



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FÁRMÁCIA
ESPECIALIZAÇÃO EM CITOLOGIA CLÍNICA



Thaís Oliveira de Paula

**AVALIAÇÃO DO USO DE TESTES MOLECULARES BASEADOS EM HPV COMO
TESTE DE RASTREIO PRIMÁRIO**

Ouro Preto - MG

2024

Thaís Oliveira de Paula

**AVALIAÇÃO DO USO DE TESTES MOLECULARES BASEADOS EM HPV COMO
TESTE DE RASTREIO PRIMÁRIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de especialista em citologia clínica pela Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais/Brasil.

Orientadora: Profa Dra. Claudia Martins Carneiro

Ouro Preto - MG

2024

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

P324a Paula, Thais Oliveira de.
Avaliação do uso de testes moleculares baseados em HPV como teste de rastreio primário. [manuscrito] / Thais Oliveira de Paula. - 2024.
38 f.: il.: . + quadro.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Martins Carneiro.
Produção Científica (Especialização). Universidade Federal de Ouro Preto. Departamento de Análises Clínicas.

1. Citologia. 2. Câncer- Colo uterino. 3. Papilomavírus. 4. Técnicas de Diagnóstico Molecular. I. Carneiro, Cláudia Martins. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616-006.5

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Thaís Oliveira de Paula

Avaliação do uso de testes moleculares baseados em HPV como teste de rastreio primário

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Citologia Clínica da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Citologia Clínica

Aprovada em 2 de julho de 2024

Membros da banca

Dra. Cláudia Martins Carneiro - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Dra. Daniela Etlinger Colonelli - Instituto Adolfo Lutz

Dr. Marcos Rodrigo de Oliveira - Universidade Federal de Viçosa

Cláudia Martins Carneiro, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 11/08/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Martins Carneiro, CHEFE DO DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS**, em 19/01/2025, às 20:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0842061** e o código CRC **56FBAB44**.

DEDICATÓRIA

À minha família, pelo apoio incondicional e pelo amor constante, que me deram força nos momentos difíceis e celebraram comigo cada conquista.

Aos meus amigos, por estarem sempre ao meu lado, oferecendo encorajamento e motivação para seguir em frente.

Aos meus professores e orientadores, por compartilharem seu conhecimento e sabedoria, guiando-me ao longo deste caminho acadêmico.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho. Sem o suporte e a colaboração de cada um de vocês, este momento não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que tornaram possível a realização deste trabalho de conclusão de curso.

Agradeço primeiramente à minha família, por seu apoio inabalável, paciência e compreensão ao longo desta jornada. Vocês foram minha fonte de inspiração e motivação em cada etapa deste processo.

Aos meus amigos e colegas, por compartilharem comigo suas ideias, experiências e momentos de descontração, tornando esta jornada acadêmica mais leve e enriquecedora.

Agradeço sinceramente aos meus professores e orientadores do curso de pós-graduação em citologia clínica, cuja orientação, conhecimento e feedback foram fundamentais para o meu aprendizado durante todo o curso. Suas contribuições foram inestimáveis e me guiaram na busca pelo conhecimento.

Por fim, expresso minha gratidão à instituição de ensino pelo ambiente propício ao aprendizado e à pesquisa, bem como pelas oportunidades disponibilizadas ao longo do curso.

A todos vocês, meu mais profundo agradecimento por fazerem parte desta jornada e por contribuírem para o sucesso deste trabalho.

RESUMO

O CCU é um problema de saúde pública em todo o mundo, com dados epidemiológicos significativos tanto a nível global quanto no Brasil. A relação entre o HPV e o câncer de colo do útero é bem estabelecida. Existem várias abordagens para detectar a infecção por HPV, e cada exame pode contribuir para o diagnóstico da doença, ajudando a prevenir o câncer cervical. A diretriz da Organização Mundial da Saúde sobre rastreamento e tratamento de lesões pré-cancerosas do colo do útero para prevenção do câncer cervical, recomenda a transição do teste de Papanicolaou para o rastreamento primário baseado no HPV em todos os contextos. O objetivo desse estudo foi analisar criticamente o uso de técnicas de biologia molecular baseadas na detecção do HPV como método primário de rastreamento de lesões precursoras e câncer de colo do útero, em comparação com o exame de Papanicolaou, no Brasil e em outros países ao redor do mundo, por meio de uma revisão narrativa de literatura. A pesquisa foi conduzida utilizando as bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed (*United States National Library of Medicine*) e no portal periódicos CAPES. A sensibilidade do teste de HPV foi consistentemente superior à da citologia em 10 dos 12 estudos analisados. Por outro lado, o teste HPV apresentou uma menor especificidade frente ao teste citológico resultando em uma maior taxa de encaminhamentos colposcopias. Dois estudos não encontraram diferenças significativas entre as técnicas baseadas em HPV e a citologia. Esses estudos foram realizados em países com recursos e onde o rastreio utilizando a citologia apresenta alto desempenho, fato que sugere que em um ambiente onde a triagem citológica funciona bem o rastreio do HPV não melhora necessariamente a eficácia do rastreio. A transição do teste citológico para o teste de HPV como método primário de rastreamento do câncer do colo do útero oferece vantagens significativas em termos de sensibilidade e capacidade de detecção precoce de lesões pré-cancerosas. Contudo, essa mudança não ocorre sem obstáculos. Um dos principais desafios é a menor especificidade do teste de HPV em comparação com a citologia, resultando em um maior número encaminhamentos desnecessários para colposcopias e outras intervenções, gerando ansiedade e desconforto para as pacientes, além de sobrecarregar os serviços de saúde. Além dos impactos clínicos, é crucial considerar as implicações psicológicas e sociais de um diagnóstico positivo para HPV, bem como a falta de compreensão sobre o diagnóstico por parte dos pacientes.

Palavras-chave: HPV. Citologia cérvico vaginal. Teste molecular para HPV. Câncer de colo de útero.

ABSTRACT

Cervical cancer is a public health problem worldwide, with significant epidemiological data both globally and in Brazil. The relationship between the Human Papillomavirus and cervical cancer is well established. There are several approaches to detect HPV infection, and each test can contribute to the diagnosis of the disease. The WHO guideline on screening and treatment of precancerous lesions and cervical cancer recommends transitioning from Pap testing to HPV-based primary screening. The objective of this study was to critically analyze the use of molecular biology techniques based on the detection of HPV as a primary method of screening for precursor lesions and cervical cancer, in comparison with the Pap smear, in Brazil and other countries. The research was conducted using the SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (United States National Library of Medicine) and CAPES periodical portal. The sensitivity of the HPV test was consistently higher than that of cytology in 10 of the 12 studies analyzed. On the other hand, the HPV test presented a lower specificity compared to the cytological test, resulting in a higher rate of colposcopic referrals. Two studies found no significant differences between HPV-based techniques and cytology. These studies were carried out in countries with financial resources where cytological screening has a high performance. This finding suggests that in an environment where cytology screening works well, HPV screening does not necessarily improve the effectiveness of screening. The transition from cytological testing to HPV testing as the primary screening method for cervical cancer, offers significant advantages in terms of sensitivity and the ability to detect precancerous lesions early. However, this transition is not without challenges. One of the main challenges is the lower specificity of the HPV test compared to cytology, resulting in a greater number of unnecessary referrals for colposcopies and other interventions. This can generate greater anxiety and discomfort for patients, as well as overloading health services. In addition to the clinical impacts, it is crucial to consider the psychological and social implications of a positive HPV diagnosis.

Keywords: HPV. Pap smear. HPV screening. Cervical cancer.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- Metodologia e principais resultados encontrados pelo autor.....	24
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGC	Células glandulares atípicas (do inglês <i>atypical glandular cells</i>)
AGC-SOE	Células glandulares atípicas sem outras especificações
AGC-NEO	Células glandulares atípicas favorecendo a neoplasia
ASC	Células escamosas atípicas (do inglês <i>atypical squamous cells</i>)
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado (do inglês <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
CBL	Citologia de base líquida
CCU	Câncer do colo do útero
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>)
HC	Captura híbrida (do inglês <i>hybrid capture</i>)
HPV	Papiloma vírus humano (do inglês <i>human papillomavirus</i>)
HSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (do inglês <i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
IARC	Do inglês <i>International agency for research on cancer</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ISTs	Infecções sexualmente transmissíveis
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (do inglês <i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
mRNA	Ácido Ribonucleico mensageiro (do inglês <i>messenger ribonucleic acid</i>)
NIC2	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2
NIC3	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase (do inglês <i>polymerase chain reaction</i>)
qPCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real (do inglês <i>quantitative polymerase chain reaction</i>)
SCC	Carcinoma de células escamosas (do inglês <i>squamous cell carcinoma</i>)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1	PAPILOMA VÍRUS HUMANO	10
2.2	EPIDEMIOLOGIA E DIAGNOSTICO DA INFEÇÃO POR HPV	11
2.2.1	Citologia cérvico vaginal	12
2.2.2	Testes moleculares para detecção do HPV	15
2.2.2.1	<i>Reação em cadeia da polimerase (PCR)</i>	16
2.2.2.2	<i>Captura Híbrida (CH)</i>	17
2.2.2.3	Expressão gênica das proteínas E6 e E7 do HPV (mRNA de E6 e E7 de HPV)	18
3	JUSTIFICATIVA	20
4	OBJETIVOS	21
4.1	OBJETIVO GERAL	21
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
5	METODOLOGIA	22
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um dos vírus mais comuns em todo o mundo, afetando milhões de pessoas e apresentando uma distribuição global significativa (SANTOS *et al.*, 2023). Este vírus, que tem mais de 200 tipos identificados, possui uma característica marcante de infectar principalmente as células epiteliais da pele e das mucosas, sendo transmitido principalmente por contato direto de pele a pele, especialmente durante relações sexuais. A transmissão é facilitada em casos de lesões pré-existentes na pele ou mucosas. Além disso, o vírus pode ser transmitido verticalmente da mãe para o bebê durante o parto. (HERNÁNDEZ-SILVA *et al.*, 2024).

