

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Infecção pelo HPV – Rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões HPV-induzidas

Número 3 – Março 2021

A Comissão Nacional Especializada em Trato Genital Inferior da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave:

- Abordar a importância do rastreamento organizado do câncer de colo uterino.
- Indicar novas tecnologias no rastreamento.
- As verrugas anogenitais são causadas pelos HPV, principalmente o 6 e o 11.
- O diagnóstico do condiloma acuminado é clínico, com várias opções terapêuticas eficazes.
- A lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e as atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASC-US).
- O risco de lesão intraepitelial de alto grau HSIL histológica em portadora de LSIL citológica é significativo, sendo, assim, imprescindível a qualidade do exame citopatológico.
- Casos de HSIL citológica deverão ser encaminhados sistematicamente para a colposcopia.
- “Ver e tratar” é procedimento diagnóstico e terapêutico e deve ser realizado segundo as regras estabelecidas nas mulheres acima de 25 anos e não grávidas.
- Não se deve realizar o “Ver e Tratar” em adolescentes, pela possibilidade futura de comorbidades obstétricas.

Recomendações:

- O rastreamento deve ser organizado com base em registros de dados populacionais, com ampla cobertura.
- O teste de DNA-HPV deve ser ofertado para o rastreamento.
- O método terapêutico nas verrugas deve ser alterado caso não ocorra melhora significativa em até quatro semanas de tratamento.
- Podofilina, 5-fluorouracil e imiquimode não devem ser usados na gestação.
- A terapia conservadora da HSIL é preferencial em pacientes ≤ 25 anos de idade.
- Em pacientes ≥ 25 anos de idade, devem-se considerar estimativas de risco como imunossupressão, positividade do DNA-HPV e resultados prévios alterados de citologia e/ou biópsia.
- A detecção de HSIL no exame citológico indica o encaminhamento à colposcopia não se aceitando repetição do exame.
- O canal endocervical deve ser avaliado com escovado citológico ou curetagem quando a junção escamocolunar (JEC) não for visível.
- Após o tratamento de HSIL, recomenda-se seguimento com citologia e colposcopia a cada seis meses, por dois anos, e depois citologia anual até completar cinco anos. Se possível, realizar teste de DNA-HPV em pacientes de alto risco, com seis meses e anualmente, por três anos; se os testes forem negativos, voltar ao rastreio trienal, por 25 anos.

Contexto clínico

O papilomavírus humano (HPV) é a causa da infecção de transmissão sexual mais comum no mundo. O risco de ser infectado pelo vírus pelo menos uma vez na vida é de 50%.⁽¹⁾ Os tipos oncogênicos mais comuns são os HPV-16 e 18, e a persistência deles é a principal causa do câncer no trato genital inferior da mulher. Estima-se que sejam diagnosticados 33.369 casos de cânceres associados ao HPV por ano nos EUA, sendo 21.290 (13,2/100.000) casos nas

mulheres.⁽¹⁾ Mais de 600.000 casos de cânceres em todo o mundo, anualmente, são atribuídos ao HPV, sendo esse o fator de risco mais importante no desenvolvimento das neoplasias de colo, vagina, vulva, pênis, ânus e orofaringe, além de ser o causador das verrugas anogenitais.⁽²⁾

Rastreamento do câncer do colo uterino

O câncer do colo uterino é um problema de saúde pública no mundo, sendo o quarto tipo de tumor mais incidente

