

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
CURSO DE MEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

AVALIAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE TESTE MOLECULAR DE HPV
NA TRIAGEM DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Autores: Ivana Brasil Andrade e Juliana Monteiro Silva Cunha

Orientação: Prof. Dra. Andrea Alves Ribeiro

Goiânia, outubro de 2025

AVALIAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE TESTE MOLECULAR DE HPV NA TRIAGEM DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

RESUMO

Introdução: O câncer do colo do útero (CCU) é uma das principais causas de mortalidade por neoplasias entre mulheres no Brasil. O rastreamento baseado na citologia convencional, embora tenha reduzido a incidência e mortalidade, apresenta sensibilidade limitada. O teste molecular de HPV surge como alternativa mais sensível e custo-efetiva, capaz de detectar lesões precursoras em estágios iniciais. **Objetivos:** Identificar evidências clínicas e programáticas que sustentem a incorporação do teste molecular de HPV como triagem primária do CCU no Sistema Único de Saúde (SUS). **Metodologia:** Foram pesquisados estudos nas bases PubMed, Scielo e Lilacs, publicados entre 2019 e 2025, selecionados conforme critérios PICO e avaliados pela ferramenta do Joanna Briggs Institute. **Resultados:** Foram incluídos 11 artigos que demonstraram que o teste de HPV apresenta maior sensibilidade e valor preditivo negativo em comparação à citologia, permitindo intervalos de rastreamento mais longos e maior proteção contra câncer invasivo. **Conclusão:** Os achados justificam a adoção do teste molecular de HPV como triagem primária eficaz do CCU no SUS, alinhando o Brasil às recomendações do Ministério da Saúde, às diretrizes internacionais para eliminação do CCU como problema de saúde pública e às metas globais estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde.

Palavras-chave: Neoplasias do Colo do Útero; Papilomavirus Humano; Programas de Rastreamento.

EVALUATING THE INTEGRATION OF MOLECULAR HPV TESTING INTO CERVICAL CANCER SCREENING: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer remains a leading cause of cancer-related mortality among women in Brazil. Although cytology-based screening has reduced incidence, its limited sensitivity restricts early detection. Molecular HPV testing has emerged as a more sensitive and cost-effective strategy, identifying high-grade precancerous lesions earlier. **Objectives:** This systematic literature review aimed to identify clinical and programmatic evidence supporting the adoption of HPV molecular testing as the primary screening method for cervical cancer within Brazil's Unified Health System (SUS). **Methods:** Articles published between 2019 and 2025 were retrieved from PubMed, Scielo, and Lilacs, selected according to PICO criteria and evaluated with the Joana Briggs Institute tool. **Results:** 11 articles were included that indicated higher sensitivity and negative predictive value of HPV testing compared to cytology, enabling extended screening intervals and greater protection against invasive disease. **Conclusion:** The findings justify the adoption of the molecular HPV test as an effective primary screening method for cervical cancer within the SUS, aligning Brazil with the recommendations of the Ministry of Health, international guidelines for the elimination of cervical cancer as a public health problem, and the global targets established by the World Health Organization.

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms; Papillomavirus, Human; Mass Screening.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) é o terceiro câncer mais incidente em mulheres no Brasil e constitui a segunda principal causa de morte por câncer em mulheres no país. Para cada ano do triênio 2023-2025 foram estimados 17.010 casos novos, o que representa uma taxa bruta de incidência de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2025). Estudos epidemiológicos e moleculares estabeleceram que o Papilomavírus humano (HPV) constitui o principal agente etiológico para o desenvolvimento de CCU (Walboomers *et al.*, 1999).

O HPV é uma das causas mais comuns de infecções sexualmente transmissíveis (IST) em mulheres e compreende um grupo diversificado de vírus de DNA de cadeia dupla com mais de 400 tipos diferentes já identificados, sendo novos tipos continuamente identificados (Mlynarczyk-Bonikowska; Rudnicka *et al.*, 2024). Os HPVs podem infectar células epiteliais basais da pele ou revestimento interno dos tecidos e são categorizados como tipos cutâneos ou tipos mucosos e estão etiológicamente implicados no desenvolvimento do câncer do colo do útero, orofaringe, ânus, vagina, vulva e pênis (Roman; Aragonés *et al.*, 2022).

Com base em sua associação com o CCU e lesões precursoras, os HPVs também podem ser agrupados em tipos de HPV de alto e baixo risco. Os tipos de HPV de baixo risco incluem os tipos 6, 11, 26, 40, 42, 44, 54, 61, 62, 70, 72, 74, 81, 84, 89 e 90, os quais desenvolvem os condilomas. Já os tipos de HPV de alto risco (HR-HPV) incluem os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 e 82 (Carvalho *et al.*, 2021, Mlynarczyk-Bonikowska; Rudnicka, 2024). A ligação etiológica entre a infecção persistente por HR-HPV e o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grau e CCU é bem conhecida, sendo aproximadamente 70% de todos os casos de CCU atribuíveis aos tipos 16 e 18 (Avian *et al.*, 2022, Bedell *et al.*, 2020, Chrysostomou *et al.*, 2018). O intervalo entre a infecção por HPV e o CCU geralmente leva de 10 a 20 anos ou mais, deixando assim uma grande oportunidade para triagem e detecção precoce (Daponte *et al.*, 2020).

Devido a sua importância epidemiológica, um programa nacional de rastreamento começou na década de 1980 e se expandiu, de modo que as diretrizes atuais do Ministério da Saúde (MS) para o rastreamento da CCU visam atingir alta cobertura da população definida como alvo e é o componente mais importante no âmbito da atenção primária para que se obtenha significativa redução da incidência e da mortalidade dessa neoplasia. O método de rastreamento do CCU e de suas lesões precursoras é o exame citopatológico. Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos. O início da coleta deve ser aos 25 anos de idade

para as mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual. Os exames periódicos devem seguir até os 64 anos de idade e, naquelas mulheres sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva, interrompidos quando essas mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos (Brasil, 2022).

O exame citopatológico, também conhecido como exame de Papanicolaou, foi desenvolvido na década de 1920 pelo Dr. George Papanicolaou e posteriormente publicado em 1943, e demonstrou ser uma técnica eficaz para identificar células cervicais normais e malignas por meio da análise microscópica de esfregaços vaginais. Desde sua introdução, esse método, de baixo custo e fácil execução, tornou-se o padrão ouro no rastreamento do CCU, reduzindo a incidência e a mortalidade da doença em mais de 70% nos países desenvolvidos com programas de rastreamento bem estabelecidos. A citologia convencional apresenta especificidade elevada, em torno de 98%, embora sua sensibilidade varie entre 55% e 80%, sendo compensada pela repetição periódica dos exames ao longo da vida da mulher (Bedell *et al.*, 2020).

No entanto, o exame de Papanicolaou apresenta importantes limitações relacionadas ao seu uso fora das recomendações preconizadas pelo MS. Entre 2006 e 2015, foram realizados mais de 87 milhões de exames no Brasil, dos quais aproximadamente 23% ocorreram em mulheres fora da faixa etária ou da periodicidade indicadas, configurando um uso excessivo e ineficiente dos recursos do Sistema Único de Saúde (SUS), além de potencial risco de sobre-diagnóstico e de intervenções desnecessárias (Lopes *et al.*, 2022). Além disso, o SUS registra anualmente um número de exames citopatológicos suficiente para cobrir cerca de 80% da população-alvo; contudo, a cobertura efetiva estimada não ultrapassa 30%, evidenciando uma taxa expressiva de exames redundantes, realizados em mulheres fora da faixa etária recomendada ou com intervalos inadequados (Teixeira *et al.*, 2022). Ademais, mesmo diante da ampla disponibilidade do teste, persistem barreiras individuais que comprometem a efetividade do rastreamento, como medo do diagnóstico, vergonha e dificuldades de acesso aos serviços de saúde, fatores que contribuem para desigualdades na realização do exame entre diferentes grupos populacionais (Pinto *et al.*, 2024).