No Brasil, assim como em muitos outros países, o HPV é uma preocupação de saúde pública devido à sua alta prevalência. Estudos mostram que a infecção pelo HPV é frequente na população brasileira, especialmente entre mulheres jovens e adolescentes (FERREIRA; VALE; BARROS, 2021). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que mais de 80% das pessoas sexualmente ativas serão infectadas por algum tipo de HPV em algum momento da vida (SILVA *et al.*, 2020).

A relação entre o Papilomavírus Humano e o câncer de colo do útero (CCU) é bem estabelecida. Certos tipos de HPV de alto risco, como os tipos 16 e 18, estão diretamente ligados ao desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e cancerosas no colo do útero (HERNÁNDEZ-SILVA *et al.*, 2024). A projeção para o triênio 2023-2025 é de 17 mil novos casos de CCU (INCA, 2022). Essa conexão faz com que a prevenção e o rastreamento do HPV sejam pilares fundamentais na luta contra o câncer cervical (SANTOS *et al.*, 2023).

Existem várias abordagens para detectar a infecção por HPV, e cada exame pode contribuir para o diagnóstico da doença, ajudando a prevenir o câncer cervical. Os testes podem ser diretos, buscando o vírus, ou indiretos, procurando por alterações celulares causadas por ele (ARBYN *et al.*, 2020).

O exame citológico detecta células anômalas, indicativas de lesões que podem evoluir para câncer. Este método não busca diretamente o HPV, mas sim as alterações celulares causadas por ele, fornecendo um alerta precoce sobre possíveis anomalias. Em contrapartida, as abordagens moleculares oferecem uma confirmação mais direta da presença do HPV, mesmo na ausência de mudanças visíveis nas células (WOLSCHICK *et al.*, 2007).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PAPILOMA VÍRUS HUMANO

A distribuição do HPV no Brasil e no mundo apresenta características epidemiológicas complexas e variáveis, influenciadas por fatores demográficos, socioeconômicos, comportamentais e de acesso aos serviços de saúde (SOARES *et al.*, 2024). Globalmente, o HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) mais comuns, afetando uma ampla faixa da população em diferentes regiões geográficas e grupos populacionais (FERREIRA; VALE; BARROS, 2021). Estudos indicam que a prevalência do HPV varia significativamente entre os países, sendo mais alta em áreas de baixa e média renda, onde fatores como falta de acesso a programas de prevenção, educação sexual limitada e práticas culturais podem contribuir para a disseminação do vírus (BUSKWOFIE; DAVID-WEST; CLARE, 2020).

No Brasil, a distribuição do HPV também é influenciada por fatores semelhantes, além de questões específicas relacionadas a organização do sistema de saúde e a implementação de políticas de prevenção e controle da infecção. Estudos epidemiológicos realizados no país revelam uma alta prevalência do HPV na população brasileira, com variações regionais e demográficas significativas (FREITAS; GUERRA; BRITTO, 2020; FERREIRA; VALE; BARROS, 2021; TERRA DE MORAES LUIZAGA *et al.*, 2023)). Por exemplo, a infecção pelo HPV é mais comum entre mulheres jovens e adolescentes, especialmente em áreas urbanas e em populações de baixa renda (COLPANI *et al.*, 2020).

A transmissão primária do HPV ocorre principalmente por meio do contato direto de epitélio, sendo transmitido durante atividades sexuais como sexo oral-genital, genital-genital e até mesmo manual-genital. Também pode ser transmitido por contato com objetos contaminados, durante o parto de uma mãe infectada para o recém-nascido, ou por autoinoculação. É importante destacar que a infecção por HPV é frequentemente assintomática e pode apresentar um período de incubação variável, podendo ocorrer regressão espontânea em cerca de 90% dos casos. As manifestações clínicas podem incluir lesões visíveis na pele e mucosas, mas também podem ser subclínicas, detectáveis apenas por testes moleculares, ou assintomáticas, sem apresentar sinais evidentes. (STANLEY, 2010; DE ABREU *et al.*, 2018).

Estima-se que cerca de 80% das pessoas sexualmente ativos serão infectados pelo menos uma vez na vida por algum tipo de HPV, sendo que a persistência da infecção por tipos de HPV de alto risco está associada ao desenvolvimento de CCU (TEIXEIRA *et al.*, 2023).

O HPV pertence à família *Papillomaviridae*. Os tipos de HPV que infectam mucosa e estão associados a lesões malignas e benignas pertencem ao gênero *Alpha-papillomavirus*. A taxonomia do HPV é baseada em sua estrutura genômica e na sequência de 291 pb altamente conservada da proteína estrutural L1. O genoma do HPV é composto por DNA (ácido desoxirribonucleico) de fita dupla circular, com aproximadamente 8 mil a 10 mil pares de bases. Esse genoma é organizado em regiões de genes de estrutura que compõe o capsídeo viral (L1 e L2) e genes de função precoce (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), sendo estes últimos responsáveis por regular a replicação viral e interagir com a maquinaria celular do hospedeiro (DOUGLAS & UNGER, 2010).

A falta de métodos de cultivo em laboratório tanto *in vitro* quanto *in vivo* faz com que a caracterização HPV seja realizada principalmente por meio da genotipagem. Devido a essa limitação, os HPV são classificados com base em seus genótipos e não em sorotipos, o que permite uma melhor compreensão das variantes virais e de suas associações com diferentes condições clínicas, como infecções benignas, lesões pré-cancerosas e o câncer. Os diferentes genótipos do HPV são definidos quando ocorre uma diferença de mais de 10% na sequência da proteína estrutural L1 (HARDEN & MUNGER, 2017).

Em 2012, a *International Agency for research on Cancer* (IARC) categorizou os tipos HPV baseado na sua associação com o câncer cervical. O primeiro grupo, conhecido como Grupo 1, carcinogênico para humanos, engloba 12 tipos de HPV (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). O HPV 68 foi classificado no Grupo 2a, sendo considerado provavelmente carcinogênico. Por fim, o Grupo 2b inclui 11 genótipos de HPV (HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 85 e 97) que são classificados como genótipos possivelmente carcinogênicos (BURD, 2016).

Outra classificação amplamente mencionada na literatura categoriza os genótipos do HPV em Alto e Baixo Risco. Genótipos de Baixo Risco abrangem HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44 e 55. Estes estão associados principalmente a desordens benignas, como verrugas, papilomas e condilomas (OLIVEIRA, 2011).

2.2 EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR HPV

O CCU é um problema de saúde pública em todo o mundo, com dados epidemiológicos significativos tanto a nível global quanto no Brasil. De acordo com a

Organização Mundial da Saúde (OMS), o CCU é a quarta causa mais comum de câncer em mulheres. Em torno 570 mil novos casos e mais de 300 mil mortes acometem mulheres no mundo a cada ano (IARC, 2020). No contexto brasileiro, apesar dos avanços em programas de prevenção, o CCU permanece como o terceiro tipo mais frequente entre as mulheres, com uma alta incidência especialmente em áreas com menor acesso a serviços de saúde e programas de rastreamento. Esses dados destacam a importância contínua de estratégias de prevenção, detecção precoce e tratamento eficaz do CCU, tanto no Brasil quanto no mundo, para reduzir a carga da doença e melhorar os resultados de saúde para as mulheres afetadas (INCA, 2022).

A projeção para o Brasil indica que, a cada ano entre 2023 e 2025, são esperados cerca de 17.010 novos casos de câncer do colo do útero. Esses números representam um risco estimado de aproximadamente 15,38 casos para cada 100 mil mulheres. Estas estatísticas destacam a importância contínua da vigilância e prevenção do câncer cervical no país, bem como a necessidade de intervenções eficazes para reduzir o impacto dessa doença na saúde das mulheres brasileiras (INCA, 2022).

Atualmente, há uma perspectiva otimista em relação à possibilidade de erradicar o câncer do colo do útero, mediante a combinação de estratégias como a vacinação contra os tipos de HPV oncogênicos mais comuns e o rastreamento e tratamento das lesões pré-neoplásica. A OMS propôs uma estratégia global com metas a serem alcançadas até 2030, incluindo cobertura vacinal contra hpv de 90%, das meninas até 15 anos; que 70% das mulheres sejam submetidas a um teste de rastreamento de alta eficácia aos 35 e 45 anos, e que 90% das mulheres identificadas com lesões precursoras ou câncer recebam tratamento adequado (WHO, 2020). Essas metas são cruciais para acelerar a eliminação do câncer do colo do útero como um problema de saúde pública em todo o mundo.

2.2.1 Citologia cérvico vaginal

Na década de 1940, o Dr. George Papanicolaou desenvolveu um exame que se tornou uma ferramenta fundamental até os dias de hoje para o rastreamento e controle do câncer de colo de útero. Este exame recebeu o nome de teste de Papanicolaou em homenagem ao seu criador e é também conhecido como citologia oncótica, exame preventivo ou exame citopatológico (MICHALAS, 2000).