entre as mulheres, com 500.000 novos casos e 250.000 mortes ao ano.⁽³⁾ No Brasil, é o terceiro câncer mais incidente nas mulheres. As estimativas para 2020, segundo o Instituto Nacional do Câncer (Inca), é de 16.590 novos casos; ocorreram 6.526 mortes em 2018.⁽⁴⁾ A principal causa de desenvolvimento do câncer do colo uterino é a infecção persistente por tipos oncogênicos do HPV. As infecções são mais prevalentes nas adolescentes e adultas jovens, com pico de prevalência nos primeiros anos do início da atividade sexual.⁽⁵⁾ Um efetivo rastreamento tem demonstrado redução da incidência dessa neoplasia e da mortalidade por causa dela. As lesões precursoras do câncer, quando diagnosticadas e tratadas, evitam a progressão para lesão invasora.⁽⁶⁾ O Brasil ainda tem uma forma oportunística de rastreamento.⁽⁵⁾ A estratégia que tem se mostrado mais efetiva é o programa de rastreio organizado (base populacional), adotado pela maioria dos países da Europa. Esse programa advoga um sistema de abordagem ativa (*call/recall system*), baseado no convite pessoal da população-alvo.⁽⁶⁾ O programa de rastreio organizado tem atingido mais mulheres, mostrando alta cobertura no território.^(3,5)

Qual é a população-alvo para o rastreio e em que periodicidade ele deve ser feito?

Segundo as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo uterino (Ministério da Saúde – MS),⁽⁷⁾ o método utilizado de rastreio é a citologia oncótica, a partir dos 25 anos de idade para as mulheres que já iniciaram vida sexual. Os exames devem seguir até os 64 anos de idade, e nas mulheres sem história prévia de doença pré-neoplásica, eles devem ser interrompidos quando elas apresentarem pelo menos dois exames negativos nos últimos cinco anos.⁽⁷⁾ Para mulheres com mais 64 anos de idade e que nunca se submeteram ao exame, devem-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os exames forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas do rastreio. A periodicidade recomendada é trienal após dois exames negativos com intervalo de um ano. Nas mulheres imunossuprimidas, devem ser realizados após o início da atividade sexual com intervalos semestrais no primeiro ano, sendo mantido seguimento anual. Em mulheres HIV+ com contagem de linfócitos TCD4+ abaixo de 200 células/mm³, deve-se manter o rastreamento semestral.⁽⁷⁾ A Sociedade Americana de Câncer (ACS – 2020),⁽⁸⁾ da mesma forma que a maioria dos países europeus, recomenda que o rastreamento deve também se iniciar aos 25 anos de idade e ser suspenso aos 65 anos de idade; na Europa, a idade varia entre 59 e 65 anos.⁽⁶⁾ A periodicidade varia três a cinco anos, na dependência do tipo de método – citologia, teste de DNA-HPV ou coteste.⁽⁸⁾

Quais são os métodos de rastreamento?

Exame citopatológico

A recomendação das Diretrizes Brasileiras é a realização periódica da citologia convencional, porém esta caracterizada por baixa reprodutibilidade entre os observadores. A

citologia em base líquida (CBL), criada com o objetivo de diminuir os esfregaços insatisfatórios, é um método alternativo de rastreamento. As células são depositadas em uma suspensão fixadora, permitindo distribuição uniforme das células nas lâminas após seu processamento. Outra vantagem é poder realizar novos testes no resíduo do material no meio líquido, como teste de DNA-HPV, porém a CBL não demonstrou ganho na sensibilidade, comparada aos esfregaços convencionais.⁽⁹⁾

Teste de DNA-HPV

A evidência da relação causal entre a infecção por tipos oncogênicos de HPV e o aparecimento das lesões precursoras e do câncer do colo uterino favoreceram a criação de novas tecnologias de detecção do DNA-HPV.⁽¹⁰⁾ Atualmente, evidências apoiam o uso do teste no rastreio primário em mulheres com idade ≥ 30 anos. O rastreamento com esse teste pode ser realizado com intervalo de cinco anos. As Diretrizes Brasileiras recomendam o teste de DNA-HPV a partir de 30 anos de idade, estendendo-o até os 64 anos de idade. Quando positivo para tipos oncogênicos, o exame citológico deve ser realizado de forma reflexa.⁽¹⁰⁾ Outra vantagem do teste de DNA-HPV é a possibilidade da realização por autocoleta, que é feita pela própria mulher em qualquer lugar. A detecção do HPV nessa forma tem mostrado ser semelhante às taxas quando coletada pelo profissional de saúde.⁽⁵⁾ A ACS recomenda o teste de DNA-HPV como triagem primária ou em associação com a citologia, chamado de coteste, porém já se advoga como rastreio primário nos futuros *guidelines*.⁽⁸⁾ Cerca de 19 de 28 países da Europa já rastreiam dessa forma.⁽⁶⁾

Qual a recomendação da Febrasgo para o rastreamento do câncer de colo uterino na mulher brasileira?

