



## ***Triagem do Câncer Cervical em contextos ricos em recursos***

Danitza Zambrana Montaño<sup>1</sup>, Cláudio Dionísio Ferreira<sup>2</sup>, Renata Cardoso Pelegrine Mota<sup>3</sup>,  
Marília Córdova Maranhão<sup>4</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p86-112>

Artigo recebido em 12 de Agosto e publicado em 02 de Outubro

### **ARTIGO DE REVISÃO**

#### **RESUMO**

**Introdução:** O câncer cervical é comum entre mulheres em todo o mundo. A maioria dos casos ocorre em países com recursos limitados. Em países ricos em recursos, as reduções na incidência e nas taxas de mortalidade do câncer cervical estão relacionadas à disponibilidade de prevenção primária com vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) e prevenção secundária com triagem. O rastreamento pode detectar precursores e doença em estágio inicial para ambos os tipos de câncer cervical: carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma. O tratamento de precursores pode prevenir o desenvolvimento de câncer cervical invasivo e reduzir a mortalidade por câncer cervical. Os métodos disponíveis para o rastreamento do cancro do colo do útero são o teste de HPV, o co-teste (com HPV e citologia) e a citologia isolada. A infecção com tipos oncogênicos de HPV (ou seja, HPV de alto risco [hrHPV]) e a persistência da infecção por hrHPV são os determinantes mais importantes da progressão para o cancro do colo do útero. **Objetivos:** discutir a triagem do câncer cervical em contextos ricos em recursos. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de bases científicas de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com os descritores " Screening Initial", " Cervical Cancer", AND " Resources ". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 139), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** As estratégias de triagem para câncer cervical incluem o teste de Papanicolau (Pap) sozinho, o teste primário do papilomavírus humano (HPV) sozinho ou co-teste (com teste de Papanicolau e HPV). A frequência dos testes depende do(s) teste(s) escolhido(s). Para todas as pacientes com colo do útero, recomendamos o rastreamento para o cancro do colo do útero . Mesmo o rastreamento único ao longo da vida está associado a uma redução na mortalidade. No entanto, a redução absoluta do risco para uma paciente individual é pequena, e resultados positivos podem levar a procedimentos desnecessários em alguns pacientes. Assim, algumas pessoas podem optar por não se submeter ao rastreamento ou por serem rastreadas em intervalos menos frequentes. As idades em que iniciar e descontinuar o rastreamento, bem como qual método de teste (por exemplo, Papanicolau, teste primário de HPV, co-teste). Para pacientes <21 anos, não fazemos exames para câncer cervical, independentemente da idade de início da atividade sexual. Para pacientes de 21 a 29 anos, iniciamos o rastreamento do câncer cervical aos 21 anos com citologia cervical a cada três anos.

Nossa abordagem é consistente com as diretrizes da United States Preventive Services Task Force (USPSTF) de 2018. Outra abordagem aceitável é iniciar o rastreamento aos 25 anos com teste primário de HPV a cada cinco anos (consistente com as diretrizes da American Cancer Society [ACS] de 2020). Para pacientes de 30 a 65 anos, continuamos o rastreamento do câncer cervical com qualquer uma das seguintes estratégias: Teste primário de HPV (com um teste aprovado pela Food and Drug Administration [FDA] dos EUA) a cada cinco anos; ou Co-testes (Papanicolau e HPV) a cada cinco anos; ou Teste de Papanicolau sozinho a cada três anos. Para pacientes >65 anos, a decisão de interromper o rastreamento depende se o paciente teve rastreamento prévio adequado, expectativa de vida e preferências em uma discussão de tomada de decisão compartilhada. Para pacientes que tiveram triagem prévia adequada com todos os resultados normais e nenhum fator de risco de câncer cervical, a idade ideal para interromper a triagem é incerta. Nós fazemos a triagem até pelo menos 65 anos de idade. Embora os dados sejam limitados e os danos potenciais da triagem precisem ser considerados (por exemplo, falsos positivos). Para pacientes nos quais a triagem é desconhecida ou não foi adequada, realizamos co-testes anualmente por três anos antes de estender o intervalo para cada cinco anos, e estendemos a triagem até os 70 anos de idade ou mais. Pacientes de alto risco (por exemplo, HIV, imunossupressão) apresentam risco aumentado de desenvolver câncer cervical, e as recomendações sobre qual estratégia de rastreamento escolher e em qual idade interromper o rastreamento podem diferir do paciente de risco médio. Pacientes sintomáticos devem fazer o teste de Papanicolau como parte de um trabalho de diagnóstico, independentemente dos resultados de triagem anteriores. Pacientes com resultados anormais de exames de Papanicolau e/ou HPV precisam de acompanhamento adequado e possivelmente de avaliação subsequente (por exemplo, colposcopia, excisão). Após a avaliação do resultado anormal da triagem ser concluída, a maioria dos pacientes requer vigilância de longo prazo; apenas uma minoria dos pacientes retornará à triagem de rotina com base na idade. **Conclusão:** O rastreio do cancro do colo do útero leva a uma diminuição da incidência e da mortalidade por cancro do colo do útero.