O exame preventivo envolve uma técnica meticulosa de coleta de células cervicais para análise citológica. Inicialmente, a paciente é posicionada na mesa de exame ginecológico, onde o médico insere um espéculo vaginal para visualização do colo do útero. Usando uma

espátula de Ayre e uma escova de cerdas finas (escova ginecológica), o profissional cuidadosamente coleta células da ectocérvice e da endocérvice. Estas células são então transferidas para uma lâmina de vidro e fixadas utilizando solução adequada. Após a fixação, a lâmina é encaminhada ao laboratório de citologia, onde é corada e examinada ao microscópio por um citotécnico ou citologista treinado. Durante a análise, as características citomorfológicas das células podem sugerir alterações benignas, pré-malignas e malignas que podem indicar infecções, inflamações ou lesões pré-neoplásicas (MICHALAS, 2000).

O exame de Papanicolaou é um procedimento ginecológico utilizado para identificar alterações nas células cervicais que podem indicar infecções ou mudanças que predisõem ao câncer cervical. Além de detectar alterações celulares indicativas de câncer cervical, embora não seja seu objetivo principal, este exame também é capaz de identificar infecções no colo do útero, como verrugas genitais e herpes, e infecções vaginais causadas por fungos, bactérias e até mesmo protozoários como o *Trichomonas vaginalis* (GOMPEL & KOSS, 1997).

Uma variante da citologia convencional é a citologia de base líquida (CBL). Esta técnica oferece uma coleta aprimorada, reduzindo a incidência de esfregaços insatisfatórios e eliminando a presença de detritos, o que pode resultar em um tempo de interpretação menor em comparação com a citologia convencional, porém, o custo desta técnica é bem superior ao da citologia convencional. Na CBL, a amostra cervical é coletada em um frasco com meio de transporte líquido e, em seguida, uma alíquota é filtrada e disposta em uma camada fina e uniforme sobre uma lâmina, evitando a sobreposição de células, na maioria dos casos. No entanto, é importante destacar que a CBL possui sensibilidade e especificidade aproximadamente equivalentes à citologia convencional na detecção de lesões NIC 2 (Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2) ou mais graves (WHITLOCK *et al.*, 2011).

A identificação de alterações celulares características, como a presença de coilocitose, disceratose e anomalias celulares compatíveis com infecção pelo HPV é definida em diferentes graus. Ao longo do tempo, a classificação dos resultados do exame de Papanicolaou sofreu algumas modificações desde sua introdução. A classificação atual divide as anormalidades das células escamosas em: células escamosas atípicas (ASC), subdivididas em ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) e ASCH (células escamosas atípicas de alto grau); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e carcinoma de células escamosas (SCC). Em relação às atipias glandulares, são consideradas aquelas de significado indeterminado (AGC), dividido em AGC-SOE (sem outras especificações) e AGC-NEO (favorecendo neoplasia); o adenocarcinoma *in situ* e o adenocarcinoma invasor. Essa classificação refinada permite uma melhor identificação e

categorização das lesões cervicais, auxiliando na determinação dos próximos passos clínicos a serem tomados em caso de resultados anormais no exame de Papanicolaou (PANGARKAR, 2022).

O Brasil adota sua própria nomenclatura, a Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais, que apresenta similaridades com o sistema Bethesda para facilitar a comparação dos resultados nacionais com os encontrados na literatura estrangeira. Essa padronização contribui significativamente para o desempenho dos laboratórios e para a relação entre a citologia e a prática clínica, promovendo uma melhor compreensão e comunicação dos resultados entre os profissionais de saúde e os pacientes (INCA, 2012).

A frequência ideal para a realização do rastreamento varia de acordo com as diretrizes de saúde e as características individuais do paciente. O Ministério da Saúde propõe controle anual, a partir dos 25 anos para as mulheres que já começaram as atividades sexuais, por dois anos consecutivos. A partir daí, após dois exames negativos consecutivos, deve-se seguir um intervalo de três anos. Os exames regulares devem ser mantidos até os 64 anos de idade. Para mulheres sem histórico prévio de doença neoplásica pré-invasiva, podem ser interrompidos quando apresentarem pelo menos dois resultados negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Essa abordagem visa proporcionar um acompanhamento adequado da saúde cervical durante a fase de maior risco, ao mesmo tempo em que permite a redução da frequência de exames em mulheres com resultados consistentemente normais, evitando procedimentos invasivos desnecessários (INCA, 2016).

Mulheres com histórico de lesões cervicais pré-neoplásicas ou câncer cervical, assim como aquelas imunocomprometidas, precisam de uma frequência de rastreamento diferente. Mulheres que recebem um resultado citopatológico de LSIL ou ASC-US geralmente são aconselhadas a repetir o exame em um período de 6 ou 12 meses, dependendo da faixa etária. Se as alterações persistirem após essa reavaliação, é recomendado encaminhar os casos para unidades de referência, onde serão submetidos a investigação colposcópica. Essas medidas visam garantir um acompanhamento adequado das alterações cervicais e uma intervenção precoce, quando necessário, para prevenir a progressão para lesões mais graves ou CCU. Essa periodicidade é baseada em evidências científicas e objetiva equilibrar a detecção precoce de anormalidades cervicais com o risco de procedimentos invasivos desnecessários (INCA, 2016).

Nos países da América Central e do Sul a cobertura dos programas de prevenção ao CCU são altas, porém a qualidade dos programas de citologia e o acesso ao tratamento são insuficientes. Por esses motivos, a taxa de CCU nesses países permanecem entre as mais altas no mundo (MONSONEGO *et al.*, 2011). Um outro problema importante é que os exames

citológicos podem apresentar um elevado percentual de resultados falso negativos que podem variar de 15% a 50%, e resultados falso positivos que variam em torno de 10% (CAVALCANTE & CARESTIATO, 2006).

2.2.2 Testes moleculares para detecção do HPV

Em 2020, a OMS desenvolveu e lançou a estratégia global para acelerar a eliminação do câncer do colo do útero como problema de saúde pública. Esta estratégia estabelece um limiar de quatro casos por 100.000 mulheres-ano em todo o mundo até 2030. Ela se baseia em três pilares principais: vacinação contra o HPV; rastreamento do câncer do colo do útero e tratamento. Os objetivos de cobertura estabelecidos para 2030 incluem alcançar uma taxa de vacinação contra o HPV em 90% das meninas de até 15 anos, 70% das mulheres rastreadas com um teste de alta precisão até os 35 anos e novamente até os 45 anos de idade, e tratar 90% das lesões pré-cancerosas e casos de câncer invasivo. Essa estratégia visa reduzir significativamente a carga global do câncer do colo do útero e melhorar os resultados de saúde para as mulheres em todo o mundo (WHO,2022).

A diretriz da OMS sobre rastreamento e tratamento de lesões pré-neoplásicas do colo do útero para prevenção do câncer cervical, recomenda a transição para o rastreamento primário baseado no HPV em todos os contextos. Nos locais onde os programas de citologia estão estabelecidos e garantidos em qualidade, a OMS sugere que continuem até que os testes de HPV sejam plenamente implementados. Por outro lado, em áreas onde a visualização do colo com ácido acético (VIA) é a abordagem principal, a OMS recomenda uma transição mais rápida para o teste de HPV. Na perspectiva de rastreamento, triagem e tratamento tendo a detecção do DNA do HPV como teste primário na população feminina em geral, a OMS recomenda o emprego de genotipagem parcial, colposcopia, inspeção visual com ácido acético ou citologia para triar mulheres após um resultado positivo no teste de DNA do HPV (WHO, 2021).

O rastreio utilizando testes moleculares baseados no material genético do HPV deve começar aos 30 anos de idade para mulheres com resultados negativos para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e aos 25 anos para mulheres soropositivas. A OMS recomenda, também, intervalos de rastreamento de cinco a dez anos para a população em geral e de três a cinco anos para mulheres vivendo com HIV. Além disso, a OMS apoia tanto a abordagens de auto-coleta como a coleta por profissionais de saúde para o rastreamento baseado no HPV (WHO, 2021).

Os testes de HPV consistem na detecção do DNA ou mRNA do HPV em amostras de células cervicais. Esses testes são recomendados tanto para o rastreamento quanto para a genotipagem do HPV em mulheres, com o objetivo de identificar aquelas que apresentam maior risco de desenvolver câncer cervical. O teste molecular para HPV apresenta uma especificidade superior quando comparado ao exame citológico, e seu alto valor preditivo negativo permite que mulheres com resultado negativo sejam retestadas após um intervalo de aproximadamente cinco anos, maior que o preconizado no exame de citologia. Além disso, a disponibilidade da opção de auto-coleta contribui para aumentar a aceitabilidade e o acesso aos serviços de rastreamento (WHO, 2021).

Existem diversos tipos de testes disponíveis, cada um com suas especificidades, mas todos têm em comum o propósito de detectar a presença do vírus e determinar os tipos específicos de HPV presentes, auxiliando na avaliação do risco individual e na adoção de medidas preventivas adequadas (ARBYN *et al.*, 2021).

Um marco significativo no avanço da tecnologia de diagnóstico molecular foi a introdução da reação em cadeia da polimerase (PCR) por Kary Mullis em 1987, originalmente concebida para a clonagem de DNA *in vitro* (DE OLIVEIRA; MUTRAN; SANTANA, 2017). No contexto da infecção pelo HPV, o vírus penetra nas células basais do epitélio cervical vaginal, onde produz síntese proteica não estrutural. Os genes E (early – iniciais) e L (late – tardios) do vírus permanecem epissomais e podem integrar-se ao núcleo da célula hospedeira, resultando em uma infecção latente. Mediante a técnica de PCR, é possível amplificar exponencialmente sequências específicas do DNA viral, mesmo durante a fase latente da infecção, antes do surgimento de lesões detectáveis pelo método de Papanicolaou. Isso significa que o teste molecular é capaz de identificar células infectadas com o vírus, mesmo quando este se encontra em estado quiescente (DOORBAR, 2007).

