodeprimidas ou imunossuprimidas⁹².

Mulheres vivendo com HIV/aids ou em uso de imunossupressores após transplante de órgãos sólidos ou medula óssea, doenças ou condições crônicas ou em tratamento oncológico têm maior chance de desenvolvimento lesões precursoras e câncer de colo do útero^{93,94} (evidência de certeza moderada a baixa).

A diretriz da OMS sugere que, para mulheres vivendo com HIV/aids, o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico inicie aos 25 anos, ou seja, mais precocemente do que o recomendado naquele documento para a população de risco padrão, baseado em evidência de certeza baixa⁷.

As versões anteriores das Diretrizes Brasileiras recomendavam, em mulheres imunodeprimidas ou imunossuprimidas, a antecipação do rastreamento com citologia para após o início da atividade sexual, baseado em evidência de certeza moderada^{49,50}. Dessa forma, na ausência de evidências específicas para definir a idade de início do rastreamento entre essas mulheres, manteve-se essa recomendação para o início do rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico.

Recomendação 38. Não é recomendado encerrar o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão (condicional, baseada em opinião de especialistas).

A diretriz da OMS sugere, em mulheres vivendo com HIV, o encerramento do rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico após 50 anos, da mesma forma como na população considerada de risco padrão naquele documento⁷. Entretanto, a evidência de certeza para essa recomendação foi considerada muito baixa, pois não foram identificados estudos que relatassem especificamente benefícios ou danos relevantes ou custo-efetividade em função da idade em mulheres vivendo com HIV. Da mesma forma, também não foram identificados estudos sobre as preferências e valores das mulheres relativos a essa questão.

Portanto, há uma clara necessidade da elaboração de estudos e pesquisas robustos sobre o tema e, atualmente, não é possível estabelecer momento mais seguro para o encerramento do rastreamento em pessoas em situação de imunodepressão ou imunossupressão.

Dessa forma, foi mantida a recomendação de manutenção do rastreamento após a idade de 60 anos em situação de imunodepressão ou imunossupressão.

Recomendação 39. É recomendado, após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico negativo, intervalo de rastreamento de 3 anos para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão (condicional, baseado em evidência baixa).

A diretriz da OMS sugere, em mulheres vivendo com HIV, intervalo trienal ou quinquenal após teste de DNA-HPV oncogênico negativo, ou seja, mais frequentemente do que na população de risco padrão⁷. A evidência de certeza foi considerada baixa devido à heterogeneidade nos relatos e duração do tempo de seguimento entre os estudos.

As versões anteriores das Diretrizes Brasileiras recomendavam, em mulheres imunodeprimidas ou imunossuprimidas, periodicidade mais frequente do rastreamento, baseado em evidência de certeza baixa^{49,50}. Consequentemente, manteve-se a recomendação da OMS para o rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico, mas aqui com intervalos menores do que em mulheres de risco padrão.

Recomendação 40. É recomendado, após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico positivo (qualquer tipo detectado), encaminhamento para colposcopia independente do resultado da citologia reflexa para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão (condicional, baseado em opinião de especialistas).

A diretriz da OMS sugere, em mulheres vivendo com HIV, triagem com genotipagem parcial, colposcopia, citologia ou IVA após teste de DNA-HPV oncogênico positivo, da mesma forma como na população de risco padrão, baseado em evidência de certeza moderada⁷.

Já as versões anteriores das Diretrizes Brasileiras anteriores recomendavam, em mulheres imunodeprimidas ou imunossuprimidas, encaminhamento para colposcopia após qualquer resultado de citologia alterada (ASC-US+) baseado em evidências de certeza de moderada a alta^{49,50}.

Dessa forma, a detecção de qualquer tipo de HPV oncogênico nessas mulheres justifica o encaminhamento para colposcopia.

Recomendação 41. É recomendada integração de ações de rastreamento com outras ações em serviços de saúde voltados para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão (condicional, baseada em opinião de especialistas).

Ações articuladas e compartilhadas de fomento à adesão ao tratamento e ao cuidado contínuo são imprescindíveis para o fortalecimento do cuidado integral das pessoas vivendo com HIV/aids, incluindo acolhimento, rastreamento e diagnóstico de comorbidades, e acesso ao serviço de seguimento⁹⁵. Entre essas ações deve ser incluído o rastreamento dos cânceres de colo do útero, como aqui recomendado, e da mama feminina.

Recomendações para pessoas LBTQIA+^{r,s}

^r Nas Unidades básicas de Saúde os campos de orientação sexual e identidade de gênero da ficha de cadastro de informação do cidadão são perguntas obrigatórias, feitas por profissionais durante o atendimento de saúde. Deve ser respeitada a autonomia dos usuários, que podem escolher se querem ou não as responder. Podem ser escolhidas sete orientações sexuais (heterossexual, gay, lésbica, bissexual, assexual, pansexual e outro) e sete identidades de gênero (homem cisgênero, mulher cisgênero, homem transgênero, mulher transgênero, travesti, não-binário e outro)⁹⁶.

^s Essa sigla é aqui utilizada por identificar com maior frequência os serviços voltados para o cuidado dessa população.

Recomendação 42. São recomendadas para pessoas LBTQIA+ as mesmas orientações que para mulheres de risco padrão (forte, evidência moderada a baixa).

Recomendação 43. É recomendado considerar a oferta de autocoleta de testes de DNA-HPV oncogênico independente da orientação sexual, identidade de gênero e prática sexual, quando e onde disponível, com o objetivo de facilitar o acesso e adesão (forte, evidência moderada a baixa).

Recomendação 44. É recomendada integração de ações de rastreamento com outras ações voltadas para população LBTQIA+ (condicional, baseada em opinião de especialistas).

O atendimento humanizado reconhece cada pessoa como legítima cidadã de direitos, valoriza e incentiva sua atuação na produção de saúde⁹⁷. São apontadas barreiras de acesso no atendimento e acolhimento de questões de saúde de pessoas em função de sua orientação sexual e/ou identidade de gênero⁹⁸⁻¹⁰¹ (evidência de certeza moderada a baixa). Outras diretrizes não fazem recomendações diferentes em função do comportamento sexual, baseado na ausência de evidências nessa direção^{7,73,102}.

Assim, devem ser observadas as recomendações de rastreamento para as mulheres independentemente da orientação sexual e identidade de gênero por não existirem dados definitivos sobre transmissão e risco nesse grupo. Entretanto, é sabido que, em qualquer situação, as taxas de transmissão pessoa-a-pessoa para diferentes tipos de HPV são elevadas^{103,104} (evidência de certeza baixa). Para a maior parte dos tipos de HPV de alto risco, após um único contato sexual, uma pessoa com infecção presente tem a capacidade de transmitir para pelo menos uma ou mais pessoas susceptíveis ($R_0 > 1$)¹⁰⁴. Esta estimativa de risco é considerada elevada, já que não há indicação de quebra na cadeia de transmissão. Dessa forma, o tipo de atividade ou o comportamento sexual não deve ser critério para indicar mudança na recomendação de rastreamento, pois o risco de transmissão é elevado em qualquer situação.

Uma revisão sistemática com meta-análise observou uma chance 1,9 vezes maior de câncer de colo do útero em mulheres bissexuais do que heterossexuais¹⁰⁵ (evidência de certeza moderada). Não há dados definitivos sobre mulheres com diferentes das orientações sexuais e identidades de gênero, apresentarem risco maior ou menor de infecção ou persistência de HPV quando comparado com a população de risco habitual. Contudo, é preciso considerar que essa população sofre com discriminações e vulnerabilidades que podem limitar seu acesso às ações de rastreamento, reduzir a adesão às recomendações e apresentar atrasos no diagnóstico^{100,106} (evidência de certeza moderada a baixa). Nessa perspectiva, a possibilidade de autocoleta do teste de HPV é apontada como uma estratégia eficiente para facilitar a participação^{32,107,108} (evidência de certeza moderada a baixa). Entretanto, é preciso considerar que, apesar de a autocoleta poder romper barreiras relacionadas à inclusão dessa população nas ações de rastreamento, a adesão dos casos positivos às demais etapas, de triagem e tratamento, requer estratégias adicionais que precisam dialogar com o atendimento integral e humanizado para esse grupo.

Sobre os efeitos da hormonização de homens transgênero com útero nas estratégias de rastreamento, pode haver uma redução da sensibilidade do teste de DNA-HPV oncogênico. Essa redução é mais significativa quando é realizada a autocoleta¹⁰⁷ (evidência de certeza alta). Esse efeito é reforçado pela observação de que, nesse grupo, resultados de citologia insatisfatórios podem ocorrer devido à reduzida celularidade das amostras pelo efeito de atrofia do epitélio vaginal¹⁰¹. Entretanto, é preciso considerar que o teste de DNA-HPV oncogênico coletado por profissional de saúde e por autocoleta têm sensibilidades maiores do que a citologia tradicional^{32,64} (evidência de certeza alta a moderada). Uma vez que a autocoleta pode aumentar a participação dessa população sub-rastreada¹⁰⁷ (evidência de certeza alta), essa estratégia deve ser oferecida quando a coleta realizada por profissional for uma barreira ao rastreamento. Diante de casos de teste de DNA-HPV oncogênico positivo com necessidade de triagem com citologia, uma boa

prática nesse grupo é gerenciar os resultados de forma semelhante ao recomendado para pessoas com útero na pós-menopausa, ou seja, recomendano um apreparo estrogênico prévio à coleta vaginal ou para a colposcopia , quando indicada (vide recomendações para mulheres após a menopausa).

As estratégias para a promoção do acesso à saúde, independente de orientações sexuais e identidades de gênero, visam a afastar a discriminação e o preconceito no sistema de saúde, promover o acesso aos serviços de saúde que atendam às necessidades dessa população, promover o aperfeiçoamento dos profissionais da Atenção Primária à Saúde para o atendimento sensível à diversidade de gênero e orientação sexual, ampliar a oferta de ações de prevenção e promoção da saúde e desenvolver pesquisas e estudos epidemiológicos⁹⁶. É desejável que as ações de rastreamento estejam integradas às outras ações de saúde para este grupo.

Recomendações para pessoas em situações de vulnerabilidade

Recomendação 45. São recomendadas, para pessoas em situações de vulnerabilidade, as mesmas orientações que para situações de risco padrão (condicional, baseada em opinião de especialistas).

Recomendação 46. É recomendado considerar a oferta de testes de DNA-HPV oncogênico por autocoleta para pessoas em situações de vulnerabilidade, quando e onde estiverem disponíveis, com o objetivo de facilitar o acesso e adesão (condicional, baseada em opinião de especialistas).

Recomendação 47. É recomendada a integração de ações de rastreamento com outras ações de saúde voltadas para pessoas em situações de vulnerabilidade (condicional, baseada em opinião de especialistas).

De acordo com o MS são consideradas pessoas em condição de vulnerabilidade: população em situação de rua; populações do campo, floresta e águas; pessoas privadas de liberdade; adolescentes em atendimento socioeducativo; migrantes, refugiados e apátridas; pessoas com albinismo; pessoas com deficiência; população negra e quilombola; população LBTQIA+; população circense; população cigana; e entregadores de aplicativos²⁸.

Dentre as mulheres em condição de vulnerabilidade, as negras têm se destacado em relação à incidência e à mortalidade por câncer de colo do útero no Brasil^{109,110} (evidência de certeza baixa). Quanto à mortalidade, tomando as taxas em mulheres brancas como referência, observou-seum 27% mais risco de morte em mulheres negras e 82% em mulheres indígenas^{109,111} (evidência de certeza baixa). Assim, pode ser constatadoo efeito da raça/cor e, possivelmente, das demais condições de vulnerabilidade, na maior incidência e mortalidade por câncer de colo do útero no Brasil. Essas evidências embasam a recomendação de necessidade de integração de ações de rastreamento com outras ações de saúde voltadas para pessoas em situações de vulnerabilidade, incluindo àquelas direcionadas à mudança dessa situação.

Várias diretrizes internacionais referem a necessidade de implementação do rastreamento para o câncer de colo do útero em mulheres que nunca o realizaram, incluindo a opção de autocoleta, mas não especificamente para diferentes grupos de pessoas em situação de vulnerabilidade ou dificuldade de acesso^{16,112-114}. Importantes estudos têm demonstrado que a autocoleta para teste de HPV melhora a aceitabilidade, o acesso e a adesão ao rastreio em diferentes grupos de pessoas vulneráveis ou com dificuldade de acesso em diferentes partes do mundo, incluindo no Brasil^{10,115-122} (evidência de certeza alta a moderada). Assim, a autocoleta tem sido apontada como opção para rastreamento do câncer de colo do útero em mulheres não rastreadas, o que inclui pessoas vulneráveis ou com dificuldade de acesso, objetivando superar problemas de acesso, aceitabilidade e adesão ao rastreio^{16,112-114,122}.

Em resumo, existe a necessidade de mais evidências sobre as taxas de infecção por HPV em mulheres brasileiras incluídas em grupos vulneráveis ou com dificuldade de acesso. Ainda, outras diretrizes para prevenção e controle do câncer de colo do útero não especificam um seguimento diferenciado para grupos de pessoas vulneráveis ou com dificuldade de acesso após teste de HPV oncogênico positivo.