**Palavras-chave:** Triagem; Câncer Cervical; Recursos.

## ***Cervical Cancer Screening in Resource-Rich Settings***

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Cervical cancer is common among women worldwide. Most cases occur in countries with limited resources. In resource-rich countries, reductions in cervical cancer incidence and mortality rates are related to the availability of primary prevention with human papillomavirus (HPV) vaccination and secondary prevention with screening. Screening can detect precursors and early-stage disease for both types of cervical cancer: squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Precursor treatment can prevent the development of invasive cervical cancer and reduce cervical cancer mortality. The available methods for screening for cervical cancer are the HPV test, co-test (with HPV and cytology) and isolated cytology. Infection with oncogenic types of HPV (i.e., high-risk HPV [hrHPV]) and persistence of hrHPV infection are the most important determinants of progression to cervical cancer. **Objectives:** discuss cervical cancer screening in resource-rich contexts. **Methodology:** Integrative literature review based on scientific databases from Scielo, PubMed and VHL, from January to April 2024, with the descriptors "Screening Initial", "Cervical Cancer", AND "Resources". Articles from 2019-2024 (total 139) were included, excluding other



criteria and choosing 5 full articles. **Results and Discussion:** Screening strategies for cervical cancer include Papanicolaou (Pap) testing alone, primary human papillomavirus (HPV) testing alone, or co-testing (with Pap and HPV testing). The frequency of testing depends on the test(s) chosen. For all patients with a cervix, we recommend screening for cervical cancer. Even once-in-a-lifetime screening is associated with a reduction in mortality. However, the absolute risk reduction for an individual patient is small, and positive results may lead to unnecessary procedures in some patients. Therefore, some people may choose not to be screened or to be screened at less frequent intervals. The ages at which to start and discontinue screening, as well as which testing method (e.g. Pap smear, primary HPV test, co-test). For patients <21 years old, we do not screen for cervical cancer, regardless of age at onset of sexual activity. For patients ages 21 to 29, we begin cervical cancer screening at age 21 with cervical cytology every three years. Our approach is consistent with the 2018 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) guidelines. Another acceptable approach is to begin screening at age 25 with primary HPV testing every five years (consistent with American Cancer Society guidelines [ACS ], 2020). For patients ages 30 to 65, we continue cervical cancer screening with any of the following strategies: Primary HPV testing (with a U.S. Food and Drug Administration [FDA]-approved test) every five years; or Co-tests (Pap smear and HPV) every five years; or Pap test alone every three years. For patients >65 years of age, the decision to discontinue screening depends on whether the patient has had adequate prior screening, life expectancy, and preferences in a shared decision-making discussion. For patients who have had adequate prior screening with all normal results and no cervical cancer risk factors, the optimal age to discontinue screening is uncertain. We screen until at least 65 years of age. Although data are limited and potential harms of screening need to be considered (e.g. false positives). For patients in whom screening is unknown or inadequate, we co-test annually for three years before extending the interval to every five years, and we extend screening until age 70 or older. High-risk patients (e.g., HIV, immunosuppression) are at increased risk of developing cervical cancer, and recommendations about which screening strategy to choose and at what age to stop screening may differ from the average-risk patient. Symptomatic patients should have a Pap test as part of diagnostic work-up, regardless of previous screening results. Patients with abnormal Pap smear and/or HPV test results require appropriate follow-up and possibly subsequent evaluation (e.g., colposcopy, excision). After evaluation of the abnormal screening result is completed, most patients require long-term surveillance; only a minority of patients will return for routine age-based screening. **Conclusion:** Cervical cancer screening leads to a decrease in cervical cancer incidence and mortality.

**Keywords:** Screening; Cervical Cancer; Resources.

Instituição afiliada –1 -Médica, Univalle (Universidad Privada Del Valle) 2 -Médico, Universidad Privada Abierta Latinoamericana - Revalidado; 3- Médica, UNIRV Campus Goianésia ;4- Médica, UPAL (Universidad Privada Abierta Latinoamerica).

**DOI:**

**Autor correspondente:** Danitza Zambrana Montaño [cmaganhinmed@gmail.com](mailto:cmaganhinmed@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## INTRODUÇÃO

O câncer cervical é comum entre mulheres em todo o mundo. A maioria dos casos ocorre em países com recursos limitados [ 1 ]. Em países ricos em recursos, as reduções na incidência e nas taxas de mortalidade do câncer cervical estão relacionadas à disponibilidade de prevenção primária com vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) e prevenção secundária com triagem.

O rastreio pode detectar precursores e doença em estágio inicial para ambos os tipos de câncer cervical: carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma. O tratamento de precursores pode prevenir o desenvolvimento de câncer cervical invasivo e reduzir a mortalidade por câncer cervical.

Os métodos disponíveis para o rastreio do cancro do colo do útero são o teste de HPV, o co-teste (com HPV e citologia) e a citologia isolada. A infecção com tipos oncogênicos de HPV (ou seja, HPV de alto risco [hrHPV]) e a persistência da infecção por hrHPV são os determinantes mais importantes da progressão para o cancro do colo do útero [ 2-6 ].