2.2.2.1 *Reação em cadeia da polimerase (PCR)*

A PCR é uma técnica altamente sensível amplamente utilizada em pesquisas para confirmar a presença ou ausência do DNA do HPV. Durante a PCR, o DNA viral do HPV é amplificado utilizando *primers* específicos derivados de sequências conservadas na região L do vírus. Quando o DNA do HPV é detectado nas amostras, a PCR permite a identificação do genótipo do HPV por meio da amplificação de regiões específicas associadas a cada subtipo viral, geralmente envolvendo sequências dos genes E6 e E7. Esta análise genotípica é crucial

para distinguir entre os diferentes subtipos de HPV, sejam de alto ou baixo grau, facilitando um diagnóstico mais preciso e direcionado (MIYASAKI & JUNIOR, 2021).

Uma variante avançada da PCR é a técnica de PCR em tempo real (q-PCR), que permite diferenciar as sequências de bases amplificadas de DNA de maneira mais precisa. As reações ocorrem em capilares fechados, o que facilita a transferência eficiente de calor, aumentando a eficácia da amplificação e minimizando as contaminações. Esta técnica oferece a vantagem de permitir a observação da reação em tempo real dentro do tubo, proporcionando resultados mais rápidos. Por ser uma abordagem homogênea, integra as fases de amplificação e análise em uma etapa única, contribuindo para reduzir significativamente o tempo necessário para a obtenção do resultado (RODRIGUES *et al.*, 2009).

A PCR em tempo real detecta sinais fluorescentes resultantes das reações de PCR, o que permite análises tanto qualitativas quanto quantitativas. Os sinais fluorescentes são convertidos em números. Essa capacidade de quantificação dos sinais oferece uma vantagem significativa, permitindo uma análise mais detalhada da presença e da quantidade de DNA amplificado durante o processo (BARRA *et al.*, 2011).

2.2.2.2 Captura Híbrida (CH)

A técnica de captura híbrida combina métodos de hibridização molecular e o uso de anticorpos monoclonais. Para a realização do ensaio são coletadas células esfoliadas obtidas do epitélio do trato genital masculino e feminino ou a partir de material de biópsia. Este exame, que apresenta alta sensibilidade e especificidade para a detecção do DNA do vírus, tanto do grupo de baixo quanto do alto risco, está sendo amplamente empregado nos laboratórios de diagnóstico em conjunto com a citologia (BRINGHENTI *et al.*, 2010).

Por meio dessa abordagem, é possível identificar o DNA viral em amostras utilizando sondas de RNA que reconhecem sequências específicas de HPV de baixo e alto risco. Os tipos de HPV de baixo risco são identificados usando a sonda A, enquanto os tipos de alto risco são detectados pela sonda B. Importante ressaltar que essas sondas não fazem distinção entre os diferentes tipos de HPV dentro desses grupos. A sensibilidade dessa técnica é comparável à da PCR, especialmente para a detecção de lesões de alto grau. Além disso, a captura híbrida é útil para determinar a carga viral do HPV (BRINGHENTI *et al.*, 2010).

A técnica da Captura Híbrida não é destinada ao rastreamento da infecção pelo HPV, mas possui diversas outras aplicações importantes. Ela é utilizada para auxiliar no diagnóstico do HPV, diferenciando entre infecções de baixo e alto risco, e também no acompanhamento de

peessoas com resultados citológicos indeterminados. Entretanto, como dito anteriormente, não detecta todos os tipos virais de alto risco, não determina o tipo viral específico e possui uma sensibilidade de 5 mil cópias/ml, podendo não ser adequada para revelar a presença do vírus no início da infecção (WOLSCHICK *et al.*, 2007).

Uma variação mais recente dessa técnica é a Captura Híbrida 2 (CH2). A CH2 é um teste qualitativo e quantitativo que se baseia na hibridização de sondas de RNA com 18 tipos de HPV presentes na amostra. Os híbridos formados são detectados por meio de uma reação enzima-substrato, e a leitura é realizada através de quimioluminescência. O procedimento consiste em cinco etapas principais: desnaturação, hibridização, captura dos híbridos, reação dos híbridos com o conjugado e detecção dos híbridos por quimioluminescência. Comparada à PCR, a CH2 apresenta uma sensibilidade de 91,7% e uma especificidade de 95,4%. Alguns estudos sugerem a utilização da CH2 como teste de rastreamento primário para o câncer cervical (CASTLE *et al.*, 2002).

É relevante destacar que essa técnica está sendo gradualmente substituída por métodos mais avançados, como a genotipagem do HPV e a PCR em tempo real (BARRA *et al.*, 2011).

2.2.2.3 Expressão gênica das proteínas E6 e E7 do HPV (mRNA de E6 e E7 de HPV)

As proteínas E6 e E7 dos HPV oncogênicos desempenham um papel crucial na carcinogênese cervical. A oncoproteína E6 tem como alvo a proteína supressora tumoral p53, enquanto a oncoproteína E7 tem como alvo a proteína supressora tumoral pRb. Essas proteínas são fundamentais para a transformação maligna das células cervicais, sendo indicadores de lesões graves ou infecções persistentes por HPV, com maior probabilidade de evolução para lesões de alto grau e carcinoma cervical. A detecção do mRNA dessas proteínas pode ser utilizada como marcador no rastreamento do câncer de colo de útero, utilizando tecnologias atuais que permitem a quantificação dos transcritos dos oncogenes virais E6 e E7 para avaliar a atividade oncogênica. A expressão desregulada desses oncogenes virais, presentes nos HPVs de alto risco, é um dos principais fatores que contribuem para a transformação do epitélio do colo uterino infectado. Estudos têm demonstrado a correlação entre a detecção de mRNA E6/E7 e a gravidade das lesões, fornecendo informações valiosas sobre a progressão da doença (LIU *et al.*, 2018).

Estudos que abordam a eficácia da detecção de mRNA E6/E7 como estratégia principal de rastreamento geralmente focam na comparação com o teste de detecção de HPV (DUVLIS *et al.*, 2015; WHITE *et al.*, 2024). Enquanto o teste de HPV apenas indica a presença

da infecção, sem distinguir entre infecções transitórias e persistentes, o que resulta em uma baixa especificidade, a detecção de mRNA E6/E7 oferece uma abordagem mais precisa. Essa técnica reflete o potencial oncogênico das infecções por HPV, identificando quais infecções apresentam maior risco de transformação maligna. Essa capacidade de diferenciação pode superar a limitação do teste de HPV relacionada a detecção de lesão, tornando-a particularmente relevante em mulheres mais jovens, que têm uma alta prevalência de infecção por HPV, mas uma menor probabilidade de desenvolver transformação maligna (BASU *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2014).

3 JUSTIFICATIVA

O câncer do colo do útero representa um grave problema de saúde pública globalmente, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre mulheres em muitos países, especialmente em regiões de baixa e média renda. O exame de Papanicolaou tem sido amplamente utilizado como método de rastreamento para a detecção precoce de lesões precursoras do câncer cervical. No entanto, apesar de ser eficaz na redução da incidência e mortalidade por câncer cervical em muitas partes do mundo, o exame de Papanicolaou apresenta limitações, incluindo variações na sensibilidade, especificidade e qualidade dos serviços de saúde, resultando em taxas significativas de resultados falso-negativos e falsos-positivos.

Nesse contexto, o uso de técnicas de biologia molecular baseadas na detecção do HPV tem despertado crescente interesse como alternativa ou complemento ao exame de Papanicolaou no rastreamento do câncer cervical. A detecção do HPV é considerada uma abordagem mais sensível e específica, permitindo a identificação precoce de infecções por HPV de alto risco, que são responsáveis pela maioria dos casos de câncer do colo do útero. Além disso, as técnicas moleculares oferecem a vantagem de detectar o vírus mesmo na ausência de alterações celulares visíveis, possibilitando um diagnóstico mais preciso e precoce de lesões precursoras.

Diante desse contexto, esta revisão narrativa se justifica pela necessidade de avaliar a eficácia, acurácia e impacto das técnicas de biologia molecular baseadas na detecção do HPV como método primário de rastreamento de lesões precursoras e CCU, em comparação com o exame de Papanicolaou. Além disso, busca-se analisar as recomendações OMS em relação ao uso dessas técnicas, considerando suas implicações para a saúde pública e para a implementação de programas de rastreamento mais eficazes e acessíveis. Essa avaliação é fundamental para orientar políticas de saúde, práticas clínicas e futuras pesquisas na área, visando aprimorar a prevenção, o diagnóstico e o tratamento do câncer cervical em âmbito global.

4 OBJETIVOS

4.2 OBJETIVO GERAL

Analisar o uso de técnicas de biologia molecular baseadas na detecção do HPV como método primário de rastreamento de lesões precursoras e câncer de colo do útero, em comparação com o exame de Papanicolaou, no Brasil e em outros países ao redor do mundo, conforme as recomendações da OMS.

4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão narrativa da literatura para identificar estudos pilotos que abordem o uso de técnicas de biologia molecular como método de rastreamento primário para CCU no Brasil e no Mundo.
- Comparar, de maneira crítica, a sensibilidade, especificidade e acurácia das técnicas de biologia molecular baseadas na detecção do HPV com o exame de Papanicolaou no rastreamento de lesões precursoras e CCU.

