



CAPA

Introdução

Há quatro anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a meta de eliminação do câncer do colo do útero e estabeleceu que, até 2030, 90% das mulheres até 15 anos de idade deveriam estar vacinadas contra o papilomavírus humano (HPV), 70% das mulheres deveriam estar rastreadas com um teste de alta *performance* aos 35 anos e depois aos 45 anos, 90% das mulheres com lesões precursoras deveriam estar tratadas e 90% das mulheres com lesões invasivas conduzidas (Meta 2030 90-70-90).

No Brasil, as taxas de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero apresentam discreta redução nas últimas décadas, mas cerca de 80% dos casos ainda são diagnosticados em estádios avançados. Isso indica baixa eficiência do rastreamento, ainda que muitos recursos sejam aplicados.

O rastreamento é uma ação de saúde complexa. O principal determinante para o seu sucesso é a cobertura da população-alvo. A busca ativa sistemática das mulheres sob risco é apontada como a melhor estratégia para atingir alta cobertura. Outros fatores que influenciam significativamente a eficiência é a característica do teste aplicado e a capacidade do programa de realizar o diagnóstico (colposcopia e biópsia) e o tratamento (exérese da zona de transformação – conização) das lesões precursoras.

O teste para detecção de DNA-HPV de alto risco (teste de HPV) é amplamente recomendado para substituir a citologia nos programas de rastreamento do câncer

do colo do útero. O município de Indaiatuba, no interior de São Paulo, desde 2018 rastreia suas mulheres dependentes do Sistema Único de Saúde (SUS) com o teste de HPV isolado. A citologia só é realizada nos resultados de teste de HPV positivos. Um estudo que acompanhou o processo de implementação mostrou a detecção precoce de mais casos e que o novo programa foi mais custo-efetivo do que o anterior, que era baseado apenas na citologia, na perspectiva do SUS brasileiro.

Hoje, o teste de HPV está disponível para utilização nos serviços privados de saúde no Brasil, e essa atualização nas recomendações objetiva qualificar a assistência prestada. A incorporação do teste de HPV no rol de procedimentos do SUS é necessária. Entretanto, as evidências de custo-efetividade são baseadas em programas organizados de rastreamento, com clara definição da população a ser atendida e dos intervalos para realização do teste. Assim, a implementação de um programa nacional de rastreamento deve ser acompanhada por uma mudança significativa na organização das ações de saúde, visando a um programa organizado e custo-efetivo, baseado em diretrizes clínicas elaboradas por meio de revisões sistemáticas por um grupo técnico qualificado que considere as diferentes estruturas de saúde do País.

Profa. Dra. Diama Bhadra Vale
Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino

Rastreamento do câncer do colo do útero com teste de DNA-HPV: atualizações na recomendação

Carla Fabrine Carvalho¹, Júlio César Teixeira¹, Joana Froes Bragança¹, Sophie Derchain¹, Luiz Carlos Zeferino¹, Diamo Bhadra Vale¹

Descritores

Neoplasias do colo do útero; Testes de DNA para papilomavírus humano; Detecção precoce de câncer; Acesso aos serviços de saúde; Programas de rastreamento

1. Departamento de Tocoginecologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Diamo Bhadra Vale
Cidade Universitária Zeferino Vaz, Barão Geraldo, 13083-970, Campinas, SP, Brasil
diamavale@gmail.com

Como citar:

Carvalho CF, Teixeira JC, Bragança JF, Derchain S, Zeferino LC, Vale DB. Rastreamento do câncer do colo do útero com teste de DNA-HPV: atualizações na recomendação. *Femina*. 2022;50(4):200-7.

Nota dos editores:

Este texto é a tradução em língua portuguesa do artigo: Carvalho CF, Teixeira JC, Bragança JF, Derchain S, Zeferino LC, Vale DB. Cervical Cancer Screening with HPV Testing: Updates on the Recommendation. *Rev Bras Gynecol Obstet*. 2022;44(3):264.

RESUMO

Esta é uma atualização da recomendação de especialistas publicada em 2018 para o uso do teste de detecção do DNA-HPV de alto risco no rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil, de acordo com as mudanças observadas nas diretrizes internacionais e atualizações do conhecimento. As recomendações mais relevantes e recentes foram revisadas. Questões referentes à prática clínica foram formuladas, e as respostas consideraram a perspectiva do sistema de saúde brasileiro, tanto público quanto privado. Essa revisão abrange estratégias baseadas em risco sobre idade para início e término de rastreamento, o uso da citologia e colposcopia para apoiar as condutas, tratamento, estratégias de seguimento, e rastreamento em grupos específicos, incluindo mulheres vacinadas. O objetivo é melhorar as estratégias de prevenção do câncer do colo do útero e reduzir o supertratamento e o uso incorreto dos testes de HPV.