Nesse sentido, o teste molecular do HPV surge como uma alternativa promissora para o rastreio primário do CCU. O teste de DNA-HPV é realizado em espécimes do colo uterino por técnicas de amplificação de sinal ou por amplificação de ácido nucleico com reação em cadeia da polimerase (Bedell *et al.*, 2020). Os testes moleculares de DNA HR-HPV são caracterizados por alta sensibilidade, o que permite detectar também infecções clinicamente insignificantes e transitórias, que não levarão ao desenvolvimento de lesões. Assim, os testes

de DNA HR-HPV destinados à triagem primária devem apresentar um equilíbrio adequado entre sensibilidade e especificidade clínicas. Esse equilíbrio é essencial para garantir a detecção eficaz de NIC de grau 2 (NIC2) ou mais graves ($> \text{NIC2}$), ao mesmo tempo em que se evitam procedimentos de acompanhamento desnecessários em mulheres com teste positivo para HPV, mas sem doença clinicamente significativa (Poljak *et al.*, 2024).

Atualmente, numerosos ensaios baseados em detecção molecular HPV estão disponíveis comercialmente, sendo que alguns testam a presença de um conjunto de tipos de HR-HPV, enquanto outros fornecem informações sobre genótipos individuais. Nesse sentido, os testes de DNA-HPV podem ser ensaios que testam a presença de tipos de HR-HPV sem fornecer informações individuais de genotipagem, ensaios que fornecem informações de genotipagem para alguns tipos importantes de HR-HPV ou ensaios para genotipar muitos tipos de HPV simultaneamente. Como não há evidências de benefício clínico da genotipagem individual além dos tipos carcinogênicos mais importantes, HPV16 e HPV18, apenas os dois primeiros tipos de testes são empregados em programas de triagem. Os testes capazes de genotipar vários tipos de HPV são reservados a estudos de pesquisa ou vigilância (Arbyn *et al.*, 2024).

O ensaio de DNA de HPV mais amplamente empregado no mundo é o Hybrid Capture 2 (HC2) (QIAGEN), um método baseado em hibridização que detecta 13 tipos de HPV oncogênicos. Entre os ensaios que permitem a genotipagem, há dois formatos principais: os concomitantes, que fornecem simultaneamente o resultado qualitativo e a identificação dos genótipos virais, e os reflexos, que realizam a genotipagem apenas quando a amostra apresenta resultado positivo no teste qualitativo. Entre os métodos mais utilizados destacam-se o COBAS 4800 (Roche), que realiza detecção concomitante e informa a presença específica dos genótipos HPV 16 e 18, e o Cervista HPV 16/18 (Hologic), que representa um exemplo de teste de genotipagem reflexa (Gori *et al.*, 2021).

Mais recentemente, os ensaios de DNA-HPV também receberam destaque por possibilitarem que a triagem do CCU seja feita em amostras auto-coletadas, ferramenta que tem sido considerada um meio para aumentar o alcance da triagem e possibilitar seu acesso por populações mais vulneráveis como resultado de barreiras financeiras, geográficas, sociais e/ou atitudinais à frequência clínica (Arbyn *et al.*, 2014).

Embora as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero de 2022 não contemplem o teste de HPV, quatro ensaios clínicos randomizados (Bulkmanns *et al.*, 2007; Elfström *et al.*, 2014; Kitchener *et al.*, 2009; Ronco *et al.*, 2007) demonstraram que o rastreamento baseado em HPV ajuda a detectar lesões do colo do útero persistentes de

alto grau antes da citologia convencional, fornecendo uma proteção 60 a 70% maior contra carcinomas invasivos de colo de útero em comparação ao exame de Papanicolaou. A superioridade do teste de HPV em relação a citologia já está consolidada pelo seu alto valor preditivo negativo (VPN) e sensibilidade superiores para triagem molecular de HPV, além da extensão segura dos intervalos entre os exames, sendo a citologia recomendada anualmente e o teste molecular podendo ser realizado de 5 em 5 anos (Daponte *et al.*, 2023).

A Portaria SECTICS/MS nº 3, de 7 de março de 2024, tornou pública a decisão de incorporar, no âmbito do SUS, os testes moleculares para detecção de HPV oncogênico (HPV tipos 16 e 18) como método primário de rastreamento do CCU. Em continuidade, a portaria SAES/SECTICS nº 13, de 29 de julho de 2025, aprovou as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero que estabeleceram um modelo organizado com o teste de DNA-HPV como exame inicial, integrando-o às ações de vacinação e acompanhamento longitudinal. O fluxo clínico definido pela diretriz inicia-se com a coleta do teste molecular. Mulheres com resultado negativo para HPV devem repetir o exame após cinco anos. Nos casos positivos, procede-se à triagem reflexa: se o teste identificar os genótipos 16 e/ou 18, a paciente é encaminhada diretamente à colposcopia; se o resultado indicar outros tipos de HR-HPV, realiza-se a citologia em meio líquido e o encaminhamento para a colposcopia é indicado apenas se houver anormalidade citológica. As usuárias com resultados negativos tanto para citologia quanto para genotipagem de alto risco retornam ao rastreamento de rotina.

Em paralelo, o MS está elaborando o Plano de Controle e Eliminação do Câncer do Colo do Útero no Brasil, que prevê ações estratégicas para atingir as metas previstas pela Organização Mundial de Saúde (OMS): 90% das meninas até os 15 anos vacinadas contra o HPV; 70% das mulheres rastreadas para o CCU com teste de alta performance e tratamento de 90% das mulheres com lesão identificada (OMS, 2020).

No Brasil, já houve estudos da aplicação dos testes de HPV como método primário para substituir a citologia convencional no SUS através do programa “PREVENTIVO” (Prevenção de vírus HPV em Indaiatuba inteira por meio de vacinação e organização do rastreamento) em 2017 na cidade de Indaiatuba. O programa mostrou altas taxas de cobertura e adesão nas mulheres alvo (25 a 64 anos) após 30 meses e foi muito eficaz na detecção de mais casos de CCU, sendo que 67% desses casos estavam em estágio inicial. Além disso, o PREVENTIVO, mostrou a superioridade do custo-efetividade do teste molecular de HPV em relação a citologia, por demonstrar maior detecção em estágios iniciais, e isso implicando em

um tratamento menos dispendioso e menos mutilador, com uma taxa de cura de quase 100% (Teixeira *et al.*, 2021).

Diante do exposto, o objetivo do estudo é revisar os motivos que levaram à substituição da citologia convencional ou teste de Papanicolaou pelo teste de detecção de DNA-HPV no rastreio do CCU, avaliando achados que sustentem a superioridade diagnóstica desses métodos moleculares. Além de compreender como esses testes estão sendo incluídos nos novos protocolos de rastreio do CCU e analisar variáveis relacionadas ao seu impacto na redução da neoplasia e à segurança na ampliação do intervalo de rastreio.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura como método para síntese dos dados relacionados a aplicação dos testes de HPV na triagem do CCU. Foi elaborado um protocolo para uma revisão sistemática, o qual foi submetido à plataforma PROSPERO e aprovado sob o registro CRD420251152650. Seu desenvolvimento seguiu as etapas: definição da pergunta de pesquisa, escolha das bases de dados, definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca dos artigos, coleta de informações, tabulação dos dados, discussão dos resultados e redação da revisão. Foi elaborada a pergunta norteadora da pesquisa: Qual as vantagens dos testes de HPV em relação a citologia na triagem do CCU?

Crítérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão contemplaram estudos publicados em inglês, português ou espanhol, nos últimos cinco anos, que já possuíssem aprovação pela comunidade científica e que evidenciassem as vantagens do teste de HPV no rastreamento do câncer do colo do útero. Foram excluídos estudos de revisão, relatos de caso, publicações que não abordassem o teste de HPV ou com temática divergente, artigos com foco exclusivo na validade de um teste, técnica específica ou biomarcadores, além de trabalhos não disponíveis integralmente nas bases de dados pesquisadas, duplicatas e estudos publicados antes de 2019. Também foram excluídos estudos conduzidos em animais ou em modelos *in vitro*.

Os artigos foram analisados de acordo com o cumprimento dos critérios da estratégia PICO por uma dupla de revisores de forma independente e a seleção foi conduzida conforme as recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA), por meio

das etapas: 1) seleção pelo título, 2) seleção pela leitura do resumo, 3) seleção pela leitura do artigo na íntegra e 4) avaliação crítica da qualidade dos artigos.

Para análise de viés e qualidade dos estudos, foi utilizado a ferramenta Joanna Briggs Institute Appraisal Tools (JBI). Nove domínios metodológicos foram avaliados: (P1) estrutura adequada da amostra; (P2) método de recrutamento adequado; (P3) tamanho amostral adequado; (P4) descrição do local da coleta de dados; (P5) descrição dos participantes e cenário; (P6) validade de método diagnóstico; (P7) empregados de forma padrão e confiável; (P8) análise estatística apropriada; (P9) taxa de resposta adequada. A aplicação da ferramenta foi demonstrada na Tabela 01. As referências encontradas foram transferidas para a plataforma Rayyan para seleção dos estudos. Foi feita inicialmente a exclusão por meio do título e leitura dos resumos e, caso ainda houvesse dúvida, passava-se para a próxima etapa, leitura do texto completo.

Estratégia de Busca e Seleção dos Estudos

A revisão foi realizada no primeiro semestre de 2025. As buscas foram conduzidas nas bases de dados do PubMed, Scielo e Lilacs, com o uso dos descritores *HPV*, *Cervical Cancer*, *Molecular Tests* e *Screening* além de uso dos operadores booleanos (AND, OR e NOT). A estratégia de busca foi estruturada com base no acrônimo PICO: P (População), mulheres assintomáticas em risco padrão para CCU, na faixa etária de rastreamento recomendada (25 a 64 anos), conforme as diretrizes brasileiras e internacionais.; I (Intervenção), teste molecular para detecção de HR-HPV (DNA-HPV por PCR ou outros ensaios de amplificação de ácido nucleico), realizado como método primário de rastreamento, incluindo variações como genotipagem parcial ou completa e diferentes formas de coleta; C (Comparação), exame citopatológico convencional ou citologia em base líquida como triagem primária; O (Desfecho), compreensão das vantagens e aplicabilidade dos testes de HPV no contexto de triagem do CCU. Esses quatro componentes são os elementos essenciais para elaborar a questão de pesquisa e a construção da pergunta para otimizar a busca bibliográfica de evidências.

O percurso metodológico, descrito na Tabela 02, demonstra que foram inicialmente identificados 192 registros nas bases de dados eletrônicas (PubMed = 187; LILACS = 6; SciELO = 1). Em seguida, realizou-se a detecção de duplicatas no Rayyan, onde foram

identificados 4 registros duplicados e, após conferência manual, 2 foram excluídos. Restaram 190 registros únicos para a triagem inicial.

Na fase de triagem, foram avaliados os títulos e resumos, e excluídos 109 artigos por apresentarem temática divergente e 10 por se tratarem de artigos de revisão. 71 artigos foram selecionados para leitura na íntegra por atenderem aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

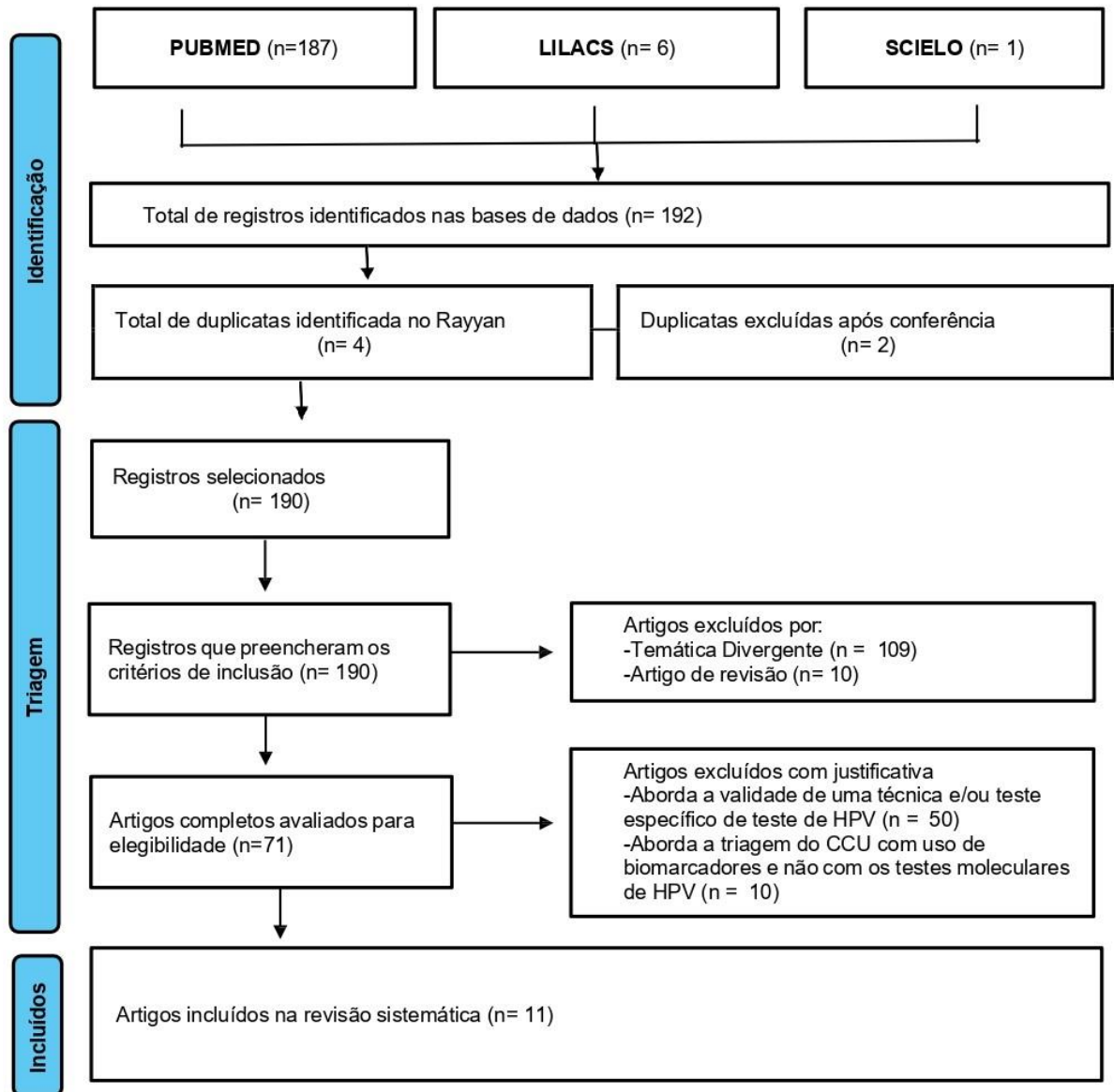
Na etapa de elegibilidade, após a leitura na íntegra, 50 artigos foram excluídos por abordarem a validade de uma técnica e/ou teste específico de teste de HPV e 10 por focarem na triagem com o uso de biomarcadores ao invés dos testes moleculares de HPV.