Recomendações para triagem, assim como estratégias específicas de triagem, equilibram os benefícios da detecção precoce de lesões tratáveis e redução na incidência e mortalidade do câncer cervical com riscos potenciais para falsos positivos, procedimentos desnecessários e outros danos. Benefícios e riscos potenciais variam com a idade, histórico médico e fatores de risco. No entanto, há debate sobre quem rastrear, quais métodos de teste são preferíveis (teste de Papanicolaou, teste de HPV ou ambos) e com que frequência rastrear [ 7,8 ].

Os benefícios do rastreamento do câncer cervical na redução da incidência, morbidade e mortalidade do câncer cervical precisam ser ponderados em relação aos riscos de resultados falso-positivos e procedimentos desnecessários subsequentes.

Vários estudos observacionais demonstraram reduções na mortalidade por câncer cervical após a implementação do rastreamento nacional do câncer cervical com

acompanhamento sistemático [ 9-19 ]. Nos Estados Unidos, a mortalidade devido ao câncer cervical continuou a diminuir desde a década de 1970 . Tendências semelhantes foram descritas em outros países ricos em recursos [ 20,21 ].

Além disso, revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais e pelo menos um ensaio randomizado fornecem evidências de que o rastreamento leva a uma diminuição da mortalidade devido ao cancro do colo do útero [ 19,22,23 ]. No entanto, a redução absoluta do risco para o paciente individual é pequena. Embora não tenham sido realizados ensaios randomizados em cenários ricos em recursos, num ensaio randomizado com mais de 130.000 pacientes na Índia rural, um único rastreamento vitalício com teste do papilomavírus humano (HPV) reduziu a mortalidade por cancro do colo do útero em 50 por cento em comparação com nenhum rastreamento (12,7 versus 25,8 por 100.000 pessoas-ano, razão de risco [HR] 0,52, IC 95% 0,33-0,83) [ 23 ].

Revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais mostram consistentemente que o rastreamento está associado a uma incidência reduzida de cancro do colo do útero [ 19,22 ]. No ensaio aleatório da Índia discutido acima, um único rastreamento ao longo da vida com teste de HPV reduziu o número de cânceros do colo do útero avançados detetados em mais de 50 por cento quando comparado com nenhum rastreamento (15 por 100 000 pessoas-ano com rastreamento versus 32 por 100 000 pessoas-ano sem rastreamento, HR 0,47, IC 95% 0,32-0,69) [ 23 ].

Os Estados Unidos adoptaram o rastreamento do teste de Papanicolau na década de 1950 e, em meados da década de 1980, a incidência de cancro do colo do útero diminuiu 70 por cento [ 24 ].

Estudos observacionais também mostram que o rastreamento está associado a maiores taxas de cura para o cancro cervical invasivo [ 25,26 ]. Numa meta-análise de 12 estudos de caso-controlo, o teste de Papanicolau foi associado a um risco reduzido de cancro cervical invasivo subsequente (razão de probabilidades [OR] 0,35, IC 95% 0,30-0,41) [ 19 ].

Os desconfortos e inconveniências do rastreamento do teste de Papanicolau são aparentes e aumentam com a frequência e duração do rastreamento; isto pode ser particularmente relevante para adolescentes e adultos mais velhos. O rastreamento também tem consequências psicossociais. Altos níveis de ansiedade estão associados ao

encaminhamento para colposcopia para pacientes com anormalidades de alto ou baixo grau, bem como à vigilância para anormalidades leves no teste [ 27-29 ]. A ansiedade é aumentada em pacientes com um teste de HPV positivo e em pacientes mais jovens [ 28,30 ].

Os custos do rastreio do cancro do colo do útero incluem custos monetários e de oportunidade. Os custos monetários estão relacionados com o rastreio e com os procedimentos que resultam do rastreio. Os custos de oportunidade estão relacionados com a possibilidade de negligenciar questões de saúde mais imediatas durante consultas médicas em que o rastreio do cancro do colo do útero é discutido e realizado.

Tanto o teste de HPV quanto o teste de Papanicolau estão associados a resultados falso-positivos que levam a testes subsequentes, exames de acompanhamento e intervenções posteriores. Isso é discutido em mais detalhes em outro lugar, de acordo com o método de triagem realizado.

Os efeitos nocivos do tratamento (ou seja, ablação, excisão) nos resultados da gravidez incluem aumento do risco de perda da gravidez no segundo trimestre, ruptura prematura de membranas, parto prematuro e mortalidade perinatal. Isso é discutido em mais detalhes separadamente.

Ressalta-se o objetivo em discutir a triagem do câncer cervical em contextos ricos em recursos.

## **METODOLOGIA**

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre a triagem do câncer cervical com os seguintes descritores: "Screening Initial", "Cervical Cancer", AND "Resources", com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a ginecologia e oncologia, com referências teóricas em caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com descritores em inglês "Screening Initial", "Cervical Cancer", AND " Resources" e correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 139

estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO:**

Os benefícios do rastreamento do câncer cervical na redução da incidência, morbidade e mortalidade do câncer cervical precisam ser ponderados em relação aos riscos de resultados falso-positivos e procedimentos desnecessários subsequentes.