5 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e exploratório, com uma abordagem qualitativa, realizado por meio de uma revisão narrativa de literatura. A pesquisa foi conduzida utilizando as bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed (*United States National Library of Medicine*) e no portal periódicos CAPES, com o objetivo de obter artigos científicos originais publicados no período de 2012 a 2024.

A estratégia de busca foi elaborada com base em palavras-chave associadas ao HPV, *cervical citology*; *HPV testing*; *cervical cancer screening*. Os termos de buscas foram inseridos sozinhos ou combinados de maneira adequada utilizando operadores booleanos (AND e OR).

As expressões foram combinadas das seguintes formas:

cervical cancer screening (AND) cervical citology (AND) HPV testing

cervical cancer screening (AND) cervical citology (OR) HPV testing

cervical cancer screening (AND) cervical citology

cervical cancer screening (AND) hpv testing

Listas de referência de todos os estudos primários disponíveis foram revisadas para identificar outras citações relevantes.

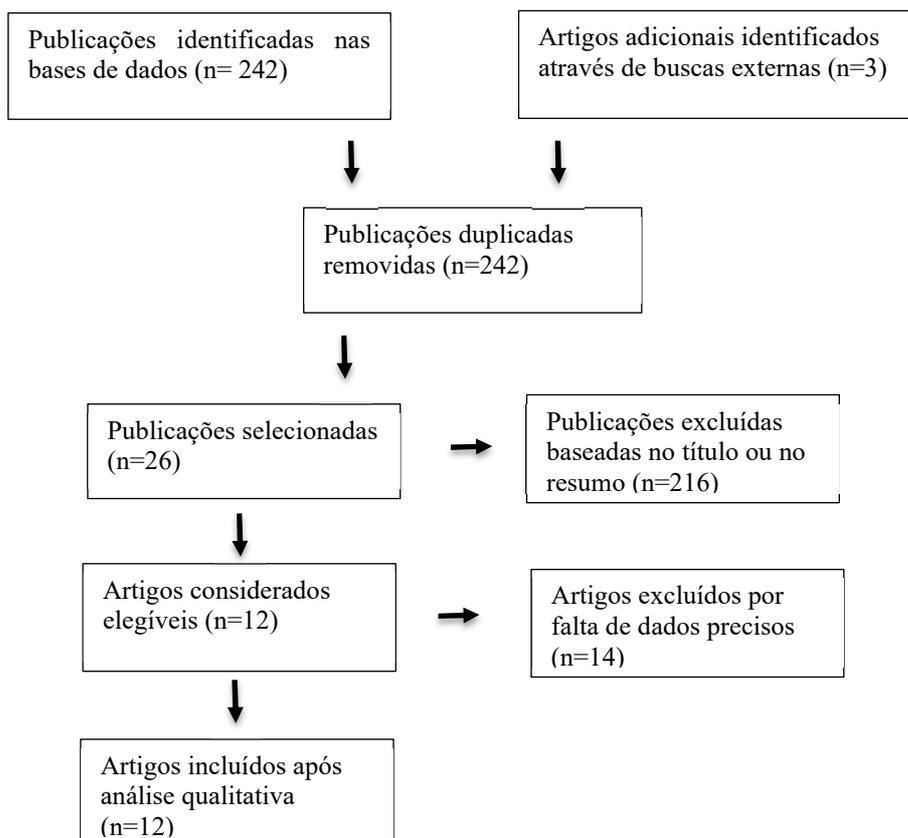
Os critérios de inclusão dos artigos foram definidos para abranger pesquisas recentes e relevantes sobre o tema. Artigos originais publicados entre 2012 e 2024 foram considerados, visando a incorporação das evidências mais atualizadas. Além disso, foram incluídos artigos redigidos em português, inglês e espanhol, ampliando a diversidade de fontes e garantindo uma análise abrangente. A seleção dos artigos foi baseada nos títulos e resumos priorizando aqueles diretamente relacionados ao assunto, garantindo a inclusão apenas de estudos pertinentes para os objetivos estabelecidos. Quando disponíveis, os textos completos foram obtidos para uma avaliação mais aprofundada.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fluxograma das etapas de seleção dos artigos para este estudo é apresentado na Figura 1. Os critérios de elegibilidade foram os seguintes: artigos originais escritos em inglês, espanhol e português que compararam as técnicas de citologia e biologia molecular com foco na cérvix uterina. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 12 artigos foram incluídos nesta revisão. Foram identificados 245 artigos nas ferramentas de pesquisas, destes foram excluídos 3 artigos por duplicidade. Dos 242 artigos restantes, 26 foram separados pelo seu resumo, pois se encaixavam nas ideias propostas pelo tema. Destes 26 foram selecionados 12 artigos.

O resumo da metodologia e dos resultados dos artigos selecionados encontra-se no QUADRO 1.

Figura 1: fluxograma do processo de busca dos artigos.



QUADRO 1: Metodologia e principais resultados encontrados pelo autor.

Autores	Ano de Publicação	País	Metodologia	Resultados
OGILVIE <i>et al.</i>	2012	Canadá	<p>Estudo randomizado (participantes 25 a 65 anos) com três grupos: Braço controle (n= 6154) – CBL com triagem de células ASCUS com teste hrHPV; Braço de intervenção (n=6279) – hrHPV na entrada com triagem de citologia em base líquida (LBC) de hrHPV positivos, com triagem de saída aos 4 anos com hrHPV e LBC; Braço de verificação de segurança (n= 6215) – hrHPV na entrada com triagem LBC de hrHPV positivos com triagem de saída aos 2 anos com CBL.</p> <p>Método de testagem: CH2</p>	<p>No braço do HPV, a taxa basal NIC2+ e NIC3+ foi de 9,2/1.000 (IC 95%; 7,4, 10,9) e 4,8/1.000 (IC 95%; 3,6, 6,1), que aumentou para 16,1/1.000 (IC95% 13,2, 18,9) para NIC2+ e para 8,0/1000 (IC95%; 5,9, 10,0) para NIC3+ após triagem subsequente de mulheres com DNA-HPV positivo/negativo para citologia. A taxa de detecção no braço de controle permaneceu inalterada após a triagem subsequente de mulheres ASC-US-positivas/hrHPV DNA-negativas em 11,0/1000 para CIN2+ e 5,0/1000 para CIN3+. Nas mulheres randomizadas para os braços de HPV houve uma maior detecção de CIN2+ em comparação com as mulheres randomizadas para o braço de citologia.</p>
WRIGHT <i>et al</i>	2015	Estados Unidos	<p>Estudo prospectivo com 41955 (com 25 anos ou mais) mulheres acompanhadas durante três anos. Utilizou três estratégias de triagem: citologia e teste de HPV apenas se citologia positiva (ASCUS+); abordagem híbrida que utilizava a citologia para mulheres de 25 a 29 anos e co-teste com citologia e HPV em mulheres com 30 anos, teste de HPV como estratégia primaria.</p> <p>Método de testagem: RT-PCR e genotipagem</p>	<p>O rastreio primário do HPV em mulheres >25 anos foi significativamente mais sensível para a detecção de lesões cervicais de alto grau (NIC3+); A especificidade da citologia para NIC3+ em mulheres >25 anos foi a mais alta (97,1%), seguida pela estratégia híbrida e pelo HPV primário. No entanto, o HPV primário apresentou um VPN significativamente maior do que a citologia, indicando sua eficácia na exclusão de NIC2+.</p>

QUADRO 1: Metodologia e principais resultados encontrados pelo autor (continuação).

Autores	Ano de Publicação	País	Metodologia	Resultados
AGORASTOS <i>et al.</i>	2015	Grécia	Estudo transversal envolveu o recrutamento de 4.009 mulheres, com idades entre 25 e 55 anos. Todas as mulheres foram submetidas a teste de CBL e teste baseado em HPV. Método de testagem: RT-PCR	No limiar de NIC2+, a citologia e o teste de HPV mostraram sensibilidade de 53,7% e 100% respectivamente, sem alteração entre as faixas etárias. A citologia e os testes de HPV mostraram especificidade de 96,8% e 90,3%, respectivamente, que foi aumentada em mulheres mais velhas (30) em comparação com as mais jovens (25-29). A genotipagem para HPV16/18 teve acurácia semelhante à citologia para detecção de NIC2+ (sensibilidade: 58,5%; especificidade 97,5%), bem como para triagem para colposcopia (sensibilidade: 58,5% vs 53,7% para citologia). O teste de HPV tem sensibilidade muito melhor do que a citologia para identificar lesões cervicais de alto grau com especificidade ligeiramente inferior.
CANFELL <i>et al.</i>	2017	Austrália	Estudo randomizado aberto com 5000 participantes (25 a 69 anos) e três grupos: Citologia; HPV e citologia; HPV e genotipagem parcial (1:2:2). Método de testagem: RT-PCR	Aumento significativo na detecção de lesões NIC2+ na triagem por HPV em comparação com a citologia. Valores preditivos positivos maiores para NIC2+ e NIC3+ maiores nas triagens por HPV.
ARROSSI <i>et al.</i>	2019	Argentina	Estudo de coorte retrospectivo de base populacional. Três grupos de participantes: Citologia (29631- com 25 anos ou mais) e teste baseado em HPV e citologia se HPV positivo coletado por médico (44700 - com 30 anos ou mais) ou autocoleta (4865- com 30 anos ou mais). Método de testagem: CH2	Testes baseados em HPV coletados pelo médico detectaram mais casos de NIC2+, enquanto não foram observadas diferenças significativas entre os testes auto-coletados e os testes citológicos. Os testes de HPV têm uma sensibilidade maior do que a citologia tradicional, permitindo a detecção precoce de lesões cervicais pré-cancerosas, como NIC2+

QUADRO 1: Metodologia e principais resultados encontrados pelo autor (continuação).