INTRODUÇÃO

Embora o câncer do colo do útero seja o quarto câncer mais incidente entre mulheres no mundo, as taxas de mortalidade estão reduzindo, especialmente em países de alta renda.⁽¹⁾ Melhorias no rastreamento, no diagnóstico e no tratamento são apontadas como as razões para esse declínio. Em países de baixa e média renda, como o Brasil, as taxas de incidência desse tumor variam substancialmente entre as regiões devido às diferenças de acesso ao sistema de saúde.^(2,3)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), para eliminar o câncer do colo do útero, são necessários múltiplos esforços, o que inclui a prevenção por meio da vacinação, o rastreamento e tratamento das lesões precursoras e o tratamento e cuidado paliativo

para as neoplasias invasivas.^(4,5) Existe um consenso de que o rastreamento é mais efetivo quando baseado em testes que detectam o DNA do papilomavírus humano (HPV) de alto risco (teste de HPV), aplicados sistematicamente em intervalos longos.^(6,7)

Em 2016, o Instituto Nacional de Câncer (Inca) do Brasil atualizou sua recomendação para rastreamento do câncer do colo do útero.⁽⁸⁾ Ainda que o teste de HPV não estivesse disponível para utilização no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, já naquela época era observado um substancial uso inadequado do teste na rede privada de saúde. Preocupado com essa situação, um grupo de especialistas publicou em 2018 uma recomendação para o uso do teste de HPV para rastreamento no Brasil.⁽⁹⁾

Atualmente, há uma relevante discussão na comunidade clínica sobre se recomendações devem considerar um manejo baseado em risco individual ou em algoritmos baseados em resultados de testes. A abordagem baseada em risco no rastreamento do câncer do colo do útero considera que o risco individual do diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical 3 ou lesão mais grave (NIC 3+) deve conduzir a prática, e não apenas a combinação dos resultados dos testes.

Essa revisão tem o objetivo de reavaliar a recomendação de 2018 para o uso do teste de HPV de alto risco no rastreamento de câncer do colo do útero no Brasil, de acordo com as mudanças observadas nas diretrizes internacionais e as atualizações no conhecimento. Foram consideradas as circunstâncias de acesso à saúde no país. Tópicos não abordados na primeira recomendação foram agora incorporados e discutidos devido ao aumento da utilização do teste do HPV.

MÉTODOS

Para esta revisão crítica, as recomendações mais relevantes foram identificadas por meio da busca nos bancos de dados “PubMed” (MEDLINE), “CENTRAL” (Cochrane) e “Embase”. As referências das publicações selecionadas também foram consideradas. Foram selecionadas as publicações dos últimos cinco anos. As seguintes diretrizes foram incorporadas:

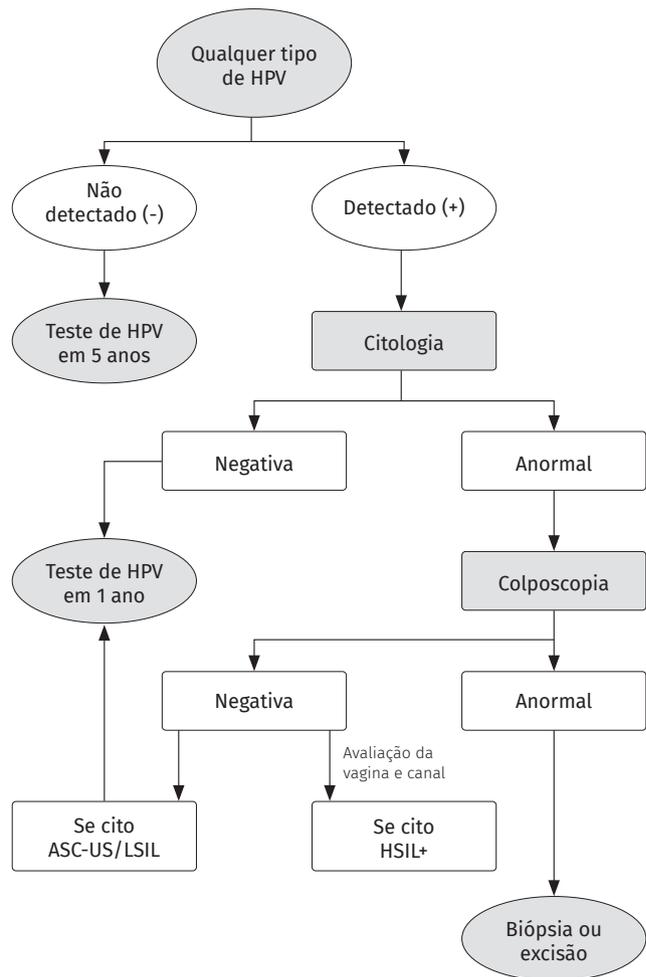
“Cervical screening in Australia 2019” (Australian Institute of Health and Welfare, 2019);⁽¹⁰⁾ “2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors” (ASCCP, 2020);⁽¹¹⁾ “Cervical cancer screening and prevention” (ACOG, 2016);⁽¹²⁾ “Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society” (ACS, 2020);⁽¹³⁾ “Cervical screening: ESGO-EFC position paper” (ESGO/EFC, 2020);⁽¹⁴⁾ “Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero 2016” (Inca, 2016);⁽⁸⁾ “Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil” (Brazilian Experts, 2018);⁽⁹⁾ e “Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement” (USPTF, 2018).⁽¹⁵⁾

Essas recomendações foram avaliadas para responder a questões de prática clínica sob a perspectiva brasileira. As seções de referência das publicações e a busca nos bancos de dados foram acessadas para formular as respostas. O acesso ao sistema de saúde e as práticas culturais relevantes foram considerados da perspectiva da estrutura do sistema de saúde brasileiro.

