

# **Rastreio do Cancro do Colo do Útero: O Paradigma Atual**

**Ana Rute Magalhães Alves**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Dra. Rita Mafalda Rocha Sousa do Carmo Fernando  
Coorientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

**maio de 2020**

**Folha em branco**

## Agradecimentos

Agradeço primeiramente aos meus pais por tornarem possível a minha formação académica e por todo o carinho e suporte ao longo da minha vida, especialmente durante estes seis anos.

À minha irmã por estar sempre presente e a todos os familiares que acompanharam este percurso e acreditaram em mim.

Deixo um agradecimento especial ao Pedro pelo seu apoio incondicional e por ter sido o meu maior suporte durante a realização desta dissertação.

Agradeço à Dra. Rita Sousa pela excelente orientação académica na realização deste trabalho, bem como pela sua disponibilidade em ajudar-me e facultar-me todas as sugestões que foram cruciais na minha aprendizagem e no produto final deste projeto.

Agradeço ainda ao Professor Doutor José Moutinho pelo tempo e trabalho despendidos no suporte estrutural e finalização da minha tese.

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde pela incrível formação académica.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste objetivo.

**Folha em branco**

## Resumo

O cancro do colo do útero representa um grave problema de saúde pública mundial. Afeta anualmente mais de 500.000 mulheres em todo o mundo, sendo a quarta causa de morte por cancro nas mulheres. A redução da mortalidade observada nos últimos anos, em países de elevados recursos, reflete o impacto dos programas de rastreio, com aumento das taxas de cobertura, bem como das taxas de adesão, pela maior consciencialização das mulheres.

Virtualmente, todos os casos de cancro do colo do útero são atribuíveis à infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV). A prevenção deste cancro assenta em duas estratégias: a prevenção primária, através a vacinação contra o HPV e a prevenção secundária, com o rastreio, o qual permite a deteção e tratamento de lesões pré-cancerosas ou cancerosas iniciais.

O método de rastreio tradicional tem por base a realização de citologia e a sua utilização em programas de rastreio organizado levou a uma redução de 70-80% na incidência e mortalidade por cancro do colo do útero. No entanto, este método apresenta algumas limitações, das quais se destacam a fraca reprodutibilidade, a baixa sensibilidade (especialmente na população vacinada) e a baixa acuidade na deteção de lesões glandulares.

O teste de HPV é mais reprodutível que a citologia e apresenta elevada sensibilidade na deteção de lesões precursoras do cancro do colo do útero, com elevado valor preditivo negativo.

Até recentemente, em Portugal, o rastreio de base populacional deste cancro apresentava diferentes modalidades conforme a região, que incluíam maioritariamente a citologia (convencional ou em meio líquido). Em 2017 foi decretado um programa nacional de rastreio do cancro do colo do útero, com base no teste primário de HPV em mulheres com mais de 25 anos, que se encontra atualmente em fase de implementação.

Pretende-se, com este trabalho, fazer uma revisão bibliográfica dos métodos de rastreio de cancro do colo do útero, desenvolvendo uma abordagem comparativa no sentido de clarificar as razões da mudança de paradigma observada nos últimos anos.

## Palavras-chave

Cancro do colo do útero; HPV; Rastreio; Citologia; Teste de HPV.

**Folha em branco**

## **Abstract**

Cervical cancer represents a serious public health problem worldwide. Each year, it affects more than 500,000 women worldwide, being the fourth leading cause of cancer death in women. The reduction in mortality observed in the past years in high income countries reflects the impact of screening programs, with increasing coverage rates, as well as the increase in adherence rates, due to the greater awareness of women.

Virtually all cases of cervical cancer are attributable to infection by human papilloma virus (HPV). Prevention of this cancer is based on two strategies: primary prevention, through vaccination against HPV and secondary prevention with screening, which allows the detection and treatment of precancerous or cancerous lesions.

The traditional screening method is based on cytology that when used in organized screening programs led to a reduction of 70-80% in the incidence and mortality from cervical cancer. However, this method has some limitations, which include poor reproducibility, low sensitivity (especially in vaccinated population) and low accuracy in detecting glandular lesions.

The HPV test is more reproducible than cytology and has high sensitivity in detecting precursor lesions of cervical cancer, with a high negative predictive value.

In Portugal, until recently, population-based screening had different modalities depending on the region, which mostly included cytology (conventional or liquid-based). In 2017 a national cervical cancer screening program was decreed using the HPV test as primary screening method in women over 25 years old, which is currently being implemented.

The aim of this work is to make a bibliographic review of cervical cancer screening methods, developing a comparative approach in order to clarify the reasons for the paradigm shift observed in the last years.

## **Keywords**

Cervical cancer; HPV; Screening; Cytology; HPV test.

**Folha em branco**

# Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Abreviaturas	xv
1. Introdução	1
1.1 Enquadramento geral	1
1.2 Considerações sobre o cancro do colo do útero	3
1.2.1 Definição anatomopatológica	3
1.2.2 Epidemiologia e fatores de risco	4
1.2.3 Vacinas - prevenção primária do cancro do colo do útero	6
1.3 Rastreio do cancro do colo do útero	8
1.3.1 Características de um programa de rastreio	8
1.3.2 Noções históricas e evolução	9
1.3.2 Recomendações do rastreio e taxas de cobertura em Portugal	10
2. Objetivos	13
3. Materiais e Métodos	15
4. Resultados e Discussão	17
4.1 Métodos de Rastreio	17
4.1.1 Citologia	17
Benefícios e limitações	17
4.1.2 Teste de HPV	19
Benefícios e limitações	19
Estratégias de rastreio com o teste de HPV	21
4.1.3 Co-teste	23
4.2 Implicações da Mudança de Paradigma	25
4.3 Otimização das estratégias de prevenção do cancro do colo do útero	27
5. Conclusão e perspetivas futuras	29
Referências Bibliográficas	31
Anexos	35

**Folha em branco**

## Lista de Figuras

Figura 1. Taxas estimadas de incidência, padronizadas por idade, para o câncer do colo do útero em mulheres de todas as idades, no ano de 2018 .....	4
Figura 2. Triagem de genótipos de HPV de alto risco .....	21
Figura 3. Exemplo de possível algoritmo futuro, adaptado do algoritmo atualmente implementado, com inclusão dos testes com marcadores moleculares. ....	28

**Folha em branco**

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Características do rastreio de cancro do colo do útero de base populacional em Portugal.....	11
Tabela 2. Recomendações para rastreio do cancro do colo do útero do ACOG, ASCCP e USPSTF .....	23

**Folha em branco**

## Lista de Abreviaturas

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AGC	Células Glandulares Atípicas
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ARS	Administração Regional de Saúde
ASCCP	<i>American Society for Colposcopy and Cervical Pathology</i>
ASC-US	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado
CCU	Cancro do Colo do Útero
CIN	Neoplasia Intraepitelial Cervical
DGS	Direção-geral da Saúde
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HPV	Vírus do Papiloma Humano
HSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau
LAST	<i>Lower Anogenital Squamous Terminology</i>
LBC	Citologia em Meio Líquido ( <i>Liquid-based Cytology</i> )
LSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RCCU	Rastreamento do Cancro do Colo do Útero
SPG	Sociedade Portuguesa de Ginecologia
USPSTF	<i>US Preventive Services Task Force</i>
VLP	Partículas Semelhantes aos Vírus ( <i>Virus-Like Particles</i> )
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

**Folha em branco**

# 1. Introdução

## 1.1 Enquadramento geral

O cancro é considerado o principal entrave ao aumento da expectativa de vida em todos os países do mundo no século XXI (1). De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2015, o cancro é a primeira/segunda causa principal de morte antes dos 70 anos numa grande percentagem de países (1). Em Portugal, à semelhança do que se passa no resto da Europa, as doenças oncológicas têm registado um aumento regular de incidência de aproximadamente 3% ao ano, constituindo a segunda causa de morte depois das doenças cérebro-cardiovasculares (1,2). Nas mulheres, o cancro do colo do útero (CCU) ocupa o quarto lugar em taxas de incidência e mortalidade a nível mundial e a segunda causa de morte por cancro nas jovens (1,3).

O CCU é uma neoplasia major do trato genital feminino inferior que afeta mulheres de diferentes faixas etárias, predominantemente em idade reprodutiva. Histologicamente, o carcinoma de células escamosas (epidermoide ou pavimentocelular) é o mais frequente, compreendendo aproximadamente 90% de todos os CCU (4).

O vírus do papiloma humano (HPV) é o principal agente etiológico deste cancro e a infeção persistente por este vírus é o fator de risco mais determinante de transformação neoplásica. O tipo de HPV infetante é também um importante fator de risco de progressão, havendo tipos com maior potencial oncogénico, como os HPV 16 e 18. O conhecimento cada vez mais preciso da biologia do HPV, do seu ciclo de vida e dos mecanismos de progressão da infeção e carcinogénese cervical permitiram desenvolver métodos de deteção de lesões pré-cancerosas e intervir em fases precoces da patogénese. Estas estratégias tornam o CCU um dos cancros mundialmente mais passíveis de prevenção.

Até recentemente, o rastreio a nível nacional era maioritariamente efetuado com base na citologia primária. A citologia é o método através do qual se efetua uma colheita de células do colo, com o objetivo de identificar anormalidades celulares (5). A sua aplicação em programas de rastreio organizado permitiu uma redução da incidência e mortalidade por CCU de 70-80% (5). Porém, verifica-se uma fraca reprodutibilidade e baixa sensibilidade com a sua utilização como método primário de rastreio do CCU.