Autores	Ano de Publicação	País	Metodologia	Resultados
CHAN <i>et al.</i>	2020	China	Estudo prospectivo randomizado controlado com duas rodadas de triagem e dois grupos: grupo de intervenção com teste baseado em HPV com citologia em meio líquido (n = 7931); grupo de controlo somente citologia em meio líquido (n= 7927). Método de testagem: CH2	A detecção de lesões NIC2+ foi significativamente maior no grupo intervenção em comparação ao controle (0,95% vs. 0,38%, OR 2,50, IC 95% 1,65–3,88). Na rodada subsequente de triagem, aproximadamente 36 meses depois, a detecção de NIC2+ foi significativamente menor no grupo de intervenção (0,08% vs. 0,35%, OR 0,23, IC 95% 0,08–0,57). Ao longo das duas rodadas de triagem, a detecção total de NIC2+ foi maior no grupo de intervenção (1,01% vs. 0,66%, OR 1,53, IC 95% 1,09–2,19). Houve um aumento de quatro vezes (10,6% vs. 2,4%, p < 0,001) no número de colposcopias realizadas no braço de intervenção. A adição de um teste de hr- HPV à citologia para triagem cervical primária levou à detecção precoce de lesões pré-invasivas clinicamente significativas, resultando em uma detecção reduzida de lesões NIC2+ em rodadas subsequentes e em um aumento na taxa de colposcopia.
ELFSTRÖM <i>et al.</i>	2021	Suécia	Estudo randomizado (pacientes entre 23 e 64 anos) para duas políticas de triagem diferentes: citologia primária com teste de HPV como triagem para mulheres com citologia ASCUS ou LSIL (n= 183.309); triagem primária baseada em HPV com triagem citológica de mulheres HPV positivas (n= 212.416). Método de testagem: RT-PCR	A detecção de NIC2+ foi comparável entre ambos os métodos de rastreio

QUADRO 1: Metodologia e principais resultados encontrados pelo autor (continuação).

Autores	Ano de Publicação	País	Metodologia	Resultados
NYGÅRD <i>et al.</i>	2022	Noruega	Estudo randomizado (pacientes entre 34 e 69 anos) para duas políticas de triagem diferentes: citologia em meio líquido como teste primário (n=80.240); triagem primária baseada em HPV (n= 77.207). Método de testagem: RT-PCR	O protocolo baseado em HPV resultou num aumento relativo de 60% na detecção de NIC2+ [taxa de risco (RR) = 1,6, intervalo de confiança (IC) de 95% = 1,5–1,7], 40% em NIC3+ (RR = 1,4, IC 95% = 1,3–1,6), 40% em câncer (RR = 1,4, IC 95% = 1,0–2,1) e 60% em encaminhamentos para colposcopia (RR = 1,6, IC 95% = 1,5–1,6) em comparação com triagem LBC. A realização de ambos os protocolos foi dependente da idade, sendo mais eficaz em mulheres com idade inferior a 50 anos.
RAMÍREZ <i>et al.</i>	2023	América latina (Argentina, Bolívia, Colômbia, Costa Rica, Honduras, México, Paraguai, Peru e Uruguai)	Estudo multicêntrico transversal incluindo mais de 42000 participantes (30-64 anos). Utilizou citologia convencional e teste baseado em HPV em todas as pacientes. Método de testagem: CH2	A citologia apresentou uma sensibilidade para diagnóstico de NIC3+ e NIC2+ de 48,5 % e 43,4 % respectivamente e foi altamente variável entre os centros de estudos, enquanto o teste de HPV mostrou uma sensibilidade para NIC3+ de 98,1% (97,2% para NIC2+) e foi consistentemente muito sensível em todos os centros de estudo. A especificidade foi de 96,5% (IC 95%: 96,3–96,7) usando citologia e 88,7% (IC 95%: 88,3–89,0) com HPV.

QUADRO 1: Metodologia e principais resultados encontrados pelo autor (continuação).

Autores	Ano de Publicação	País	Metodologia	Resultados
TEIXEIRA <i>et al.</i>	2023	Brasil	Estudo de demonstração de base populacional (mulheres com idade entre 25 e 64 anos) comparou 16.384 testes de HPV realizados nos primeiros 30 meses do programa com 19.992 mulheres testadas no rastreo citológico. Os programas foram comparados por taxa de encaminhamento de colposcopia e VPP para NIC2+ e NIC3+ por faixa etária. Método de testagem: RT-PCR	. O teste HPV detectou 103 NIC2, 89 NIC3 e um Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS), em comparação com 24 NIC2 e 54 NIC3 detectados por citologia ($p < 0,0001$). A faixa etária entre 25 e 29 anos rastreada pelo teste de HPV teve 2,4 a 3,0 vezes mais positividade, 13,0% encaminhamento para colposcopia, duas vezes mais que as mulheres de 30 a 39 anos (7,7%; $p < 0,0001$). O teste de HPV detectou 20 NIC3 e 1 câncer em estágio inicial versus 9 NIC3 e nenhum câncer por triagem citológica (NIC3 OR = 2,10; IC95%: 0,91–5,25; $p = 0,043$). O VPP da colposcopia para NIC2+ variou de 29,5 a 41,0% no programa de testes de HPV.
GUSTAFSON <i>et al.</i>	2023	Porto Rico	Estudo transversal envolveu o recrutamento de 18.052 mulheres, com idades entre 24 e 70 anos. Todas as mulheres foram submetidas a teste de citologia em meio líquido e teste baseado em HPV. O desempenho clínico de especificidade, sensibilidade, VPP e VPN para cada teste (hrHPV, citologia e co-teste). Método de testagem: RT-PCR	O hrHPV teve uma sensibilidade ligeiramente superior (94,2% vs 92,3%) em comparação com a citologia para todas as lesões NIC2+. O co-teste foi 100% sensível para doença de alto grau com 100% de valor preditivo negativo. Resultados entre as estratégias de teste não foram significativamente diferentes.

QUADRO 1: Metodologia e principais resultados encontrados pelo autor (continuação).

Autores	Ano de Publicação	País	Metodologia	Resultados
VAHTERISTO <i>et al.</i>	2024	Finlândia	Estudo randomizado (pacientes entre 23 e 64 anos) para duas políticas de triagem diferentes: citologia como teste primário (n=118.033); triagem primária baseada em HPV (n=118.129). Método de testagem: CH2	Foram observados 129 cânceres cervicais e 32 mortes por câncer cervical no braço da citologia, 139 cânceres cervicais e 32 mortes por câncer cervical no braço do HPV. Em comparação com o braço da citologia, no braço do HPV, a razão da taxa de incidência foi de 1,08 (IC 95% 0,85–1,37), e a razão da taxa de mortalidade foi de 1,01 (IC 95% 0,61–1,64). Em um ambiente onde a triagem citológica funciona bem o rastreamento do HPV não melhora necessariamente a eficácia do rastreamento.

Fonte: a autora

Dos 12 artigos selecionados, 6 utilizaram a técnica de PCR em tempo real, todos utilizando o teste Cobas 4800 HPV[®] (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha), um ensaio PCR automatizado em tempo real que visa a região L1 do HPV de 14 tipos de HPV num único ensaio. O teste detecta os tipos 16 e 18 do HPV individualmente, enquanto 12 outros tipos de HPV de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) são detectados em conjunto. WRIGHT e colaboradores, 2015 utilizaram, em conjunto com o teste Cobas, o teste de genotipagem HPV AMPLICOR[®] e LINEAR ARRAY[®] (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha), que, segundo o autor, são testes de pesquisa com alta sensibilidade analítica. Outros 4 estudos utilizaram a técnica de Captura Híbrida 2. O ensaio Digene[®] Hybrid Capture 2 (HC2) (Qiagen, Mississauga ON, EUA) detecta um conjunto de 13 tipos de HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68), e por fim, o estudo desenvolvido na América Latina por RAMÍREZ e colaboradores, utilizou as duas técnicas, dependendo do laboratório e do país onde a amostra foi processada.

Durante muitos anos, a citologia oncótica foi o principal método de rastreamento para a prevenção do CCU. Apesar de seu papel fundamental na redução da incidência dessa neoplasia, especialmente em países desenvolvidos, há discussões sobre suas limitações em termos de sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade. OMS sugere que o impacto da citologia na epidemiologia do câncer do colo do útero atingiu seu limite. Estudos desenvolvidos na América do Norte e Europa destacam que o desempenho geral da citologia para a detecção de lesões cervicais de alto grau (NIC2+) foi considerado insatisfatório, apresentando uma sensibilidade de apenas 53% (CUZICK *et al.*, 2008).

A superioridade dos testes de HPV em termos de sensibilidade é bem estabelecida na literatura. No entanto, há variações no desempenho desses testes, dependendo do método utilizado e da população estudada, com diferenças notáveis entre os continentes (KOLIOPOULOS *et al.*, 2007). A sensibilidade do teste de HPV foi consistentemente superior à da citologia em 10 dos 12 estudos analisados. A sensibilidade do teste de HPV foi superior a 90%, enquanto a sensibilidade da citologia variou em torno de 50%. Por exemplo, o teste de HPV mostrou uma sensibilidade de 100% para NIC2+ em comparação com 53,7% para a citologia em estudo desenvolvido por AGORASTOS e colaboradores, na Grécia. Essa alta sensibilidade do teste de HPV reflete sua capacidade superior de detectar lesões cervicais pré-cancerosas e cancerosas em estágios iniciais, reduzindo assim a probabilidade de falsos negativos e permitindo intervenções precoces.