Nesta revisão, estabelecemos que um teste de HPV é considerado positivo quando uma mulher recebe um resultado positivo para os tipos oncogênicos ou de alto risco (HPV+). CITO+ significa resultado de citologia anormal e COLPO+ significa impressão colposcópica de anormalidade. O símbolo de interrogação “?” estabelece a questão considerada.

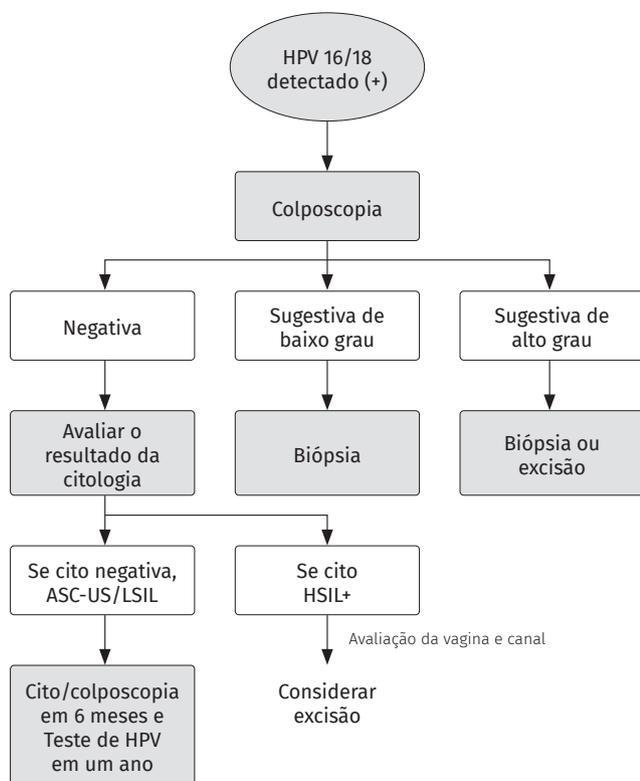
RESULTADOS

Uma síntese das recomendações é apresentada nas figuras 1 e 2.



Cito: citologia; HSIL+: ASC-H, HSIL, AGC ou AIS.

Figura 1. Recomendações para o manejo do rastreamento do câncer do colo do útero baseado no teste de detecção do DNA-HPV de alto risco em mulheres com 25 anos ou mais, quando a genotipagem não estiver disponível ou quando os tipos de alto risco outros que não os 16 e/ou 18 forem detectados



Cito: citologia; HSIL+: ASC-H, HSIL, AGC ou AIS.

Figura 2. Recomendações para o manejo do rastreamento do câncer do colo do útero baseado no teste de detecção do DNA-HPV de alto risco em mulheres com 25 anos ou mais, quando os tipos 16 e/ou 18 forem detectados

O TESTE DE HPV ISOLADO PODE SUBSTITUIR A CITOLOGIA NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES COM MAIS DE 30 ANOS?

A OMS recomenda o rastreamento baseado no teste de HPV em substituição à citologia quando os recursos forem disponíveis desde 2014.⁽¹⁶⁾ No contexto do rastreamento primário, o aumento da sensibilidade reduz a ocorrência de resultados falso-negativos. O teste de HPV é recomendado devido à sua maior sensibilidade, quando comparado à citologia no primeiro exame: detecta 60%-70% mais casos de doença invasiva.⁽⁶⁾ O rastreamento primário com a citologia é aceitável se não há a possibilidade de acesso primário ao teste de HPV.^(9,13,16) Além disso, o rastreamento com o teste de HPV detecta mais lesões precursoras de adenocarcinoma (adenocarcinoma *in situ*) do que a citologia.^(6,17,18) Há também aumento na proporção de adenocarcinomas detectados, atingindo, assim, maior eficiência do rastreamento.^(18,19) Em países de alta renda, o teste de HPV é custo-efetivo devido ao seu alto valor negativo preditivo e ao intervalo longo entre os testes.⁽²⁰⁻²³⁾ Em países de baixa e média renda, o custo-efetividade precisa ser avaliada, uma vez que o sucesso dos programas de rastreamento nesses países é afetado por fatores que usualmente não são

considerados em países de alta renda, como: o acesso das mulheres ao rastreamento e à referência para investigação e tratamento, e a falta de controle nos intervalos em que o teste é realizado. Um estudo populacional no município de Indaiatuba em São Paulo apontou a custo-efetividade do teste de HPV, na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.⁽²⁴⁾

Recomendação

O teste de HPV isolado deve substituir a citologia em mulheres com mais de 30 anos no Brasil. A citologia deve ser utilizada como um teste de triagem para os casos de resultados de teste de HPV positivos.