A diretriz da OMS recomenda o uso dos testes de HPV oncogênicos em estratégias de rastrear e tratar (teste de rastreio positivo para DNA-HPV oncogênico, avaliação da elegibilidade para tratamento ablativo ou excisional, sem triagem prévia) ou rastrear, triar e tratar. Entretanto, é feita a ressalva de que, devido ao equilíbrio entre benefícios e danos em qualquer dessas estratégias, baseado em evidências de certeza moderada, recomendam que a escolha da estratégia deve considerar o contexto de cada país. Essas Diretrizes consideram que mulheres com dificuldade de acesso, seja por sua condição de maior vulnerabilidade, seja por questões sazonais ou geográficas, podem ser beneficiadas por uma estratégia com menos etapas com o objetivo de evitar perda de seguimento e/ou tratamento. A viabilidade e efetividade de estratégias com esse objetivo devem ser objeto de estudos em nosso país para que possam ser incorporadas de forma consistente.

3.5. Recomendações para implementação do rastreamento organizado^t

No Brasil, o modelo de rastreamento que vem sendo utilizado é oportunístico, no qual o convite para realização do teste é realizado por ocasião de uma consulta por outros motivos de saúde ou por demanda de mulheres assintomáticas. Nesse modelo, as melhores evidências sobre grupos etários e periodicidade do rastreamento muitas vezes não são consideradas. Já o modelo de rastreamento organizado pressupõe ações de base populacional para convocação ativa da população na faixa etária e periodicidade recomendadas, além de vários outros aspectos como reconvoações, e controle do seguimento e monitoramento da qualidade e integralidade do cuidado⁴.

O modelo de rastreamento organizado é mais eficiente, além de maximizar a efetividade e minimizar riscos associados ao rastreamento^{8,113,123-126}. As análises de custo-efetividade e impacto orçamentário do rastreamento utilizando o teste de HPV, apresentadas à Conitec, ratificaram as vantagens em efetividade e eficiência da adoção de uma estratégia organizada de rastreamento¹³. Manter o rastreamento oportunístico com teste de DNA-HPV oncogênico agravaría o déficit já existente na confirmação diagnóstica, uma vez que pode haver excesso de encaminhamentos para colposcopia se os testes de triagem não forem utilizados adequadamente. Além disso, a falta de controle da periodicidade adequada, da faixa-etária recomendada e a possível utilização de coteste, com uso simultâneo do teste de HPV e da citologia como rastreamento primário em um cenário oportunístico, reduzem consideravelmente a custo-efetividade do programa, podendo torná-lo insustentável e sem impacto epidemiológico.

O rastreamento organizado reduz as iniquidades no acesso às ações de saúde, quando comparado com o modelo oportunístico, quando é comum o rastreamento excessivo de câncer do

^t Apesar de não se tratar de recomendações clínicas, o GE decidiu incluir recomendações relacionadas à gestão para orientar os três níveis de gestão na implementação, monitoramento e avaliação da transição e manutenção do teste de DNA-HPV oncogênico como teste de rastreamento como recomendado pela Conitec.

colo do útero de mulheres de menor risco de câncer e desassistência de mulheres que mais se beneficiariam do rastreamento. Mesmo para as mulheres rastreadas, o modelo oportunístico também está associado à fragmentação do processo do cuidado e perdas de seguimento, resultando em menor efetividade na redução da incidência e mortalidade pelo câncer do colo do útero¹²⁷ (evidência de certeza baixa).

A incorporação dos testes moleculares no rastreamento do câncer do colo do útero no SUS considerou que estes serão oferecidos no âmbito de um programa organizado de rastreamento¹³. Para que um programa de rastreamento seja considerado organizado, existem condições mínimas que devem ser garantidas. Evidências científicas oriundas da experiência de diversos programas de rastreamento no mundo e consenso de especialistas indicam quais são os critérios essenciais para que um programa de rastreamento seja organizado¹²⁸⁻¹³⁰.

Com base nessas evidências, são definidas as condições necessárias para a implementação e sustentação de um programa organizado de rastreamento de câncer do colo do útero no Brasil.

Estrutura de comunicação

É necessário haver um sistema de informação vinculado a um sistema para identificação de indivíduos da população-alvo.

Recomendação 48. É necessário que a população-alvo seja identificada e convocadaativamente e individualmente a cada rodada de rastreamento, na periodicidade recomendada (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 49. É necessário que mulheres convidadas para o rastreamento, que não atendam à convocação inicial, sejam identificadas e reconvocadas (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 50. Mulheres com DNA-HPV detectado devem ser comunicadas e orientadas sobre as próximas etapas de investigação. Mulheres rastreadas com DNA-HPV não detectado também devem ser informadas e orientadas de que serão reconvocadas novamente em 5 anos (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 51. É necessário que o sistema de informação do rastreamento possibilite o seguimento de mulheres com DNA-HPV detectado, bem como identificar as que não completaram as etapas de investigação diagnóstica e tratamento das lesões precursoras, auxiliando no processo de busca ativa (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 52. É recomendada a integração das informações relacionadas ao rastreamento com o sistema de Registro de Câncer nos locais em que esteja disponível, para possibilitar auditoria dos casos de câncer e monitoramento de cânceres no intervalo entre as rodadas de rastreamento (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 53. É recomendada a integração das informações de rastreamento pregresso nos municípios nos quais esteja disponível, para identificação da data de último rastreamento com citologia para priorização da convocação para rastreamento com teste de HPV na transição para o programa organizado (condicional, evidência de certeza baixa).

Estrutura de governança

O rastreamento é uma ação de saúde complexa que exige uma governança articulada entre as três esferas da gestão (municipal, estadual e federal) que garanta a implementação e adesão das recomendações em vários níveis de atenção à saúde.

Recomendação 54. É necessária a publicação pelos gestores de saúde de documentação que defina a estrutura de responsabilizações, orçamento, financiamento, metas e objetivos do

programa. É necessário definir quais serão as organizações ou equipes responsáveis pela coordenação da implementação do programa nos diversos níveis de gestão, suas atribuições e os responsáveis pelo treinamento, controle de qualidade e auditoria (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 55. É necessário o monitoramento por meio de indicadores pactuados previamente. Os indicadores devem medir o desempenho do programa, mas também a adesão às diretrizes, cobertura e qualidade. Esses indicadores devem ser divulgados anualmente e analisados comparativamente a padrões de referência previamente definidos (condicional, evidência de certeza baixa).

Estrutura para garantia da integralidade do cuidado

Para que o rastreamento seja efetivo é necessário que a linha de cuidado para o cuidado dos casos positivos seja articulada e implementada pelas três esferas da gestão (municipal, estadual e federal) na perspectiva de garantir a integralidade das ações, visando à facilitação do acesso e adesão das mulheres e profissionais de saúde.

Recomendação 56. É necessário promover a adesão às recomendações de rastreamento, seguimento, confirmação diagnóstica e tratamento de lesões precursoras (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 57. É necessária a pactuação das referências e contrarreferências para manejo dos casos, incluindo confirmação diagnóstica, tratamento de lesões precursoras e tratamento oncológico (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 58. É necessário documentar as estruturas de responsabilizações, orçamento e financiamento para a disponibilidade de infraestrutura, profissionais e insumos adequados, de forma a garantir a quantidade necessária de procedimentos para atender às demandas de diagnóstico e tratamento das lesões precursoras (condicional, evidência de certeza baixa).

No Brasil, o modelo de rastreamento que vem sendo utilizado é oportunístico, no qual o convite para realização do teste é realizado por ocasião de uma consulta por outros motivos de saúde ou por demanda de mulheres assintomáticas. Nesse modelo, as melhores evidências sobre grupos etários e periodicidade do rastreamento muitas vezes não são consideradas. Já o modelo de rastreamento organizado pressupõe ações de base populacional para convocação ativa da população na faixa etária e periodicidade recomendadas, além de vários outros aspectos como reconvocações, controle do seguimento e monitoramento da qualidade e integralidade do cuidado⁴.

O modelo de rastreamento organizado é mais eficiente, além de maximizar a efetividade e minimizar riscos associados ao rastreamento^{8,113,123–126}. As análises de custo-efetividade e impacto orçamentário do rastreamento utilizando o teste de DNA-HPV oncogênico, apresentadas à Conitec, ratificaram as vantagens em efetividade e eficiência da adoção de uma estratégia organizada de rastreamento¹³. Manter o rastreamento oportunístico com teste de DNA-HPV oncogênico agravia o déficit já existente na confirmação diagnóstica, uma vez que pode haver excesso de encaminhamentos para colposcopia se os testes de triagem não forem utilizados adequadamente. Além disso, a falta de controle da periodicidade adequada, da faixa-etária recomendada e a possível utilização de coteste, com uso simultâneo do teste de HPV e da citologia como rastreamento primário em um cenário oportunístico, reduzem consideravelmente a relação de custo-efetividade do programa, podendo torná-lo insustentável e sem impacto epidemiológico.

O rastreamento organizado reduz as iniquidades no acesso às ações de saúde quando comparado com o modelo oportunístico, quando é comum o rastreamento excessivo de câncer de colo do útero de mulheres de menor risco de câncer e desassistência de mulheres que mais se beneficiariam do rastreamento. Mesmo para as mulheres rastreadas, o modelo oportunístico também está associado à fragmentação do processo do cuidado e perdas de seguimento, resultando em menor efetividade na redução da incidência e mortalidade pelo câncer de colo do útero¹²⁷ (evidência de certeza baixa).

A incorporação dos testes moleculares no rastreamento do câncer de colo do útero no SUS considerou que estes serão oferecidos no âmbito de um programa organizado de rastreamento¹³. Para que um programa de rastreamento seja considerado organizado, existem condições mínimas que devem ser garantidas. Evidências científicas oriundas da experiência de diversos programas de rastreamento no mundo e consenso de especialistas indicam quais são os critérios essenciais para que um programa de rastreamento seja organizado¹²⁸⁻¹³⁰.

Com base nessas evidências, são definidas as condições necessárias para a implementação e sustentação de um programa organizado de rastreamento de câncer de colo do útero no Brasil.

Estrutura de comunicação

É necessário haver um sistema de informação vinculado a um sistema para identificação de indivíduos da população-alvo.

Recomendação 48. É necessário que a população-alvo seja identificada e convocada ativamente e individualmente a cada rodada de rastreamento, na periodicidade recomendada (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 49. É necessário que as mulheres convidadas para o rastreamento, que não atendam à convocação inicial, sejam identificadas e reconvocadas (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 50. Mulheres com DNA-HPV oncogênico detectado devem ser comunicadas e orientadas sobre as próximas etapas de investigação. Mulheres rastreadas com DNA-HPV oncogênico não detectado também devem ser informadas e orientadas de que serão reconvocadas novamente em 5 anos (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 51. É necessário que o sistema de informação do rastreamento possibilite o seguimento de mulheres com DNA-HPV oncogênico detectado, bem como identificar as que não completaram as etapas de investigação diagnóstica e tratamento das lesões precursoras, auxiliando no processo de busca ativa (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 52. É recomendada a integração das informações relacionadas ao rastreamento com o sistema de Registro de Câncer nos locais em que esteja disponível, para possibilitar auditoria dos casos de câncer e monitoramento de cânceres no intervalo entre as rodadas de rastreamento (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 53. É recomendada a integração das informações de rastreamento pregresso nos municípios nos quais esteja disponível, para identificação da data de último rastreamento com citologia para priorização da convocação para rastreamento com teste de HPV na transição para o programa organizado (condicional, evidência de certeza baixa).

Estrutura de governança

O rastreamento é uma ação de saúde complexa que exige uma governança articulada entre as três esferas da gestão (municipal, estadual e federal) que garanta a implementação e adesão às recomendações nos vários níveis de atenção à saúde.

Recomendação 54. É necessária a publicação pelos gestores de saúde de documentação que defina a estrutura de responsabilidades, orçamento, financiamento, metas e objetivos do programa. É necessário definir quais serão as organizações ou equipes responsáveis pela coordenação da implementação do programa nos diversos níveis de gestão, suas atribuições e os responsáveis pelo treinamento, controle de qualidade e auditoria (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 55. É necessário o monitoramento por meio de indicadores pactuados previamente. Os indicadores devem medir o desempenho do programa, mas também a adesão às diretrizes, cobertura e qualidade. Esses indicadores devem ser divulgados anualmente e analisados comparativamente a padrões de referência previamente definidos (condicional, evidência de certeza baixa).

Estrutura para garantia da integralidade do cuidado

Para que o rastreamento seja efetivo é necessário que a linha de cuidado para o cuidado dos casos positivos seja articulada e implementada pelas três esferas da gestão (municipal, estadual e federal) na perspectiva de garantir a integralidade das ações, visando à facilitação do acesso e adesão das mulheres e profissionais de saúde.