Ao final do processo, 11 artigos foram incluídos na revisão sistemática, constituindo a amostra final de análise.

Tabela 01. Qualidade dos estudos pela ferramenta Joanna Briggs

[illegible]

Tabela 02. Protocolo Prisma



RESULTADOS

Foram incluídos 11 estudos publicados entre 2020 e 2025 que abrangem ensaios clínicos, estudos de coorte e investigações de implementação e validações de novos testes moleculares. Foram avaliados os desfechos superioridade diagnóstica, segurança no aumento do intervalo de rastreamento, associação da genotipagem com a citologia e o uso do coteste (Tabela 03, Tabela 04, Tabela 05, Tabela 06). A proporção de estudos que avaliou cada um dos desfechos foi representada pelo Gráfico 01.

Gráfico 01. Proporção de estudos que avaliou cada desfecho.



Tabela 03. Resultado de comparatividade diagnóstica entre o teste de HPV e a citologia tradicional.

ANO/ AUTOR	OBJETIVO	CAUSUÍSTICA	SUPERIORIDADE DIAGNÓSTICA ?	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Safaeian <i>et al.</i> , 2021 – Estados Unidos	Comparar métodos de triagem primária para CCU e avaliar sua eficácia na detecção de lesões NIC2+ e NIC3+	35.263 mulheres de 25 a 65 anos nos EUA, em 32 centros clínicos, testadas com citologia e dois testes de HPV por PCR.	SIM	O teste de HPV detectou 95,6% das lesões $\geq$ CIN3, enquanto a citologia detectou apenas 66,3%. Além disso, o risco de NIC3+ em um ano após teste de HPV- é 0,06%.	O teste de HPV tem maior sensibilidade e valor preditivo negativo do que a citologia.
Hernández-Aguado <i>et al.</i> , 2023 - Espanha	Avaliar o desempenho de 10 estratégias de triagem primária baseadas em técnicas moleculares, citológicas ou combinadas.	1.973 mulheres de 35 anos. Foram realizados testes de HPV e análise citológica.	SIM	As estratégias de citologia como triagem primária apresentaram uma sensibilidade de 76,9 % e especificidade de 96%. Já a detecção molecular teve sensibilidade de 100% e especificidade de 88,6%. 23% das lesões de alto grau não poderiam ter sido detectadas se a triagem citológica primária fosse considerada	A realização da detecção molecular de HR-HPV com encaminhamento direto para colposcopia, aumenta a taxa de detecção de lesões NIC2+
Castrillo-Diez <i>et al.</i> , 2024 - Mexico	Analisar a implementação da PCR para genotipagem de HR-HPV como alternativa aos métodos tradicionais (citologia) na prática ginecológica privada no México	4.499 amostras de colo uterino utilizando PCR para detecção de infecção por HPV em todas as amostras e citologia em meio líquido em 3.806 delas.	SIM	Uma parte significativa das lesões de baixo e alto grau detectadas pelo Pap foi negativa para HR-HPV, enquanto 22,1% das amostras negativas no Pap foram HPV+. Taxa de 47,9% de falsos positivos em amostras com citologia diagnosticada como de alto grau positivo.	Os resultados da genotipagem do HPV de alto risco por PCR demonstram a baixa especificidade e seletividade do teste de Papanicolaou para o rastreio do CCU.
Helenius <i>et al.</i> , 2025 - Suécia	Avaliar a eficácia da substituição da citologia pelos testes de genotipagem e metilação do HPV na triagem do CCU para mulheres com mais de 55 anos	2973 Mulheres de 55 a 59 anos que saíram da triagem com citologia normal, mas em um teste de acompanhamento foram HPV+ e fizeram uma biópsia do cone cervical.	NÃO	Sete em cada 49 mulheres com idade entre 55 e 59 anos HR-HPV+ tiveram uma biópsia com lesão intraepitelial escamosa de alto grau. Nenhum método de triagem encontrou todos os casos e, ao comparar o VPP, o VPN e a taxa de falsos negativos, a citologia mostrou melhores resultados do que a genotipagem.	Este estudo ainda não apoia uma mudança nas estratégias de triagem da citologia para os testes de HPV para mulheres acima de 55 anos, mas demonstra a necessidade de mais evidências sobre estratégias de triagem molecular

Tabela 04. Resultados referentes a segurança do aumento do intervalo de rastreamento no uso do teste de HPV como triagem do CCU.

ANO/ AUTOR	OBJETIVO	CAUSUÍSTICA	AUMENTO INTERVALO DE RASTREAMENTO	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Ibáñez <i>et al.</i> , 2021- Espanha	Avaliar a incidência cumulativa de 9 anos de NIC2+ histologicamente confirmada e adesão cumulativa para realizar um próximo teste	1.594 mulheres com critérios sub-selecionados foram identificadas e acompanhadas por meio de registros médicos.	SIM	O acompanhamento de 1.009 mulheres, resultou em 23 mulheres com NIC2+ (2,3%), das quais 4 (17%) tiveram ambos os testes negativos no início do estudo com incidência cumulativa de NIC2+ de 0,4% aos 5 anos e 1,3% aos 9 anos. Durante o 1º ano, a prevalência entre mulheres com ambos os testes positivos foi de 27%	A detecção do HPV apresenta alto valor preditivo longitudinal positivo e negativo em até 9 anos para identificar mulheres com risco de desenvolver NIC2+, permitindo a extensão segura do intervalo de triagem de 3 para 5 anos em mulheres com resultado negativo na linha de base
Piotrowski <i>et al.</i> , 2024 - Alemanha	Avaliar a evolução de pacientes com citologia negativa e HPV positivo durante 3 anos	5.948 pacientes, dos quais 4.425 tiveram seguimento completo	NÃO	15% desenvolveram resultados positivos subsequentes em 3 anos.	A presença de HPV, mesmo com citologia negativa, representa risco significativo. Recomenda-se intervalo de rastreamento reduzido
Oštrbenk valenčak <i>et al.</i> 2025 - Eslovênia	Avaliar a segurança a longo prazo dos testes de HPV em comparação à citologia convencional	Coorte com 4.140 mulheres de 20 a 64 anos, acompanhadas por 9 anos após rastreamento com citologia ensaios de HPV	SIM	O teste de HPV negativo apresentou proteção superior à citologia negativa, mantendo-se eficaz por até 8,9 anos. A sensibilidade e VPN dos testes de HPV foram maiores em todas as rodadas	O teste de HPV oferece maior segurança a longo prazo e justifica a extensão do intervalo de rastreamento para no mínimo 5 anos

Tabela 05. Resultados da correlação da genotipagem x citologia.