Em 2018, a Febrasgo publicou o dossiê propondo estratégias de acréscimo às Diretrizes Brasileiras de 2016 (MS-INCA):^(7,11,12)

- Rastreamento com base populacional;
- Inserção do teste de DNA-HPV como teste primário;
- Mulheres positivas para HPV-16/18 encaminhar direto para colposcopia;
- Autocoleta com teste de DNA-HPV para mulheres que rejeitam o exame profissional ou para aquelas que vivem em áreas longínquas.

Quais são as doenças provocadas pelo HPV?

Condiloma acuminado

- O que é condiloma acuminado?

São lesões exofíticas causadas pelo HPV, principalmente os tipos 6 e 11. Podem ser dolorosas e/ou pruriginosas. Na mulher, localizam-se na vulva, perineo, região perianal, vagina e colo. Menos frequentemente se desenvolvem em áreas extragenitais, como mucosa nasal e oral.⁽¹³⁾

- Como é o diagnóstico do condiloma?

É clínico. Só se indica biópsia nos seguintes casos:

- Dúvida no diagnóstico ou suspeita de neoplasia;
 - Ausência de resposta ao tratamento convencional;
 - Quando localizado na zona de transformação do colo ou canal anal;
 - Pacientes com imunodeficiência.
- Quais são as modalidades terapêuticas?
Podem ser autoadministradas, ambulatoriais ou associadas.⁽¹⁴⁾

Tratamentos autoadministrados

Imiquimode creme 5%: desencadeia a resposta imune local celular. Aplica-se na vulva à noite, três vezes por semana em dias alternados, lavando-se o local após 6 a 10 horas. Pode ser utilizado por até 16 semanas, com resposta média em oito semanas.⁽¹⁵⁾ Reações locais como eritema, prurido e ardência podem ocorrer e são decorrentes da resposta imunológica. Efeitos adversos sistêmicos são raros.

Podofilotoxina creme 0,15%: possui ação antimitótica. Autoaplicação duas vezes ao dia, por três dias consecutivos, seguido de pausa de quatro dias, repetindo-se semanalmente por quatro semanas.⁽¹³⁾ Sua comercialização foi descontinuada no Brasil. É possível sua compra por importação direta.

5-fluorouracil 5%: nas lesões vulvares, recomenda-se aplicação bissemanal sobre as lesões e remoção após 4 horas. Pode haver eritema, queimação e prurido. O tratamento em vagina, com aplicação de 2,5 g semanal ou quinzenalmente, deve ser restrito a casos selecionados, com rigoroso acompanhamento. Foi responsável por úlceras e adenose vaginal no passado pelo uso indiscriminado.⁽¹⁶⁾

Tratamentos ambulatoriais

Ácido tricloroacético (ATA) a 80%-90%, solução: promove coagulação química do conteúdo proteico dos condilomas. Aplicar pequena quantidade nas lesões em intervalos semanais por oito a dez semanas. Ocorre sensação de queimação no momento da aplicação.

Podofilina 10% a 25%, solução: resina vegetal com ação citotóxica que inibe a metáfase celular. Aplicar semanalmente sobre cada verruga, lavando após 4 horas; é boa opção em lesões queratinizadas. O uso deve ser cuidadoso por ser neurotóxica e nefrotóxica.

Crioterapia: promove citólise termo-induzida com nitrogênio líquido. É útil nas lesões queratinizadas. Os efeitos colaterais incluem dor, eritema e bolhas no local.