O teste de HPV tem tido utilização crescente como técnica primária de rastreio em muitos países. Este teste permite identificar a presença do DNA de subtipos de HPV de alto risco no colo do útero, nomeadamente o 16 e o 18. O rastreio com base no teste HPV primário confere vantagens como uma abordagem mais dirigida, menos onerosa para os serviços de

saúde e com maior comodidade para as mulheres, já que os intervalos da realização do rastreio são superiores.

Em 2017, foi decretado um programa nacional de rastreio do CCU com indicação para a utilização de teste de HPV em mulheres com mais de 25 anos, com a substituição gradual do método primário de rastreio do nosso país. Este trabalho visa compreender os fundamentos desta transição e perceber se esta se justifica no contexto socio-epidemiológico de Portugal. Por se tratar de uma mudança recente num paradigma de saúde, previamente bem estabelecido e compreendido, torna-se pertinente efetuar uma revisão da bibliografia acerca dos vários métodos de rastreio do CCU existentes, compreendendo as principais limitações da citologia que levaram à sua substituição pelo teste de HPV primário, bem como os benefícios que este oferece.

## **1.2 Considerações sobre o câncer do colo do útero**

### **1.2.1 Definição anatomopatológica**

O colo do útero corresponde à porção distal do útero e é constituído pelos segmentos vaginal e supravaginal (5). Anatomicamente, divide-se em 2 porções: inferior (portio), que faz prolapso na vagina e superior, que se estende da zona de inserção da vagina, internamente, até ao segmento inferior do útero (5). Histologicamente, o colo do útero apresenta 3 tecidos diferentes: pavimentoso (exocolo), colunar (endocolo) e metaplásico (zona de transformação) (5). A zona de transformação corresponde à área de transição entre o exocolo e o endocolo e é uma área de replicação celular muito ativa, sendo o principal local de invasão celular pelo vírus do papiloma humano (5,6).

Histologicamente, o carcinoma de células escamosas (epidermoide ou pavimentocelular) é o mais frequente, compreendendo aproximadamente 90% dos CCU, correspondendo a maior parte dos restantes 10% a adenocarcinomas (4). Também é possível encontrar carcinomas adeno-escamosos e de pequenas células (mais raramente), bem como casos pontuais de sarcomas primários do colo do útero e linfomas malignos primários e secundários do colo do útero (4).

As alterações citológicas encontradas no colo do útero são designadas lesões intraepiteliais escamosas (SIL) e dividem-se em (5–7):

- LSIL (SIL de baixo grau): verificam-se alterações celulares ligeiras, geralmente oriundas de infeções autolimitadas do HPV.
- HSIL (SIL de alto grau): alterações de alto risco de malignidade
- ASC (células escamosas atípicas): quando o grau de atipia não é suficiente para determinar lesão intraepitelial escamosa (SIL), de alto ou baixo grau; divide-se em ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) e ASC-H (células escamosas atípicas não se podendo excluir lesão de alto grau).
- AGC (células glandulares atípicas): lesões que têm origem em células glandulares ao invés de células escamosas. Incluem o adenocarcinoma do colo do útero.

Até 2014, a nomenclatura histológica descrevia as lesões do colo do útero como neoplasias intraepiteliais cervicais (CIN) e dividia-as em três níveis diferentes de gravidade (CIN1, CIN2 e CIN3), nos quais o CIN1 corresponde a lesões de baixo grau e o CIN 2 e CIN3 correspondem a lesões de alto grau (6,7).

Atualmente, a terminologia histológica das lesões do colo do útero baseia-se na classificação LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*), na qual também se designam lesões intraepiteliais escamosas, e permite uniformizar as SIL em todos os órgãos do trato genital inferior (vulva e vagina) e mesmo do ânus e pênis. Segundo esta classificação existem dois tipos de lesões histológicas (8):

- LSIL (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau): representa a manifestação clínica e morfológica de uma infecção produtiva por HPV com baixo risco associado de cancro concomitante ou futuro.
- HSIL (lesão intraepitelial escamosa de alto grau): pré-cancerosa

### 1.2.2 Epidemiologia e fatores de risco

O cancro do colo do útero é o quarto cancro mais frequente e mais mortal nas mulheres de todo o mundo, constituindo ainda a segunda causa de morte por cancro em mulheres jovens (3). Em 2018 houve 569.847 novos casos de CCU no mundo, dos quais resultaram 311.365 mortes (1). Nos países de baixos e médios recursos observam-se as maiores taxas de incidência e mortalidade por este cancro (Figura 1).

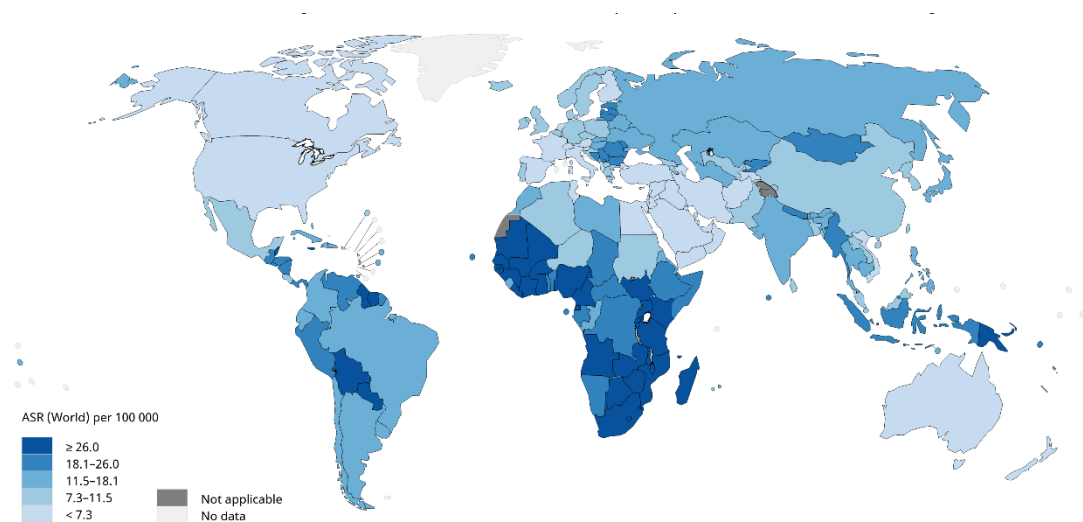


Figura 1. Taxas estimadas de incidência, padronizadas por idade, para o cancro do colo do útero em mulheres de todas as idades, no ano de 2018. Retirado de (9).

No mesmo ano, a sua incidência padronizada estimada em Portugal, em todas as idades, foi de 13,1/100.000 mulheres e a mortalidade padronizada estimada foi de 3,7/100.000 mulheres (9). Também no ano de 2018, o cancro do colo do útero foi o sexto cancro mais prevalente nas mulheres em Portugal, tendo sido estimada uma prevalência de 3,1% de casos deste cancro em relação a todos os câncros nas mulheres (9).

O principal fator implicado na génese do CCU é a infeção pelo HPV, pelos subtipos de alto risco oncogénico. Pode considerar-se que a totalidade do cancro do colo do útero é atribuível a este vírus, sendo os tipos de HPV 16 e 18 responsáveis por aproximadamente 70% de todos os casos a nível mundial (cerca de 50% e 10-20%, respetivamente) (1,10).

O HPV é um vírus DNA que infeta a pele e mucosas, sendo capaz de gerar uma grande variedade de lesões, nomeadamente diversos tumores benignos e malignos. Atualmente conhecem-se mais de 300 genótipos de HPV, estando os subtipos de alto risco associados a diversos câncros tais como o do colo do útero, vagina, vulva, pénis, ânus, cabeça e pescoço (10–12).

A Organização Mundial da Saúde designou 12 tipos de HPV como sendo de alto risco oncogénico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) e reconheceu como “possivelmente oncogénicos” dois subtipos adicionais (68 e 73) (13). Os tipos conhecidos de risco intermédio são o HPV 26, 55 e 66, enquanto os de baixo risco oncogénico são o 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e 88, que originam lesões benignas como verrugas genitais ou anais, condilomas acuminados e displasias de baixo grau do colo do útero, ânus, vulva, vagina ou pénis (5,14).

O HPV é uma causa necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento de CCU, existindo outros fatores de risco implicados no mecanismo de transformação neoplásica. Sabe-se que uma porção significativa da população já adquiriu ou vai adquirir em algum ponto da sua vida uma infeção por HPV, no entanto, apenas 10-15% destas pessoas desenvolvem infeção persistente (11). A infeção pode ser transitória ou transformadora, na qual há integração do DNA do HPV no genoma da célula, com interferência na regulação do ciclo celular (pelos oncogenes virais E6 e E7) e progressão para lesões pré-cancerosas e cancro invasivo. A maior parte das infeções iniciais por HPV resolvem espontaneamente dentro de 1 a 2 anos devido aos mecanismos de defesa do hospedeiro, pelo que em apenas uma percentagem reduzida de mulheres a infeção tem potencial para progredir para cancro invasivo.