ANO/ AUTOR	DESFECHE AVALIADO	CAUSUÍSTICA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Burgos-Teruel <i>et al.</i> , 2020 - Espanha	Descrever a distribuição dos diferentes genótipos de HPV e sua relação com os diferentes graus de patologia cervical em La Ribera	1.372 amostras citológicas positivas para HPV analisadas por três métodos moleculares	Detectou-se coinfeção por múltiplos tipos de HPV em 43% dos casos, o que foi associado a 2x mais chance de ter uma lesão de baixo grau. O HR-HPV foi detectado em 100% das HSILs	A genotipagem detalhada é fundamental para estratificação de risco e identificação de infecções de maior potencial oncogênico
Safaeian <i>et al.</i> , 2021 – Estados Unidos	Correlacionou genótipos identificados pelo teste de HPV com o resultado da citologia	35.263 mulheres de 25 a 65 anos nos EUA, em 32 centros clínicos, testadas com citologia e dois testes de HPV por PCR.	Entre as mulheres submetidas à colposcopia/biópsia, 8,8% apresentaram NIC2+ e 3,6% NIC3+. O HPV16 foi o mais fortemente associado a lesões de alto grau: risco de NIC3+ de 13,6% no baseline e 16,9% após 1 ano. Mulheres negativas tiveram risco muito baixo de NIC3+ (0,06% em 1 ano)	HPV 16 foi o mais associado a lesões de alto grau

Li <i>et al.</i> , 2022 - China	Correlacionou genótipos identificados pelo teste de HPV com o resultado da citologia com base em pacientes recrutados da comunidade no Condado de Changzhi, Província de Shanxi, China	3209 mulheres com idade entre 30 e 64 anos sem problemas ginecológicos.	O risco cumulativo de NIC2+ variou conforme o genótipo de HPV. Para o genótipo HPV16, o risco alcançou $\approx 32,1\%$ ao longo do seguimento. A identificação do genótipo específico de HPV, especialmente HPV16, permite uma estratificação de risco mais refinada para lesões precursoras do câncer cervical.	HPV 16 foi o mais associado a lesões de alto grau
---------------------------------	--	---	---	---

Tabela 06. Resultados do coteste

ANO/ AUTOR	OBJETIVO	CAUSUÍSTICA	COTESTE APRESENTOU VANTAGEM?	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Denninghoff <i>et al.</i> , 2022 - Argentina	Descrever a implementação de um programa de rastreamento do CCU utilizando co-teste em um hospital universitário argentino	2.273 mulheres de 30 a 65 anos foram incluídas	NÃO	A sensibilidade do coteste comparado ao teste molecular foi igual de 99%.	O co-teste (citologia + HC2) não acrescenta ganho significativo de sensibilidade em relação ao teste molecular isolado.
Li <i>et al.</i> , 2022 - China	Comparar o desempenho clínico de três estratégias de triagem do CCU (teste de HPV, citologia e co-teste), com base em pacientes recrutados da comunidade no Condado de Changzhi, Província de Shanxi, China	3209 mulheres com idade entre 30 e 64 anos sem problemas ginecológicos.	NÃO	Para NIC2+ e NIC3+, a sensibilidade do teste de HPV e co-teste não são estatisticamente diferentes, (95,9% e 98%) mas significativamente maior do que a citologia (48%) . A taxa de encaminhamento para a colposcopia foi de 7.8% do teste de HPV e do coteste de 11,9%, e a epecificidade foi 7% menor no coteste.	Em comparação com o co-teste, a triagem primária de HPV teve sensibilidade comparável, mas aumento das colposcospias e menor especificidade. para a detecção de NIC2+, e ambos mostraram melhor desempenho do que a triagem primária de citologia
Khaja <i>et al.</i> , 2022 - Alemanha	Comparar dados de rastreamento do CCU antes e após a implementação da co-testagem na Alemanha	Análise retrospectiva de dados clínicos de aproximadamente 400 consultórios ginecológicos	SIM	90,32% dos casos Pap IVb-p (HSIL) (n = 62) e 89,47% dos casos Pap Vp (carcinoma) (n = 38) tenham sido positivos para HPV. A taxa de positividade para HPV em casos com achados citológicos normais foi de 4,03%.	A co-testagem aumentou a detecção de lesões e pode levar a melhorias na triagem do CCU se os exames citológicos forem realizados exclusivamente por meio de um procedimento computadorizado em meio líquido que combine informações sobre o status de HPV das pacientes.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática reforçam a superioridade do teste molecular de HPV em comparação à citologia convencional na triagem do CCU em relação à sensibilidade, e valor preditivo negativo (VPN) para NIC2+ e NIC3. Três estudos realizados na Espanha, México e Estados Unidos com amostras de mais de 1000 mulheres reforçam a sensibilidade próxima à 100% do teste de HR-HPV em comparação com a citologia que não alcança uma sensibilidade de 80% para lesões de alto grau (Castrillo Diez *et al.*, 2024; Hernández-Aguado *et al.*, 2023; Safaeian *et al.*, 2021). Contudo, a especificidade do teste de HPV em um estudo na Espanha foi 7,4% inferior a da citologia (Hernández-Aguado *et al.*, 2023).

No estudo de Hernandez-Aguado (2023) 23% das lesões de alto grau não poderiam ter sido detectadas se a triagem citológica primária fosse considerada. Similarmente no México, 22,1% das amostras negativas no Pap foram HPV+ (Castrillo Diez *et al.*, 2024). O número e a taxa de detecção de NIC3+ foram consistentemente maiores nos programas de rastreamento baseados em HPV, o que contribui para reduzir a proporção de diagnósticos perdidos.

Nesse sentido, com a adoção do teste de HPV, espera-se uma redução da incidência de câncer invasivo e da mortalidade, que foi estimada através de modelagens em países de baixa e média renda que calcularam que a adoção do teste molecular como triagem primária a cada 5 anos poderia reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero em até 67% (Simms *et al.*, 2023)

Ademais, o destaque do teste de HPV se justifica por um alto valor preditivo negativo, o risco de NIC3+ em um ano após teste de HPV negativo foi de 0,06% no estudo de Safaeian (2021), Esses valores permitem uma segurança na extensão do intervalo de rastreamento, que foi confirmada por estudos de longo prazo. Mulheres HPV-negativas apresentaram risco cumulativo de NIC2+ inferior a 1,5% em até 9 anos de seguimento, o que fundamenta a extensão segura do intervalo de triagem de 3 para 5 anos (Ibáñez *et al.*, 2020; Oštrbenk Valenčák *et al.*, 2024).

Por outro lado, no estudo de Helenius (*et al.*, 2025) com 2973 mulheres de idade entre 55 a 59 anos, a citologia demonstrou melhores resultados que o teste de HPV com genotipagem. Demonstrando uma lacuna de evidências nessa faixa etária para substituição imediata da citologia pelo teste de HPV.

No campo da estratificação de risco, a genotipagem mostrou ser uma ferramenta eficaz para identificar mulheres em maior risco de progressão, principalmente aquelas portadoras dos genótipos de alto risco, como o HPV 16, que foi associado ao maior risco de NIC2+ e NIC3+

(Safaeian *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2022). Além disso, o estudo de Burgos-Teruel (2021), identificou a presença de coinfeção de múltiplos tipos de HPV em 43% dos casos, que foi associado ao maior risco de lesões de baixo grau. Esse recurso permite priorização no encaminhamento e acompanhamento clínico, otimizando a alocação de recursos e reduzindo o risco de sobretratamento.