A CITOLOGIA DEVERIA SER OFERECIDA NO MESMO MOMENTO DO TESTE DE HPV NO RASTREAMENTO PRIMÁRIO? (COTESTE HPV + CITO?)

Quando o teste de HPV isolado é comparado com o teste de HPV combinado à citologia (coteste HPV + CITO), a evidência é de que a citologia não aumenta substancialmente o poder de detecção de lesões precursoras, não conferindo, portanto, segurança adicional.^(11,13,23,25-29)

Recomendação

O teste de HPV isolado é tão efetivo quanto o coteste e apresenta menor custo. O coteste não é recomendado para o rastreamento primário.

MULHERES ENTRE 25 E 29 ANOS DEVEM SER RASTREADAS COM O TESTE DE HPV?

Existe um consenso sobre a superioridade do rastreamento com o teste de HPV em mulheres com mais de 30 anos. Muitos consideram oferecer apenas a citologia para mulheres mais jovens devido à baixa especificidade do teste de HPV em mulheres com menos de 30 anos. Uma parte considerável dos resultados de teste de HPV positivos em mulheres jovens representa infecções transitórias, e não lesões verdadeiramente precursoras.^(7,30) Resultados positivos nesse grupo podem gerar diagnósticos em excesso e sobretratamento. Esse problema pode ser resolvido ao incorporar a citologia como um teste de triagem (após um teste de HPV positivo e antes do encaminhamento à colposcopia).^(31,32) Um ponto crítico é que, ao oferecer a citologia para mulheres até os 30 anos e o teste de HPV para as mulheres mais velhas, as duas tecnologias devem estar disponíveis simultaneamente, o que demanda mais recursos e o uso indevido de ambas. Dessa forma, as recomendações para o início do rastreamento em mulheres entre 25 e 30 anos foram atualizadas.^(10,11,13) Essa estratégia é prudente em países com cenários de recursos limitados e falta de controle dos processos de alta qualidade.⁽²⁴⁾ Com relação ao início do rastreamento antes dos 25 anos de idade, embora o *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF)

americano recomende o início aos 21 anos,⁽¹⁵⁾ existem evidências de que, antes dos 25 anos, o rastreamento não impacta a prevenção do câncer do colo do útero.^(14,31) As taxas de incidência e mortalidade do câncer do colo do útero em mulheres com menos de 25 anos são extremamente baixas, e a alta taxa de infecções transitórias e anormalidades citológicas discretas poderia acarretar um tratamento inadequado.⁽³⁰⁻³³⁾

Recomendação

Mulheres entre 25 e 29 anos devem ser rastreadas com teste de HPV. Para reduzir o risco de diagnóstico em excesso, os testes de genotipagem devem ser utilizados preferencialmente nessa situação. Para as mulheres que apresentam preocupações sobre os efeitos em futuras gestações, uma decisão conjunta deve ser considerada no tratamento quando o risco de desenvolvimento de lesões invasivas é baixo.

A CITOLOGIA DEVE SER REALIZADA QUANDO UM TESTE DE HPV É POSITIVO? (HPV+ → CITO?)

O teste de HPV é mais sensível que a citologia e deve ser usado para o rastreamento primário. No entanto, se o rastreamento for baseado apenas no teste de HPV, podem ocorrer encaminhamentos desnecessários para a colposcopia, visto que a maioria das infecções pelo HPV é eliminada naturalmente e o resultado do teste de HPV poderá corresponder a um falso-positivo. Visando ao custo-efetividade, um segundo teste antes da colposcopia melhora a especificidade do teste de HPV. O recomendado é a aplicação da citologia como um segundo teste, ou teste de triagem, preferencialmente por citologia de base líquida utilizando a mesma amostra que foi utilizada para o teste de HPV (teste reflexo).^(6,9,29) Em países de baixa e média renda, o teste reflexo pode otimizar o tempo e os custos do rastreamento, evitando perdas de seguimento. Além disso, a redução de encaminhamentos desnecessários para a colposcopia nesses países é ainda mais importante.

Recomendação

A citologia deve ser realizada após um teste de HPV positivo, evitando-se colposcopias desnecessárias. A citologia de base líquida utilizando a mesma amostra (teste reflexo) é preferível, evitando as perdas de seguimento.

QUAL É A RECOMENDAÇÃO QUANDO O TESTE DE HPV FOR POSITIVO E A CITOLOGIA APRESENTAR ALGUMA ANORMALIDADE? (HPV+ CITO+: ?)