Recomendação 56. É necessário promover a adesão às recomendações de rastreamento, seguimento, confirmação diagnóstica e tratamento de lesões precursoras (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 57. É necessária a pactuação das referências e contrarreferências para manejo dos casos, incluindo confirmação diagnóstica, tratamento de lesões precursoras e tratamento oncológico (condicional, evidência de certeza baixa).

Recomendação 58. É necessário documentar as estruturas de responsabilizações, orçamento e financiamento para a disponibilidade de infraestrutura, profissionais e insumos adequados, de forma a garantir a quantidade necessária de procedimentos para atender às demandas de diagnóstico e tratamento das lesões precursoras (condicional, evidência de certeza baixa).

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO DAS DIRETRIZES E DAS RECOMENDAÇÕES

1. Metodologia utilizada

A metodologia proposta para a atualização destas Diretrizes foi embasada nas recomendações do MS, publicadas no Guia de Elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Delimitação do Escopo e nas Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas^{131,132}.

A atualização de diretrizes baseadas em evidências consome tempo e recursos expressivos. Diante da importância do aprimoramento de práticas e da limitação de recursos disponíveis, diretrizes previamente elaboradas com alta qualidade metodológica podem ser adaptadas ao cenário local¹³². Consequentemente, foi proposta a atualização das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero por meio da adaptação da diretriz da OMS publicada em 2021⁷ ao contexto regulatório, organizacional e orçamentário do país.

As perguntas elencadas pelo Grupo Elaborador não contempladas na diretriz da OMS foram respondidas por meio de revisões da literatura e modelagem.

Sistema GRADE-ADOLOPMENT

Para adaptação da diretriz da OMS para rastreamento e tratamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero, foi utilizada a metodologia GRADE-ADOLOPMENT que, na dependência da questão de interesse, combina três abordagens: adoção de recomendações originais, adaptação ao cenário local e elaboração de novas recomendações (por meio de atualização da síntese de evidências). Sumariamente, a metodologia é baseada nas seguintes etapas: identificação de diretrizes existentes sobre o tema elaboradas com alto rigor metodológico e priorização dos tópicos da diretriz original a ser adaptada; avaliação das tabelas GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) e *Evidence to Decision* (EtD) originais e construção de novas tabelas para cada recomendação da diretriz; decisão sobre adoção, adaptação e/ou elaboração de novas recomendações com base no grau de modificação das recomendações originais¹³³.

Sistema GRADE

O sistema GRADE permite a avaliação da qualidade do conjunto de evidências científicas relativo a uma tecnologia, propiciando a elaboração de recomendações sobre sua utilização. A certeza da evidência representa a confiança a respeito da estimativa de efeito gerada pelo conjunto de evidências representar a verdade¹³⁴.

Níveis, definição e implicações da certeza da evidência

No GRADE, a certeza da evidência é classificada em quatro níveis (Quadro A).

Níveis, definição e implicações da certeza da evidência

No GRADE, a certeza da evidência é classificada em quatro níveis (Quadro A).

Quadro A. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Fatores determinantes da força da recomendação

Os seguintes fatores contribuem para o processo de formulação das recomendações¹³⁴:

- Importância do problema;
- Efeitos desejáveis;
- Efeitos indesejáveis;
- Certeza geral da evidência;
- Balanço entre riscos e benefícios;
- Valores e preferências;
- Recursos necessários e certeza da evidência sobre recursos necessários;
- Custo-efetividade;
- Equidade;
- Aceitabilidade;
- Viabilidade.

Implicações dos graus de recomendações

Foram discutidas, para cada recomendação elaborada, a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou condicional, de acordo com o sistema GRADE (Quadro B).

Quadro B. Implicações dos graus de recomendação segundo público-alvo

Público-alvo	Recomendação forte	Recomendação condicional
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações.	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaría que a intervenção fosse indicada; no entanto, um pequeno número não aceitaria essa recomendação.	Grande parte dos indivíduos desejaría que a intervenção fosse indicada; no entanto, alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação.
Profissionais de saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

2. Processo de revisão/atualização

Formação e composição dos grupos de trabalho

Para compor os grupos de trabalho, foram convidados especialistas que participaram dos processos de construção das versões anteriores das Diretrizes, publicadas em 2011⁵⁰ e 2016⁴⁹. À época, esses profissionais foram indicados por suas instituições para participarem devido à sua proximidade com o rastreamento do câncer do colo de útero, o diagnóstico e tratamento do câncer inicial e de suas lesões precursoras.

Os interessados em participar preencheram um formulário eletrônico, no qual podiam indicar outros profissionais que não haviam participado dos processos anteriores, mas que também tinham proximidade com o escopo destas Diretrizes. Todos os novos indicados foram convidados a preencher o mesmo formulário, podendo indicar novos participantes. Esse processo resultou em 81 profissionais e 37 instituições representadas (universidades, hospitais, fundações, sociedades de especialistas, organizações da sociedade civil), atuantes em todas as regiões do país, incluindo também indicações de cinco Secretarias do MS (SAPS, SAES, SECTICS, SESAI e SVSA) e da OPAS.

Dentre os profissionais que demonstraram interesse em participar, foram identificados 14 com publicações ou projetos relacionados ao rastreamento do câncer do colo de útero em nosso país. Todos foram convidados a integrar o Grupo Elaborador (GE) da Parte I destas Diretrizes.

Também integraram o GE profissionais do Comitê Gestor (CG) e profissionais que trabalharam na organização e redação das duas versões anteriores.

Declaração de conflitos de interesse

Todos os participantes prestaram informações sobre potenciais conflitos de interesse e autorizaram sua divulgação.

Enquete de questões a serem respondidas

Os profissionais que aceitaram participar puderam sugerir questões a serem respondidas durante o processo de construção das recomendações. Integrantes do GE sumarizaram as questões, selecionando aquelas relacionadas ao rastreamento.

Dinâmica de trabalho

Foram programadas reuniões virtuais semanais de duas horas, entre 15 de abril e 24 de junho de 2024, além de uma reunião extraordinária em 22 de julho de 2024^u.

Na primeira reunião, foram definidas quais questões seriam respondidas a partir de adaptação das recomendações da OMS e quais demandariam uma revisão da literatura ou modelagem. Em seguida, foram formados grupos para responder essas questões. Ao final dos debates e proposições de recomendações adaptadas ou relacionadas às recomendações da OMS, o GE se dedicou às questões sugeridas pelos especialistas por meio da enquete.

Durante as reuniões, cada grupo apresentava as evidências que fundamentaram a recomendação da OMS a ser adaptada ou a questão a ser respondida e propunha o texto para a nova recomendação. O GE debatia o conteúdo apresentado e deliberava pela redação para a recomendação proposta (ou para mais de uma recomendação proposta, relacionadas entre si). Em seguida, o grupo responsável pela questão elaborou um texto para a fundamentação de cada recomendação (ou grupo de recomendações) e encaminhou para dois profissionais do GE que se responsabilizaram pela organização, padronização e conciliação dos textos elaborados.

O texto resultante foi então disponibilizado para os especialistas e representantes do MS e OPAS num formulário eletrônico para registro de concordância e sugestões de melhorias ou correções do texto proposto. Esse formulário esteve disponível entre 15 e 31 de julho de 2024, recebendo 55 manifestações de concordância e 265 contribuições com sugestões de melhoria da redação, pedidos de esclarecimento ou propostas alternativas de recomendações. A média de concordância dos especialistas foi de 98% (93 a 100%).

As contribuições recebidas foram consolidadas em um novo documento para debates que ocorreram em 05 e 12 de agosto de 2024, das 9 às 18h, em painéis virtuais^v. Participaram até 70 painelistas com presença variável ao longo dos debates (70, em 05/08/2024 e 63, em 12/08/2024).

^u <https://www.youtube.com/playlist?list=PLMi-2qwD9W97OuxnT9RX3rv6XMdqmDYQP>.

^v <https://www.youtube.com/playlist?list=PLMi-2qwD9W97-IQ2i9hdAXFHt-q8Kr8kQ> e

<https://www.youtube.com/playlist?list=PLMi-2qwD9W95gMbxkyXxoJ1d1RnGeVw2Q>.

Durante os painéis, as recomendações originais foram apresentadas, bem como os esclarecimentos solicitados, as sugestões de melhorias dos textos acolhidas e debatidas aquelas contribuições que contrariavam a proposta original. Durante os debates, todos os participantes interessados puderam defender uma nova proposta, enquanto outros, usualmente participantes do GE, puderam defender a proposta original ou se manifestaram pelo acolhimento das sugestões recebidas. Exceto por uma recomendação (Recomendação 11, aprovada por maioria), todas as demais foram aprovadas por consenso.

Após os painéis, houve a conciliação das deliberações e elaboração do texto final.

Questões respondidas e detalhamento da elaboração das recomendações

No Quadro C encontram-se as questões elencadas para serem respondidas, as recomendações elaboradas e aprovadas pelo painel de especialistas, o grau de recomendação, seu nível de evidência ou fatores determinantes, além do método de elaboração.

Quadro C. Questões elencadas, recomendações elaboradas, grau de recomendação, nível de evidência, fatores determinantes, método de elaboração e responsáveis.

Questão	Recomendação/grau/nível de evidência ^w /fatores determinantes ^x	Método	Responsável(is)
Recomendações para mulheres em geral (risco padrão)			
Recomendações relacionadas ao exame de rastreamento			
1. Deve-se utilizar qual método para o rastreamento do câncer do colo do útero?	1. É recomendada a utilização de teste de DNA-HPV oncogênico com genotipagem parcial ou estendida como método de rastreamento primário para o câncer do colo do útero / forte / moderada	Adaptada da recomendação 2 da diretriz da OMS e de acordo com Relatório de Recomendação da Conitec	Arn Migowski, Flávia Corrêa, Marcus Tolentino
	2. Não são recomendados protocolos distintos de encaminhamento para colposcopia entre mulheres submetidas a rastreio com testes que utilizem genotipagem parcial ou estendida nesse momento / forte / aceitabilidade / viabilidade	Construída/revisão da literatura	Júlio Possati
	3. Não é recomendada a realização da citologia simultaneamente ao teste de DNA-HPV oncogênico / forte / alta	Construída/revisão da literatura	Fábio Russomano, Luiz Carlos Zeferino
Recomendações relacionadas à coleta da amostra para o teste de DNA-HPV oncogênico			
2. Deve-se coletar amostra para teste de detecção de DNA-HPV oncogênico de que forma?	4. É recomendado que a amostra para teste de DNA-HPV oncogênico seja obtida por médico ou profissional de enfermagem ou por autocoleta / forte / alta	Adaptada da recomendação 4 da diretriz da OMS	Ana Ribeiro, Luiz Carlos Zeferino, Tainá Raiol
	5. É recomendado que o profissional de saúde, ao realizar a coleta da amostra para testes de DNA-HPV oncogênico, utilize os mesmos sítios anatômicos indicados para coleta de exame citopatológico (ecto e endocérvice) / forte / viabilidade	Construída/revisão da literatura	Júlio Possati, Marcia Consolaro

^w Níveis de evidência: alto (há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo do estimado), moderado (Há confiança moderada no efeito estimado), baixo (a confiança no efeito é limitada), muito baixo (a confiança na estimativa de efeito é bastante limitada).

^x Fatores determinantes: importância do problema, efeitos desejáveis, efeitos indesejáveis, certeza geral da evidência, balanço entre riscos e benefícios, valores e preferências, recursos necessários e certeza da evidência sobre recursos necessários, custo-efetividade, equidade, aceitabilidade, viabilidade.