Laser CO₂: promove a evaporação tecidual com pouco efeito deletério. A vantagem é o resultado estético e funcional. Quando não são respeitados os planos epiteliais, podem ocorrer hipocromia, retração e alopecia da área tratada. As desvantagens são o custo do equipamento e a necessidade de treinamento do profissional.⁽¹⁶⁾

Exérese: as lesões podem ser removidas com bisturi, tesoura ou mesmo com eletrocautério. Há risco de cicatriz e retração.⁽¹⁴⁾

A podofilina, o 5-fluorouracil e o imiquimode não devem ser usados na gestação, sendo o ácido tricloroacético, o

laser ou a crioterapia boas opções. Em caso de lesões volumosas, a eletrocoagulação ou a exérese tangencial (*shaving*) são alternativas. Não há indicação de parto cesáreo pela presença das lesões, exceto na obstrução do canal de parto ou sangramento.⁽¹³⁾ Em caso de imunodeficiência, as recomendações são as mesmas, porém, nesse caso, a paciente requer acompanhamento mais atento. Deve-se mudar de opção terapêutica quando não ocorrer melhora significativa após três a quatro semanas de tratamento ou se as lesões permanecerem após seis a oito sessões.⁽¹³⁾ O tratamento das verrugas anogenitais não elimina o vírus, por isso as lesões podem reaparecer. As pessoas infectadas e seus parceiros devem retornar ao serviço caso se identifiquem novas lesões.

Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)

O que é LSIL?

A história natural do câncer cervical envolve mudanças celulares que podem levar ao carcinoma invasor.⁽¹⁷⁾ Essa sequência de alterações é a premissa sobre a qual o rastreamento citológico é realizado.⁽¹⁸⁾ As LSIL podem progredir para HSIL e câncer invasivo ou podem regredir para um estado normal.⁽¹⁹⁾

A LSIL corresponde à manifestação citológica da infecção pelo HPV, com elevado potencial de regressão.⁽⁷⁾ Células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas as (ASC-US) caracterizam-se pela presença de alterações celulares insuficientes para o diagnóstico de lesão intraepitelial, porém são mais significativas do que as encontradas em processos inflamatórios.⁽¹⁹⁾ Essas duas categorias citológicas têm riscos muito semelhantes de evolução para HSIL e podem ser gerenciadas de forma análoga.^(20,21)

Por outro lado, a confiabilidade da citologia oncótica é importante, uma vez que a LSIL diagnosticada pode estar associada à presença de HSIL histológica, demonstrando que a maioria dessas lesões já existia previamente e não correspondia à evolução de lesões menos graves.⁽²⁰⁻²²⁾

O advento do teste de DNA-HPV permitiu a estratificação de risco em pacientes com LSIL/ASC-US.^(17,18) A detecção do DNA-HPV de alto risco em LSIL está associada a maior risco de progressão para lesão de alto grau (HSIL).⁽²¹⁻²³⁾ Estudos já demonstraram os benefícios significativos da utilização do teste de DNA-HPV nas citologias duvidosas.^(20,21,23-25)

Como devemos conduzir a LSIL?

As recomendações para pacientes com diagnóstico citopatológico de LSIL/ASC-US variam entre o encaminhamento imediato para a colposcopia, a repetição da citologia ou a realização do teste de detecção de DNA-HPV, com encaminhamento para colposcopia caso o resultado seja positivo.^(7,19,20-25)

Vários protocolos recomendam abordagens semelhantes para o diagnóstico citopatológico de LSIL e ASC-US:^(7,20)

- <25 anos de idade: repetir a citologia em três anos;
- Entre 25 e 29 anos de idade: repetir a citologia em 12 meses;

- ≥ 30 anos de idade: repetir a citologia em seis meses;
- Tratar processos infecciosos ou atrofia;
- Se a citologia de repetição for negativa em dois exames consecutivos, retornar à rotina de rastreamento;
- Se uma das citologias subsequentes for positiva, realizar colposcopia;
- Indicar colposcopia para mulheres imunodeprimidas com exame citopatológico mostrando LSIL.