A atual recomendação é realizar a colposcopia em todas as mulheres. No entanto, em mulheres com menos de 30 anos e um teste de HPV prévio negativo, o novo teste de HPV positivo cuja triagem com a citologia apresenta atipias discretas (atipias em células escamosas de significado indeterminado – ASC-US – ou lesão intraepitelial

escamosa de baixo grau – LSIL), é possível considerar um manejo conservador.^(11,29) A repetição do teste de HPV em um ano em vez de encaminhamento imediato para a colposcopia é possível. Essa abordagem pode ser realizada devido ao baixo risco de desenvolvimento de lesões precursoras. Todavia, em cenários em que as taxas de perda de seguimento são altas, a colposcopia imediata deve ser considerada.

Recomendação

Quando o teste de HPV for positivo e a citologia apresentar alguma atipia, as mulheres deverão ser encaminhadas para a colposcopia. Em mulheres com menos de 30 anos, quando o seguimento não for um problema, um novo teste de HPV após um ano poderá ser considerado se a citologia apresentar atipias discretas (ASC-US ou LSIL).

QUAL É A RECOMENDAÇÃO QUANDO UM TESTE DE HPV FOR POSITIVO, A CITOLOGIA APRESENTAR ALGUMA ATIPIA, MAS A COLPOSCOPIA FOR NORMAL? (HPV+ CITO+ COLPO NEGATIVA: ?)

Existe um consenso na prática clínica de que biópsias devem ser realizadas diante de qualquer anormalidade colposcópica.^(8,11) As impressões colposcópicas podem ser subjetivas. Estudos demonstraram falta de concordância de impressões colposcópicas intra e interobservadores, o que reforça a necessidade da realização de biópsias.⁽³⁴⁾ Quando um teste de HPV for positivo e a colposcopia estiver normal, o resultado da citologia deverá direcionar o manejo. Quando a impressão colposcópica for negativa e o resultado da citologia for ASC-US ou LSIL, não haverá uma recomendação de consenso. A diretriz australiana recomenda que um novo teste de HPV seja realizado após 12 meses.⁽¹⁰⁾ Essa abordagem é possível, porque provavelmente se trata de uma infecção transitória, e não de uma lesão verdadeiramente precursora. Quando a impressão colposcópica for negativa e o resultado da citologia for atipias em células escamosas, não sendo possível excluir HSIL (ASC-H), células glandulares/endocervicais atípicas (AGC) ou lesão intraepitelial escamosa de alto grau ou mais grave (HSIL+), avaliações adicionais podem ser necessárias.⁽¹⁰⁾ Dois procedimentos adicionais podem melhorar o diagnóstico quando a citologia for anormal e a colposcopia for negativa. Um deles é excluir cuidadosamente a possibilidade de neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa); o outro é realizar uma avaliação endocervical adicional com escova endocervical ou curetagem, especialmente quando a zona de transformação for do tipo 3 (ZT 3).^(8,10,11,14)

Recomendação

Não existem evidências suficientes para estabelecer uma recomendação com relação a impressões colpos-

cópicas discordantes de outros testes. Embora não exista um consenso, o resultado da citologia pode direcionar o manejo: se o resultado citológico for ASC-US ou LSIL, há a possibilidade de repetir o teste de HPV em 12 meses; se o resultado citológico for ASC-H, AGC ou HSIL+, há a possibilidade de realizar um procedimento excisional (conização), aguardando ou não os resultados da avaliação endocervical.

É POSSÍVEL RECOMENDAR O TRATAMENTO EXCISIONAL SEM UMA BIÓPSIA CONFIRMATÓRIA QUANDO UM RESULTADO DO TESTE DE HPV FOR POSITIVO E A CITOLOGIA E A COLPOSCOPIA FOREM ANORMAIS? (HPV+ CITO+ COLPO+: BIÓPSIA?)

Os resultados de biópsia dão suporte a um manejo adequado, evitando o tratamento excessivo e detectando lesões antecipadamente. Para os casos em que o risco de HSIL+ é alto, a colposcopia pode ser utilizada sem a biópsia confirmatória para guiar a indicação da excisão da zona de transformação.^(10-12,29,35) No cenário brasileiro, essa abordagem é apropriada devido à estimativa de altas taxas de perda de seguimento. As Diretrizes Brasileiras de 2016 já afirmavam que a biópsia poderia ser dispensada antes do tratamento excisional quando a citologia e a colposcopia estivessem anormais (abordagem “rastrear e tratar”).⁽⁸⁾ O teste de HPV adiciona mais confiabilidade para o estabelecimento do risco do desenvolvimento de lesões precursoras. Em mulheres jovens, quando a especificidade do teste de HPV for mais baixa devido à alta prevalência de infecções transitórias, o risco de tratamento desnecessário deverá ser considerado e a biópsia, recomendada.^(30,32)

Recomendação

A biópsia poderá ser dispensada quando o teste de HPV for positivo e a citologia e a colposcopia forem anormais em mulheres com mais de 30 anos. Em mulheres mais jovens, a biópsia é recomendada para evitar o tratamento excessivo.

QUAL DEVE SER A RECOMENDAÇÃO QUANDO O TESTE DE HPV FOR POSITIVO E A CITOLOGIA FOR NEGATIVA? (HPV+ CITO NEGATIVA: ?)