Questão	Recomendação/grau/nível de evidência^w/fatores determinantes^x	Método	Responsável(is)
	6. É recomendada a disponibilização de insumos e materiais para autocoleta por profissionais de saúde, priorizando-se os agentes comunitários de saúde ou outros profissionais devidamente capacitados, como uma das estratégias para ampliar o acesso ao rastreamento em situações específicas / forte / alta / viabilidade	Construída/revisão da literatura	Marcia Consolaro
	7. Nas situações em que for necessária a citologia reflexa e a amostra inicial tiver sido obtida por autocoleta, uma nova amostra deverá ser coletada por médico ou profissional de enfermagem em uma visita adicional à unidade de saúde / forte / viabilidade	Construída/revisão da literatura	Grupo de painelistas
	8. É recomendado o aconselhamento prévio à coleta do teste de DNA-HPV oncogênico, realizado pelo profissional responsável pela oferta, objetivando esclarecer tratar-se de exame de rastreio e que um possível resultado positivo não indica necessariamente presença de lesões ou mesmo câncer induzido pelo HPV / condicional / baixa	Construída/revisão da literatura	Grupo de painelistas
Recomendações relacionadas à população que deve ser rastreada (população-alvo)			
3. Deve-se oferecer teste de detecção de DNA-HPV oncogênico para qual faixa etária?	9. É recomendado o início do rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico aos 25 anos (entre 25 e 29 anos / condicional / baixo; a partir dos 30 anos / forte / moderado)	Adaptada da recomendação 8 da diretriz da OMS, de acordo com Relatório de Recomendação da Conitec e modelagem	Ana Ribeiro, Arn Migowski, Joana Bragança, Marcus Tolentino, Tainá Raiol
	10. Não é recomendado o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico antes dos 25 anos / forte / alta	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Joana Bragança
	11. Caso o rastreamento seja realizado inadvertidamente antes dos 25 anos, um eventual resultado com presença de qualquer tipo de HPV não deve ser considerado e a mulher deve ser orientada sobre a história natural da infecção pelo vírus e a iniciar rastreamento aos 25 anos / condicional / opinião de especialistas	Construída/consenso de especialistas	Grupo de painelistas
	12. É recomendado encerrar o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico quando o último teste acima dos 60 anos apresentar resultado negativo / condicional / moderada	Adaptada da recomendação 6 da diretriz da OMS	Diama Vale, Joana Bragança, Júlio Teixeira
	13. É recomendada a realização do teste de DNA-HPV oncogênico em mulheres com mais de 60 anos que não tiverem um teste prévio. Em casos negativos o rastreamento deve ser encerrado. Casos positivos	Adaptada das recomendações 6 e 7 da diretriz da OMS	Diama Vale, Joana Bragança, Júlio Teixeira

Questão	Recomendação/grau/nível de evidência^w/fatores determinantes^x	Método	Responsável(is)
	deverão ser manejados de acordo com as recomendações para a população habitual / condicional / opinião de especialistas		
	14. Mulheres com mais de 60 anos e com história prévia de tratamento de NIC 2, NIC 3 ou AIS devem manter o rastreamento enquanto esse for possível e aceitável até 25 anos após o tratamento / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Diamma Vale
	15. É recomendada a priorização para o rastreamento de mulheres de 30 a 49 anos, com atraso no rastreamento com citopatológico, ou seja, que fizeram o exame há mais de 36 meses ou que nunca fizeram / condicional / opinião de especialistas	Adaptada da recomendação 7 da diretriz da OMS	Arn Migowski, Diamma Vale, Luiz Carlos Zeferino, Marcia Consolaro
4. Deve-se considerar o <i>status</i> vacinal contra HPV para o rastreamento do câncer do colo do útero com testes de DNA-HPV oncogênico?	16. É recomendado que o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico não dependa do <i>status</i> vacinal contra HPV nesse momento / condicional / muito baixa	Construída/revisão da literatura	Júlio Teixeira
	17. É recomendado que sejam vinculados os registros de vacinação contra HPV e de rastreamento do câncer do colo do útero / condicional / opinião de especialistas	Construída/consenso de especialistas	Grupo de painelistas
Recomendações de condutas após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico e teste de triagem			
5. Deve-se proceder diante dos resultados do teste de detecção de DNA-HPV oncogênico e de triagem de que forma?	18. É recomendada repetição do teste de DNA-HPV oncogênico em intervalos de 5 anos, após resultado negativo / forte / alta	Adaptada da recomendação 8 da diretriz da OMS	Ana Ribeiro, Arn Migowski, Tainá Raiol
	19. É recomendado encaminhamento para colposcopia após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico mostrando presença dos tipos 16 e/ou 18 / forte / alta a moderada	Adaptada da recomendação 3b da diretriz da OMS	Diamma Vale, Júlio Possati, Júlio Teixeira, Letícia Katz
	20. É recomendada realização de citologia reflexa, preferencialmente processada na mesma amostra utilizada para o teste de DNA-HPV e independente de novo pedido profissional, após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico mostrando outros tipos que não HPV 16 ou 18. Se a citologia estiver alterada (ASC-US+) ou se mostrar insatisfatória, a mulher deverá ser encaminhada para colposcopia / forte / alta a moderada	Construída/revisão da literatura	Grupo de painelistas
	21. É recomendada nova coleta de amostra para teste de DNA-HPV oncogênico por profissional de saúde para repetição do teste para mulheres com resultado inválido para todos os genótipos virais / forte / viabilidade	Construída/consenso de especialistas	Júlio Possati

Questão	Recomendação/grau/nível de evidência^w/fatores determinantes^x	Método	Responsável(is)
	22. É recomendada repetição de teste de DNA-HPV oncogênico em 12 meses a partir da data do resultado do teste de triagem negativo (colposcopia ou citologia reflexa) / condicional / opinião de especialistas	Adaptada da recomendação 11 da diretriz da OMS	Ana Ribeiro, Júlio Teixeira, Letícia Katz, Tainá Raiol
	23. É recomendado retorno ao rastreamento em 5 anos, após novo teste de DNA-HPV oncogênico negativo / forte / alta a moderada	Construída/revisão da literatura	Grupo de painelistas
	24. Se o novo teste de DNA-HPV oncogênico for positivo para os tipos 16 ou 18, a mulher deverá ser encaminhada para colposcopia / condicional / opinião de especialistas	Construída/consenso de especialistas	Grupo de painelistas
	25. Caso o novo teste seja positivo para tipos diferentes de 16 ou 18 e mantiver a citologia reflexa negativa, a mulher deverá repetir o teste de DNA-HPV oncogênico em mais 12 meses. Caso esse novo teste, realizado em 24 meses da citologia reflexa inicial, ou a qualquer tempo a partir desse prazo, se mantiver positivo para qualquer tipo de DNA-HPV oncogênico, a mulher deverá ser encaminhada para colposcopia independentemente do resultado de nova citologia reflexa / condicional / opinião de especialistas	Construída/consenso de especialistas	Grupo de painelistas
Recomendações para a transição para o rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico			
6. Deve-se proceder no período de transição para o rastreamento com teste de detecção de DNA-HPV oncogênico de que forma?	26. Recomendação 26. Durante a transição para o rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico, é recomendado o encaminhamento para colposcopia das mulheres com indicação desse exame com base na citologia conforme recomendações da 2ª. Edição dessas Diretrizes (INCA, 2016) que ainda não tenham sido investigadas / condicional / opinião de especialistas	Construída/consenso de especialistas	Grupo de painelistas
	27. Mulheres previamente identificadas no rastreamento citológico com indicação de colposcopia não devem ser testadas para DNA-HPV oncogênico para reavaliar essa indicação / condicional / opinião de especialistas	Construída/consenso de especialistas	Grupo de painelistas
	28. É recomendado, para cenários em que o teste de DNA-HPV oncogênico ainda não esteja disponível, manter o rastreamento utilizando-se a citologia trienal após dois resultados anuais consecutivos negativos / forte / viabilidade	Adaptada da recomendação 9 da diretriz da OMS	Grupo de painelistas

Questão	Recomendação/grau/nível de evidência^w/fatores determinantes^x	Método	Responsável(is)
	29. É recomendado, após introdução do teste de DNA-HPV oncogênico, que ele seja utilizado em substituição à citologia na próxima data de rastreio / forte / viabilidade	Construída/consenso de especialistas	Grupo de painelistas
	30. É recomendado interromper o rastreio com a citologia em locais em que a transição para o teste de DNA-HPV oncogênico já foi implementada / forte / viabilidade	Adaptada da recomendação 14 da diretriz da OMS	Grupo de painelistas
Recomendações para mulheres em situações especiais			
7. Deve-se rastrear mulheres em situações especiais com teste de detecção de DNA-HPV oncogênico de que forma?	31. Mulheres gestantes que necessitam regularizar o rastreamento podem realizar o teste de DNA-HPV oncogênico durante o pré-natal. A coleta da amostra para esse teste é segura na gestação (inclusive de endocérvix e em qualquer idade gestacional) / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Joana Bragança
	32. São recomendadas, na pós-menopausa, as mesmas orientações que para mulheres de risco padrão / forte / alta	Construída/revisão da literatura	Leticia Katz
	33. Na eventualidade do teste de DNA-HPV ser detectável para outros tipos que não HPV 16 ou 18 e a citologia reflexa mencionar dificuldade diagnóstica decorrente da atrofia (amostra insatisfatória) encaminhar a mulher para colposcopia com preparo com estrógeno tópico prévio / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Leticia Katz
	34. Mulheres submetidas à histerectomia total por lesões benignas, sem história prévia de diagnóstico ou tratamento de lesões cervicais de alto grau, podem ser excluídas do rastreamento, desde que apresentem exames anteriores normais / condicional / baixa	Construída/revisão da literatura	Diama Vale
	35. Em casos de histerectomia total por lesão precursora ou câncer do colo do útero, as mulheres deverão ser rastreadas, respectivamente, por pelo menos 25 anos ou indefinidamente / condicional / baixa	Construída/revisão da literatura	Diama Vale
	36. Mulheres sem história de atividade sexual, consentida ou não (inclusive sem penetração), não devem ser submetidas ao rastreamento do câncer do colo do útero / forte / moderada	Construída/revisão da literatura	Flávia Corrêa
	37. É recomendado iniciar o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico após o início da atividade sexual para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão / condicional / opinião de especialistas	Adaptada da recomendação 22 da diretriz da OMS/revisão da literatura	Diama Vale, Flávia Corrêa, Marcia Consolaro

Questão	Recomendação/grau/nível de evidência^w/fatores determinantes^x	Método	Responsável(is)
	38. Não é recomendado encerrar o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Diana Vale, Flávia Corrêa, Marcia Consolaro
	39. É recomendado, após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico negativo, intervalo de rastreamento de 3 anos para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão / condicional / baixa	Adaptada da recomendação 28 da diretriz da OMS/revisão da literatura	Diana Vale, Flávia Corrêa, Marcia Consolaro
	40. É recomendado, após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico positivo (qualquer tipo detectado), encaminhamento para colposcopia independente do resultado da citologia reflexa para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão / condicional / opinião de especialistas	Adaptada da recomendação 23 da diretriz da OMS/revisão da literatura	Diana Vale, Flávia Corrêa, Marcia Consolaro
	41. É recomendada integração de ações de rastreamento com outras ações em serviços de saúde voltados para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão / condicional / opinião de especialistas	Construída/consenso de especialistas	Grupo de painelistas
	42. São recomendadas para pessoas LBTQIA+ as mesmas orientações que para mulheres de risco padrão / forte / moderada a baixa	Construída/revisão da literatura	Diana Vale, Marcia Consolaro
	43. É recomendado considerar a oferta de autocoleta de testes de DNA-HPV oncogênico independente da orientação sexual, identidade de gênero e prática sexual, quando e onde disponível, com o objetivo de facilitar o acesso e adesão / forte / moderada a baixa	Construída/revisão da literatura	Diana Vale, Marcia Consolaro
	44. É recomendada a integração de ações de rastreamento com outras ações voltadas para população LBTQIA+ / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Diana Vale, Marcia Consolaro
	45. São recomendadas, para pessoas em situações de vulnerabilidade, as mesmas orientações que para situações de risco padrão condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Diana Vale, Marcia Consolaro
	46. É recomendado considerar a oferta de testes de DNA-HPV oncogênico por autocoleta para pessoas em situações de vulnerabilidade, quando e onde disponível, com o objetivo de facilitar o acesso e adesão condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Diana Vale, Marcia Consolaro

Questão	Recomendação/grau/nível de evidência^w/fatores determinantes^x	Método	Responsável(is)
	47. É recomendada integração de ações de rastreamento com outras ações de saúde voltadas para pessoas em situações de vulnerabilidade / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Grupo de painelistas
Recomendações para implementação do rastreamento organizado^y			
8. Deve-se definir qual critérios para o rastreamento organizado?	48. É necessário que a população-alvo seja identificada e convocada ativamente e individualmente a cada rodada de rastreamento, na periodicidade recomendada / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Diamá Vale, Letícia Kattz
	49. É necessário que mulheres convidadas para o rastreamento, que não atendam à convocação inicial, sejam identificadas e reconvocadas (condicional, evidência de certeza baixa) / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Diamá Vale, Letícia Kattz
	50. Mulheres com DNA-HPV detectado devem ser comunicadas e orientadas sobre as próximas etapas de investigação. Mulheres rastreadas com DNA-HPV não detectado também devem ser informadas e orientadas de que serão reconvocadas novamente em 5 anos / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Diamá Vale, Letícia Kattz
	51. É necessário que o sistema de informação do rastreamento possibilite o seguimento de mulheres com DNA-HPV detectado, bem como identificar as que não completaram as etapas de investigação diagnóstica e tratamento das lesões precursoras, auxiliando no processo de busca ativa / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Diamá Vale, Letícia Kattz
	52. É recomendada a integração das informações relacionadas ao rastreamento com o sistema de Registro de Câncer nos locais em que esteja disponível, para possibilitar auditoria dos casos de câncer e monitoramento de cânceres no intervalo entre as rodadas de rastreamento / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Diamá Vale, Letícia Kattz
	53. É recomendada a integração das informações de rastreamento pregresso nos municípios nos quais esteja disponível, para identificação da data de último rastreamento com citologia para priorização da convocação para rastreamento com teste de HPV na	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Diamá Vale, Letícia Kattz

^y Critérios baseados em consenso internacional de especialistas em rastreamento (Zhang L, Carvalho AL, Mosquera I, et al. 2022).