O principal modo de transmissão do HPV é por via sexual. Após aquisição da infeção, o principal fator de progressão é a infeção persistente. Existem também fatores virais, do

hospedeiro e ambientais que podem favorecer a progressão da infecção para neoplasia. Os cofatores virais são o subtipo de HPV (principalmente os subtipos 16 e 18) e a carga viral elevada. Fatores do hospedeiro a ter em consideração são a resposta imunitária (pessoas imunocomprometidas têm risco mais elevado de persistência e progressão da infecção) e a suscetibilidade genética. Os fatores ambientais, por sua vez, constituem um componente de elevada importância uma vez que são potencialmente modificáveis e incluem o tabagismo e o uso de contraceptivos orais (6).

### **1.2.3 Vacinas - prevenção primária do cancro do colo do útero**

Atualmente é possível atuar na prevenção do cancro do colo do útero de forma primária, isto é, através da vacinação contra infecções pelo vírus do papiloma humano.

Até ao momento, há três vacinas licenciadas pela EMA (Agência Europeia de Medicamentos) e FDA (*Food and Drug Administration* - Administração de Alimentos e Medicamentos): bivalente (contra os genótipos HPV 16 e 18), quadrivalente (HPV 16, 18, 6 e 11) e nonavalente (mesmos genótipos que a quadrivalente e mais 5 genótipos de alto risco oncogénico - 31,33,45,52 e 58). São compostas por partículas semelhantes aos vírus - VLP (*virus like particles*), que não contêm material genético, o que anula o seu potencial infeccioso e oncogénico (15).

As principais indicações das vacinas são a prevenção de lesões pré-cancerosas e cânceros associados aos genótipos vacinais. A vacina quadrivalente e a nonavalente previnem também as lesões genitais externas associadas a vírus de baixo risco oncogénico, uma vez que incluem os genótipos 6 e 11. A vacina nonavalente tem uma cobertura mais alargada (previne as lesões causadas pelos genótipos de HPV responsáveis por cerca de 90% dos casos de cancro do colo a nível mundial), o que torna a eliminação de CCU uma meta cada vez mais atingível (14,15).

Estas vacinas têm como objetivo não só a prevenção do CCU a longo prazo, como também a prevenção de outros cânceros relacionados com o HPV, nomeadamente neoplasias da vulva e vagina, ânus, pênis e orofaringe, bem como de lesões benignas originadas pelos tipos de HPV de baixo risco (lesões genitais externas e papilomatose laríngea recorrente).

As vacinas existentes são profiláticas, não tendo efeito terapêutico nas infeções/lesões estabelecidas (15). Apesar de terem maior potencial preventivo quando aplicadas a indivíduos não expostos previamente ao vírus, demonstraram eficácia na prevenção da reativação de infecção e reinfeção pelos genótipos presentes nas vacinas, bem como na redução das recorrências após tratamento de lesões associadas a estes genótipos (15).

Apesar dos benefícios esperados da vacinação, há vários locais nos quais a vacina não está disponível ou é inacessível a grande parte da população, nomeadamente em países de baixos recursos. Nestes países existem barreiras como os custos, a disponibilidade de infraestruturas e recursos humanos para a sua realização e a aceitabilidade (16). Uma revisão da vacinação contra o HPV constatou que, globalmente, apenas 32,1% das raparigas compreendidas entre 10 a 20 anos nos países de elevado rendimento e aproximadamente 0,3% nos países de baixo e médio rendimento obtiveram a vacina contra o HPV (16,17). Apesar disto, Portugal tem atualmente a maior taxa de cobertura vacinal na Europa, rondando os 94% (15).

Algumas limitações das vacinas incluem o facto de estas não serem 100% eficazes, não protegerem contra as lesões associadas a genótipos não cobertos pela vacina e existirem coortes de mulheres mais velhas maioritariamente não vacinadas (15). Este método de prevenção é, no entanto, bastante seguro e eficaz, sendo já observado o impacto na taxa global de infeção, nomeadamente na redução significativa de lesões genitais externas (15).

Em Portugal, as vacinas contra o HPV foram comercializadas em 2007. A vacina quadrivalente foi introduzida a no Plano Nacional de Vacinação (PNV) em 2008, num esquema de três doses, para todas as jovens com 13 anos com repescagem das jovens de 17 anos (alargando a cobertura vacinal a raparigas nascidas entre 1992-1994) (15). Em 2014 a vacinação passou a ser efetuada em raparigas dos 10-13 anos, com um esquema de duas doses. A vacina nonavalente foi incluída no PNV em janeiro de 2017 (15).

Em Portugal existem, atualmente, apenas duas vacinas – a bivalente e a nonavalente, uma vez que a vacina quadrivalente deixou de estar disponível após o licenciamento e comercialização da vacina nonavalente.

Com a vacinação espera-se uma redução dos resultados anormais na citologia associados aos subtipos vacinais, que se reflete em diversos aspetos da gestão da doente e do serviço de saúde, tais como a redução da referenciação para as unidades de colposcopia e tratamento, com conseqüente redução de custos e morbidade (15).

Apesar da sua importância, a vacinação não substitui o rastreo do cancro do colo do útero, sendo que ambos tipos de prevenção têm papéis distintos e complementares. A otimização da prevenção do CCU assenta na associação da vacinação com o rastreo, idealmente, com taxas de cobertura superiores a 70% (15).

## **1.3 Rastreamento do câncer do colo do útero**

### **1.3.1 Características de um programa de rastreamento**

O rastreamento é a principal ferramenta de prevenção secundária num sistema de saúde. A prevenção secundária consiste numa intervenção de base populacional ou individual com o objetivo de detetar uma doença precocemente e tratá-la de forma a obter um resultado positivo para a saúde. O rastreamento é, assim, uma importante estratégia de prevenção para certos tipos de cancro.

O objetivo fundamental do rastreamento é fazer uma deteção antecipada de lesões que permita alterar o curso da doença de modo a otimizar o seu prognóstico. O diagnóstico antecipado oferece uma janela de oportunidades de intervenções que possibilitam o tratamento numa fase assintomática e modificável da doença, aumentando a probabilidade de sobrevivência (18).

Em Portugal existe rastreamento oportunista e rastreamento organizado. O rastreamento oportunista faz parte dos cuidados personalizados de saúde e o rastreamento organizado é uma medida de Saúde Pública e deve abranger toda a população nacional ou uma determinada região (19).

Para que um programa de rastreamento seja implementado é necessário que exista uma política nacional que defina a idade, o intervalo de rastreamento e o método que será usado, assim como investimento político e financeiro suficientes (20).

A aprovação de um programa de rastreamento organizado deve basear-se no cumprimento de um conjunto de critérios, dos quais se destacam: compreensão adequada da história natural da doença, incluindo o desenvolvimento de condição latente para estabelecida; existência de uma fase sintomática inicial ou latente reconhecida; existência de um teste ou exame adequado; aceitabilidade do teste para a população e disponibilização de instalações para diagnóstico e tratamento (21) (Anexo I).

Assim, um programa de rastreamento deve ser simples e basear-se num sistema que garanta um acesso satisfatório e equitativo de todas as pessoas da população-alvo, através do qual estas sejam notificadas, rastreadas, recebam informação esclarecedora e compreensível acerca dos resultados, sejam orientadas consoante os mesmos e sejam capacitadas para regressar e repetir o teste de acordo com os critérios definidos pelo programa (20).

### 1.3.2 Noções históricas e evolução

Nas décadas de 1930 e 1940 o câncer do colo do útero era uma das principais causas de morte nas mulheres, o que motivou várias investigações nesta área. Assim, em 1941 foi publicado o primeiro manuscrito sobre o teste de Papanicolaou e em 1957 a *American Cancer Society* incluiu o uso deste teste em programas de rastreamento de câncer do colo do útero (22).

O rastreamento com o exame de Papanicolaou – citologia convencional em lâmina - foi responsável por uma redução na incidência de câncer do colo do útero nos Estados Unidos de aproximadamente 70% até cerca de 1980 (22).

Embora o teste de Papanicolaou tenha tido, inicialmente, muito boas repercussões na redução da incidência de CCU, o desempenho clínico da tecnologia apresentava algumas limitações: elevada percentagem de falsos-negativos; grande intervalo de sensibilidade para a detecção de lesões de alto grau e apenas uma pequena porção da amostra colhida ser transferida para a lâmina convencional de Papanicolaou, sendo a maior parte descartada junto com o dispositivo de amostragem. Neste sentido, novas tecnologias foram introduzidas, nomeadamente a citologia em meio líquido (LBC – *liquid-based cytology*), que constituiu até hoje o segundo maior avanço no rastreamento do CCU (22).

Em 1996, o teste *ThinPrep* tornou-se o primeiro teste LBC aprovado pela FDA e visava substituir o teste convencional de Papanicolaou no rastreamento de CCU (22).

Hoje, a LBC é responsável por mais de 90% das citologias realizadas nos Estados Unidos devido às melhorias na qualidade da amostra, reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade, além da capacidade de realizar testes moleculares reflexos (22).

Importantes progressos na história do rastreamento do câncer do colo do útero emergiram no ano de 2003 quando a FDA aprovou o teste *Digene Hybrid Capture 2*, um teste de DNA de HPV de alto risco (23). Este teste foi aprovado para utilização em co-teste, ou seja, em conjunto com a realização de uma citologia em meio líquido e permite identificar a presença de 14 tipos de HPV de alto risco em amostras cervicais (23). O principal objetivo deste método reside na triagem de anomalias citológicas *minor* (ASC-US/LSIL) e respetiva referência para colposcopia.