Quando o teste de HPV for positivo e a citologia apresentar resultado negativo, o resultado de testes anteriores deverá ser consultado. Se há um histórico de um teste de HPV positivo ou citologia de HSIL+, a recomendação é encaminhar a mulher para a colposcopia devido ao alto risco de infecção persistente por HPV.^(10,29) Se não existirem testes anteriores disponíveis ou se todos os testes anteriores forem negativos, a recomendação é repetir o novo teste de HPV em um ano.⁽⁹⁻¹¹⁾

Recomendação

Quando um teste de HPV for positivo e a citologia apresentar-se negativa, é recomendado o seguimento em um ano com um novo teste de HPV. Caso exista um histórico prévio de teste de HPV positivo ou citologia HSIL+, a recomendação é encaminhar para a colposcopia mesmo se o resultado da citologia for negativo.

QUAL A RECOMENDAÇÃO QUANDO UM TESTE DE HPV COM GENOTIPAGEM FOR POSITIVO PARA OS SUBTIPOS 16 E 18? (HPV 16/18+: ?)

Embora a genotipagem do HPV não seja essencial no rastreamento do câncer do colo do útero, é bem definido que os subtipos de HPV 16 e 18 apresentam os maiores riscos para o desenvolvimento de lesões precursoras de alto grau ou neoplasias ocultas.⁽³⁰⁾ Quando a genotipagem estiver disponível e o resultado for positivo para os subtipos de HPV 16 e/ou 18, a recomendação é o encaminhamento para a colposcopia, sem a necessidade de considerar o resultado da citologia reflexa.^(9,11) Se a citologia não tiver sido realizada como teste de triagem, ela deve ser coletada no momento da avaliação colposcópica.

Recomendação

Quando um exame de genotipagem de HPV se apresentar positivo para os subtipos 16 e/ou 18, a mulher deverá ser encaminhada imediatamente para a colposcopia, sem considerar o resultado da citologia reflexa. Se a impressão colposcópica for de LSIL, uma biópsia deverá ser realizada. Se a impressão colposcópica for de HSIL+, o tratamento excisional será preferível, exceto em mulheres com menos de 25 anos, quando a realização da biópsia será obrigatória.

QUAL A RECOMENDAÇÃO QUANDO UM TESTE DE HPV COM GENOTIPAGEM FOR POSITIVO PARA OS SUBTIPOS 16 E 18, MAS A COLPOSCOPIA FOR NORMAL? (HPV16/18+, COLPO NEGATIVA: ?)

Nessa situação, o resultado da citologia deve ser analisado, seja o resultado da citologia reflexa ou aquela coletada durante a visita colposcópica. O risco de HSIL+ é alto quando o teste de HPV é positivo para os subtipos 16 e/ou 18 de HPV, portanto o tratamento imediato poderá ser realizado se o resultado da citologia for ASC-H ou HSIL+.^(10,11,29,36) Quando o resultado da citologia for negativo, o seguimento deverá incluir uma nova citologia e colposcopia em seis meses e um novo teste de HPV em um ano.

Recomendação

Quando o teste de HPV for positivo para os subtipos 16 e/ou 18 e a impressão colposcópica for negativa (exame normal), o resultado da citologia deverá ser avaliado. Se o resultado da citologia for ASC-H ou HSIL+, um procedimento excisional deverá ser considerado. Quando o

resultado da citologia for negativo, ASC-US ou LSIL, o seguimento deverá incluir uma nova citologia e colposcopia em seis meses e um novo teste de HPV em um ano.

QUANDO PARAR O RASTREAMENTO QUANDO O TESTE DE HPV ESTÁ DISPONÍVEL?

Uma coorte de um estudo observacional demonstrou que, em mulheres com 50 anos ou mais e histórico de testes de HPV negativos, a probabilidade de detectar câncer do colo do útero por rastreamento é insignificante.⁽³⁷⁾ Assim, o rastreamento apresenta baixo custo-efetividade se há uma série de resultados negativos e controles adequado nos últimos 10 anos, e o rastreamento após 65 anos deve ser descontinuado.^(8,9,11,15) A abordagem baseada na estimativa de risco sugere que, quando há um histórico de HSIL+, o risco persiste por até 25 anos.⁽²⁹⁾ Nessa situação, é prudente continuar o rastreamento até que a expectativa de vida seja alcançada.

Recomendação

O rastreamento deve ser encerrado após os 65 anos se o seguimento tiver sido adequado nos últimos 10 anos. Caso a mulher apresente um histórico de HSIL+, recomenda-se que o rastreamento seja continuado por até 25 anos ou até que a expectativa de vida seja alcançada.

COMO DEVE SER O RASTREAMENTO DE MULHERES GESTANTES?