Questão	Recomendação/grau/nível de evidência^w/fatores determinantes^x	Método	Responsável(is)
	transição para o programa organizado / condicional / opinião de especialistas		
	54. É necessária a publicação pelos gestores de saúde de documentação que defina a estrutura de responsabilizações, orçamento, financiamento, metas e objetivos do programa. É necessário definir quais serão as organizações ou equipes responsáveis pela coordenação da implementação do programa nos diversos níveis de gestão, suas atribuições e os responsáveis pelo treinamento, controle de qualidade e auditoria / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Diamá Vale, Letícia Kattz
	55. É necessário o monitoramento por meio de indicadores pactuados previamente. Os indicadores devem medir o desempenho do programa, mas também a adesão às diretrizes, cobertura e qualidade. Esses indicadores devem ser publicados e divulgados anualmente, e analisados comparativamente a padrões de referência previamente definidos / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Diamá Vale, Letícia Kattz
	56. É necessário promover a adesão às recomendações de rastreamento, seguimento, confirmação diagnóstica e tratamento de lesões precursoras / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Diamá Vale, Letícia Kattz
	57. É necessária a pactuação das referências e contrarreferências para manejo dos casos, incluindo confirmação diagnóstica, tratamento de lesões precursoras e tratamento oncológico / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Diamá Vale, Letícia Kattz
	58. É necessário documentar as estruturas de responsabilizações, orçamento e financiamento para a disponibilidade de infraestrutura, profissionais e insumos adequados de forma a garantir a quantidade necessária de procedimentos para atender às demandas de diagnóstico e tratamento das lesões precursoras / condicional / opinião de especialistas	Construída/revisão da literatura	Arn Migowski, Diamá Vale, Letícia Kattz

Estudo de modelagem para embasar decisão sobre idade de início do rastreamento com teste de DNA-HPV

Foi realizado um estudo de modelagem com dados nacionais para embasar a decisão sobre a recomendação da idade de início do rastreamento nas presentes Diretrizes, pois as melhores evidências estão disponíveis apenas com o rastreamento a partir dos 30 anos.

Em termos de benefício do rastreamento, o objetivo da modelagem foi estimar quantos casos e mortes por câncer do colo do útero deixariam de ser evitados ao se postergar a idade de início do rastreamento de 25 para 30 anos. Esse estudo foi realizado especialmente para apoiar o processo de adaptação da recomendação da OMS, que recomenda o início do rastreamento aos 30 anos⁷.

Para isso foi estendida a modelagem usada inicialmente para a avaliação e incorporação do rastreamento no SUS¹³.

Para estimar os riscos de se antecipar o rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico de 30 para 25 anos, o estudo estimou o número de partos prematuros em diferentes cenários. Para a estimativa da probabilidade de partos prematuros, foram usados dados de 2022 do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) por semana de gestação e de acordo com a idade da mãe.

A pergunta estruturada para a comparação compreendeu as seguintes possibilidades:

Estratégia 1: rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico a cada 5 anos a partir dos 25 anos

Estratégia 2: rastreamento com citologia oportunística a partir dos 25 anos

Estratégia 3: rastreamento com citologia oportunística entre 25 e 29 anos, alternando para rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico a cada 5 anos a partir dos 30 anos

Estratégia 4: ausência de rastreamento entre 25 e 29 anos + rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico a cada 5 anos a partir dos 30 anos

Estratégia 5: ausência de rastreamento

Os desfechos considerados foram partos prematuros e colposcopia realizadas, com tempo de seguimento simulado de até os 65 anos de idade.

Como pressupostos do modelo adotou-se o seguinte:

Ciclo anual: considerou-se a frequência de colposcopia ponderada observada no estudo brasileiro de cenário real de uso do teste de HPV no rastreamento (Indaiatuba – SP)⁶⁰, convertida para taxas anuais e consideradas constantes.

Probabilidade de intervenção pós-colposcopia: foi ponderada pela idade mediante quantificação dos seguintes procedimentos no SIA-SUS e SIH-SUS: 0409060038 - excisão tipo 3 do colo uterino; 0409060089 - excisão tipo 1 do colo uterino; 0409060305 - excisão tipo 2 do colo uterino.

Total de colposcopia: obtido derivado do procedimento 0211040029 no SIA-SUS¹³⁵.

Probabilidade de morte por qualquer causa: derivada da tábua de mortalidade do IBGE de 2022¹³⁶.

Probabilidade de ocorrência de parto prematuro: foi ponderada pela idade da mãe, calculada considerando a quantidade de partos com menos de 37 semanas de acordo com os dados de 2022 do Sinasc¹³⁷ e a população de mulheres no censo demográfico de 2022¹³⁸.

Risco Relativo do excesso de partos prematuros: foi considerado o obtido na revisão sistemática de Kyrgiou⁴³.

Os resultados desse estudo de modelagem mostraram que a melhor estratégia foi a número 1 (rastreamento primário com teste de DNA-HPV oncogênico a cada 5 anos a partir dos 25 anos). Comparando a estratégia de rastreamento a partir dos 30 anos com seu início aos 25 anos (Estratégia 4 versus Estratégia 1), haveria menos 14 mortes por câncer de colo do útero e, em contrapartida, haveria mais 14 partos prematuros. Como os números de ambos os desfechos foram iguais e o desfecho morte por câncer do colo do útero é mais grave do que o desfecho parto prematuro, ficou clara a vantagem da estratégia de se antecipar o rastreamento com teste de HPV para os 25 anos de acordo com os resultados do modelo.

Como uma possível solução intermediária, foi avaliado também no modelo um protocolo alternativo a partir da estratégia de manter o início do rastreamento primário de câncer do colo do útero aos 25 anos com citologia e mudar o rastreamento para teste de DNA-HPV oncogênico aos 30 anos (Estratégia 3 versus Estratégia 1). Nessa alternativa (Estratégia 3) haveria uma morte por câncer do colo do útero a mais do que no protocolo com início do rastreamento por teste de DNA-HPV oncogênico aos 25 anos (Estratégia 1), mas em compensação haveria menos 10 partos prematuros. Como o desfecho morte por câncer do colo do útero foi considerado mais grave que o desfecho parto prematuro, essa diferença relativamente pequena não foi suficiente para alterar a conclusão de que a estratégia de iniciar o rastreamento do câncer do colo do útero com teste de DNA-HPV oncogênico aos 25 anos seria a melhor. Além disso, a coexistência de dois métodos de rastreamento primário causaria diversas dificuldades para sua operacionalização nas unidades de saúde, possibilitando a utilização da citologia de forma diferente do recomendado nessas Diretrizes.

3. Equipe de elaboração e partes interessadas

Comitê Gestor

I - Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES)/Ministério da Saúde (MS)

a. Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Divisão de Detecção Precoce e Organização de Rede (DIDEPRE)/Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV): Flávia de Miranda Corrêa, Itamar Bento Claro, Renata Maciel.

Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico (DIPETEC)/Coordenação de Pesquisa e Inovação (CPQI): Arn Migowski.

Divisão de Pesquisa Translacional e Aplicação Diagnóstica/Coordenação de Pesquisa e Inovação (CPQI): Marcelo Soares.

Departamento de Ginecologia Oncológica/Hospital do Câncer II/Coordenação de Assistência (COAS): Gustavo Guitmann.

Seção Integrada de Tecnologia em Citopatologia (SITEC)/Divisão de Patologia (DIPAT)/Coordenação de Assistência (COAS): Mario Lucio Cordeiro Araujo Junior.

b. Coordenação-Geral da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (CGCAN): Aline Leal Gonçalves Creder Lopes, Fernando Henrique de Albuquerque Maia.

II - Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS)/MS

Coordenação-Geral de Prevenção às Condições Crônicas na Atenção Primária à Saúde (CGCOC), Departamento de Prevenção e Promoção da Saúde (DEPROS): Aline Lima Xavier, Élem Cristina Cruz Sampaio, Liliane Cristina Rodrigues Augusto, Raísa Nunes dos Santos Garcia.

Coordenação-Geral de Saúde da Família e Comunidade (CGESCO)/Departamento de Estratégias e Políticas de Saúde Comunitária (DESCO): Letícia Araújo da Motta.

Grupo Elaborador

I. INCA/SAES/MS: Arn Migowski, Flávia de Miranda Corrêa, Itamar Bento Claro, Renata Maciel.

II. IFF/Fiocruz: Fábio Russomano.

III. Programa PREVENTIVO (Indaiatuba): Diamá Vale, Joana Bragança, Júlio César Teixeira, Luiz Carlos Zeferino.

IV. Programa Útero é Vida (Pernambuco): Letícia Katz, Júlio César Possati Resende.

V. Projeto Autocoleta e teste de HPV em mulheres não rastreadas para o câncer cervical - estudo multicêntrico de viabilidade no Brasil: Márcia Consolaro.

VI. Projeto MARCO: Ana Conceição Ribeiro Dantas Saturnino, Tainá Raiol.

VII. Consultor para avaliações econômicas e modelagem: Marcus Tolentino.

Grupo de Painelistas

I. Ministério da Saúde

a. SAES

INCA: Caroline Madalena Ribeiro, Maria Beatriz Dias Kneipp.

b. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA)

Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis (CGIST)/Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DATHI): Pamela Gaspar.

CGDNT/Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis (DAENT): Geórgia Maria de Albuquerque.

c. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS)

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS): Marta da Cunha Lobo Souto Maior.

d. Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI)

Coordenação de Atributos e Promoção de Saúde Indígena (COAPRO)/Departamento de Atenção Primária à Saúde Indígena (DAPSI): Alaine Arruda, Julia Serafin.

II. Universidades, hospitais, fundações, sociedades de especialistas, organizações da sociedade civil:

Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC): Adriana Bittencourt Campaner, Ana Katherine da Silveira Gonçalves de Oliveira, Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães, Jefferson Elias Cordeiro Valença, José Eleutério Jr, Neila Maria de Góis Speck, Rita Maira Zanine, Susana Cristina Aidé Viviani Fialho, Walquíria Quida Salles Pereira Primo, Yara Lucia Mendes Furtado de Melo.

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo (FMRP/USP): Sergio Henrique Pires Okano.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo): Adriana Bittencourt Campaner, Ana Katherine da Silveira Gonçalves de Oliveira, Etilvino de Souza Trindade, Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães, Jefferson Elias Cordeiro Valença, Maricy Tacla Alves Barbosa, Neila Maria de Góis Speck, Rita Maira Zanine, Susana Cristina Aidé Viviani Fialho, Walquíria Quida Salles Pereira Primo, Yara Lucia Mendes Furtado de Melo.

Fundação do Câncer: Luiz Augusto Maltoni Jr.

Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON): Kátia Torres.

Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP): Lise Cristina Pereira Baltar Cury, Victor Wünsch Filho.

Grupo Oncoclínicas: Graziela de Macêdo Matsushita.

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo: Tânia Di Giacomo do Lago.

Hospital do Câncer de Barretos: Bruno de Oliveira Fonseca.

Hospital Escola de Valença: Filomena Aste Silveira.

Hospital Federal de Ipanema: Andrea Cytryn.

Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro: Rebecca Guimarães de Oliveira.

Instituto Nacional de Câncer (INCA): Paulo Alexandre Ribeiro Mora.

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF): Maria José de Camargo, Paula Moskovics Jordão.

Instituto Lado a Lado pela Vida: Marlene Oliveira.

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo: Adriana Bittencourt Campaner, Flávia Salomão D'Avila Curi.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS): Larissa Veríssimo.

Prefeitura Municipal da Serra: Sônia Faria Pedrosa.

Secretaria Estadual de Saúde de Sergipe: Elline Alves Dantas.

Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro: Vânia Stiepanowez de Oliveira Rocha.

Sociedade Brasileira de Citologia Clínica (SBCC): Antônio Carlos Almeida de Oliveira, Silvia Helena Rabelo dos Santos.

Sociedade Brasileira de Citopatologia (SBC): Neiva Pereira Paim.

Sociedade Brasileira de Medicina Família e Comunidade (SBMFC): Melanie Noël Maia.

Universidade de Brasília (UnB): Walquíria Quida Salles Pereira Primo.

Universidade de São Paulo (USP): Maricy Tacla Alves Barbosa.

Universidade Federal de Goiás (UFG): Rita Goreti Amaral, Rosane Ribeiro Figueiredo Alves.

Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP): Cláudia Martins Carneiro, Cristina Rubim Parentoni Costa.

Universidade Federal de Pernambuco: Jefferson Elias Cordeiro Valença.

Universidade Federal de São Paulo: Neila Maria de Góis Speck.

Universidade Federal do Ceará (UFC): José Eleutério Jr.

Universidade Federal do Paraná (UFPR): Dulcimary Dias Bittencourt, Maria Isabel Lavoranti, Rita Maira Zanine.

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ): Andrea Cytryn, Yara Lucia Mendes Furtado de Melo.

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN): Ana Katherine da Silveira Gonçalves de Oliveira, Daniel Carlos Ferreira Lanza, Ricardo Ney Oliveira Cobucci.