Em 2009, a FDA aprovou o teste Cervista HPV16/18 para triagem, que deteta sequências de DNA destes tipos de HPV, presentes nas células cervicais (23). A vantagem que este teste confere aos profissionais de saúde tem por base o conhecimento de que estes são os subtipos com maior potencial oncogénico, o que informa sobre a maior probabilidade de uma infeção desenvolver transformação maligna.

Em 2011 foi aprovado o Cobas® para rastreio primário (além de triagem), que permite uma avaliação simultânea qualitativa e de genotipagem parcial num único tempo (19).

Vários testes de HPV têm sido desenvolvidos e já inúmeros foram aprovados pela FDA e estão disponíveis (Anexo II).

### **1.3.2 Recomendações do rastreio e taxas de cobertura em Portugal**

O rastreio do CCU permite detetar lesões pré-cancerosas e cancerosas em estádios iniciais, o que possibilita uma intervenção preventiva de desenvolvimento de cancro invasivo (5).

Em Portugal, o rastreio está contemplado no programa de rastreios oncológicos desde 1990, sendo da responsabilidade das diferentes Administrações Regionais de Saúde (ARS) e seguindo diferentes metodologias.

A região Centro foi pioneira na sua adoção, em 1990, tendo sido efetuado inicialmente com citologia convencional em lâmina, com periodicidade trienal, sendo a população-alvo mulheres com idades compreendidas entre os 25 e 64 anos, tendo sido alterado para o teste HPV primário durante 2019 (2) (Tabela 1).

Nas regiões do Alentejo, Algarve e Açores, o rastreio é efetuado desde 2008/2010 com citologia em meio líquido, periodicidade trienal, sendo a triagem efetuada com teste de HPV reflexo (2). A região Norte iniciou o programa de rastreio em 2009, com extensão a toda a região em 2015, sendo o teste de rastreio o teste de HPV primário, realizado de 5/5 anos. A região de Lisboa e Vale do Tejo foi a última de Portugal continental a aderir ao rastreio organizado, tendo apenas começado este programa em 2017 com o teste de HPV primário e periodicidade quinquenal (2).

A implementação da vacinação contra o HPV em 2008 e a constatação de que os testes de HPV apresentam maior sensibilidade e maior valor preditivo positivo para deteção de lesões pré-cancerosas, possibilitando o alargamento dos intervalos do rastreio, conduziram a uma mudança de paradigma no rastreio do CCU.

Nesse sentido, em 2017 foi publicado em Diário da República um despacho que regulamenta o programa de RCCU, nacional, com base no teste HPV primário (24).

Tabela 1. Características do rastreio de cancro do colo do útero de base populacional em Portugal. Retirado e adaptado de (2)

	ARS Norte	ARS Centro	ARSLVT	ARS Alentejo	ARS Algarve	RA Açores	RA Madeira
<b>Teste Primário de Rastreio</b>	Citologia Meio Líquido c/ Teste HPV para as citologias positivas	Citologia Convencional	Teste HPV + Citologia (reflexa)	Citologia Meio Líquido c/ Teste HPV para as citologias positivas			-
<b>População Alvo</b>	Mulheres 25-60 anos	Mulheres 25-64 anos	Mulheres (30-65 anos)	Mulheres 25-64 anos			-
<b>Periodicidade</b>	5 em 5 anos (3 em 3 anos em Matosinhos)	3 em 3 anos	5 em 5 anos	3 em 3 anos			-
<b>Data de Início do Programa</b>	2009	1990	2017	2008	2010	2010	-
<b>Entidade Executora</b>	ARS Norte e ULS Matosinhos	ARS Centro	ARS LVT	ARS Alentejo	ARS Algarve	COA	-

Este despacho determina que o rastreio obedeça a critérios uniformes a nível nacional, nomeadamente no que diz respeito ao recrutamento e métodos de seleção. Destina-se à população do sexo feminino com idade igual ou superior a 25 anos e igual ou inferior a 60 anos (24). O teste primário de rastreio é a pesquisa de ácidos nucleicos, dos serotipos oncogénicos do vírus do papiloma humano, em citologia vaginal, com um intervalo de 5 anos (24). Neste programa, os critérios de exclusão definitiva são a realização prévia de histerectomia total ou o diagnóstico de cancro do colo do útero e os de exclusão temporária são a presença de sinais ou sintomas ginecológicos (24). A triagem dos resultados positivos deve fazer-se com citologia reflexa.



## **2. Objetivos**

Com esta dissertação pretende fazer-se uma análise dos métodos existentes para rastreo do cancro do colo do útero. O objetivo deste trabalho é estabelecer uma comparação entre diferentes técnicas, de modo a compreender os motivos que levaram à transição de citologia para teste de HPV como técnica primária de rastreo de CCU.

Desta forma, com este trabalho pretende compreender-se:

- Que métodos de rastreo de CCU existem e quais estão disponíveis;
- Quais benefícios e limitações de cada método;
- Que estratégias de rastreo existem utilizando o teste de HPV primário;
- Quais as implicações da mudança de paradigma observada nos últimos anos em Portugal;
- Como é possível otimizar o rastreo do cancro do colo do útero.



### 3. Materiais e Métodos

Foi efetuada uma revisão da literatura com recurso às bases de dados digitais PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e Medscape (<https://www.medscape.com/>), bem como a revistas científicas especializadas. Esta pesquisa foi realizada entre os meses de outubro de 2019 e abril de 2020, utilizando as palavras-chave «cancro do colo do útero», «HPV», «rastreo», «citologia» e «teste de HPV». A pesquisa foi limitada a artigos escritos nas línguas inglesa e espanhola e foi dada preferência a trabalhos mais recentes. Para procura adicional de informação foram consultadas plataformas online verificadas tais como os sites da Direção-Geral da Saúde (<https://www.dgs.pt/>), da Organização Mundial de Saúde (<https://www.who.int/>), da Sociedade Portuguesa de Ginecologia (<http://www.spginecologia.pt/>) e do *Global Cancer Observatory* (<https://gco.iarc.fr/>). Uma fonte complementar de pesquisa à qual se recorreu foi manuais e livros médicos, utilizando-se as últimas edições e atendendo às atualizações mais recentes.



## 4. Resultados e Discussão

### 4.1 Métodos de Rastreamento

Os atuais métodos de rastreamento do câncer do colo do útero são o estudo citomorfológico (citologia), o teste de HPV e o co-teste (citologia e teste de HPV).

#### 4.1.1 Citologia

A citologia, no contexto do rastreamento de CCU, é o método através do qual se efetua uma colheita de células do colo, com o objetivo de identificar anormalidades celulares na zona de transformação (5). Este é o principal local onde ocorrem as alterações displásicas e neoplásicas, o que torna necessário a colheita de uma boa amostra desta região (5,7). Para proceder a esta colheita podem usar-se materiais como espátulas e/ou escovilhões, sendo que, posteriormente, o método de processamento da amostra é variável, podendo ser estendido numa lâmina de vidro ou dispersa num meio líquido fixador (7). Existem, assim, dois tipos de citologia cervical: exfoliativa (método convencional) e realizada em meio líquido.

#### Benefícios e limitações

O rastreamento por citologia exfoliativa constituiu o principal contributo para a grande redução na mortalidade por câncer do colo do útero nos países desenvolvidos (25).

Vários estudos efetuados ao longo dos anos concluíram que a citologia tem, em média, uma sensibilidade e especificidade entre 30-80% e 86-100%, respetivamente (19).

Uma revisão de estudos e uma análise recente de estudos europeus e canadianos relatam uma sensibilidade de 51-53% na deteção de lesões pré-cancerosas (CIN 2/3), mas uma especificidade muito alta variando de 96% a 98% (25). Na prática, estes valores de sensibilidade significam que aproximadamente metade das mulheres com lesões cervicais serão erradamente classificadas como tendo um resultado negativo na citologia (25). Uma das consequências desta baixa sensibilidade é a necessidade de submeter as mulheres a citologia repetida regularmente para garantir a deteção de lesões pré-cancerosas (16).

Os programas de rastreamento com base na citologia requerem infraestruturas (laboratórios) e técnicos qualificados, bem como um sistema de controlo de qualidade bem definido. Estes recursos revelaram-se caros e difíceis de implementar para muitos países com baixos

recursos, o que se constata pela disparidade global observada nas taxas de câncer do colo do útero (16).

A citologia em meio líquido permite ultrapassar algumas das limitações de colheita da citologia convencional, possibilitando um processamento das lâminas mais homogêneo e menos citologias insatisfatórias. Permite automatização, com processamento de grandes volumes de amostras e redução dos custos para o laboratório, possibilitando ainda a realização de testes complementares na mesma amostra, como a pesquisa de HPV, Clamídia ou Neisseria (19,25). No entanto, não há diferenças na sensibilidade e especificidade para as lesões de alto grau relativamente à citologia convencional (19).

O rastreamento citológico apresenta fraca reprodutibilidade inter-observador e elevada taxa de falsos negativos, decorrentes do facto de o resultado citológico ser dependente da interpretação do patologista e, por isso, ser de natureza subjetiva. A maior variabilidade entre os patologistas observa-se na interpretação de lesões ASC-US (analisado como amostras negativas por outros patologistas) e de lesões HSIL (interpretadas também como LSIL ou ASC-US) (26). Esta variabilidade pode resultar em abordagens diagnósticas e terapêuticas consideravelmente diferentes.