O uso do coteste (HPV + citologia) tem sido avaliado em diferentes contextos. Uma análise retrospectiva de dados clínicos na Alemanha evidenciou que o coteste aumentou a detecção de lesões e poderia ser positiva se usado as análises citológicas computadorizadas em meio líquido com os dados do status do HPV (Xhaja *et al.*, 2022). Em contraponto, dois estudos evidenciaram que a adoção do coteste não traz benefícios diagnósticos e aumenta os procedimentos desnecessários (Denninghoff *et al.*, 2022 ; Li *et al.*, 2022). Corroborando com este estudo, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) evidencia que o coteste não traz ganhos clínicos significativos sobre o rastreamento primário por HPV isolado, aumentando apenas custos, complexidade e encaminhamentos desnecessários (Bouvard *et al.*, 2021). Por isso, recomenda-se o uso exclusivo do teste molecular de HPV como exame inicial, com métodos reflexos aplicados apenas para casos positivos.

Tanto os estudos analisados quanto a presente revisão sistemática destacam os benefícios clínicos e programáticos do teste molecular de HPV, evidenciando ganhos em sensibilidade, segurança do intervalo, custo-efetividade e impacto na detecção precoce. Somando-se a isso, a IARC ressalta que tais vantagens atingem seu maior potencial quando o teste é incorporado a programas organizados de rastreamento, integrados à vacinação e voltados à ampliação da cobertura populacional, configurando uma estratégia sustentável de controle e eliminação do câncer do colo do útero (Bouvard *et al.*, 2021). Dessa forma, os resultados aqui apresentados não apenas corroboram, mas também complementam a agenda global de eliminação do câncer do colo do útero proposta pela OMS, reforçando a relevância da implementação do rastreamento primário por HPV no SUS.

No contexto de análises nacionais, um exemplo emblemático da aplicabilidade do teste de DNA-HPV como método primário de rastreamento no Brasil foi o projeto desenvolvido na cidade de Indaiatuba (SP), que constituiu o primeiro programa de rastreamento organizado no país baseado exclusivamente no teste molecular, substituindo o exame citológico. O estudo demonstrou a viabilidade técnica e logística da implementação do teste de HPV no SUS, com cobertura superior a 80% da população-alvo e cumprimento satisfatório dos fluxos assistenciais propostos. Além da avaliação da efetividade clínica, o protocolo contou com uma análise de custo-efetividade que apontou que essa estratégia pode otimizar recursos, reduzir a

realização de exames desnecessários e ampliar o alcance populacional; achados que reforçam o potencial do rastreamento baseado no teste de DNA-HPV para superar as limitações do modelo oportunístico vigente (Teixeira et al., 2020).

Somado a essas evidências, as diretrizes brasileiras da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC) reforçam o papel do teste de DNA-HPV como método primário de rastreamento do CCU no país. O teste molecular apresenta sensibilidade superior à citologia convencional e permite ampliar o intervalo de rastreamento para cinco anos em mulheres com 30 anos ou mais, desde que integrado a um programa organizado de rastreamento. As recomendações destacam ainda o uso da citologia como triagem reflexa nos casos positivos, esquema capaz de solucionar a principal limitação dos testes de HPV, que é a baixa especificidade, que poderia resultar em um número excessivo de mulheres desnecessariamente encaminhadas para colposcopia por terem apresentado resultado positivo para HPV sem a existência de uma lesão. A triagem para DNA-HPV ainda conta com a vantagem operacional de ser realizada usando uma amostra que também permitiria uma triagem de citologia, de modo que, se o teste molecular for positivo, o teste de citologia pode ser realizado na mesma amostra, dispensando a necessidade da coleta de uma nova amostra, economizando tempo e recursos (Zeferino et al., 2018).

Em conjunto, as evidências aqui discutidas consolidam o papel do teste molecular de HPV como método primário de rastreamento do câncer do colo do útero (CCU), destacando seu desempenho superior em relação à citologia convencional, a possibilidade de intervalos mais longos, a importância da genotipagem e questionando o uso do coteste. A elevada sensibilidade, o valor preditivo negativo robusto e a segurança do intervalo estendido reforçam a confiabilidade do HPV como ferramenta central na prevenção secundária, contribuindo para a redução da incidência de lesões de alto grau, câncer invasivo e mortalidade. Por isso, é justificado sua adoção no contexto brasileiro e em alinhamento às diretrizes internacionais de eliminação do CCU como problema de saúde pública. Para isso, necessita-se que o teste de HPV seja implementado com urgência na rede pública do país, com um treinamento técnico profissional, um seguimento de acordo com o genótipo identificado e associado a políticas públicas de vacinação.

CONCLUSÃO

Foi evidenciado de forma consistente que o teste molecular de HPV supera a citologia convencional em todos os principais desfechos clínicos e programáticos relacionados à triagem do CCU. A elevada sensibilidade e o alto VPN garantem maior capacidade de detecção de lesões precursoras (NIC2+ e NIC3+), além de permitir a extensão segura do intervalo de rastreamento para até 5 anos, sem aumento do risco de doença significativa. Do ponto de vista programático, a incorporação da genotipagem parcial para HPV16/18 e o uso de estratégias reflexas contribuem para otimizar o manejo clínico, reduzindo encaminhamentos e tratamentos desnecessários. Paralelamente, a autocoleta se mostrou uma ferramenta eficaz para ampliar a cobertura e adesão ao rastreamento, especialmente em populações com barreiras geográficas, culturais ou estruturais. As evidências também demonstram que o rastreamento primário por HPV é custo-efetivo e viável em larga escala, desde que integrado a programas organizados e apoiado por investimentos em infraestrutura e capacitação profissional.

Em suma, esses achados justificam a adoção do teste molecular de HPV como triagem primária eficaz do CCU no SUS, alinhando o Brasil às recomendações do MS, às diretrizes internacionais para eliminação do CCU como problema de saúde pública e às metas globais estabelecidas pela OMS.

REFERÊNCIAS

1. ALI, Mohammad; SINHA, Reena; KUMAR, Amit; *et al.* HPV DNA status and clinical history of patients are supplements for accurate reporting of the cytological Pap smear. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 17486, 2024.
2. ALMONTE, Maribel; MURILLO, Raúl; SÁNCHEZ, Gloria Inés; *et al.* Multicentric study of cervical cancer screening with human papillomavirus testing and assessment of triage methods in Latin America: the ESTAMPA screening study protocol. **BMJ open**, v. 10, n. 5, p. e035796, 2020.
3. ANDRALOJC, Karolina M.; ELMELIK, Duaa; RASING, Menno; *et al.* Targeted RNA next generation sequencing analysis of cervical smears can predict the presence of hrHPV-induced cervical lesions. **BMC Medicine**, v. 20, n. 1, p. 206, 2022.
4. ARANDA FLORES, C. E.; GOMEZ GUTIERREZ, G.; ORTIZ LEON, J. M.; *et al.* Self-collected versus clinician-collected cervical samples for the detection of HPV infections by 14-type DNA and 7-type mRNA tests. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 504, 2021.
5. ARBYN, Marc; CUSCHIERI, Kate; BONDE, Jesper; *et al.* Criteria for second generation comparator tests in validation of novel HPV DNA tests for use in cervical cancer screening. **Journal of Medical Virology**, v. 96, n. 9, p. e29881, 2024.
6. ARBYN, Marc; VERDOODT, Freija; SNIJDERS, Peter J. F.; *et al.* Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. **The Lancet. Oncology**, v. 15, n. 2, p. 172–183, 2014.
7. AVIAN, Alice; CLEMENTE, Nicolò; MAURO, Elisabetta; *et al.* Clinical validation of full HR-HPV genotyping HPV Selfy assay according to the international guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening on clinician-collected and self-collected samples. **Journal of Translational Medicine**, v. 20, n. 1, p. 231, 2022.
8. BAVOR, Claire; BROTHERTON, Julia M.; SMITH, Megan A.; *et al.* The early impacts of primary HPV cervical screening implementation in Australia on the pathology sector: a qualitative study. **BMC health services research**, v. 23, n. 1, p. 1073, 2023.
9. BEDELL, S. L. *et al.* Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. **Sexual Medicine Reviews**, v. 8, n. 1, p. 28–37, 1 jan. 2020.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2. ed. rev. ampl. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2022. 122 p.
11. BULKMANS, N. W. J. *et al.* Human papillomavirus DNA testing for the detection of

- cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. **Lancet**, v. 370, n. 9601, p. 1764–1772, 2007.
12. BURD, Eileen M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 1, p. 1, 2003.
 13. BURGOS-TERUEL, Antonio; BERNET, Laia; GIL-TOMÁS, Jesús J.; *et al.* Human Papillomavirus in the region of La Ribera-Valencia: Present and future. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 33, n. 02, p. 103–109, 2020.
 14. BOUVARD, Véronique; WENTZENSEN, Nicolas; MACKIE, Anne; *et al.* The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 20, p. 1908–1918, 2021.
 15. CARVALHO, Newton Sergio de; SILVA, Roberto José de Carvalho da; VAL, Isabel Cristina do; *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. ESP1, 2021.
 16. CASTRILLO-DIEZ, José L.; RIVERA-SANTIAGO, Carolina; ÁVILA-FLORES, Silvia M.; *et al.* Findings and Challenges in Replacing Traditional Uterine Cervical Cancer Diagnosis with Molecular Tools in Private Gynecological Practice in Mexico. **Viruses**, v. 16, n. 6, p. 887, 2024.
 17. CHRYSOSTOMOU, A. C. *et al.* Cervical cancer screening programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. **Viruses**, v. 10, n. 12, 2018.
 18. CUZICK, Jack; DU, Ruofei; ADCOCK, Rachael; *et al.* Uptake of co-testing with HPV and cytology for cervical screening: A population-based evaluation in the United States. **Gynecologic Oncology**, v. 162, n. 3, p. 555–559, 2021.
 19. DAPONTE, N. *et al.* HPV-Based Self-Sampling in Cervical Cancer Screening: An Updated Review of the Current Evidence in the Literature. **Cancers**, v. 15, n. 6, p. 1669, 8 mar. 2023.
 20. DENNINGHOFF, Valeria; VON PETERY, Felicitas; FRESNO, Cristóbal; *et al.* Clinical implementation of a cervical cancer screening program via co-testing at a university hospital. **PLOS ONE**, v. 17, n. 12, p. e0278476, 2022.
 21. DESAI, Kanan T.; AJENIFUJA, Kayode O.; ADEPITI, Clement A.; *et al.* Validation of a simplified HPV genotyping assay designed for cervical screening in low-resource settings. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 63, n. 2, p. e0163924, 2025.
 22. DREYER, Greta; VISSER, Cathy; DREYER, Gerrit Jan; *et al.* The performance of single and combination test strategies using visual inspection, cytology, high-risk HPV DNA and

- HPV16/18 to screen South African women with and without HIV-infection. **Infectious Agents and Cancer**, v. 19, n. 1, p. 22, 2024.
23. ELFSTRÖM, K. M. et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 348, n. jan16 1, p. g130, 2014.
 24. FLEIDER, Laura Alicia; DE LOS ÁNGELES TINNIRELLO, María; GÓMEZ CHEREY, Facundo; *et al.* High sensitivity and specificity rates of cobas® HPV test as a primary screening test for cervical intraepithelial lesions in a real-world setting. **PloS One**, v. 18, n. 2, p. e0279728, 2023.
 25. GILMAN, Sarah D.; GRAVITT, Patti E.; PAZ-SOLDÁN, Valerie A.; *et al.* Implementation of new technologies designed to improve cervical cancer screening and completion of care in low-resource settings: A case study from the Proyecto Precancer. **Research Square**, p. rs.3.rs-3093534, 2023.
 26. GORI, S; BATTAGELLO, J; GUSTINUCCI, D; *et al.* Clinical relevance of partial HPV16/18 genotyping in stratifying HPV-positive women attending routine cervical cancer screening: a population-based cohort study. **Bjog**, v. 128, n. 8, p. 1353–1362, 2021.
 27. GOULART, Luiz Ricardo; COLOMBO, Bruna França Matias; LIMA, Mayara Ingrid Sousa; *et al.* Expanded HPV Genotyping by Single-Tube Nested-Multiplex PCR May Explain HPV-Related Disease Recurrence. **Microorganisms**, v. 12, n. 11, p. 2326, 2024.
 28. GRIMES, David Robert; CORRY, Edward M. A.; MALAGÓN, Talía; *et al.* Modeling Cervical Cancer Screening Strategies With Varying Levels of Human Papillomavirus Vaccination. **JAMA network open**, v. 4, n. 6, p. e2115321, 2021.
 29. HARARI, Ariana; CHEN, Zigui; BURK, Robert D. HPV Genomics: Past, Present and Future. **Current problems in dermatology**, v. 45, p. 1–18, 2014.
 30. HARIPRASAD, Roopa; TULSYAN, Sonam; BABU, Roshani; *et al.* Evaluation of a Chip-Based, Point-of-Care, Portable, Real-Time Micro PCR Analyzer for the Detection of High-Risk Human Papillomavirus in Uterine Cervix in India. **JCO Global Oncology**, n. 6, p. 1147–1154, 2020.
 31. HELENIUS, Gisela; LILLSUNDE-LARSSON, Gabriella; BERGENGREN, Lovisa. Molecular triage of cervical screening samples in women 55–59 years of age: a pilot study. **Infectious Agents and Cancer**, v. 18, n. 1, p. 31, 2023.
 32. HERNÁNDEZ-AGUADO, Juan J.; DE LA FUENTE-VALERO, Jesús; RAMÍREZ MENA, Mar; *et al.* Comparative pilot study about HPV test with partial genotyping in