Por outro lado, o teste HPV apresenta uma menor especificidade frente ao teste citológico. A especificidade reduzida significa que há uma maior probabilidade de resultados

falsos positivos, o que pode levar a encaminhamentos desnecessários para colposcopias. Este aumento nos falsos positivos pode causar ansiedade e desconforto para as pacientes, além de sobrecarregar os serviços de saúde. A alta incidência de infecções por HPV clinicamente irrelevantes, especialmente em mulheres abaixo de 35 anos, tem sido um impedimento significativo para o uso do HPV como teste de rastreamento. Isso pode resultar em danos não intencionais devido a falsos positivos. No entanto, há consideráveis oportunidades para melhorar as modalidades de teste reflexo do HPV. Tecnologias alternativas, como mRNA de HPV, coloração p16 e Ki-67, testes de genótipo específicos ou metilação de HPV e/ou DNA do hospedeiro, são promissoras. Estas técnicas moleculares avançadas podem proporcionar sensibilidades e valores preditivos negativos comparáveis aos testes de HPV, mas com maior especificidade, o que, em última análise, reduziria a realização de procedimentos desnecessários, porém aumentaria ainda mais os custos, pois são procedimentos dispendiosos que exigem infraestruturas e mão de obra treinadas, o que em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento é um impeditivo de seu uso (GUSTINUCCI *et al.*, 2016).

Dois estudos não encontraram diferenças significativas entre as técnicas baseadas em HPV e a citologia. Estudo desenvolvido por VAHTERISTO *et al.*, 2024, na Finlândia, os resultados mostraram eficácia semelhante entre os testes em um acompanhamento a longo prazo. O autor sugere que esses resultados decorrem, principalmente do alto desempenho do rastreamento citológico no país, e do extremo rastreamento citológico não organizado.

Em muitos países com programas de rastreio do cancro do colo do útero bem estabelecidos, os testes de Papanicolaou e HPV fora dos programas também são comuns. Testes fora de um programa de rastreio, ou testes oportunistas, são geralmente comuns entre mulheres mais jovens, porém controle de qualidade e o gerenciamento adequados de tais testes muitas vezes não são possíveis (PANKAKOSKI *et al.*, 2022).

Pankakoski *et al.* (2022) desenvolveu um estudo na Finlândia analisando a efetividade do teste de Papanicolaou realizados dentro e fora dos programas de rastreio. Os pesquisadores chegaram a conclusão que os testes realizados fora dos programas de rastreamento têm contribuído efetivamente para a redução do risco de câncer, complementando os testes realizados dentro das faixas etárias alvo dos programas de rastreamento. Isso demonstra que os testes fora do programa possuem boa qualidade e resultam em exames e tratamentos adicionais, quando necessário. A carga do câncer na população é provavelmente reduzida pelo programa de rastreamento em conjunto com esses outros testes, bem como pela melhoria dos tratamentos contra o câncer. No entanto, é importante ressaltar que esse estudo foi conduzido em um ambiente com muitos recursos e práticas clínicas de alta qualidade.

No Brasil e em outros países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, o teste de Papanicolaou é frequentemente caracterizado como oportunista, uma vez que depende principalmente da demanda espontânea da população. Isso significa que o teste é geralmente realizado em mulheres que procuram os serviços de saúde por outros motivos, além de ser realizado durante campanhas específicas contra o câncer do colo do útero e o câncer de mama (GOMES *et al.*, 2021). Esse cenário limita a abrangência do rastreamento, pois muitas mulheres não têm acesso regular aos testes preventivos, o que pode comprometer a eficácia do controle do câncer do colo do útero. Uma mudança do teste de papanicolaou para teste de rastreamento baseado em HPV apenas, sem implementar um programa de rastreio organizado, não irá mudar o quadro desses países.

Programas de rastreio de CCU organizados garantem que mulheres na faixa etária alvo sejam regularmente convidadas a realizar exames de Papanicolaou ou HPV, independentemente de procurarem espontaneamente os serviços de saúde. Isso promove uma cobertura mais ampla e equitativa, reduzindo as disparidades no acesso aos cuidados preventivos. Além disso, tais programas permitem o monitoramento e a padronização da qualidade dos testes e dos procedimentos de seguimento, assegurando diagnósticos precisos e tratamentos oportunos. A implementação de um rastreamento organizado também facilita a coleta de dados epidemiológicos, essenciais para avaliar a eficácia do programa e para planejar intervenções de saúde pública, contribuindo assim para a redução da incidência e mortalidade do câncer do colo do útero na população. Um programa organizado de prevenção de câncer do colo uterino com base no exame de Papanicolaou geralmente já está aquém da disponibilidade de recursos das nações em desenvolvimento.

Como podemos observar nas conclusões do estudo de VAHTERISTO *et al.*, 2024, onde o autor sugere que em um ambiente onde a triagem citológica funciona bem o rastreio do HPV não melhora necessariamente a eficácia do rastreio, dessa forma os esforços e os recursos devem ser investidos primeiro nesse ponto. No Brasil e em outros países em desenvolvimento, onde o rastreamento é predominantemente oportunista, a transição para o teste de HPV como método primário de rastreamento deve ser cuidadosamente planejada. A implementação de programas organizados de rastreamento, que garantam acesso regular e sistemático aos testes preventivos, é essencial para melhorar a eficácia do controle do câncer do colo do útero, independente da metodologia utilizada.

Um aspecto pouco explorado sobre o uso de testes baseados em HPV são as consequências psicológicas, sociais e conjugais que podem surgir com o diagnóstico de um resultado positivo para HPV. Sentimentos negativos como autculpabilização, medo, raiva e

impotência são frequentemente relatados pelos pacientes ao receberem essa notícia. Além disso, a vergonha e o estigma associados às ISTs podem gerar preocupações sobre como informar o parceiro sexual sobre a condição. Outro ponto importante é que a falta de conhecimento e a interpretação equivocada do diagnóstico podem levar as pacientes a superestimarem o risco de desenvolver CCU, resultando em uma ansiedade desnecessária (MANGARAVITI et al., 2022).

Um estudo realizado por McBride *et al*, 2021, teve como objetivo explorar as razões para as variações na ansiedade em mulheres com teste positivo para HPV e citologia normal, durante a triagem cervical primária de rotina para HPV. Os resultados mostraram que poucas mulheres compreendiam plenamente o resultado apresentado. Os autores sugerem que, para evitar consequências indesejadas, como ansiedade desnecessária e impactos comportamentais adversos, é essencial investigar esses fatores mais a fundo. As conclusões desses estudos podem orientar a comunicação adequada com pacientes HPV positivas, especialmente durante o processo de implementação do teste baseado em HPV como método primário de rastreamento do câncer cervical.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A transição do teste citológico para o teste de HPV como método primário de rastreamento do câncer do colo do útero oferece vantagens significativas em termos de sensibilidade e capacidade de detecção precoce de lesões pré-cancerosas. A maioria dos estudos demonstram que o teste de HPV apresenta uma sensibilidade consistentemente superior, possibilitando intervenções mais precoces e, conseqüentemente, melhorando os resultados de saúde das pacientes. No entanto, essa mudança na metodologia de rastreio do CCU não é isenta de desafios.

Um dos principais desafios é a menor especificidade do teste de HPV em comparação com a citologia, resultando em um maior número encaminhamentos desnecessários para colposcopias e outras intervenções, dependendo da estratégia adotada, gerando ansiedade e desconforto para as pacientes, além de sobrecarregar os serviços de saúde.

Além dos impactos clínicos, é crucial considerar as implicações psicológicas e sociais de um diagnóstico positivo para HPV, bem como a falta de compreensão sobre o diagnóstico por parte dos pacientes que pode levar a uma superestimação do risco de desenvolvimento de câncer, exacerbando a ansiedade das pacientes. Uma comunicação médico-paciente eficaz é fundamental para mitigar esses efeitos negativos, proporcionando informações claras e apoio emocional adequado.

No Brasil e em outros países em desenvolvimento, onde o rastreamento é predominantemente oportunista, a transição para o teste de HPV deve ser cuidadosamente planejada. Investimentos em programas organizados de rastreamento são cruciais para garantir acesso regular e sistemático aos testes preventivos, melhorando a eficácia do controle do câncer do colo do útero.