Apesar de a citologia ter reduzido a incidência e a mortalidade por carcinoma de células escamosas na maioria dos países desenvolvidos, é menos eficaz na deteção e prevenção de adenocarcinomas, apresentando baixa sensibilidade na deteção de adenocarcinoma *in situ* (AIS) e lesões precursoras (25).

A natureza subjetiva da citologia acentuou-se na era pós-vacinação. A menor prevalência de lesões intraepiteliais nas coortes vacinadas condiciona uma menor precisão na interpretação das alterações citológicas pelos citopatologistas, resultando numa redução da sensibilidade e do valor preditivo positivo (VPP) de 50-70% para 10-20%, comprometendo a eficiência do programa de rastreamento na população vacinada (15).

Para além disto, em mulheres vacinadas os resultados anormais da citologia passam a consistir maioritariamente em pequenas anormalidades causadas por genótipos de menor potencial oncogénico (27). Assim, embora haja menos mulheres com anormalidades escamosas, a prevalência de anormalidades benignas e lesões de baixo grau ou de grau indeterminado permanecerão as mesmas, levando à redução na discriminação de lesões escamosas verdadeiras de outras condições benignas (25).

Apesar das limitações da citologia como método primário para rastreamento de câncer do colo do útero, este teste tem elevada especificidade na triagem de mulheres positivas para HPV de alto risco no rastreamento primário (25).

#### **4.1.2 Teste de HPV**

O teste de HPV permite identificar a presença de alguns genótipos de HPV de alto risco em esfregaços cervico-vaginais. O princípio deste teste assenta no conhecimento de que a infecção pelo HPV de alto risco é a condição necessária para o desenvolvimento do câncer do colo do útero e que o DNA do HPV está presente em 99.7% dos cânceres invasivos (19).

Vários testes estão aprovados pela FDA para utilização enquanto testes primários de rastreamento do CCU e o mais utilizado em Portugal é o teste Cobas®. O teste Cobas® é um teste de DNA que faz a pesquisa dos subtipos oncogénicos do HPV em esfregaço cervico-vaginal, diferenciando os serotipos 16 e 18 dos restantes de alto risco (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59, 68,73,82).

#### **Benefícios e limitações**

O teste de HPV tem tido um número crescente de aplicações clínicas. Entre elas, destacam-se a triagem da citologia ASC-US, na qual apresenta maior acuidade para deteção de CIN2+ do que a citologia, e a vigilância pós-coloscopia ou pós-tratamento, nas quais apresenta uma sensibilidade elevada na deteção de doença residual/recorrência.

Como método primário de rastreamento do câncer do colo, o teste de HPV revelou uma proteção para carcinoma invasivo 60-70% superior à citologia, sendo que um teste de HPV negativo apresenta um risco cumulativo de desenvolver lesão de CIN3+ nos três anos seguintes significativamente inferior ao de um resultado citológico negativo (risco de 0,11% após teste de HPV negativo vs. risco de 0,5% após citologia negativa) (19,28). O teste de HPV apresenta ainda um valor preditivo negativo que ronda os 100% e é mais reprodutível que a citologia (19).

O teste de HPV tem elevada sensibilidade na deteção de CIN2+ (8-30% superior à citologia), embora tenha menor especificidade do que a citologia (4-12% inferior), especialmente em mulheres jovens (19,29). Isto deve-se principalmente à deteção de infeções transitórias que ainda não produziram alterações citológicas, já que as mulheres jovens apresentam maior prevalência de infeção, mas também maior capacidade de resolução espontânea das mesmas (24).

Nas mulheres vacinadas observa-se uma redução do valor preditivo positivo da citologia, o que não acontece com o teste de HPV, o qual apresenta maior sensibilidade e VPP nesta população, em relação à citologia (30).

Um estudo que incluiu dados de *follow-up* de quatro ensaios clínicos randomizados europeus revelou uma taxa significativamente mais baixa de câncer invasivo nos ramos dos ensaios de rastreamento que usaram o teste de HPV em comparação com os ramos que usaram citologia (25). Neste estudo verificou-se ainda que esta redução de câncer invasivo foi maior para o adenocarcinoma do que para o carcinoma de células escamosas (25). Assim, a introdução do teste de HPV como o teste primário de rastreamento pode levar a uma redução adicional na mortalidade por CCU devido à maior detecção de adenocarcinoma.

Uma vantagem adicional deste método é a oportunidade de realizar o teste por auto-colheita, o que pode constituir uma estratégia para incluir as mulheres que, de outra forma, não seriam rastreadas por motivos como a impossibilidade de comparecer a consultas clínicas (devido a cuidados infantis, horários de trabalho e requisitos de transporte) e a existência de possíveis barreiras culturais, como a exposição de áreas genitais a um avaliador desconhecido, maior hesitação devido a dor experienciada em avaliações anteriores ou história de abuso (16). Deste modo, o teste de HPV tem potencial para providenciar maiores taxas de cobertura populacional do que a citologia. A auto-colheita permite uma detecção de 76% das lesões CIN2+ e 84% das lesões CIN3+ (31). A sua sensibilidade global é inferior ao teste HPV efetuado em amostras colhidas em consultório, mas semelhante à da citologia na detecção de lesões de CIN3+ (embora alguns testes de DNA por PCR apresentem sensibilidade semelhante) (31).

O teste de HPV também apresenta maior comodidade para as mulheres, pela possibilidade de aumentar os intervalos de rastreamento sem comprometer a segurança, permitindo uma redução dos custos (25).

Apesar das vantagens descritas, a utilização do teste HPV em rastreamento primário coloca alguns problemas. A sua elevada sensibilidade, associada a uma especificidade mais baixa que a citologia, resulta num aumento dos resultados positivos, principalmente na população jovem. Como consequência, observa-se um aumento significativo de referências para colposcopia (25,28). Este aumento de referências, além de conduzir a ansiedade, muitas vezes injustificada por parte das mulheres, pode condicionar um aumento de intervenções desnecessárias, quer por sobrediagnóstico de lesões precursoras, quer por detecção de lesões passíveis de regressão espontânea. Em contrapartida, na população vacinada, prevê-se que o número de colposcopias após realização teste de HPV seja menor a longo prazo (32).

## Estratégias de rastreio com o teste de HPV

Para obviar o aumento das referências para colposcopia e, conseqüentemente, do número de procedimentos de diagnóstico ou tratamento desnecessários face a um teste HPV positivo, existem testes adicionais que permitem fazer a triagem destes resultados, determinando quais as mulheres que necessitam de acompanhamento posterior. A citologia reflexa, após resultado positivo no teste de HPV, apresenta elevada especificidade (superior a 97%) e pode ser utilizada com segurança para triagem destes resultados (29).

Existem algoritmos de abordagem face a um resultado positivo no teste de HPV (Figura 2).

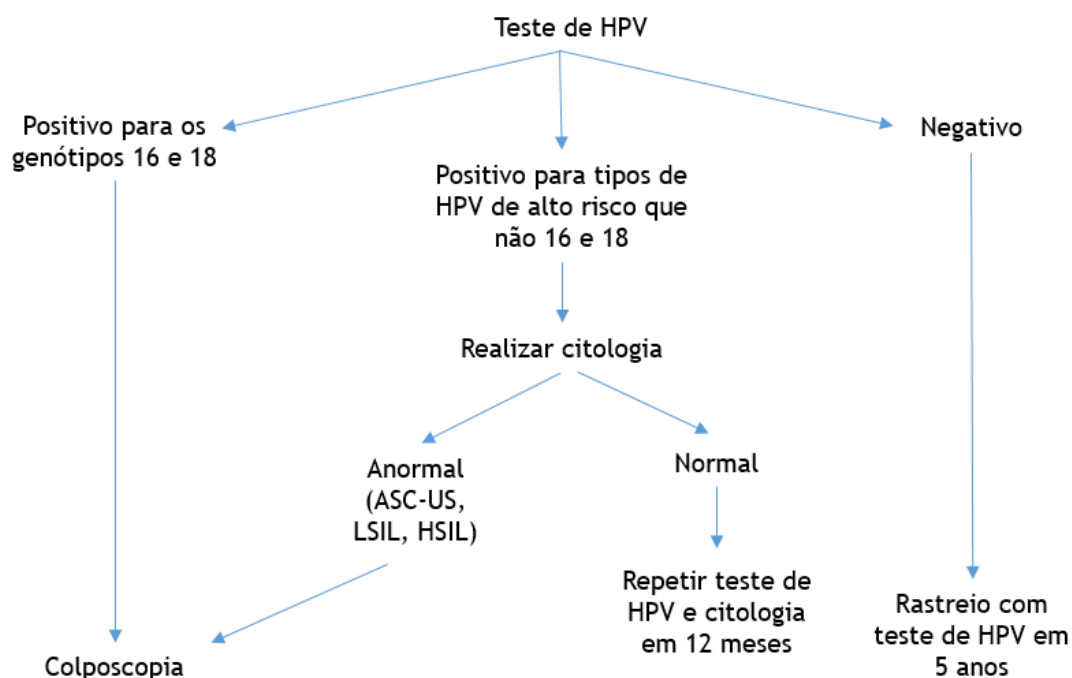


Figura 2. Triagem de genótipos de HPV de alto risco. Retirado e adaptado de (33)

Segundo o despacho publicado em 2017, nos casos em que a pesquisa for positiva para os serotipos 16 e 18 as doentes devem ser encaminhadas para consulta de patologia cervical e realizar colposcopia (24). Nos casos positivos para os restantes serotipos oncogénicos, deve ser realizada citologia reflexa, sendo que os resultados de ASC-US, de células atípicas glandulares e de lesão intraepitelial de baixo ou alto grau devem ser referenciados para consulta de patologia cervical (24). No caso de as doentes terem citologia negativa, com teste prévio positivo para o HPV, deverá repetir-se a colheita e teste de HPV no prazo de um ano (24).