- primary screening versus other strategies for cervical cancer population screening, CRYGEN 16/18 study. **Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica (English Ed.)**, v. 41, n. 5, p. 262–268, 2023.
33. IBÁÑEZ, R.; MAREQUE, M.; GRANADOS, R.; *et al.* Comparative cost analysis of cervical cancer screening programme based on molecular detection of HPV in Spain. **BMC women's health**, v. 21, n. 1, p. 178, 2021.
 34. IBÁÑEZ, Raquel; ROURA, Esther; MONFIL, Laura; *et al.* Long-term protection of HPV test in women at risk of cervical cancer. **PloS One**, v. 15, n. 8, p. e0237988, 2020.
 35. JOSHI, Smita; KUMAR, B Kishore; RAMSHANKAR, Vijayalakshmi; *et al.* Performance of HPV Self-Sample Collected by a Novel Kit in Comparison with Clinician Collected Sample for Cervical Cancer Screening. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 25, n. 12, p. 4211–4216, 2024.
 36. KITCHENER, H. C. *et al.* ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. **Health technology assessment (Winchester, England)**, v. 13, n. 51, p. 1–150, iii– iv, 2009.
 37. KOMBE, Arnaud John Kombe; ZOA-ASSOUMOU, Samira; BOUNDA, Guy-Armel; *et al.* Advances in Etiopathological Role and Control of HPV in Cervical Cancer Oncogenesis. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 28, n. 10, p. 245, 2023.
 38. LATSUZBAIA, Ardashel; VANDEN BROECK, Davy; VAN KEER, Severien; *et al.* Clinical Performance of the RealTime High Risk HPV Assay on Self-Collected Vaginal Samples within the VALHUDES Framework. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 5, p. e01631-22, 2022.
 39. LEINONEN, M. K.; NIEMINEN, P.; LONNBERG, S.; *et al.* Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. **BMJ**, v. 345, n. nov29 3, p. e7789–e7789, 2012.
 40. LI, Zhi-Fang; JIA, Xin-Hua; FENG, Xiangxian; *et al.* Comparison of primary cytology, primary HPV testing and co-testing as cervical cancer screening for Chinese women: a population-based screening cohort. **BMJ open**, v. 12, n. 10, p. e063622, 2022.
 41. LOPES, L. V. *et al.* Analysis of the Excess of Papanicolaou Tests in Brazil from 2006 to 2015. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 44, n. 12, p. 942-949, 2022. DOI: [10.1055/s-0042-1749321](https://doi.org/10.1055/s-0042-1749321)
 42. MADZIAR, Klaudyna; KEDZIA, Witold. Practical application of modified ASCCP 2019

- algorithms in the diagnosis and early detection of cervical pathology. **Ginekologia Polska**, v. 94, n. 1, p. 19–24, 2023.
43. MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, Beata; RUDNICKA, Lidia. HPV Infections- Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 14, p. 7616, 2024.
 44. MWENDA, Valerian; BOR, Joan-Paula; NYANGASI, Mary; *et al.* Integrating human papillomavirus testing as a point-of care service using GeneXpert platforms: Findings and lessons from a Kenyan pilot study (2019–2020). **PloS One**, v. 18, n. 5, p. e0286202, 2023.
 45. NARKCHAM, Siroratt; MODY, Dina R.; JONES, Angela; *et al.* Rescreening of high-risk HPV positive Papanicolaou tests initially screened as negative is a low yield procedure in the era of HPV genotyping. **Journal of the American Society of Cytopathology**, v. 10, n. 6, p. 558–564, 2021.
 46. OGILVIE, Gina Suzanne; VAN NIEKERK, Dirk; KRAJDEN, Mel; *et al.* Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months. **JAMA**, v. 320, n. 1, p. 43, 2018.
 47. ORANG'O, Elkanah Omenge; WERE, Edwin; RODE, Oliver; *et al.* Novel concepts in cervical cancer screening: a comparison of VIA, HPV DNA test and p16INK4a/Ki-67 dual stain cytology in Western Kenya. **Infectious Agents and Cancer**, v. 15, p. 57, 2020.
 48. ØRNSKOV, Dorthe; JOCHUMSEN, Kirsten; STEINER, Pernille Husted; *et al.* Clinical performance and acceptability of self-collected vaginal and urine samples compared with clinician-taken cervical samples for HPV testing among women referred for colposcopy. A cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 11, n. 3, p. e041512, 2021.
 49. OŠTRBENK VALENČAK, Anja; KROON, Kelsi R.; FABJAN, Danijela; *et al.* Clinically validated HPV assays offer comparable long-term safety in primary cervical cancer screening: A 9-year follow-up of a population-based screening cohort. **International Journal of Cancer**, v. 156, n. 4, p. 788–801, 2025.
 50. PINTO, D. S. *et al.* Barriers and attitudes toward cervical cancer screening among eligible women. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 46, n. 3, p. 189-197, 2024. DOI: [10.1055/s-0043-1775687](https://doi.org/10.1055/s-0043-1775687)
 51. PIOTROWSKI, Paweł Gerard; JELEŃ, Michał Teodor. Retrospective analysis of negative cytology results correlated with a positive high-risk in the human papillomavirus result and subsequent results of patients over a period of three years. **Polish Journal of Pathology**, v. 75, n. 1, p. 36–39, 2024.

52. POLJAK, M.; OŠTRBENK VALENČAK, A.; GIMPELJ DOMJANIČ, G.; *et al.* Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: a global overview. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 9, p. 1144–1150, 2020.
53. POLJAK, Mario; OŠTRBENK VALENČAK, Anja; CUSCHIERI, Kate; *et al.* 2023 global inventory of commercial molecular tests for human papillomaviruses (HPV). **Journal of Clinical Virology**, v. 172, p. 105671, 2024.
54. ROMAN, Benjamin R.; ARAGONES, Abraham. Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. **Journal of surgical oncology**, v. 124, n. 6, p. 920, 2021.
55. RONCO, G. *et al.* The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. **Gynecologic oncology**, v. 107, n. 1 Suppl 1, p. S230-2, 2007.
56. SAFAEIAN, Mahboobeh; WRIGHT, Thomas C.; STOLER, Mark H.; *et al.* The IMproving Primary Screening And Colposcopy Triage trial: human papillomavirus, cervical cytology, and histopathologic results from the baseline and 1-year follow-up phase. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 225, n. 3, p. 278.e1-278.e16, 2021.
57. SIMMS, Kate T.; KEANE, Adam; NGUYEN, Diep Thi Ngoc; *et al.* Benefits, harms and cost-effectiveness of cervical screening, triage and treatment strategies for women in the general population. **Nature Medicine**, v. 29, n. 12, p. 3050–3058, 2023.
58. SZYMONOWICZ, Klaudia Anna; CHEN, Junjie. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. **Cancer Biology & Medicine**, v. 17, n. 4, p. 864, 2020.
59. TANZI, Elisabetta; BIANCHI, Silvia; FAPPANI, Clara; *et al.* Detection of human papillomavirus in fresh and dried urine through an automated system for cervical cancer screening in low- and middle-income countries. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n. 5, p. e28802, 2023.
60. TEIXEIRA, J. C. *et al.* Organization of cervical cancer screening with DNA–HPV testing impact on early–stage cancer detection: a population–based demonstration study in a Brazilian city. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 5, p. 100084, jan. 2022.
61. TIAN, Xun; WENG, Danhui; CHEN, Ye; *et al.* Risk assessment and triage strategy of cervical cancer primary screening on HPV integration status: 5-year follow-up of a prospective cohort study. **Journal of the National Cancer Center**, v. 4, n. 4, p. 311–317, 2024.

62. VALE, Diama Bhadra; SILVA, Marcus Tolentino; DISCACCIATI, Michelle Garcia; *et al.* Is the HPV-test more cost-effective than cytology in cervical cancer screening? An economic analysis from a middle-income country. **PLoS ONE**, v. 16, n. 5, p. e0251688, 2021.
63. WALBOOMERS, J. M.; JACOBS, M. V.; MANOS, M. M.; *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **The Journal of Pathology**, v. 189, n. 1, p. 12–19, 1999. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem, 2020.
64. XHAJA, Arjola; AHR, André; ZEISER, Ilona; *et al.* Two Years of Cytology and HPV Co-Testing in Germany: Initial Experience. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, v. 82, n. 12, p. 1378–1386, 2022.
65. YING, Jiaxu; MAO, Lingjing; TANG, Yujing; *et al.* Development and validation of real-time recombinase polymerase amplification-based assays for detecting HPV16 and HPV18 DNA. **Microbiology Spectrum**, v. 11, n. 6, p. e01207-23, 2023.