Vários estudos observacionais demonstraram reduções na mortalidade por câncer cervical após a implementação do rastreamento nacional do câncer cervical com acompanhamento sistemático [ 9-19 ]. Nos Estados Unidos, a mortalidade devido ao câncer cervical continuou a diminuir desde a década de 1970. Tendências semelhantes foram descritas em outros países ricos em recursos [ 20,21].

Revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais mostram consistentemente que o rastreio está associado a uma incidência reduzida de cancro do colo do útero [ 19,22 ]. No ensaio aleatório da Índia discutido acima, um único rastreio ao longo da vida com teste de HPV reduziu o número de cancros do colo do útero avançados detetados em mais de 50 por cento quando comparado com nenhum rastreio (15 por 100 000 pessoas-ano com rastreio versus 32 por 100 000 pessoas-ano sem rastreio, HR 0,47, IC 95% 0,32-0,69) [ 23 ].

Os Estados Unidos adoptaram o rastreio do teste de Papanicolau na década de 1950 e, em meados da década de 1980, a incidência de cancro do colo do útero diminuiu 70 por cento [ 24 ].

Estudos observacionais também mostram que o rastreio está associado a maiores taxas de cura para o cancro cervical invasivo [ 25,26 ]. Numa meta-análise de 12 estudos de caso-controlo, o teste de Papanicolau foi associado a um risco reduzido de cancro cervical invasivo subsequente (razão de probabilidades [OR] 0,35, IC 95% 0,30-0,41) [ 19 ].

Os desconfortos e inconveniências do rastreio do teste de Papanicolau são aparentes e aumentam com a frequência e duração do rastreio; isto pode ser particularmente relevante para adolescentes e adultos mais velhos. O rastreio também

tem consequências psicossociais. Altos níveis de ansiedade estão associados ao encaminhamento para colposcopia para pacientes com anormalidades de alto ou baixo grau, bem como à vigilância para anormalidades leves no teste [ 27-29 ]. A ansiedade é aumentada em pacientes com um teste de HPV positivo e em pacientes mais jovens [ 28,30 ].

Os custos do rastreio do cancro do colo do útero incluem custos monetários e de oportunidade. Os custos monetários estão relacionados com o rastreio e com os procedimentos que resultam do rastreio. Os custos de oportunidade estão relacionados com a possibilidade de negligenciar questões de saúde mais imediatas durante consultas médicas em que o rastreio do cancro do colo do útero é discutido e realizado.

Tanto o teste de HPV quanto o teste de Papanicolau estão associados a resultados falso-positivos que levam a testes subsequentes, exames de acompanhamento e intervenções posteriores. Isso é discutido em mais detalhes em outro lugar, de acordo com o método de triagem realizado.

Os efeitos nocivos do tratamento (ou seja, ablação, excisão) nos resultados da gravidez incluem aumento do risco de perda da gravidez no segundo trimestre, ruptura prematura de membranas, parto prematuro e mortalidade perinatal. Isso é discutido em mais detalhes separadamente.

### **- Métodos de Triagem**

Os testes de triagem disponíveis incluem o teste de Papanicolau e o teste de papilomavírus humano de alto risco (hrHPV), sozinhos ou em combinação com um teste de Papanicolau. A triagem se refere ao teste de pacientes assintomáticas cujos testes anteriores de triagem de câncer cervical foram todos normais.

Pacientes que tiveram resultados anormais anteriores requerem vigilância ativa , e as opções e frequência recomendadas diferem com base nos resultados anteriores da paciente e no risco subjacente de desenvolver câncer cervical. Apenas uma minoria dessas pacientes retornará ao rastreamento rotineiro de câncer cervical baseado na idade.

Os vários métodos de triagem são os seguintes:

**Teste de Papanicolau sozinho** – No teste de Papanicolau sozinho, a citologia cervical é realizada para avaliar anormalidades celulares; o intervalo de triagem sugerido para o teste de Papanicolau sozinho é a cada três anos.

A incidência de anormalidades citológicas de alto grau é muito baixa dentro de três anos de um teste de Papanicolau normal (10 a 66 por 10.000) [ 31 ], e estudos de modelagem sugeriram que as taxas de detecção de câncer são semelhantes com o rastreamento anual ou trienal, enquanto dobram ou triplicam o número de intervenções posteriores, incluindo colposcopias com rastreamento anual [ 32-34 ]. Uma síntese de vários estudos em pacientes com idades entre 21 e 29 anos previu que o risco de morte ao longo da vida devido ao câncer cervical seria semelhante: 0,03, 0,05 e 0,05 por 1.000 pacientes com rastreamento anual, a cada dois anos e a cada três anos, respectivamente [35].

**Teste primário de HPV** – No teste primário de HPV, um teste de HPV é realizado sozinho, sem citologia cervical; o intervalo de triagem sugerido para o teste primário de HPV é a cada cinco anos. Muitos países de alta renda (por exemplo, Austrália, Holanda, Reino Unido) fizeram a transição para triagem nacional com este método. Nos Estados Unidos, apenas certos testes de HPV são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para teste primário de hrHPV ( tabela 1 ). Isso é discutido em detalhes separadamente.

Os testes aprovados pela FDA para genotipagem do HPV têm a capacidade de realizar a genotipagem dos tipos 16 e 18 do HPV. Isso também é discutido em mais detalhes em outro lugar.