Universidade Federal Fluminense (UFF): Aparecida Cristina Sampaio Monteiro, Caroline Alves de Oliveira Martins, Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães, Karine Mello Duvivier, Susana Cristina Aidé Viviani Fialho.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização das Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero: Parte I - rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV oncogênico foi apresentada na 119ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 15 de outubro de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 135ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

4. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer; 2023. 160 p.
2. Rodrigues AN, de Melo AC, Calabrich AF de C, 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;32:141–6.
3. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb>
4. 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* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 12];9:945621. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.945621/full>
5. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
6. WHO Cervical Cancer Elimination Initiative: from call to action to global movement [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-cervical-cancer-elimination-initiative--from-call-to-action-to-global-movement>
7. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>

8. Teixeira JC, Vale DB, Campos CS, Bragança JF, 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. *Lancet Reg Health Am.* 2022;5:100084.

9. Estado brasileiro de Pernambuco e OPAS lançam programa para prevenir e tratar câncer de colo de útero - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://www.paho.org/pt/noticias/16-12-2021-estado-brasileiro-pernambuco-e-opas-lancam-programa-para-prevenir-e-tratar>

10. 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;12:159–70.

11. Ribeiro AC. HOW TO IMPROVE BRAZIL'S CERVICAL CANCER PREVENTION PROGRAM: THE MARCO PROJECT PROPOSAL. Poster presented at: 35th International Papillomavirus Conference; 2023; Washington, D.C.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 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. [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saps/2021/prt0084_16_12_2021.html

13. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Testagem Molecular para Detecção de HPV e rastreamento do câncer do colo do útero [Internet]. [cited 2024 Jul 14]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/testagem-molecular-para-detectao-de-hpv-e-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero/view>

14. 126ª Reunião Ordinária da Conitec - dia 02/02/2024 - Comitê de Produto e Procedimentos [Internet]. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=ii1mQ_e8iSw

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria nº 3 da SECTICS de 8 de março de 2024. Available from: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2024/portaria-sectics-ms-no-3-de-7-de-marco-de-2024>>

16. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 18: Cervical Cancer Screening [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 14]. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/publication-of-iarc-handbooks-of-cancer-prevention-volume-18-cervical-cancer-screening>

17. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunisi S, Snijders PJF, 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;383:524–32.

18. Sankaranarayanan R, Jayant K, Muwonge R, Malvi SG, Kane S, Panse N, et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *N Engl J Med.* 2009;10.

19. Teixeira JC, Vale DB, Campos CS, Polegatto I, Bragança JF, Discacciati MG, et al. Transition from opportunistic cytological to organized screening program with DNA-HPV testing detected prevalent cervical cancers 10 years in advance. *Sci Rep.* 2024;14:20761.

20. Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24:1–13.
21. Dun C, Yuan M, Zhao X, Hu S, Arbyn M, Zhao F. Clinical evaluation of primary human papillomavirus (HPV) testing with extended HPV genotyping triage for cervical cancer screening: A pooled analysis of individual patient data from nine population-based cervical cancer screening studies from China. *Cancer Med.* 2024;13:e7316.
22. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet.* 2024;404:435–44.
23. Levi JE, Martins TR, Longatto-Filho A, Cohen DD, Cury L, Fuza LM, et al. High-Risk HPV Testing in Primary Screening for Cervical Cancer in the Public Health System, São Paulo, Brazil. *Cancer Prev Res (Phila).* 2019;12:539–46.
24. Volesky KD, Magnan S, Mayrand MH, Isidean SD, El-Zein M, Comète E, et al. Clinical Performance of the BD Onclarity Extended Genotyping Assay for the Management of Women Positive for Human Papillomavirus in Cervical Cancer Screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022;31:851–7.
25. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA A Cancer J Clin [Internet].* 2020 [cited 2021 Sep 18];70:321–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21628>
26. 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 [Internet].* 2012 [cited 2021 Sep 18];30:F88–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X12010055>
27. Jin XW, Lipold L, Foucher J, Sikon A, Brainard J, Belinson J, et al. Cost-Effectiveness of Primary HPV Testing, Cytology and Co-testing as Cervical Cancer Screening for Women Above Age 30 Years. *J GEN INTERN MED [Internet].* 2016 [cited 2021 Sep 18];31:1338–44. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-016-3772-5>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Populações em situação de vulnerabilidade e desigualdade social. [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/equidade/o-que-e-equidade/populacoes-em-situacao-de-vulnerabilidade-e-desigualdade-social>
29. Kamal M. Pap Smear Collection and Preparation: Key Points. *Cytojournal.* 2022;19:24.
30. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Using HPV tests for cervical cancer screening and managing HPV-positive women – a practical online guide [Internet]. [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://screening.iarc.fr/atlasHPVdetail.php?Index=035&e=>
31. Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, et al. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on

uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. *Lancet Glob Health*. 2015;3:e85-94.

32. 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.

33. 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;151:308–12.

34. Hashim D, Engesæter B, Baadstrand Skare G, Castle PE, Bjørge T, Tropé A, et al. Real-world data on cervical cancer risk stratification by cytology and HPV genotype to inform the management of HPV-positive women in routine cervical screening. *Br J Cancer*. 2020;122:1715–23.

35. Bennett KF, Waller J, Ryan M, Bailey JV, Marlow LAV. The psychosexual impact of testing positive for high-risk cervical human papillomavirus (HPV): A systematic review. *Psychooncology*. 2019;28:1959–70.

36. Hsu YY, Wang WM, Fetzer SJ, Cheng YM, Hsu KF. Longitudinal psychosocial adjustment of women to human papillomavirus infection. *J Adv Nurs*. 2018;74:2523–32.

37. McBride E, Marlow LAV, Forster AS, Ridout D, Kitchener H, Patnick J, et al. Anxiety and distress following receipt of results from routine HPV primary testing in cervical screening: The psychological impact of primary screening (PIPS) study. *Int J Cancer*. 2020;146:2113–21.

38. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet [Internet]*. 2014 [cited 2024 Jul 12];383:524–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613622187>

39. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e191–203.

40. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ [Internet]*. 2018 [cited 2021 Sep 18];k499. Available from: <https://www.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/bmj.k499>

41. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer*. 2006;95:56–61.

42. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD012847.

43. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i3633.

44. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008;43:S5-25, S25.e1-41.

45. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998;132:277-84.

46. Zhu B, Liu Y, Zuo T, Cui X, Li M, Zhang J, et al. The prevalence, trends, and geographical distribution of human papillomavirus infection in China: The pooled analysis of 1.7 million women. *Cancer Med*. 2019;8:5373-85.

47. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202:1789-99.

48. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1284.

49. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero - 2a edição, revista, ampliada e atualizada [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2016. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-brasileiras-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>

50. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2011.

51. Bekos C, Schwameis R, Heinze G, Gärner M, Grimm C, Joura E, et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 18];8:6383. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-24882-2>

52. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *The New England Journal of Medicine*. 2021;

53. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Zhao FH, et al. Effect of Several Negative Rounds of Human Papillomavirus and Cytology Co-testing on Safety Against Cervical Cancer: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;168:20-9.

54. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 12];24:132-43. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/LGT.0000000000000529>

55. Elfström KM, Smelov V, Johansson ALV, Eklund C, Nauclér 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.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Registros de Câncer de Base Populacional [Internet]. [cited 2024 Aug 19]. Available from: <https://antigo.inca.gov.br/BasePopIncidencias/Home.action>
57. Vale DB, Braganca JF, Morais SS, Zeferino LC. Protection against squamous cell carcinoma and cervical adenocarcinoma afforded by cervical cytology screening: a cross-sectional study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:321–8.
58. Benard VB, Castle PE, Jenison SA, Hunt WC, Kim JJ, Cuzick J, et al. Population-Based Incidence Rates of Cervical Intraepithelial Neoplasia in the Human Papillomavirus Vaccine Era. *JAMA Oncol*. 2017;3:833–7.
59. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:98–108.
60. Teixeira JC, Vale DB, Discacciati MG, Campos CS, Braga JF, Zeferino LC. Cervical Cancer Screening with DNA-HPV Testing and Precancerous Lesions Detection: A Brazilian Population-based Demonstration Study. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 12];45:021–30. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-1763493>
61. U.K. National Health Service. Cervical screening: programme overview [Internet]. GOV.UK. 2024 [cited 2024 Aug 19]. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/cervical-screening-programme-overview>
62. Rebolj M, Brentnall AR, Cuschieri K. Predictable changes in the accuracy of human papillomavirus tests after vaccination: review with implications for performance monitoring in cervical screening. *Br J Cancer*. 2024;130:1733–43.
63. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008;337:a1754.
64. 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:CD008587.
65. 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;132:810–9.
66. 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.

67. Gilham C, Sargent A, Kitchener HC, Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technol Assess*. 2019;23:1–44.
68. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16086.
69. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of dual-stain cytology to triage women after a positive test for human papillomavirus (HPV) [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 7]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091658>
70. Simms KT, Keane A, Nguyen DTN, Caruana M, Hall MT, Lui G, et al. Benefits, harms and cost-effectiveness of cervical screening, triage and treatment strategies for women in the general population. *Nat Med*. 2023;29:3050–8.
71. Teixeira JC, Vale DB, Braga JF, Campos CS, Discacciati MG, Zeferino LC. Cervical cancer screening program based on primary DNA-HPV testing in a Brazilian city: a cost-effectiveness study protocol. *BMC Public Health*. 2020;20:576.
72. 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:e0251688.
73. Australian Government. Cancer council. Clinical Guidelines [Internet]. [cited 2024 Aug 19]. Available from: <https://cancer.org.au/clinical-guidelines>
74. 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* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 14];123:510–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41416-020-0920-9>
75. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors: Journal of Lower Genital Tract Disease [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 18];24:102–31. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/LGT.0000000000000525>
76. Marcus JZ, Cason P, Downs LS, Einstein MH, Flowers L. The ASCCP Cervical Cancer Screening Task Force Endorsement and Opinion on the American Cancer Society Updated Cervical Cancer Screening Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25:187–91.
77. Salcedo MMBP, Damin APS, Agnes G, Pessini SA, Beitune PE, Alexandre COP, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:1273–8.
78. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer*. 1987;40:198–201.
79. Al-Halal H, Kezouh A, Abenhaim HA. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:245–50.

80. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, Reinthaller A, Polterauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:74.
81. Xavier-Júnior JCC, Vale DB, Vieira LFF, Lima MT, Zeferino LC, Dufloot RM. Results of screening for cervical cancer among pregnant and non-pregnant women in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;130:36–9.
82. Constantine GD, Simon JA, Pickar JH, Archer DF, Bernick B, Graham S, et al. Estradiol vaginal inserts (4 µg and 10 µg) for treating moderate to severe vulvar and vaginal atrophy: a review of phase 3 safety, efficacy and pharmacokinetic data. *Curr Med Res Opin*. 2018;34:2131–6.
83. Pompei L de M, Fernandes CE, Melo NR de. Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal: revisão sistemática. *Femina* [Internet]. 2010 [cited 2024 Aug 30]; Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n7/a1524.pdf>
84. Agrawal P, Singh SM, Able C, Dumas K, Kohn J, Kohn TP, et al. Safety of Vaginal Estrogen Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Women With a History of Breast Cancer. *Obstet Gynecol*. 2023;142:660–8.
85. McVicker L, Labeit AM, Coupland CAC, Hicks B, Hughes C, McMenamin Ú, et al. Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2024;10:103–8.
86. Vale DB, Braga JF, Xavier-Junior JCC, Dufloot RM, Derchain S, Zeferino LC. Usefulness of vaginal cytology tests in women with previous hysterectomy for benign diseases: assessment of 53,891 tests. *Gynecol Oncol*. 2015;137:270–3.
87. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde Sexual e Saúde Reprodutiva. Ministério da Saúde; 2010. (Série A. Normas e Manuais Básicos).
88. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Rådberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: A prospective randomized study. *Cancer* [Internet]. 2007 [cited 2021 Sep 18];111:285–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22953>
89. Zhang J, Chang X, Qi Y, Zhang Y, Zhang S. A retrospective study of 152 women with vaginal intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 18];133:80–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ijgo.2015.08.014>
90. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Updates Through 2023. *J Low Genit Tract Dis*. 2024;28:3–6.
91. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:101–6.

92. Dugué PA, Rebolj M, Garred P, Lyngé E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13:29–42.
93. Gilles C, Konopnicki D, Rozenberg S. The recent natural history of human papillomavirus cervical infection in women living with HIV: A scoping review of meta-analyses and systematic reviews and the construction of a hypothetical model. *HIV Med*. 2023;24:877–92.
94. Liao JB, Fisher CE, Madeleine MM. Gynecologic cancers and solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19:1266–77.
95. Brasil. Ministério da Saúde. Manual do cuidado contínuo das pessoas vivendo com HIV/Aids. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024.
96. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 2.836, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2011 - Política Nacional de Saúde Integral de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Transexuais [Internet]. [cited 2024 Aug 31]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2836_01_12_2011.html
97. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Humanização - HumanizaSUS [Internet]. Ministério da Saúde. [cited 2024 Jul 14]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/humanizasus/politica-nacional-de-humanizacao-humanizasus>
98. Charkhchi P, Schabath MB, Carlos RC. Modifiers of Cancer Screening Prevention Among Sexual and Gender Minorities in the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *J Am Coll Radiol*. 2019;16:607–20.
99. Ferreira-Filho ES, Lerner T, Soares-Júnior JM, Baracat EC. Gynecologic health care for LGBTQIA+ people. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;
100. Kluitenberg Harris C, Wu HS, Lehto R, Wyatt G, Given B. Relationships Among Determinants of Health, Cancer Screening Participation, and Sexual Minority Identity: A Systematic Review. *LGBT Health*. 2024;
101. Okano SHP, Daud M de F, Carneiro AKS, Braga GC. A Review on Cervical Cancer Screening in Transgender Men: What Are the Particularities of This Approach? *Transgender Health* [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 31]; Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/trgh.2023.0219>
102. US Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 28];320:674–86. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10897>
103. Wissing MD, Louvanto K, Comète E, Burchell AN, El-Zein M, Rodrigues A, et al. Human Papillomavirus Viral Load and Transmission in Young, Recently Formed Heterosexual Couples. *J Infect Dis*. 2019;220:1152–61.
104. Xu J, Abudurusuli G, Rui J, Li Z, Zhao Z, Xia Y, et al. Epidemiological characteristics and transmissibility of HPV infection: A long-term retrospective study in Hokkien Golden Triangle, China, 2013-2021. *Epidemics*. 2023;44:100707.