A ASCCP (*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*), em recente protocolo (2019), preconiza que pacientes com menos de 25 anos de idade apresentando citologia de LSIL, ASC-US HPV-positivo ou ASC-US sem teste de DNA-HPV devem repetir a citologia isolada em um e dois anos após o resultado inicial anormal.⁽²¹⁾

Em pacientes com ASC-US e teste de DNA-HPV negativo, repetir a citologia em três anos. Depois de dois exames citológicos negativos, retornar à triagem de rotina com base na idade.^(20,21)

Para pacientes ≥ 25 anos de idade, se a colposcopia inicial for compatível com baixo grau (LSIL histológico/ASC-US/LSIL citológico), repetir a citologia e a colposcopia em um ano. Adicionalmente, devem-se usar estimativas de risco:⁽²⁰⁾

- Padrão do DNA-HPV;
- Idade da paciente;
- Imunossupressão;
- Resultados prévios de citologia e/ou biópsia alterados.⁽²⁰⁾

Para pacientes de 25 anos de idade ou mais com histologia de LSIL diagnosticada em visitas consecutivas por até dois anos, a observação é preferida, mas o tratamento é aceitável. Se for optado pelo tratamento e no exame colposcópico a JEC e os limites das lesões forem totalmente visualizados, a excisão ou a ablação são tratamentos aceitáveis. Considerando que o comportamento biológico dos esfregaços correspondentes a ASC-US/HPV+ e LSIL são semelhantes, a abordagem pode ser feita da mesma forma.⁽⁵⁾ Como as taxas de regressão são altas e o diagnóstico de HSIL nessas mulheres é incomum, a observação continuada é recomendada por um período de dois anos.⁽²⁰⁾

Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)

O que é HSIL?

A importância do diagnóstico da HSIL tem por base o fato de que 70% a 75% das mulheres com esse resultado terão confirmação diagnóstica na histopatologia de 1% a 2% de carcinoma invasor.⁽²⁶⁾ A prevalência de HSIL na citopatologia foi de 0,26% dos exames realizados e de 9,1% de todos os exames alterados em 2013 no Brasil.^(26,27) O termo HSIL engloba as neoplasias intraepiteliais cervicais de graus 2 e 3 (NIC 2 e NIC 3) e, de acordo com a terminologia LAST (*lower anogenital squamous terminology*), ela poderá ser estratificada utilizando o estudo imuno-histoquímico da p16, principalmente nos casos de NIC 2 abaixo dos 30 anos de idade.^(20,28)

Como devemos conduzir a HSIL?

O diagnóstico de HSIL é feito por meio da citologia, sendo o encaminhamento para colposcopia obrigatório, não devendo repetir o exame citológico. A biópsia está indicada na presença de achados colposcópicos maiores ou discrepantes.⁽⁷⁾

Quando existir concordância citocolposcópica (citologia de HSIL e achados maiores) em pacientes acima de 25 anos de idade e não grávidas, com zona de transformação visível (tipos 1 ou 2), sem suspeita de invasão ou doença glandular, o procedimento “Ver e Tratar” está indicado. Esse método evita retornos desnecessários e diminui custos.⁽⁷⁾

Quando a lesão não for totalmente visível, deve-se procurar expor a JEC com um bom exame da vagina para excluir a presença de lesões e indicar exérese da zona de transformação (EZT) do tipo 3 com comprimento de 1,5-2,5 cm.⁽⁷⁾ Vale salientar a possível utilização de teste de DNA-HPV de alto risco na discordância de métodos, com alto valor preditivo negativo reconhecido.⁽¹⁰⁾

O objetivo principal do tratamento excisional é descartar invasão estromal e avaliar o estado das margens cirúrgicas.^(29,30) Por isso, deve-se preferir excisão à ablação. O tratamento impede a progressão para o câncer. O tratamento destrutivo é aceito em casos selecionados de pacientes jovens, com lesão pequena, totalmente visualizada ectocervicalmente e sem suspeita de doença invasora.⁽²⁰⁾ As gestantes com HSIL deverão ser encaminhadas para colposcopia para afastar invasão e refazer os exames três meses após o parto.