A autocoleta de amostras de HPV pode ser útil para pacientes com barreiras à triagem (por exemplo, pacientes com acesso limitado a cuidados de saúde, pacientes de minorias de gênero, pacientes com histórico de abuso/trauma) [ 36, 37 ]. Nos Estados Unidos, o FDA aprovou vários dispositivos para autocoleta ( tabela 1 ). É importante observar que a autocoleta só deve ser realizada no ambiente de assistência médica quando a coleta por um provedor não for viável. Isso é discutido separadamente.

**Co-teste** – No co-teste, tanto um teste de Papanicolau quanto um teste de HPV são coletados, e os resultados são fornecidos simultaneamente; o intervalo de triagem sugerido para co-teste é a cada cinco anos. Existem muitos testes que são aprovados pelo FDA para co-teste ( tabela 1 ). No entanto, o co-teste resulta em uma duplicação de testes sendo realizados (teste de Papanicolau e HPV) e, portanto, pode não ser sustentável em todos os cenários.

**Teste de HPV reflexo (também chamado de teste de triagem de HPV)** – O teste de HPV reflexo é realizado quando um resultado de citologia cervical retorna positivo para células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US); o teste de HPV é realizado automaticamente na amostra que foi coletada para a citologia cervical.

**Rastreio único ao longo da vida** – as diretrizes da Organização Mundial de Saúde afirmam que o rastreio, mesmo que seja uma vez na vida, é benéfico, e os intervalos podem depender dos recursos e infraestruturas disponíveis; as decisões sobre as idades-alvo, o tipo e a frequência do rastreio dependem da carga local da doença, dos custos e da infraestrutura e são deixadas aos decisores a nível nacional [ 38 ]. Esta estratégia pode ser particularmente relevante em cenários com recursos limitados e é discutida em detalhe noutro local.

### **Riscos e benefícios relativos de cada método**

Não há ensaios randomizados comparando as taxas de mortalidade entre as várias estratégias de triagem nos Estados Unidos. No entanto, um modelo de microsimulação para a USPSTF descobriu que as estratégias de triagem que incluíam o teste de HPV (ou seja, teste primário de HPV ou co-teste [teste de Papanicolau com teste de HPV]) estavam associadas a menos mortes por câncer cervical em comparação com estratégias de triagem que incluíam o teste de Papanicolau (ou seja, teste de Papanicolau sozinho ou teste de HPV reflexo). Neste modelo, as mortes por câncer cervical associadas à triagem que incluía o teste de HPV variaram de 0,23 a 0,29 mortes por 1000 pacientes versus 0,30 a 0,76 mortes por 1000 pacientes com triagem que incluía o teste de Papanicolau [ 7 ].

O teste primário de HPV demonstrou em vários estudos ser um teste muito sensível para identificar potenciais precursores de câncer cervical durante uma rodada inicial de triagem [ 22,39-42 ]. Em uma revisão sistemática incluindo ensaios randomizados e estudos de coorte para a USPSTF, a triagem primária de HPV entre pacientes com idades entre 25 e 65 anos foi associada ao aumento da detecção de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 3+ em comparação com o teste de Papanicolau sozinho na rodada inicial de triagem; apesar dessas descobertas, em outros ensaios incluídos nesta revisão, o co-teste não aumentou a taxa de detecção inicial de NIC3+ em comparação com o teste de Papanicolau sozinho [ 43 ].

No entanto, vários estudos observacionais sugeriram que tanto o co-teste quanto o teste primário de HPV melhoram a detecção precoce de CIN 3+. Embora alguns estudos sugiram que o co-teste ou o teste primário de HPV podem realmente diminuir a incidência de câncer cervical (ao permitir que lesões precursoras sejam identificadas e tratadas) [ 44-52 ], outros dados sugerem que a incidência cumulativa é semelhante ao teste de Papanicolau sozinho [ 40,53 ]. Exemplos de tais estudos incluem:

Aos 48 meses, o grande estudo HPV FOCAL encontrou uma menor incidência de CIN 3+ associada ao teste primário inicial de HPV (razão de incidência [IR] 2,3/1000, IC 95% 1,5-3,5) do que ao teste Papanicolau inicial (IR 5,5/1000, IC 95% 4,2-7,2; razão de risco 0,42, IC 95% 0,25-0,69) [ 51 ]. O risco relativo de CIN 2+ também foi menor com o teste primário de HPV do que com o teste Papanicolau inicial.

Da mesma forma, numa grande meta-análise europeia, o rastreamento com teste de HPV (em grande parte como co-teste) foi associado a uma menor taxa de incidência de cancro do colo do útero em comparação com o teste de Papanicolau numa mediana de 6,5 anos de acompanhamento (razão de taxas 0,60, IC 95% 0,40-0,89) [ 52 ].

Em contraste, no Population-Based Screening Study Amsterdam, que comparou o teste inicial com o co-teste ou apenas com o Papanicolau, seguido de um novo rastreamento aos cinco anos com o co-teste, as mulheres inicialmente rastreadas com o co-teste tiveram menos CIN 3+ (88 versus 122 casos, risco relativo [RR] 0,73, IC 95% 0,55-0,96) e menos cancro do colo do útero (4 versus 14 cancros, RR 0,29, IC 95% 0,10-0,87) [ 53 ]. No entanto, a detecção cumulativa de CIN 3+ e de cancro do colo do útero ao longo das duas rondas de testes não diferiu entre os dois grupos.