105. Robinson K, Galloway KY, Bewley S, Meads C. Lesbian and bisexual women's gynaecological conditions: a systematic review and exploratory meta-analysis. *BJOG*. 2017;124:381–92.

106. Greene MZ, Meghani SH, Sommers MS, Hughes TL. Health Care-Related Correlates of Cervical Cancer Screening among Sexual Minority Women: An Integrative Review. *J Midwifery Womens Health*. 2018;

107. Reisner SL, Deutsch MB, Peitzmeier SM, White Hughto JM, Cavanaugh TP, Pardee DJ, et al. Test performance and acceptability of self- versus provider-collected swabs for high-risk HPV DNA testing in female-to-male trans masculine patients. *PLoS One*. 2018;13:e0190172.

108. Welsh EF, Andrus EC, Sandler CB, Moravek MB, Stroumsa D, Kattari SK, et al. Cervicovaginal and Anal Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing in a Transgender and Gender Diverse Population Assigned Female at Birth: Comfort, Difficulty, and Willingness to Use. *LGBT Health*. 2024;

109. Fonseca TAA, Silva DTAD, Silva MTAD. Distribuição dos óbitos por câncer de colo do útero no Brasil. *J Health Biol Sci [Internet]*. 2021 [cited 2024 Jul 14];9:1. Available from: <https://periodicos.unicchristus.edu.br/jhbs/article/view/4009>

110. Luiz O do C, Nisida V, Silva Filho AM da, Souza ASP de, Nunes APN, Nery FSD. Racial iniquity in mortality from cervical cancer in Brazil: a time trend study from 2002 to 2021. *Cien Saude Colet*. 2024;29:e05202023.

111. de Melo AC, da Silva JL, Dos Santos ALS, Thuler LCS. Population-Based Trends in Cervical Cancer Incidence and Mortality in Brazil: Focusing on Black and Indigenous Population Disparities. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities [Internet]*. 2024 [cited 2024 Jul 14];255–63. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s40615-023-01516-6>

112. American Cancer Society. Cervical Cancer Detection & Diagnosis | Cervical Cancer Staging [Internet]. [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging.html>

113. Australian Institute of Health and Welfare. National Cervical Screening Program monitoring report 2022. 2022 [cited 2024 Jul 14]; Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/national-cervical-screening-program-monitoring-rep/summary-1>

114. Zigras T, Mayrand MH, Bouchard C, Salvador S, Eiriksson L, Almadin C, et al. Canadian Guideline on the Management of a Positive Human Papillomavirus Test and Guidance for Specific Populations. *Curr Oncol*. 2023;30:5652–79.

115. Dutton T, Marjoram J, Burgess S, Montgomery L, Vail A, Callan N, et al. Uptake and acceptability of human papillomavirus self-sampling in rural and remote aboriginal communities: evaluation of a nurse-led community engagement model. *BMC Health Serv Res*. 2020;20:398.

116. Nunes S. Uso de novas tecnologias para o rastreamento do câncer do colo do útero. Tese de doutorado. Universidade Federal do Amazonas, 2023. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal do Amazonas; 2023.

117. Pereira HFBESA, Nunes GPS, Pereira HV, Silva KDE, Olenchi MMP, Silva TCF da, et al. Human papillomavirus prevalence and frequency of sexually transmitted diseases in incarcerated women by self-sampling approach. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2023;69:e20230204.
118. Racey CS, Gesink DC, Burchell AN, Trivers S, Wong T, Rebba Pragada A. Randomized Intervention of Self-Collected Sampling for Human Papillomavirus Testing in Under-Screened Rural Women: Uptake of Screening and Acceptability. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25:489–97.
119. Reiter PL, Shoben AB, McDonough D, Ruffin MT, Steinau M, Unger ER, et al. Results of a Pilot Study of a Mail-Based Human Papillomavirus Self-Testing Program for Underscreened Women From Appalachian Ohio. *Sex Transm Dis*. 2019;46:185–90.
120. Sahlgren H, Sparén P, Elfström K, Miriam Elfström K. Feasibility of sending a direct send HPV self-sampling kit to long-term non-attenders in an organized cervical screening program. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;268:68–73.
121. Scarinci IC, Li Y, Tucker L, Campos NG, Kim JJ, Peral S, et al. Given a choice between self-sampling at home for HPV testing and standard of care screening at the clinic, what do African American women choose? Findings from a group randomized controlled trial. *Prev Med*. 2021;142:106358.
122. U.S. Centers for Diseases Control and Prevention. Health Equity in Cancer Prevention and Control [Internet]. *Cancer*. 2024 [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/health-equity/equity.html>
123. Australian Government. Population Based Screening Framework. [Internet]. 2019. Available from: https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2019/09/population-based-screening-framework_0.pdf
124. Derchain S, Teixeira JC, Zeferino LC. Organized, Population-based Cervical Cancer Screening Program: It Would Be a Good Time for Brazil Now. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38:161–3.
125. Diaz M, de Sanjosé S, Bosch FX, Bruni L. Present challenges in cervical cancer prevention: Answers from cost-effectiveness analyses. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2018;23:484–94.
126. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Vokó Z, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;127:207–23.
127. Torres KL, Rondon HHDMF, Martins TR, Martins S, Ribeiro A, Raiol T, et al. Moving towards a strategy to accelerate cervical cancer elimination in a high-burden city—Lessons learned from the Amazon city of Manaus, Brazil. Giannella L, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 12];16:e0258539. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0258539>
128. Vale DB, Bragaña JF, Zeferino LC. Cervical Cancer Screening in Low- and Middle-Income Countries. In: Farghaly SA, editor. *Uterine Cervical Cancer* [Internet]. Cham:

Springer International Publishing; 2019 [cited 2021 Sep 18]. p. 53–9. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-02701-8_4

129. Zhang L, Carvalho AL, Mosquera I, Wen T, Lucas E, Sauvaget C, et al. An international consensus on the essential and desirable criteria for an ‘organized’ cancer screening programme. *BMC Med* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 12];20:101. Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02291-7>

130. Zhang L, Mosquera I, Lucas E, Rol ML, Carvalho AL, Basu P, et al. CanScreen5, a global repository for breast, cervical and colorectal cancer screening programs. *Nat Med*. 2023;29:1135–45.

131. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Guia de elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: delimitação do escopo. Ms; 2019.

132. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Diretriz Metodológica: Elaboração de diretrizes clínicas. [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 19]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf

133. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101–10.

134. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 9]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/grade.pdf/view

135. MS. SIA-SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde [Internet]. [cited 2024 Aug 27]. Available from: <http://sia.datasus.gov.br/principal/index.php>

136. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. [cited 2024 Aug 27]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>

137. TabNet Win32 3.2: Nascidos vivos - Brasil [Internet]. [cited 2024 Aug 27]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>

138. Censo 2022 | IBGE [Internet]. [cited 2024 Sep 14]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/22827-censo-demografico-2022.html>

APÊNDICE 2 – SUMÁRIO EXECUTIVO

Recomendações	Força da recomendação	Nível de evidência/fatores determinantes
Recomendações para mulheres em geral (risco padrão)		
Recomendações relacionadas ao exame de rastreamento		
Recomendação 1. É recomendada a utilização de teste de DNA-HPV oncogênico com genotipagem parcial ou estendida ^z como método de rastreamento ^{aa} primário para o câncer do colo do útero.	forte	moderada
Recomendação 2. Não são recomendados protocolos distintos de encaminhamento para colposcopia entre mulheres submetidas a rastreio com testes que utilizem genotipagem parcial ou estendida nesse momento.	forte	aceitabilidade e viabilidade
Recomendação 3. Não é recomendada a realização da citologia simultaneamente ao teste de DNA-HPV oncogênico.	forte	alta
Recomendações relacionadas à coleta da amostra para o teste de DNA-HPV oncogênico		
Recomendação 4. É recomendado que a amostra para teste de DNA-HPV oncogênico seja obtida por médico ou profissional de enfermagem ou por autocoleta.	forte	alta
Recomendação 5. É recomendado que o profissional de saúde, ao realizar a coleta da amostra para testes de DNA-HPV oncogênico, utilize os mesmos sítios anatômicos indicados para coleta de exame citopatológico (ecto e endocérvice).	forte	viabilidade
Recomendação 6. É recomendada a disponibilização de insumos e materiais para autocoleta por profissionais de saúde, priorizando-se os agentes comunitários de saúde ou outros profissionais devidamente capacitados, como uma das estratégias para ampliar o acesso ao rastreamento em situações específicas ^{bb} .	forte	alta e viabilidade
Recomendação 7. Nas situações em que for necessária a citologia reflexa e a amostra inicial tiver sido obtida por autocoleta, uma nova amostra deverá ser coletada por médico	forte	viabilidade

^z Para efeito destas Diretrizes, genotipagem parcial é aquela que identifica os tipos de HPV 16 e 18 (ou 18/45) isoladamente e um pool de outros tipos considerados oncogênicos; já a genotipagem estendida identifica tipos considerados oncogênicos, geralmente, por grupos com estratificação de risco.

^{aa} Rastreamento é aqui utilizado como um processo em que uma população de risco habitual (ou padrão), assintomática, é submetida a um teste para identificar quais pessoas apresentam risco de doença e serem submetidas a um processo de investigação. Nestas Diretrizes, o teste primário é o teste de DNA-HPV oncogênico e a triagem de quais mulheres devem ser encaminhadas para colposcopia é definida pela genotipagem ou, no caso de tipos de HPV diferentes de 16 ou 18, a citologia no mesmo material (reflexa) (vide recomendações adiante).

^{bb} Embora não restrinja o conceito de situações específicas a populações em situação de vulnerabilidade e desigualdade social, essas são definidas pelo Ministério da Saúde como mulheres em situação de rua, privadas de liberdade, migrantes, refugiadas e apátridas, com albinismo, negras, quilombolas, circenses, ciganas, entregadoras de aplicativos e pessoas LBTQ+²⁸.

Recomendações	Força da recomendação	Nível de evidência/fatores determinantes
ou profissional de enfermagem em uma visita adicional à unidade de saúde.		
Recomendação 8. É recomendado o aconselhamento prévio à coleta do teste de DNA-HPV oncogênico, realizado pelo profissional responsável pela oferta, objetivando esclarecer tratar-se de exame de rastreio e que um possível resultado positivo não indica necessariamente presença de lesões ou mesmo câncer induzido pelo HPV.	condicional	baixa
Recomendações relacionadas à população que deve ser rastreada (população-alvo)		
Recomendação 9. É recomendado o início do rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico aos 25 anos.	entre 25 e 29 anos – condicional a partir dos 30 anos – forte	baixo moderado
Recomendação 10. Não é recomendado o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico antes dos 25 anos.	forte	alta
Recomendação 11. Caso o rastreamento seja realizado inadvertidamente antes dos 25 anos, um eventual resultado com presença de qualquer tipo de HPV não deve ser considerado e a mulher deve ser orientada sobre a história natural da infecção pelo vírus e a iniciar rastreamento aos 25 anos.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 12. É recomendado encerrar o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico quando o último teste acima dos 60 anos apresentar resultado negativo.	condicional	moderada
Recomendação 13. É recomendada a realização do teste de DNA-HPV oncogênico em mulheres com mais de 60 anos que não tiverem um teste prévio. Em casos negativos o rastreamento deve ser encerrado. Casos positivos deverão ser manejados de acordo com as recomendações para a população de risco padrão.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 14. Mulheres com mais de 60 anos e com história prévia de tratamento de NIC 2, NIC 3 ou AIS ^{cc} devem manter o rastreamento enquanto esse for possível e aceitável até 25 anos após o tratamento.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 15. É recomendada a priorização para o rastreamento de mulheres de 30 a 49 anos, com atraso no rastreamento com citopatológico, ou seja, que fizeram o exame há mais de 36 meses ou que nunca fizeram.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 16. É recomendado que o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico não dependa do status vacinal contra HPV nesse momento.	condicional	muito baixa
Recomendação 17. É recomendado que sejam vinculados os registros de vacinação contra HPV e de rastreamento do câncer do colo do útero.	condicional	opinião de especialistas
Recomendações de condutas após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico e teste de triagem		

^{cc} Adenocarcinoma *in situ*.