O seguimento pós-tratamento deverá ser feito com o teste baseado em HPV (DNA-HPV ou coteste) seis meses após o procedimento e depois anualmente, até haver três exames consecutivos negativos. Se um dos testes for positivo, a colposcopia está indicada. Se as margens são positivas com HSIL (NIC 2+), mais de 25 anos e prole formada, a excisão repetida ou a observação são aceitáveis. Se identificada HSIL (NIC 2+) histológica recorrente e outra EZT não apresentar condições técnicas ou não for desejada, recomenda-se histerectomia.⁽²⁰⁾ Outra opção é o acompanhamento com citologia e colposcopia semestrais por dois anos e citologia anual por cinco anos no caso de margens comprometidas, quando o teste de DNA-HPV não estiver disponível.⁽⁷⁾ A vigilância continuada trienal deverá ser recomendada por 25 anos, mesmo que se ultrapassem os 65 anos de idade, pois o risco de câncer permanece duas vezes maior e parece aumentar após os 50 anos de idade.⁽²⁰⁾ As mulheres imunossuprimidas são conduzidas como as imunocompetentes, com seguimento pós-tratamento anual por toda a vida, pelo maior risco de recidivas.

Considerações finais

A infecção pelo HPV é universal no trato genital feminino, podendo comprometer tanto a pele como as mucosas, causando uma série de manifestações nosológicas importantes, entre elas as verrugas genitais, as neoplasias intraepiteliais e os cânceres. A ampla cobertura da população por meio de um rastreio organizado e a vacinação poderão diminuir substancialmente as doenças HPV-

induzidas. A Organização Mundial de Saúde emitiu chamado em 2018 para eliminação do câncer do colo uterino como um grave problema de saúde pública (*Cervical Cancer Elimination Modelling Consortium – CCEMC*): as estratégias de prevenção primária, como a vacina contra o HPV, e as de prevenção secundária, como o rastreamento, devem ser reforçadas nos próximos anos. Até 2030 a meta é: 90% das meninas vacinadas até os 15 anos de idade, 70% de mulheres rastreadas com teste de alta efetividade com 35 anos e 45 anos de idade; 90% das lesões precursoras e câncer invasivo tratados. A Febrasgo, por meio das suas Comissões Nacionais Especializadas do Trato Genital Inferior, Oncologia e Vacinas endossa e apoia o chamado.