Os métodos baseados em RNA não são aprovados para testes primários de HPV. No entanto, eles podem ser tão eficazes quanto os métodos baseados em DNA na detecção de doenças cervicais. Em uma meta-análise que avaliou a precisão de diferentes métodos de triagem para detectar CIN 2+ em amostras obtidas por médicos, os testes com RNA em comparação com os ensaios baseados em DNA tiveram sensibilidade e especificidade semelhantes, embora os controles internos para adequação da amostra não estivessem disponíveis para a maioria dos ensaios [54]. A sensibilidade foi menor para amostras autocoletadas (0,84, IC de 95% 0,74–0,96). Mais estudos avaliando métodos baseados em RNA para testes primários de HPV são necessários.

Estudos descobriram que o teste primário de HPV está associado a um número maior de resultados positivos em comparação com a citologia cervical [22, 55-59]. No entanto, algumas infecções por HPV identificadas na triagem podem levar a procedimentos desnecessários (por exemplo, colposcopia, biópsia, tratamento), particularmente em pacientes mais jovens nos quais a infecção por HPV frequentemente regride. Com colposcopia de qualidade apropriada, a eficiência da triagem melhora.

As recomendações de triagem para câncer cervical diferem para pacientes com risco médio e alto de desenvolver câncer cervical. Essas duas populações são definidas da seguinte forma.

**Risco Médio:**

- Assintomático (ou seja, sem sinais ou sintomas de doença cervical);
- Imunocompetente.
- Tiveram todos os resultados normais de rastreamento do câncer do colo do útero no passado.

As únicas situações em que os pacientes apresentam um risco suficientemente baixo para regressar ao rastreamento de rotina baseado na idade são as seguintes [ 62 ]:

- Pacientes com idade <25 anos com células escamosas atípicas negativas para o papilomavírus humano (HPV) de significado indeterminado (ASC-US)

-Pacientes com idade <25 anos com lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) ou ASC-US positivo para HPV, seguidos por dois resultados citológicos negativos consecutivos.

-Pacientes com idade > 25 anos com LSIL seguida de colposcopia na qual CIN 2 ou pior não foi encontrado e seguida de três resultados de co-teste negativos consecutivos.

#### **Risco Alto:**

Recomendações de triagem para pacientes com alto risco de câncer cervical se aplicam a pacientes com histórico de HIV ou imunossupressão. Essas pacientes podem precisar de testes mais frequentes. Pacientes com histórico de triagem anormal de câncer cervical são tratadas com vigilância ativa, não triagem.

#### **- Rastreamento em pacientes com risco médio**

As recomendações de rastreamento do câncer cervical em pacientes de risco médio geralmente se baseiam na idade da paciente.

**Idade <21 - Sugerimos não rastrear o câncer cervical em pacientes assintomáticas, imunocompetentes, <21 anos, independentemente da idade de início da atividade sexual [ 63 ].**

Estudos observacionais sugerem que os danos potenciais superam os benefícios potenciais nessa faixa etária, devido à baixa incidência de câncer cervical [ 64 ]. A incidência ajustada por idade de câncer cervical em pacientes de 15 a <20 anos nos Estados Unidos é de 0,1 por 100.000 [ 65 ]. Os adolescentes também têm maior probabilidade de eliminar espontaneamente a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e as anormalidades associadas. Embora as taxas de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) sejam consistentemente maiores em pacientes adolescentes do que em adultos, 90 a 95 por cento das lesões de baixo grau em pacientes adolescentes, bem como muitas lesões de alto grau, regredem espontaneamente [ 66-70 ].

**Idade de 21 a 29 anos - Em pacientes assintomáticas e imunocompetentes, a idade para iniciar o rastreamento do câncer cervical e qual método de teste (por**

**exemplo, Papanicolau, teste primário de HPV) é preferível não está clara e as recomendações de grupos de especialistas variam.**

Em nossa prática, iniciamos o rastreamento do câncer cervical aos 21 anos com citologia cervical a cada três anos. Nossa abordagem é consistente com as diretrizes da United States Preventive Services Task Force (USPSTF) de 2018. Outra abordagem aceitável é iniciar o rastreamento aos 25 anos com teste primário de HPV a cada cinco anos (consistente com as diretrizes da American Cancer Society [ACS] de 2020). No entanto, os dois testes aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para teste primário de DNA de HPV (ou seja, Cobas, BD Onclarity) podem não estar disponíveis em alguns cenários.

Dados os dados disponíveis, nossa abordagem se aplica a pacientes independentemente do status de vacinação contra o HPV. À medida que o teste primário de HPV se torna mais amplamente disponível e à medida que a taxa de vacinação contra o HPV aumenta, nossa preferência por método de teste e idade de início pode mudar. (Veja 'Recipientes da vacina contra o HPV' abaixo.)

Como mencionado acima, as recomendações dos principais grupos de especialistas diferem.