Existem outros métodos disponíveis como a genotipagem, a avaliação de biomarcadores e os testes de metilação do DNA.

Há 14 subtipos de HPV oncogénicos que diferem entre si no que concerne ao seu potencial oncogénico e risco cumulativo de cancro. Através da genotipagem é possível identificar o HPV infetante, estratificando o risco de progressão para lesão pré-cancerosa e cancro e, assim, atuar consoante o risco.

Durante o processo de infeção transformadora e carcinogénese há expressão dos oncogenes virais, com sobre-expressão de biomarcadores, cuja deteção permite avaliar o potencial de progressão da infeção. A deteção destes biomarcadores permite uma abordagem mais específica face a uma infeção por HPV de alto risco oncogénico, identificando infeções com risco de progressão e lesões pré-cancerosas ou cancerosas. Há, assim, uma otimização da intervenção diagnóstica e terapêutica e uma minimização do tratamento de doentes com infeções de baixo risco de progressão (34).

Entre os biomarcadores disponíveis para aplicação na prática clínica, destacam-se os testes de mRNA do HPV, a dupla marcação com p16<sup>ink4a</sup>/Ki67 e os testes epigenéticos (testes de metilação do DNA).

A progressão de infeção transitória para infeção transformadora caracteriza-se por um aumento significativo da expressão do mRNA dos oncogenes E6/E7. Os testes de mRNA detetam a expressão do mRNA destes oncogenes, cuja sobre-expressão está associada a aumento do risco de progressão (35–38). Estes testes têm elevada sensibilidade na deteção de lesões de CIN2+ e têm especificidade, VPP e VPN (valor preditivo negativo) semelhantes à citologia na triagem de testes HPV (DNA) positivos, com a vantagem de serem testes automatizados, não dependentes do operador (35–37).

A proteína p16<sup>INK4a</sup> é uma proteína reguladora do ciclo celular, que atua como supressor tumoral por bloqueio da fosforilação da proteína RB (pRB). A inativação da pRB pela E7 resulta no aumento da produção da p16<sup>INK4a</sup> por um mecanismo de feedback negativo, sendo esta proteína um marcador direto da atividade oncogénica do HPV, da qual pode resultar um cancro invasivo (13,35,37). O Ki67 é um marcador de proliferação celular.

A dupla marcação p16<sup>INK4a</sup>/Ki67 apresenta elevada sensibilidade e especificidade (95%) na deteção de HSIL, com elevado VPP, sendo um método eficiente na triagem de testes HPV positivos, com a vantagem de reduzir a referenciação para colposcopia (39,40).

Na infeção transformadora há acumulação de alterações epigenéticas com aumento de metilação do DNA em genes supressores tumorais: as regiões promotoras dos genes

supressores tumorais podem tornar-se hipermetiladas, levando à diminuição da expressão de proteínas reguladoras (35). Estas alterações nos padrões de metilação ocorrem no início da carcinogénese e são frequentemente retidas e mantidas em tumores invasivos, sendo o aumento dos níveis de metilação proporcional à gravidade da lesão. Os testes de metilação são testes promissores na triagem de testes HPV positivos, apresentando uma sensibilidade e especificidade muito elevada na deteção de lesões CIN3+ (HSIL e carcinoma invasivo) (41,42).

Estes biomarcadores apresentam elevada especificidade na triagem de testes HPV positivos, podendo ser incluídos nesta triagem de forma a otimizar o rastreio, selecionando os casos com indicação para referência para colposcopia.

#### 4.1.3 Co-teste

O co-teste é a realização de rastreio utilizando a citologia e o teste de HPV em simultâneo. Até 2018, organizações como a *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP), a *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) e o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomendavam o co-teste como o método de rastreio preferencial para mulheres na faixa etária dos 30 aos 65 anos (33). Em 2018, a USPSTF atualizou as suas recomendações, tendo dado preferência ao rastreio que utiliza apenas um dos métodos individualmente (citologia ou teste de HPV). Por outro lado, o ACOG e a ASCCP mantiveram as suas recomendações de realização de co-teste a cada 5 anos, tendo como opções alternativas a realização de citologia ou teste HPV a cada 3 anos (Tabela 2) (33).

Tabela 2. . Recomendações para rastreio do cancro do colo do útero do ACOG, ASCCP e USPSTF. Retirado e adaptado de (33)

	<b>ACOG</b>	<b>ASCCP</b>	<b>USPSTF</b>
<b>Citologia</b>	A cada 3 anos	A cada 3 anos	A cada 3 anos
<b>Co-teste</b>	A cada 5 anos, entre 30-65 anos de idade	A cada 5 anos, entre os 30-65 anos de idade	A cada 5 anos, entre os 30-65 anos de idade
<b>Teste de HPV</b>	A cada 3 anos, para idade > 25 anos	A cada 3 anos, para idade > 25 anos	A cada 5 anos, para idade > 25 anos

Estudos baseados na população dos Estados Unidos avaliaram o desempenho do co-teste em comparação com o teste de HPV e citologia, isoladamente, tendo-se observado menores taxas de falsos negativos para o co-teste em comparação com qualquer um dos testes individuais (43,44). Isto explica-se pelo facto de algumas mulheres positivas para HPV que apresentam lesões pré-cancerosas na citologia poderem ter um resultado negativo no teste de HPV devido à baixa carga viral, que pode dever-se à proliferação de lesões de alto grau sem que haja replicação contínua do HPV (25).

O co-teste mostrou uma sensibilidade 42% superior na detecção de CIN2+ e 33% superior na detecção de CIN3+ do que a citologia isolada mas uma especificidade mais baixa em 6% e 8% respetivamente (29). Comparando com o teste de HPV isolado, o co-teste apresentou uma sensibilidade 5% e 2% maior na detecção de CIN2+ e CIN3+, respetivamente, mas menor especificidade (29).

No estudo de *Kaiser Permanente Northern California*, que incluiu mais de um milhão de mulheres, não se observaram diferenças significativas para o risco de lesão de alto-grau ou cancro aos 5 anos, para um teste de HPV negativo, quando comparado com um co-teste negativo (25). Embora o risco de desenvolver cancro após teste de HPV negativo vs co-teste negativo não sejam exatamente iguais, ambos são inferiores ao risco de desenvolver cancro e lesão de alto-grau associado ao rastreio com citologia a cada três anos (25).

O co-teste sistemático resulta em custos mais altos do que o teste de HPV isoladamente, bem como em maiores taxas de encaminhamento para colposcopia, apresentando menor VPP para detecção de CIN2+ entre as mulheres encaminhadas (29). A evidência disponível em vários ensaios clínicos não indica que efetuar co-teste a todas as mulheres seja mais protetor do que realizar o teste de HPV primário (29). Deste modo, para evitar danos desnecessários, apenas um teste primário (citologia ou teste de HPV) deve ser usado em qualquer idade no rastreio do CCU.

## 4.2 Implicações da Mudança de Paradigma

Não obstante de toda a evidência científica que suporta a mudança de citologia para teste de HPV primário, o rastreamento do câncer do colo do útero efetuado através de citologia é um procedimento bem estabelecido no sistema médico e nas culturas de saúde. Esta transição é uma mudança significativa que acarreta implicações importantes para a população e profissionais, tendo estudos em ambos os grupos demonstrado hesitação inicial neste processo (16).

Um estudo efetuado em mulheres do Canadá constatou que a sua intenção em submeter-se ao rastreamento por teste de HPV diminuiu significativamente (de 84.2% para 51.2%) quando avisadas de que os intervalos de rastreamento seriam estendidos para cinco anos e o rastreamento seria iniciado após os 25 anos (45). Com o teste de HPV, a maior parte das infecções incidentais por este vírus que provavelmente desapareceriam num período de 3 a 4 anos, podem ser detetadas e conduzir a tratamentos desnecessários e potencialmente prejudiciais (16). Assim, existem consequências indesejadas da realização de testes de HPV com muita frequência e iniciados em idades muito jovens, quando a prevalência destas infecções é elevada. É, deste modo, fulcral garantir que os intervalos recomendados de realização deste rastreamento são cumpridos e entendidos como seguros pela população. Para evitar uma diminuição nas taxas de adesão e aceitabilidade do rastreamento é fundamental fornecer uma educação cuidada sobre o princípio da mudança, o significado e implicações de um resultado positivo e os motivos que levam ao aumento dos intervalos e início mais tardio do rastreamento.