O risco de lesões precursoras e as taxas de progressão para lesões invasivas não aumentam durante a gravidez. Dessa forma, o rastreamento, seja por teste de HPV ou por citologia, deve seguir as recomendações para mulheres não gestantes.^(8-11,14) É importante destacar que a impressão colposcópica pode ser afetada devido às mudanças fisiológicas durante a gravidez. Um procedimento diagnóstico excisional ou biópsia só são aceitáveis se há a suspeita de lesão invasiva.^(8,10,11,14) Quando anormalidades estão presentes, a sugestão é avaliar a mulher a cada três meses durante a gravidez e realizar uma avaliação final cerca de 90 dias após o parto.^(8,10)

Recomendação

O rastreamento em gestantes deve ser o mesmo que aquele para as mulheres não gestantes. Biópsias só são aceitáveis durante a gravidez se houver suspeita de lesão invasiva.

COMO REALIZAR O RASTREAMENTO EM MULHERES COM COMPROMETIMENTO IMUNOLÓGICO?

Existem evidências robustas de que mulheres com comprometimento imunológico apresentam maior risco de desenvolvimento de lesões precursoras.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ Abordagens conservadoras devem ser uma opção apenas se o

status imunológico estiver satisfatório e estável, e um seguimento correto estiver garantido.

Recomendação

O rastreamento em mulheres com comprometimento imunológico deve-se iniciar a partir do primeiro ano após a primeira relação sexual, a cada 6-12 meses – com citologia para mulheres com menos de 25 anos e teste de HPV para mulheres com mais de 25 anos. O manejo deve considerar que esse grupo apresenta alto risco para o desenvolvimento de HSIL+.

COMO REALIZAR O RASTREAMENTO EM MULHERES VACINADAS?

A vacinação contra os subtipos oncogênicos do HPV pode diminuir substancialmente a incidência de lesões precursoras e câncer do colo do útero.^(41,42) No entanto, a cobertura dos programas de vacinação é heterogênea e varia de acordo com as características sociais, econômicas, étnicas e raciais da população. A cobertura ainda não atingiu níveis expressivos, especialmente em países de baixa e média renda.⁽⁴³⁻⁴⁷⁾ No Brasil, as vacinas estão disponíveis no setor privado desde 2006, mas somente foram incorporadas ao SUS em 2014. Espera-se que, quando as taxas de cobertura vacinal aumentarem, seja permitida uma combinação de estratégias vacinais e de rastreamento. Alguns países têm atualizado suas recomendações, sugerindo que o rastreamento na população vacinada possa ser iniciado mais tardiamente.^(14,41,44) Entretanto, considerando as variações na cobertura vacinal, outras recomendações ainda não indicam uma mudança no rastreamento na população vacinada.^(11,12,15)

Recomendação

O rastreamento de mulheres vacinadas deve ser o mesmo daquelas não vacinadas, visto que as taxas de cobertura vacinal no Brasil ainda não atingiram níveis seguros para que sejam sugeridas mudanças nas recomendações.

AGRADECIMENTOS

A primeira autora é financiada por uma bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (Capes).

REFERÊNCIAS

1. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3262-73. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.024
2. Vale DB, Sauvaget C, Muwonge R, Thuler LC, Basu P, Zeferino LC, et al. Level of human development is associated with cervical cancer stage at diagnosis. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(1):86-90. doi: 10.1080/01443615.2018.1463976