**A USPSTF recomenda iniciar o rastreio aos 21 anos com citologia cervical a cada três anos até aos 29 anos [8].**

A justificativa para essas recomendações inclui o seguinte:

- Antes dos 21 anos, o câncer cervical é raro (0,1 por cento dos cânceres incidentes são diagnosticados nessa faixa etária) [8]. A partir dos 21 anos, os benefícios do rastreamento do câncer cervical superam os danos potenciais (ou seja, aumento do número de colposcopias e procedimentos de tratamento).
- A citologia, em vez do teste de HPV (teste primário ou co-teste), é preferível (para pacientes com idades entre 21 e 29 anos) com base em uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que demonstraram maiores taxas de falsos positivos com o teste de HPV devido às maiores taxas de infecção transitória nessa faixa etária [ 43 ].



- A USPSTF não utilizou a vacinação contra o HPV para ajustar as recomendações de rastreio, dada a falta de dados sobre a eficácia a longo prazo e as taxas subótimas de vacinação nos Estados Unidos; num estudo, a percentagem de pacientes nos Estados Unidos que receberam pelo menos uma dose foi de apenas 54 por cento [ 71 ].

- A ACS recomenda iniciar o rastreio aos 25 anos com testes primários de HPV aprovados pela FDA (ou seja, Cobas, BD Onclarity) a cada cinco anos [ 63 ].

A justificativa para essas recomendações inclui o seguinte:

- Entre as idades de 20 e 24 anos, a incidência de câncer cervical nos Estados Unidos é baixa (0,8 por cento dos cânceres incidentes são diagnosticados nessa faixa etária) [ 63 ]. Portanto, a idade em que o rastreamento do câncer cervical é iniciado é aumentada de 21 para 25 anos pelas recomendações da ACS; estudos observacionais mostram que pacientes com idades entre 20 e 24 anos eliminam espontaneamente a infecção pelo HPV e suas anormalidades associadas, e o rastreamento dessas pacientes não reduz substancialmente o risco de câncer cervical [ 64,72-74 ].

- O teste primário de HPV, em vez da citologia, é preferido com base em ensaios randomizados que demonstram que o teste baseado em HPV é mais específico do que a citologia cervical sozinha [ 52,55 ]. Isso pode ser particularmente importante em pacientes vacinados contra HPV, conforme descrito abaixo.

- A ACS utilizou a vacinação contra o HPV como um fator para aumentar a idade do rastreio inicial, citando um aumento nas taxas de vacinação contra o HPV; num estudo de 2018, 70 por cento das adolescentes do sexo feminino (entre os 13 e os 17 anos) nos Estados Unidos receberam pelo menos uma dose da vacina [ 75 ].

**Idade de 30 a 65 anos - Recomendamos continuar o rastreamento do câncer cervical em todas as pacientes assintomáticas e imunocompetentes com colo do útero entre 30 e 65 anos.**

Qualquer uma das seguintes estratégias é aceitável para pacientes com todos os resultados normais nesta faixa etária [ 8,63 ]:



- Teste primário de HPV (com um teste aprovado pela FDA) a cada cinco anos; ou
- Co-testes (Papanicolau e HPV) a cada cinco anos; ou
- Teste de Papanicolau sozinho a cada três anos

Cada uma dessas estratégias de triagem é descrita em outro lugar, e a abordagem é a mesma, independentemente do status de vacinação contra o HPV.

As recomendações de 2018 da USPSTF não preferem um método em detrimento de outro, enquanto as recomendações de 2020 da ACS preferem o teste primário de HPV em detrimento das outras estratégias [ 8,63 ]. Outras diretrizes da sociedade especializada especificam um intervalo de no mínimo a cada três anos para o teste primário de HPV [ 78 ].

Pacientes com achados anormais, insatisfatórios ou satisfatórios, mas limitados, necessitam de acompanhamento adicional.

Os pacientes devem ser rastreados mesmo que relatem abstinência sexual. Os pacientes podem ter uma variedade de razões para não revelar atividade sexual anterior, incluindo normas ou expectativas sociais, religiosas ou culturais em relação à modéstia, manutenção da abstinência sexual e vergonha, bem como relutância em reconhecer abuso sexual ou estupro anterior [ 79 ]. Pacientes que foram abusados sexualmente ou estuprados geralmente relutam em reconhecer essa história, e o abuso pode estar por trás da decisão de se abster e não se envolver em atividade sexual subsequente. Além disso, o HPV pode ser transmitido no toque genital pele a pele, o que os pacientes podem não considerar como atividade sexual.

**Idade >65 anos - A decisão de descontinuar o rastreamento em pacientes de risco médio depende dos resultados anteriores do paciente, da expectativa de vida e das preferências em uma discussão de tomada de decisão compartilhada.**

Se triagem prévia adequada e todas as normais - Sugerimos interromper a triagem em pacientes de risco médio com mais de 65 anos que tenham triagem prévia adequada (definida abaixo) e nenhum fator que justifique a triagem estendida. Embora os dados sejam limitados e os danos potenciais da triagem precisem ser considerados (por

exemplo, falsos positivos), alguns médicos continuam a oferecer triagem até os 74 anos para aqueles com uma expectativa de vida de pelo menos 10 anos. Além disso, a triagem do câncer cervical pode ser descontinuada precocemente para pacientes com expectativa de vida limitada.