Referências

- Hirth J. Disparities in HPV vaccination rates and HPV prevalence in the United States: a review of the literature. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(1):146-55. doi: 10.1080/21645515.2018.1512453
- Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*. 2017;40(2):80-5.
- Gultekin M, Karaca MZ, Kucukyildiz I, Dundar S, Keskinilic B, Turkyilmaz M. Mega HPV laboratories for cervical cancer control: challenges and recommendations from a case study of Turkey. *Papillomavirus Res*. 2019;7:118-22. doi: 10.1016/j.pvr.2019.03.002
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Tipos de câncer: câncer do colo do útero [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-uterio>
- Possati-Resende JC, Vazquez FL, Pantano NP, Fregnani JHTG, Mauad EC, Longatto-Filho A. Implementation of a cervical cancer screening strategy using HPV self-sampling for women living in rural areas. *Acta Cytol*. 2019;64(1-2):7-15. doi: 10.1159/000493333
- Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Vokó Z, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;127:207-23. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.013
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para rastreamento do câncer do colo do útero [Internet]. 2a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2016 [cited 2019 Nov 18]. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf
- Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321-46. doi: 10.3322/caac.21628
- Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical cancer screening Programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses*. 2018;10(12):729. doi: 10.3390/v10120729
- Zeferino LC, Bastos JB, Vale DBAP, Zanine RM, Furtado de Melo YLM, Pereira Primo WQS, et al. Guidelines for HPV-DNA testing for cervical cancer screening in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(6):360-8. doi: 10.1055/s-0038-1657754
- Speck NM, Carvalho JP. Dossiê de estratégias do rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil. São Paulo: FEBRASGO; 2018 [cited 2019 Dec 15]. Available from: https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/download/167_d8aac29103a80d079e7031cf127c72d6#:~:text=Baseado%20em%20revis%C3%A3o%20extensa%20de,%20rastreamento%20baseado%20em%20citologia
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Rastreamento do câncer de colo útero no Brasil [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/551-rastreamento-do-cancer-de-colo-uterino-no-brasil?highlight=WYJkb3NzaWUixQ==>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>
- Grillo-Ardila CF, Angel-Muller E, Salazar-Díaz LC, Gaitán HG, Ruiz-Parra AI, Lethaby A. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010389. doi: 10.1002/14651858.CD010389.pub2
- Speck NM, Ribalta JCL, Focchi J, Costa RRL, Kesselring F, Freitas VG. Low-dose 5-fluorouracil adjuvant in laser therapy for HPV lesions in immunosuppressed patients and cases of difficult control. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25(5):597-9.
- Meijer CJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Helmerhorst T, Kenemans P, Walboomers JM. Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the polymerase chain reaction in relation to cytology: possible implications for cervical cancer screening. *IARC Sci Publ*. 1992;(119):271-81.
- Mitchell MF, Hittelman WN, Hong WK, Lotan R, Schottenfeld D. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia: an argument for intermediate endpoint biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(7):619-26.
- Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(3):252-8. doi: 10.1093/jnci/91.3.252
- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-31. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525
- Rufail M, Lew M, Pang J, Jing X, Heider A, Cantley RL. Low-grade squamous intraepithelial lesion on Papanicolaou test: follow-up rates and stratification of risk for high-grade squamous intraepithelial lesion. *J Am Soc Cytopathol*. 2020;9(4):258-65. doi: 10.1016/j.jasc.2020.02.003
- Queiroz Filho J, Freitas JOC, Pessoa DC, Eleutério Júnior J, Giraldo PC, Gonçalves AK. Assessment of 100% rapid review as an effective tool for internal quality control in cytopathological services. *Acta Cytol*. 2017;61(3):207-13. doi: 10.1159/000475833
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Rastreo, diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero. São Paulo: FEBRASGO; 2017.
- Wong OGW, Tsun OKL, Tsui EY, Chow JNK, Ip PPC, Cheung ANY. HPV genotyping and E6/E7 transcript assays for cervical lesion detection in an Asian screening population-Cobas and Aptima HPV tests. *J Clin Virol*. 2018;109:13-8. doi: 10.1016/j.jcv.2018.10.004
- ASCC-USLIL Traige Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):1393-400. doi: 10.1067/mob.2003.462
- Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System. *Gynecol Oncol*. 2001;82(3):516-22. doi: 10.1006/gyno.2001.6323
- Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (Datasus). Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) [Internet]. 2013 [cited 2018 Aug 13]. Available from: <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php>
- Castle PE, Adcock R, Cuzick J, Wentzensen N, Torrez-Martinez NE, Torres SM, et al. Relationships of p16 immunohistochemistry and other biomarkers with diagnoses of cervical abnormalities: implications for LAST terminology. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(6):725-34. doi: 10.5858/arpa.2019-0241-OA
- Chen JY, Wang ZL, Wang ZY, Yang XS. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade of cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12792. doi: 10.1097/MD.00000000000012792
- Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):575-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4

Ana Katherine da Silveira Gonçalves de Oliveira 

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

Claudia Marcia de Azevedo Jacyntho 

Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fernanda Kesselring Tso 

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Neide Aparecida Tosato Boldrini 

Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

Neila Maria de Góis Speck 

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Raquel Autran Coelho Peixoto 

Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

Rita Maira Zanine 

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Yara Lucia Mendes Furtado de Melo 

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conflito de interesses: nenhum a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Trato Genital Inferior da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Presidente:

Neila Maria de Gois Speck

Vice-Presidente:

Márcia Fuzaro Terra Cardial

Secretária:

Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo

Membros:

Adriana Bittencourt Campaner

Ana Katherine da Silveira Gonçalves

Cláudia Márcia de Azevedo Jacyntho

Fernanda Kesselring Tso

Gustavo Rubino de Azevedo Fochi

Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães

José Humberto Belmino Chaves

Neide Aparecida Tosato Boldrini

Raquel Autran Coelho Peixoto

Rita Maira Zanine

Silvana Maria Quintana

Yara Lucia Mendes Furtado de Melo