Na população médica também se verificou alguma reticência inicial relativamente à mudança. Num estudo efetuado pela *British Columbia Cancer Agency* entre 2010 e 2011, no qual foi questionado a colposcopistas a sua posição em relação ao teste de HPV, 53% dos participantes consideraram que quatro anos entre as consultas de rastreamento para HPV seriam muito longos, o que sugere que alguns médicos não apoiariam esta mudança de paradigma (46). A falta de coerência entre profissionais poderia ser um obstáculo à implementação do teste do HPV com sucesso no futuro, pelo que se justifica a formação e educação dos mesmos em relação aos benefícios desta mudança.

Os programas que pretendem transitar para o teste primário de HPV devem explicar efetivamente a história natural do HPV (ênfatisando a sua prevalência e alta taxa de regressão), o seu valor preditivo negativo e os riscos do rastreamento em excesso. Devem comunicar que o resultado do teste pode ser positivo para o tipo 16, 18 ou outros tipos de alto risco, não sendo nenhum destes sinónimo de patologia do colo do útero. É ainda necessário tranquilizar as mulheres, reforçando que um rastreamento “positivo” significa a

presença de um vírus que, embora transmitido sexualmente pelo parceiro, é extremamente prevalente na população sexualmente ativa e tem elevada probabilidade de regressão espontânea.

Assim, medidas educacionais devem ser dirigidas não só à comunidade médica e restantes profissionais de saúde, como também à população participante, abrangendo os companheiros e familiares das mulheres que são, muitas vezes, agentes influentes nas suas decisões na saúde (45).

### **4.3 Otimização das estratégias de prevenção do cancro do colo do útero**

A melhor estratégia de prevenção do CCU combina a vacinação contra o HPV com o rastreio do CCU, idealmente com iguais taxas de cobertura e adesão. Recentemente foi publicado um Decreto-lei a incluir a vacina de HPV para os rapazes no Plano Nacional de Vacinação, a realizar aos 10 anos de idade. Tendo em conta que o principal modo de contração do vírus HPV é por via sexual, a abrangência da cobertura vacinal para ambos os sexos na faixa etária precedente à adolescência promete vantagens na diminuição da transmissão do vírus e, consequentemente, da taxa global de infeção.

Com os resultados verificados até hoje pela implementação de programas de rastreio, percebeu-se que é fundamental continuar a apostar nesta medida de prevenção, tornando prioritária a estruturação de programas de rastreio organizado em detrimento do rastreio oportunista. Para que estas estratégias sejam eficazes e tenham resultados favoráveis a curto e longo prazo é essencial dar conhecimento da existência das mesmas à população-alvo, fornecendo informação qualificada e segura, de modo a aumentar as taxas de adesão.

Isto passa pela uniformização dos programas de rastreio, desde a padronização do método de rastreio a nível nacional, até ao incentivo à utilização dos Cuidados de Saúde Primários para manutenção da saúde, inclusivamente na realização de todos os procedimentos de prevenção (vacinação e rastreios), de modo a assegurar uma monitorização mais eficaz de cada utente e a evitar um seguimento disperso e inconstante.

Com esta mudança de paradigma surgem novos desafios que devem ser considerados de forma otimizar o rastreio, evitando gastos desnecessários, sobrecarga das unidades de colposcopia e possível iatrogenia. Estão disponíveis métodos para a triagem de resultados positivos do teste de HPV, que permitem esta otimização, nomeadamente os biomarcadores, que incluem a dupla marcação p16<sup>INK4a</sup>/Ki67 e os testes de metilação. É, no entanto, necessário ter em conta os recursos financeiros de cada país e sistema de saúde e a possível dificuldade de acesso a estes métodos numa perspetiva quotidiana.

Têm sido efetuados estudos do impacto económico da inclusão destes marcadores em programas de rastreio, tendo-se observado que a sua inclusão num contexto de triagem de testes HPV positivos e citologias reflexas de baixo grau (ASC-US/LSIL) possibilitará uma redução significativa das mulheres referenciadas para as unidades de colposcopia, com redução da sobrecarga destas unidades, minimizando a ansiedade e a iatrogenia associadas. Na figura 3 apresenta-se uma possível estratégia de rastreio com o teste de HPV, na qual se introduzem os testes com marcadores moleculares de forma a minimizar o número de

colposcopias efetuadas em mulheres HPV positivas com citologia reflexa anormal. A inclusão dos biomarcadores neste ponto da triagem justifica-se se estes testes forem economicamente acessíveis e a sua taxa de resultados negativos em mulheres com lesões ASC-US e LSIL for significativa, a ponto de reduzir o custo global no acompanhamento das doentes, comparativamente a realizar colposcopia em todos os resultados alterados na citologia reflexa.

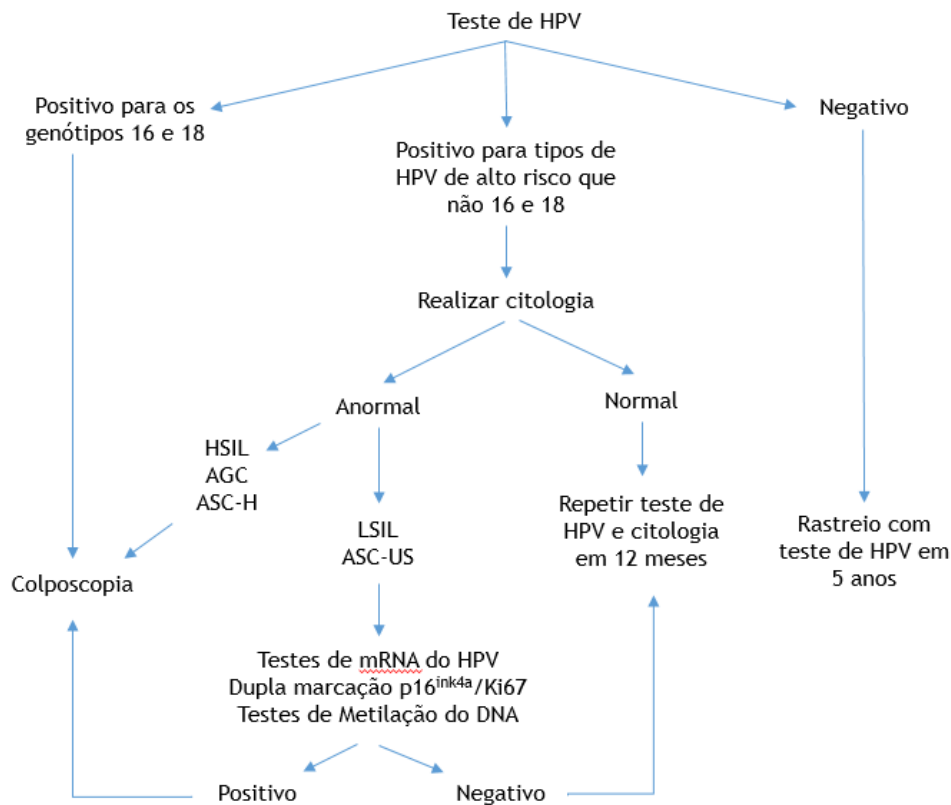


Figura 3. Exemplo de possível algoritmo futuro, adaptado do algoritmo atualmente implementado, com inclusão dos testes com marcadores moleculares.

## 5. Conclusão e perspectivas futuras

Tem sido observada uma tendência decrescente na taxa de incidência e mortalidade do cancro do colo do útero tanto a nível mundial como a nível nacional, como consequência da implementação de programas de prevenção primária e secundária organizados. Apesar disto, o CCU mantém-se na lista dos câncros mais frequentes nas mulheres de todo o mundo.

Embora as vacinas contra o HPV contribuam substancialmente para o controlo da infeção e lesões pré-cancerosas e câncros associados, estas não são 100% eficazes e existem ainda barreiras à adesão e cobertura vacinal, principalmente em países de médio e baixo rendimento, o que significa que os avanços na prevenção secundária continuam a ser essenciais para evitar mortalidade e morbilidade desnecessárias nas próximas décadas (16). É neste contexto que surge a necessidade de avaliar as principais limitações dos programas existentes e desenvolver estratégias eficazes:

A substituição da citologia pelo teste de HPV primário no rastreio do CCU apresenta importantes vantagens: maior sensibilidade na deteção de lesões pré-cancerosas; maior e mais garantia contra cancro do colo do útero, por um maior período de tempo; intervalos de rastreio mais prolongados, maior comodidade e possíveis custos mais baixos; maior reprodutibilidade, o que possibilita mais automatização; oportunidade de auto-colheita, possibilitando a redução de disparidades e aumentando a adesão das mulheres ao programa; maior eficácia na deteção de lesões precursoras de adenocarcinoma cervical e maior eficiência na população vacinada contra o HPV.

Até há pouco tempo, o teste de HPV em Portugal era utilizado na triagem de citologia de baixo grau (ASC-US/LSIL) ou em conjunto com a citologia para co-teste (em rastreio oportunista). Em populações vacinadas, como é o caso do nosso país, os benefícios de mudar para um programa baseado no teste de HPV superam os esforços necessários para o implementar (27). As principais agências de saúde e grupos de especialistas - incluindo a OMS, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica, a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical e outros - recomendaram o teste de HPV como o método de rastreio primário em programas de rastreio de CCU em sistemas de saúde com recursos suficientes (16).