3. Vale DB, Sauvaget C, Muwonge R, Ferlay J, Zeferino LC, Murillo R, et al. Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil. *Cancer Causes Control*. 2016;27(7):889-96. doi: 10.1007/s10552-016-0766-x
4. Pan American Health Organization. A global strategy for elimination of cervical cancer [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 14]. Available from: <https://www.paho.org/en/towards-healthier-generations-free-diseases/global-strategy-elimination-cervical-cancer>
5. Vale DB, Teixeira JC, Bragança JF, Derchain S, Sarian LO, Zeferino LC. Elimination of cervical cancer in low- and middle-income countries: inequality of access and fragile healthcare systems. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152(1):7-11. doi: 10.1002/ijgo.13458
6. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7
7. 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.
8. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2ª ed. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
9. Zeferino LC, Bastos JB, Vale DB, Zanine RM, Melo YL, Primo WQ, et al. Guidelines for HPV-DNA testing for cervical cancer screening in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(6):360-8. doi: 10.1055/s-0038-1657754
10. Australian Institute of Health and Welfare. National Cervical Screening Program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 24]. Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening
11. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-31. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525
12. Practice Bulletin No. 157: cervical cancer screening and prevention. *Obstet Gynecol*. 2016;127(1):e1-20. doi: 10.1097/AOG.0000000000001263
13. Fontham ET, Wolf AM, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321-46. doi: 10.3322/caac.21628
14. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer*. 2020;123(4):510-7. doi: 10.1038/s41416-020-0920-9
15. US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(7):674-86. doi: 10.1001/jama.2018.10897
16. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Geneva: World Health Organization; 2014.
17. Fujiwara K, Monk B, Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the uterine cervix: why is it different? *Curr Oncol Rep*. 2014;16(12):416. doi: 10.1007/s11912-014-0416-y
18. Vale DB, Bragança JF, Zeferino LC. "Missing adenocarcinomas": are they a real problem in cervical cancer screening in Brazil? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(10):579-80. doi: 10.1055/s-0039-1698772
19. Nogueira-Rodrigues A, Ferreira CG, Bergmann A, de Aguiar SS, Thuler LC. Comparison of adenocarcinoma (ACA) and squamous cell carcinoma (SCC) of the uterine cervix in a sub-optimally screened cohort: a population-based epidemiologic study of 51,842 women in Brazil. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):292-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.08.014
20. Diaz M, Moríña D, Rodríguez-Salés V, Ibáñez R, Espinás JA, de Sanjosé S. Moving towards an organized cervical cancer screening: costs and impact. *Eur J Public Health*. 2018;28(6):1132-8. doi: 10.1093/eurpub/cky061
21. Jansen E, Naber SK, Aitken CA, de Koning HJ, van Ballegooijen M, de Kok I. Cost-effectiveness of HPV-based cervical screening based on first year results in the Netherlands: a modelling study. *BJOG*. 2021;128(3):573-82. doi: 10.1111/1471-0528.16400
22. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer*. 2012;106(9):1571-8. doi: 10.1038/bjc.2012.94
23. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):178-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.12.022
24. Vale DB, Silva MT, Discacciati MG, Polegatto I, Teixeira JC, Zeferino LC. Is the HPV-test more cost-effective than cytology in cervical cancer screening? An economic analysis from a middle-income country. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251688. doi: 10.1371/journal.pone.0251688
25. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):663-72. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70145-0
26. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N, et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8):dju153. doi: 10.1093/jnci/dju153
27. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F88-99. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095
28. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:98-108. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008
29. 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*. 2020;24(2):132-43. doi: 10.1097/LGT.0000000000000529
30. 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. doi: 10.1038/nrdp.2016.86
31. Castanon A, Leung VM, Landy R, Lim AW, Sasieni P. Characteristics and screening history of women diagnosed with cervical cancer aged 20-29 years. *Br J Cancer*. 2013;109(1):35-41. doi: 10.1038/bjc.2013.322
32. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevidi 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. doi: 10.1136/bmj.i3633
33. Vale DB, Westin MC, Zeferino LC. High-grade squamous intraepithelial lesion in women aged <30 years has a prevalence pattern resembling low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathol*. 2013;121(10):576-81. doi: 10.1002/cncy.21312
34. Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meyer CJ, Helmerhorst TJ. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol*. 1995;58(2):206-9. doi: 10.1006/gyno.1995.1212
35. Massad LS, Jeronimo J, Schiffman M; National Institutes of Health/American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (NIH/ASCCP) Research Group. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1279-84. doi: 10.1097/AOG.0b013e31816baed1
36. Ebisch RM, Rovers MM, Bosgraaf RP, van der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJ, van den Akker PA, et al. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123(1):59-66. doi: 10.1111/1471-0528.13530

37. Silver MI, Andrews J, Cooper CK, Gage JC, Gold MA, Khan MJ, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia 2 or worse by cytology, human papillomavirus 16/18, and colposcopy impression: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):725-35. doi: 10.1097/AOG.0000000000002812
38. 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(1):20-9. doi: 10.7326/M17-1609
39. Dhar JP, Kmak D, Bhan R, Pishorodi L, Ager J, Sokol RJ. Abnormal cervicovaginal cytology in women with lupus: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2001;82(1):4-6. doi: 10.1006/gyno.2001.6207
40. ter Haar-van Eck SA, Rischen-Vos J, Chadha-Ajwani S, Huikeshoven FJ. The incidence of cervical intraepithelial neoplasia among women with renal transplant in relation to cyclosporine. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(1):58-61. doi: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb09027.x
41. Reusser NM, Downing C, Guidry J, Tying SK. HPV carcinomas in immunocompromised patients. *J Clin Med.* 2015;4(2):260-81. doi: 10.3390/jcm4020260
42. 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(6):833-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3609
43. Rosenblum HG, Lewis RM, Gargano JW, Querec TD, Unger ER, Markowitz LE. Declines in prevalence of human papillomavirus vaccine-type infection among females after introduction of vaccine – United States, 2003-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(12):415-20. doi: 10.15585/mmwr.mm7012a2
44. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(7):e453-63. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30099-7
45. Faisal-Cury A, Levy RB, Tourinho MF, Grangeiro A, Eluf-Neto J. Vaccination coverage rates and predictors of HPV vaccination among eligible and non-eligible female adolescents at the Brazilian HPV vaccination public program. *BMC Public Health.* 2020;20(1):458. doi: 10.1186/s12889-020-08561-4
46. Agénor M, Pérez AE, Peitzmeier SM, Borrero S. Racial/ethnic disparities in human papillomavirus vaccination initiation and completion among U.S. women in the post-Affordable Care Act era. *Ethn Health.* 2020;25(3):393-407. doi: 10.1080/13557858.2018.1427703
47. New Cervical Cancer Guideline Addresses Global Resource Disparities. *Oncol Times.* 2016;38(12):18. doi: 10.1097/01.COT.0000488528.01409.c5