Em resumo, enquanto a adoção do teste de HPV como método primário de rastreamento oferece benefícios significativos em termos de sensibilidade e detecção precoce, é imperativo abordar os desafios de especificidade, custo e impacto psicológico. A implementação cuidadosa de programas organizados de rastreamento, combinada com uma comunicação eficaz e suporte emocional, será crucial para maximizar os benefícios e minimizar os impactos negativos dessa transição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGORASTOS, T. *et al.* Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 1–23, 2015.
- ARBYN, M. *et al.* 2020 List of Human Papillomavirus Assays Suitable for Primary Cervical Cancer Screening. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 1083–1095, 2021.
- ARROSSI, S. *et al.* Programmatic human papillomavirus testing in cervical cancer prevention in the Jujuy Demonstration Project in Argentina: a population-based, before-and-after retrospective cohort study. **The Lancet Global Health**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. e772–e783, 2019.
- BARRA, G. B. *et al.*. Diagnóstico molecular – passado, presente e futuro. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v 43, n. 3, p. 254-260, 2011.
- BASU, P. *et al.* Sensitivity of APTIMA HPV E6/E7 mRNA test in comparison with hybrid capture 2 HPV DNA test for detection of high risk oncogenic human papillomavirus in 396 biopsy confirmed cervical cancers. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 88, n. 7, p. 1271–1278, 2016.
- BRINGHENTI, M. E. *et al.* Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV). **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 135–140, 2010.
- BURD, E. M. Human papillomavirus laboratory testing: The changing paradigm. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 29, n. 2, p. 291–319, 2016.
- BUSKWOFFIE, A.; DAVID-WEST, G.; CLARE, C. A. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. **Journal of the National Medical Association**, [s. l.], v. 112, n. 2, p. 229–232, 2020.
- CANFELL, K. *et al.* Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 9, p. 1–21, 2017.
- CASTLE, P. E. *et al.* Results of human papillomavirus DNA testing with the Hybrid Capture 2 assay are reproducible. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 1088–1090, 2002.
- CAVALCANTI, S. M. B.; CARESTIATO, F. N. Infecções Causadas Pelos Papilomavírus Humanos Atualização Sobre Aspectos Viroológicos, Epidemiológicos E Diagnóstico. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 73–79, 2006.
- CHAN, K. K. L. *et al.* Primary HPV testing with cytology versus cytology alone in cervical screening—A prospective randomized controlled trial with two rounds of screening in a

Chinese population. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 147, n. 4, p. 1152–1162, 2020.

COLPANI, V. *et al.* Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE** [S. l.: s. n.], 2020.

CUZICK, J. *et al.* Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. **Vaccine**, [s. l.], v. 26, n. SUPPL. 10, 2008.

DE ABREU, P.M. *et al.* Frequency of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. **BMC Cancer**. 27;18(1):324, 2018.

DE OLIVEIRA, J.; MUTRAN, T. J.; SANTANA, V. C. Prevalência De Hpv Em Amostras Cervicovaginais Sem Alterações Citológicas. **Arquivos de Ciências da Saúde**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 47, 2017.

DOORBAR, J. Papillomavirus life cycle organization and biomarker selection. **Disease Markers**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 297–313, 2007.

DOUGLAS, J. M.; UNGER, E. R. Genital Human Papillomavirus Infections. **Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS, Fourth Edition**, [s. l.], p. 186–202, 2010.

DUVLIS, Sotirija *et al.* HPV E6/E7 mRNA versus HPV DNA biomarker in cervical cancer screening of a group of Macedonian women. **Journal of medical virology**, v. 87, n. 9, p. 1578-1586, 2015.

ELFSTRÖM, K. M. *et al.* Organized primary human papillomavirus- based cervical screening: A randomized healthcare policy trial. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 1–13, 2021.

FERREIRA, M. do C.; VALE, D. B.; BARROS, M. B. de A. Incidência e mortalidade por câncer de mama e do colo do útero em um município brasileiro. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 55, p. 67, 2021.

FREITAS, M. de S.; GUERRA, G. T. R.; BRITTO, M. H. R. M. Perfil epidemiológico do câncer do colo do útero diagnosticado entre 2016 a 2019 em Teresina, Estado do Piauí, Brasil. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. e5309108877, 2020.

GOMPEL, C.; KOSS, L. Citologia ginecológica e suas bases anátomo-clínicas. São Paulo, Manole, 1997, 450 p.

GUSTAFSON, E. A. *et al.* High risk HPV testing for cervical cancer screening in a Puerto Rican population. **Gynecologic Oncology Reports**, [s. l.], v. 48, n. April, p. 101236, 2023.

GUSTINUCCI, D. *et al.* Use of Cytology, E6/E7 mRNA, and p16INK4a-Ki-67 to Define the management of human papillomavirus (HPV)-positive women in cervical cancer screening. **American Journal of Clinical Pathology**, [s. l.], v. 145, n. 1, p. 35–45, 2016.

HARDEN, M. E.; MUNGER, K. Human papillomavirus molecular biology. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, [s. l.], v. 772, p. 3–12, 2017.

HERNÁNDEZ-SILVA, C. D. *et al.* HPV and Cervical Cancer: Molecular and Immunological Aspects, Epidemiology and Effect of Vaccination in Latin American Women. **Viruses**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 327, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/16/3/327>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais – 3. ed. – Rio de Janeiro : Inca, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA).
Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. [S. l.: s.n.], 2016. ISSN 0717-6163.E-book. Disponível em:https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf. Acesso em: 10 Abr. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Estimativas de incidência: incidência de câncer no Brasil, para os anos de 2023, 2024, 2025.
Rio de Janeiro, INCA, 2022. Disponível em:<<https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/numeros/estimativa>>. Acesso em: 04 abr. 2024.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Cancer today.** Lyon: WHO, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home> Acesso em: 26 JUN 2024.

KOLIOPOULOS, G. *et al.* Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 104, n. 1, p. 232–246, 2007.

LIU, T. Y. *et al.* Diagnostic validity of human papillomavirus E6/E7 mRNA test in cervical cytological samples. **Journal of Virological Methods**, [s. l.], v. 196, p. 120–125, 2014.

LIU, S. *et al.* Separate analysis of human papillomavirus E6 and E7 messenger RNAs to predict cervical neoplasia progression. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 6–17, 2018.

MANGARAVITI, D. M. *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano e consequências biopsicossociais em mulheres: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico** [s. l.], v. 15, p. 1–9, 2022.

MCBRIDE, E. *et al.* Exploring reasons for variations in anxiety after testing positive for human papillomavirus with normal cytology: a comparative qualitative study. **Psycho-Oncology**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 84–92, 2021.

MICHALAS, S. P. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962.) A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, [s. l.], v. 90, n. 2, p. 135–138, 2000.

MIYASAKI, M. T. A.; JUNIOR, L. C. de B. A importância do diagnóstico primário de lesões sugestivas de efeito citopático compatível com HPV em colo uterino – Uma breve revisão / The importance of the primary diagnosis of suggestive lesions of cytopathic effect compatible

with HPV in uterine – a short on revision. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 70922–70933, 2021.

MONSONEGO, J. et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: The FASE study.

International Journal of Cancer, [s. l.], v. 129, n. 3, p. 691–701, 2011.

NYGÅRD, M. *et al.* Randomized Implementation of a Primary Human Papillomavirus Testing-based Cervical Cancer Screening Protocol for Women 34 to 69 Years in Norway.

Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, [s. l.], v. 31, n. 9, p. 1812–1822, 2022.

OGILVIE, G. S. *et al.* Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: Results of round 1 of a randomised controlled trial—the HPV FOCAL Study. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 107, n. 12, p. 1917–1924, 2012.

OLIVEIRA, C. HPV de Alto e Baixo Risco para Câncer: Toda Regra Tem sua Exceção.

Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 171–173, 2011.

PANGARKAR, Meena A. The Bethesda System for reporting cervical cytology.

Cytojournal, v. 19, 2022.

PANKAKOSKI, M. *et al.* Effectiveness of Cervical Testing in and outside a Screening Program—A Case-Control Study. **Cancers**, [s. l.], v. 14, n. 21, 2022.

RAMÍREZ, A. T. *et al.* Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: an analysis within the ESTAMPA study. **The Lancet Regional Health - Americas**, [s. l.], v. 26, p. 1–11, 2023.

RODRIGUES, A. D. *et al.* Comparação das técnicas de captura de híbridos e PCR para a detecção de HPV em amostras clínicas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 45, n. 6, p. 457–462, 2009.

SANTOS, M. D. O. *et al.* Estimated Cancer Incidence in Brazil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 2023–2025, 2023. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>.

SILVA, M. L. *et al.* Conhecimento de mulheres sobre câncer de colo do útero: Uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 7263–7275, 2020.

SOARES, M. S. *et al.* Epidemiological Perspectives Of Hpv In Brazil : Literature Review. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [s. l.], v. 6, n. 1, 2024.

STANLEY, M. HPV-immune response to infection and vaccination. **Infectious Agents and Cancer**, v. 5, n. 1, p. 19, 2010.

TEIXEIRA, J. C. *et al.* Cervical Cancer Screening with DNA-HPV Testing and Precancerous Lesions Detection: A Brazilian Population-based Demonstration Study. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 21–30, 2023.

TERRA DE MORAES LUIZAGA, C. *et al.* Recent changes in trends of mortality from

cervical cancer in Southeastern Brazil 2 Mortality from cervical cancer in Southeastern Brazil Luizaga CTM et al. [s. l.], p. 1–14, 2023

VAHTERISTO, M. *et al.* Similar effectiveness with primary HPV and cytology screening - Long-term follow-up of randomized cervical cancer screening trial. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 180, p. 146–151, 2024.

WHITE, C. *et al.* Performance of the HPV E6/E7 mRNA Aptima HPV assay combined with partial genotyping compared with the HPV DNA Cobas 4800 HPV test for use in primary screening: Results from the CERVIVA HPV primary screening study in Ireland. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 154, n. 1, p. 53–64, 2024.

WHITLOCK, Evelyn P. *et al.* Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. **Annals of internal medicine**, v. 155, n. 10, p. 687-697, 2011.

WHO. World Health Organization. **Report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all** [Internet]. apps.who.int. World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330745>

WHO. World Health Organization. **WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention**, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021.

WHO. World Health Organization. **Accelerating the elimination of cervical cancer as a public health problem: Towards achieving 90–70–90 targets by 2030**. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia, 2022.

WOLSCHICK, N. M. *et al.* Câncer de colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v. 39, n. 02, p.123-129, 2007.

WRIGHT, T. C. *et al.* Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 136, n. 2, p. 189–197, 2015.