É, assim, perceptível a opção pelo teste de HPV em detrimento da citologia como método de rastreio primário em Portugal, por todas as vantagens já referidas e pela adequação à realidade da nossa base populacional e sistema de saúde. Esta mudança não procura descurar o papel da citologia, que deve continuar a ser incorporada no programa como

técnica de triagem reflexa de resultados positivos no teste de HPV, para avaliar a necessidade de exames adicionais e evitar intervenções desnecessárias.

Com a redução acentuada da mortalidade por câncer do colo do útero, existem agora duas preocupações: 1) manter as baixas taxas de mortalidade (readaptar o rastreamento à nova situação, privilegiando populações de risco e metodologias mais custo-efetivas); 2) reduzir a morbidade associada ao rastreamento (sendo a colposcopia a principal fonte, uma vez que leva a biópsias desnecessárias e a consequentes tratamentos injustificados). Assim, a utilização de métodos reflexos tais como dupla marcação p16<sup>INK4a</sup>/Ki67 contribui para a redução da morbidade, ao evitar a realização de muitas colposcopias.

Com os avanços observados nos programas de prevenção primária e secundária, o aumento da consciência da população para os fatores de risco associados ao CCU e o conhecimento da importância de adesão ao rastreamento e às medidas preventivas, parecem estar criadas as condições necessárias para reduzir significativamente a incidência e mortalidade por câncer do colo do útero.

## Referências Bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Miranda N. Relatório De Monitorização E Avaliação Dos Rastreios Oncológicos. DGS, editor. 2016.
3. ICO HPV Information Centre. Human Papillomavirus and Related Diseases Report [Internet]. 2016. Available from: [www.hpvcentre.com](http://www.hpvcentre.com)
4. National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment [Internet]. 2014 [cited 2020 Jan 2]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#section/all>
5. Neves J. Ginecologia fundamental. In: Lidel, editor. 1ª. 2019. p. 39–53.
6. Casanova R. Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology. 8ª. Kluwer W, editor. 2018.
7. Pedro AO, Pereira JS. Colposcopia: Da Prática à Teoria. Lidel, editor. 2014. 2–12 p.
8. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4º. WHO, editor. 2014. 172–175 p.
9. IARC. Global Cancer Organization [Internet]. 2020. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=908\\_620&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&items=5&g](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=908_620&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&items=5&g)
10. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci.* 2007;98(10):1505–11.
11. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res.* 2017;231:21–33.
12. Cornelia L. Trimble RK. Biology of Cervical Squamous Neoplasia. In: Pathology & Laboratory Medicine [Internet]. 3ª. 2016. p. 188–99. Available from: <https://basicmedicalkey.com/biology-of-cervical-squamous-neoplasia/>
13. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* [Internet]. 2012;30(SUPPL.5):F55–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>

14. Schiller JT, Lowy DR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccines [Internet]. Vaccines: Sixth Edition. Elsevier Inc.; 430–455 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-35761-6.00030-4>
15. Vitorino A, Rodrigues F. Consenso Nacional Sobre Vacinas Contra HPV. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, editor. 2017. 8–18 p.
16. Ogilvie G, Nakisige C, Huh WK, Mehrotra R, Franco EL, Jeronimo J. Optimizing secondary prevention of cervical cancer: Recent advances and future challenges. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;138:15–9.
17. 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 Heal*. 2016;4(7):e453–63.
18. World Health Organization. Efficacy of screening. In: IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10: Cervix cancer screening. 2005. p. 163–99.
19. Moutinho J. Consenso sobre infecção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina. *Soc Port Ginecol*. 2014;13–25.
20. Moss SM. Use of Screening for Cervical Cancer. IARC Handbooks Cancer Prev [Internet]. 2005;Volume 10:117–62. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/>
21. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. 34th ed. 1968. 281–393 p.
22. Gibb RK, Martens MG. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;4(Suppl 1):S2–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617785>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3101960>
23. Karjane NW. Cervical screening. *Lancet* [Internet]. 2017; Available from: 04/01/2020 <https://emedicine.medscape.com/article/1618870-print>
24. Diário da República Eletrónico. Despacho n.º 8254/2017 [Internet]. Diário da República n.º 183/2017, Série II de 2017-09-21. 2017 [cited 2020 Jan 22]. Available from: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/108189401/details/normal?l=1>
25. Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017;98(2017):5–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.029>
26. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. *J Am Med Assoc*. 2001;285(11):1500–5.

27. Wentzensen N, Arbyn M. HPV-based cervical cancer screening- facts, fiction, and misperceptions. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017;98(2017):33–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.12.040>
28. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19(2):91–6.
29. L. von Karsa, Arbyn M, Vuyst H De, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening [Internet]. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. 2015. 15, 26–27, 34–35 p. Available from: [http://www.cancer-network.de/cervical/cerv\\_guidelines.htm%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:European+Guidelines+for+Quality+Assurance+in+Cervical+Cancer+Screening+-+Second+Edition#0%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en](http://www.cancer-network.de/cervical/cerv_guidelines.htm%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:European+Guidelines+for+Quality+Assurance+in+Cervical+Cancer+Screening+-+Second+Edition#0%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en)
30. Palmer TJ, McFadden M, Pollock KGJ, Kavanagh K, Cuschieri K, Cruickshank M, et al. HPV immunisation and cervical screening-confirmation of changed performance of cytology as a screening test in immunised women: A retrospective population-based cohort study. *Br J Cancer* [Internet]. 2016;114(5):582–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.474>
31. Arbyn M, Verdoordt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: A meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(2):172–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70570-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70570-9)
32. Lew J Bin, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Heal.* 2017;2(2):e96–107.
33. Zhang S, Batur P. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(3):173–8.
34. Dehn D, Torkko KC, Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer.* 2007;111(1):1–14.
35. Sahasrabuddhe V V, Luhn P, Wentzensen N. Human papillomavirus and cervical cancer: biomarkers for improved prevention efforts. *Current.* 2011;6(9):1083–98.
36. Yao Y li, Tian Q fang, Cheng B, Cheng Y fan, Ye J, Lu W guo. Human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA detection in cervical exfoliated cells: a potential triage for HPV-positive women. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18(3):256–62.
37. Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as

- biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(10):2536–45.
38. Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G, et al. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(11):3033–42.
  39. Wright TC, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, et al. Triage of HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):51–6.
  40. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(20):1550–7.
  41. Dick S, Kremer WW, De Strooper LMA, Lissenberg-Witte BI, Steenbergen RDM, Meijer CJLM, et al. Long-term CIN3+ risk of HPV positive women after triage with FAM19A4/miR124-2 methylation analysis. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2019;154(2):368–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.06.002>
  42. Overmeer RM, Louwers JA, Meijer CJLM, Van Kemenade FJ, Hesselink AT, Daalmeijer NF, et al. Combined CADM1 and MAL promoter methylation analysis to detect (pre-)malignant cervical lesions in high-risk HPV-positive women. *Int J Cancer.* 2011;129(9):2218–25.
  43. Zhou H, Mody RR, Luna E, Armylagos D, Xu J, Schwartz MR, et al. Clinical performance of the Food and Drug Administration-Approved high-risk HPV test for the detection of high-grade cervicovaginal lesions. *Cancer Cytopathol.* 2016;124(5):317–23.
  44. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(5):282–8.
  45. Ogilvie GS, Smith LW, Van Niekerk DJ, Khurshed F, Kraiden M, Saraiya M, et al. Women's intentions to receive cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing. *Int J Cancer.* 2013;133(12):2934–43.
  46. Regier DA, Hoek K van der, Ogilvie G, Smith L, Henwood E, Miller DM, et al. Exploring Colposcopists' Attitudes Towards Use of HPV Testing as a Primary Screening Tool for Cervical Cancer in British Columbia. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2013;35(7):657–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30889-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30889-6)

## Anexos

- Anexo I

1. The condition sought should be an important health problem
2. The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood
3. There should be a recognizable latent or early symptomatic stage
4. There should be a suitable test or examination
5. The test should be acceptable to the population
6. Facilities for diagnosis and treatment should be available
7. There should be an agreed policy on whom to treat as patients
8. There should be an accepted treatment for patients with recognized disease
9. The cost of case finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible medical expenditure as a whole
10. Case finding should be a continuing process and not a “once and for all” project

Anexo I. Critérios Clássicos de Rastreio de Wilson e Jungner. Retirado de (21)

- Anexo II

Nome	Empresa	Genótipo HPV	Aplicação	Aprovação pela FDA
HC2	Quiagen	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68	Teste primário Triagem ASC-US	04/2003
CERVISTA HPV-HR	HOLOGIC	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68	Teste primário Triagem ASC-US	03/2009
CERVISTA HPV- 16,18	HOLOGIC	16,18	Triagem HPV+ e citologia negativa	03/2009
Cobas	ROCHE	16,18 e outros 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68	Teste primário Triagem ASC-US e de HPV+ com citologia negativa	04/2011
Aptima assay	HOLOGIC	16,18, 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68	Teste primário Triagem ASC-US	10/2011
Aptima 16, 18/45 genotype assay	HOLOGIC	16,18,45	Triagem ASC-US e de HPV+ com citologia negativa	10/2012
BD Onclarity™ HPV Assay	NYSE: BDX	16,18,31,45,51,52,33/58,56/59/66, 35/39/68,	Teste primário	02/2018

Anexo II. Testes de HPV disponíveis, aprovados pela FDA. Retirado e adaptado de (19)