Recomendações	Força da recomendação	Nível de evidência/fatores determinantes
Recomendação 18. É recomendada repetição do teste de DNA-HPV oncogênico em intervalos de 5 anos, após resultado negativo.	forte	alta
Recomendação 19. É recomendado encaminhamento para colposcopia após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico mostrando presença dos tipos 16 e/ou 18.	forte	alta a moderada
Recomendação 20. É recomendada realização de citologia reflexa, preferencialmente processada na mesma amostra utilizada para o teste de DNA-HPV e independente de novo pedido profissional, após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico mostrando outros tipos que não HPV 16 ou 18 ^{dd} . Se a citologia estiver alterada (ASC-US+ ^{ee}) ou se mostrar insatisfatória ^{ff} , a mulher deverá ser encaminhada para colposcopia.	forte	alta a moderada
Recomendação 21. É recomendada nova coleta de amostra para teste de DNA-HPV oncogênico por profissional de saúde para repetição do teste para mulheres com resultado inválido ^{gg} para todos os genótipos virais.	forte	viabilidade
Recomendação 22. É recomendada repetição de teste de DNA-HPV oncogênico em 12 meses a partir da data do resultado do teste de triagem negativo (colposcopia ou citologia reflexa ^{hh}).	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 23. É recomendado retorno ao rastreamento em 5 anos, após novo teste de DNA-HPV oncogênico negativo.	forte	alta a moderada
Recomendação 24. Se o novo teste de DNA-HPV oncogênico for positivo para os tipos 16 ou 18, a mulher deverá ser encaminhada para colposcopia.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 25. Caso o novo teste seja positivo para tipos diferentes de 16 ou 18 e mantiver a citologia reflexa negativa, a mulher deverá repetir o teste de DNA-HPV oncogênico em mais 12 meses. Caso esse novo teste, realizado em 24 meses da citologia reflexa inicial, ou a qualquer tempo a partir desse prazo, se mantiver positivo para qualquer tipo de DNA-HPV oncogênico, a mulher deverá ser encaminhada para colposcopia independentemente do resultado de nova citologia reflexa.	condicional	opinião de especialistas
Recomendações para a transição para o rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico		

^{dd} Também referido como “HPV-outros”.

^{ee} Células atípicas de significado indeterminado, escamosas, glandulares ou de origem indefinida, Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL), Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL), adenocarcinoma *in situ* (AIS), carcinoma invasor.

^{ff} É considerada insatisfatória a amostra cuja leitura esteja prejudicada por material acelular ou hipocelular (<10% da amostra) ou, ainda, tenha sua leitura prejudicada por presença de sangue, piócitos, artefatos de dessecamento, contaminantes externos ou intensa superposição celular (>75% da amostra).

^{gg} Também referido como “insatisfatório” ou “inconclusivo”.

^{hh} A colposcopia deve ser considerada aqui como teste de triagem após detecção de DNA-HPV 16 e/ou 18; a citologia reflexa deve ser aqui considerada como teste de triagem após detecção de DNA-HPV diferente de 16 ou 18.

Recomendações	Força da recomendação	Nível de evidência/fatores determinantes
Recomendação 26. Durante a transição para o rastreamento com teste de DNA-HPV oncogênico, é recomendado o encaminhamento para colposcopia das mulheres com indicação desse exame com base na citologia que ainda não tenham sido investigadas.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 27. Mulheres previamente identificadas no rastreamento citológico com indicação de colposcopia não devem ser testadas para DNA-HPV oncogênico para reavaliar essa indicação.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 28. É recomendado, para cenários em que o teste de DNA-HPV oncogênico ainda não esteja disponível, manter o rastreamento utilizando-se a citologia trienal após dois resultados anuais consecutivos negativos.	forte	viabilidade
Recomendação 29. É recomendado, após introdução do teste de DNA-HPV oncogênico, que ele seja utilizado em substituição à citologia na próxima data de rastreio.	forte	viabilidade
Recomendação 30. É recomendado interromper o rastreio com a citologia em locais em que a transição para o teste de DNA-HPV oncogênico já foi implementada.	forte	viabilidade
Recomendações para gestantes		
Recomendação 31. Mulheres gestantes que necessitam regularizar o rastreamento podem realizar o teste de DNA-HPV oncogênico durante o pré-natal. A coleta da amostra para esse teste é segura na gestação (inclusive de endocérvice e em qualquer idade gestacional).	condicional	opinião de especialistas
Recomendações para o período pós-menopausa		
Recomendação 32. São recomendadas, na pós-menopausa, as mesmas orientações que para mulheres de risco padrão.	forte	alta
Recomendação 33 - Na eventualidade do teste de DNA-HPV ser detectável para outros tipos que não HPV 16 ou 18 e a citologia reflexa mencionar dificuldade diagnóstica decorrente da atrofia (amostra insatisfatória) encaminhar a mulher para colposcopia com preparo com estrógeno tópico prévio.	condicional	opinião de especialistas
Recomendações para mulheres histerectomizadas		
Recomendação 34. Mulheres submetidas à histerectomia total por lesões benignas, sem história prévia de diagnóstico ou tratamento de lesões cervicais de alto grau, podem ser excluídas do rastreamento, desde que apresentem exames anteriores normais.	condicional	baixa
Recomendação 35. Em casos de histerectomia total por lesão precursora ou câncer do colo do útero, as mulheres deverão ser rastreadas (coleta vaginal), respectivamente, por pelo menos 25 anos ou indefinidamente.	condicional	baixa
Recomendações para mulheres sem história de atividade sexual		

Recomendações	Força da recomendação	Nível de evidência/fatores determinantes
Recomendação 36. Mulheres sem história de atividade sexual ⁱⁱ não devem ser submetidas ao rastreamento do câncer do colo do útero.	forte	moderada
Recomendações para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão (apenas as recomendações que diferem daquelas para mulheres de risco padrão)		
Recomendação 37. É recomendado iniciar o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico após o início da atividade sexual para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão ^{jj} .	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 38. Não é recomendado encerrar o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 39. É recomendado, após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico negativo, intervalo de rastreamento de 3 anos para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão.	condicional	baixa
Recomendação 40. É recomendado, após resultado de teste de DNA-HPV oncogênico positivo (qualquer tipo detectado), encaminhamento para colposcopia independente do resultado da citologia reflexa para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 41. É recomendada integração de ações de rastreamento com outras ações em serviços de saúde voltados para mulheres vivendo com HIV/aids e em outras situações de imunodepressão ou imunossupressão.	condicional	opinião de especialistas
Recomendações para pessoas LBTQIA+ ^{kk,ll}		
Recomendação 42. São recomendadas para pessoas LBTQIA+ as mesmas orientações que para mulheres de risco padrão.	forte	moderada a baixa

ⁱⁱ Atividade sexual é aqui considerada como a penetração da vagina pelo pênis (sexo vaginal), do ânus pelo pênis (sexo anal), da boca pelo pênis ou dos genitais femininos pela língua (sexo oral), através dos dedos ou com o auxílio de objetos sexuais. Os atos sexuais não penetrativos, como a masturbação mútua, ou formas não penetrativas de sexo orogenital na mulher, também fazem parte da atividade sexual. Inclui a atividade consentida ou não.

^{jj} A imunodepressão é uma diminuição da resposta imune ocasionada por doenças, como síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome - aids*), doença renal crônica e câncer. Imunossupressão é uma diminuição da resposta imune devido ao uso de medicamentos, como corticoides e imunoterápicos, usados no tratamento de doenças autoimunes e transplantes de órgãos ou medula óssea.

^{kk} Nas Unidades Básicas de Saúde os campos de orientação sexual e identidade de gênero da ficha de cadastro de informação do cidadão são perguntas obrigatórias, feitas por profissionais durante o atendimento de saúde. Deve ser respeitada a autonomia dos usuários, que podem escolher se querem ou não as responder. Podem ser escolhidas sete orientações sexuais (heterossexual, gay, lésbica, bissexual, assexual, pansexual e outro) e sete identidades de gênero (homem cisgênero, mulher cisgênero, homem transgênero, mulher transgênero, travesti, não-binário e outro).

^{ll} Essa sigla é aqui utilizada por identificar com maior frequência os serviços voltados para o cuidado dessa população.

Recomendações	Força da recomendação	Nível de evidência/fatores determinantes
Recomendação 43. É recomendado considerar a oferta de autocoleta de testes de DNA-HPV oncogênico independente da orientação sexual, identidade de gênero e prática sexual, quando e onde disponível, com o objetivo de facilitar o acesso e adesão.	forte	moderada a baixa
Recomendação 44. É recomendada a integração de ações de rastreamento com outras ações voltadas para população LBTQIA+.	condicional	opinião de especialistas
Recomendações para pessoas em situações de vulnerabilidade		
Recomendação 45. São recomendadas, para pessoas em situações de vulnerabilidade, as mesmas orientações que para situações de risco padrão.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 46. É recomendado considerar a oferta de testes de DNA-HPV oncogênico por autocoleta para pessoas em situações de vulnerabilidade, quando e onde disponível, com o objetivo de facilitar o acesso e adesão.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 47. É recomendada integração de ações de rastreamento com outras ações de saúde voltadas para pessoas em situações de vulnerabilidade.	condicional	opinião de especialistas
Recomendações para implementação do rastreamento organizado^{mm}		
Estrutura de comunicação		
Recomendação 48. É necessário que a população-alvo seja identificada e convocada ativamente e individualmente a cada rodada de rastreamento, na periodicidade recomendada.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 49. É necessário que mulheres convidadas para o rastreamento, que não atendam à convocação inicial, sejam identificadas e reconvidadas (condicional, evidência de certeza baixa).	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 50. Mulheres com DNA-HPV detectado devem ser comunicadas e orientadas sobre as próximas etapas de investigação. Mulheres rastreadas com DNA-HPV não detectado também devem ser informadas e orientadas de que serão reconvidadas novamente em 5 anos.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 51. É necessário que o sistema de informação do rastreamento possibilite o seguimento de mulheres com DNA-HPV detectado, bem como identificar as que não completaram as etapas de investigação diagnóstica e tratamento das lesões precursoras, auxiliando no processo de busca ativa.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 52. É recomendada a integração das informações relacionadas ao rastreamento com o sistema de Registro de Câncer nos locais em que esteja disponível, para possibilitar auditoria dos casos de câncer e monitoramento de cânceres no intervalo entre as rodadas de rastreamento.	condicional	opinião de especialistas

^{mm} Apesar de não se tratar de recomendações clínicas, decidiu-se incluir recomendações relacionadas à gestão para orientar os três níveis de gestão na implementação, monitoramento e avaliação da transição e manutenção do teste de DNA-HPV oncogênico como teste de rastreamento como recomendado pela Conitec.

Recomendações	Força da recomendação	Nível de evidência/fatores determinantes
Recomendação 53. É recomendada a integração das informações de rastreamento progresso nos municípios nos quais esteja disponível, para identificação da data de último rastreamento com citologia para priorização da convocação para rastreamento com teste de HPV na transição para o programa organizado.	condicional	opinião de especialistas
Estrutura de governança		
Recomendação 54. É necessária a publicação pelos gestores de saúde de documentação que defina a estrutura de responsabilizações, orçamento, financiamento, metas e objetivos do programa. É necessário definir quais serão as organizações ou equipes responsáveis pela coordenação da implementação do programa nos diversos níveis de gestão, suas atribuições e os responsáveis pelo treinamento, controle de qualidade e auditoria.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 55. É necessário o monitoramento por meio de indicadores pactuados previamente. Os indicadores devem medir o desempenho do programa, mas também a adesão às diretrizes, cobertura e qualidade. Esses indicadores devem ser divulgados anualmente, e analisados comparativamente a padrões de referência previamente definidos.	condicional	opinião de especialistas
Estrutura para garantia da integralidade do cuidado		
Recomendação 56. É necessário promover a adesão às recomendações de rastreamento, seguimento, confirmação diagnóstica e tratamento de lesões precursoras.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 57. É necessária a pactuação das referências e contrarreferências para manejo dos casos, incluindo confirmação diagnóstica, tratamento de lesões precursoras e tratamento oncológico.	condicional	opinião de especialistas
Recomendação 58. É necessário documentar as estruturas de responsabilizações, orçamento e financiamento para a disponibilidade de infraestrutura, profissionais e insumos adequados de forma a garantir a quantidade necessária de procedimentos para atender às demandas de diagnóstico e tratamento das lesões precursoras.	condicional	opinião de especialistas

APÊNDICE 3 – HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DAS DIRETRIZES

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório Recomendação nº 977/2025	Inclusão de tecnologias Divisão em dois documentos	Testagem Molecular para Detecção de HPV e rastreamento do câncer de colo do útero [Relatório de Recomendação nº 878/2023; Portaria SECTICS/MS nº 3/2024]	-
2016	Atualização	-	-
2011	Primeira versão das Diretrizes	-	-



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**