**A interrupção do rastreio está condicionada ao cumprimento de ambos os critérios seguintes:**

- Não ter histórico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau 2+ nos últimos 25 anos e

- Ter triagem prévia adequada, conforme definido por [ 63 ]:

- Dois testes primários negativos consecutivos de HPV nos últimos 10 anos, com o teste mais recente nos últimos cinco anos ou
- Dois co-testes negativos consecutivos (testes de Papanicolau e HPV) nos últimos 10 anos, com o teste mais recente nos últimos cinco anos ou
- Três testes de Papanicolau negativos consecutivos nos últimos 10 anos, com o teste mais recente nos últimos três anos

Se os resultados da triagem nos últimos 10 anos não forem conhecidos, a triagem anterior não será considerada adequada.

Nos Estados Unidos, as organizações emissoras de diretrizes recomendam a interrupção do rastreamento após os 65 anos para pacientes que atendem aos critérios acima ( tabela 2 ), mas esse rastreamento pode ser continuado em pacientes sem problemas de saúde graves ou expectativa de vida limitada [ 62,80 ]. No entanto, as diretrizes de alguns países usam uma idade mais avançada para interromper o rastreamento. Por exemplo, na Austrália, que tem a menor taxa de mortalidade por câncer cervical do mundo, as diretrizes aconselham a interrupção do rastreamento após os 74 anos [ 81 ]. Além disso, na ausência de um registro médico integrado nacional ou décadas de atendimento em um sistema de saúde, pode ser muito difícil saber se uma pessoa tem um histórico de testes anormais.

Nossa justificativa para descontinuar o rastreamento aos 65 anos em pacientes de risco médio com rastreamento prévio adequado é que anormalidades no teste de Papanicolau entre pacientes mais velhos rastreados anteriormente podem ter valor

preditivo positivo (VPP) baixo para patologia significativa, ao mesmo tempo em que causam a necessidade de testes de acompanhamento [ 82,83 ]. Além disso, lesões de alto grau são raras entre pacientes mais velhos que foram rastreados anteriormente. Um estudo em pacientes pré e pós-menopausa que tiveram testes de Papanicolau mostrando "células escamosas atípicas: não é possível excluir lesão de alto grau (ASC-H)" encontrou histologia de alto grau em 22 por cento das pacientes pré-menopáusicas, em comparação com 6 por cento das pacientes pós-menopáusicas [ 84 ].

No entanto, reconhecemos que os dados sobre a idade de interrupção do rastreio do cancro do colo do útero são limitados. Uma revisão sistemática de 24 estudos de 2013 não encontrou evidências conclusivas para apoiar uma idade específica para interromper o rastreio do cancro do colo do útero, uma vez que nenhum dos estudos revistos analisou especificamente esta questão [ 19 ]. Estudos observacionais sugerem que o rastreio contínuo em pacientes mais velhas pode ser eficaz [ 85-90 ], embora estes estudos tenham limitações. Num estudo que corrigiu a prevalência estimada de histerectomia, a incidência de cancro do colo do útero nos Estados Unidos atingiu o pico entre as idades de 65 e 69 anos (taxa corrigida de 27,4 casos de cancro do colo do útero por 100 000 mulheres versus taxa não corrigida de 14,8 por 100 000 mulheres) [ 88 ]. Num estudo baseado em informações de registo de cancro, quase 24 por cento dos cancros do colo do útero foram diagnosticados em pacientes com idade  $\geq 65$  anos [ 91 ]. Essas pacientes mais velhas tinham maior probabilidade de ter doença em estágio mais avançado (estágio II ou superior) do que as pacientes mais jovens (72 versus 44 por cento). Em outros estudos, perto de 20 por cento dos cânceres cervicais ocorreram em pacientes com 65 anos ou mais [ 88,89 ]; a incidência de câncer cervical invasivo não diminuiu com o aumento da idade até pelo menos 85 anos [ 90 ]. A principal limitação entre esses estudos é que não se sabe se as pacientes que desenvolveram câncer cervical em idade mais avançada foram adequadamente rastreadas até os 65 anos; portanto, as implicações dos estudos não são necessariamente aplicáveis a pacientes com mais de 65 anos cujo rastreio anterior foi adequado e negativo.

Pacientes com mais de 65 anos que não tiveram triagem prévia adequada ou têm histórico de triagem desconhecido devem continuar com a triagem do câncer cervical. Para essas pacientes, realizamos co-testes anualmente por três anos antes de estender o intervalo para cada cinco anos. Alguns médicos continuam a triagem dessas pacientes

até aproximadamente os 80 anos de idade. A decisão sobre por quanto tempo continuar a triagem deve ser baseada em uma expectativa de vida de pelo menos 10 anos e uma discussão informada sobre a tomada de decisão com a paciente.

Um número substancial de cânceres cervicais ocorre em pacientes >65 anos, muitas das quais tiveram triagem prévia inadequada. Em uma análise retrospectiva de dados de pesquisa dos Estados Unidos, 18 por cento das pacientes com idade entre 61 e 65 anos não fizeram um teste de Papanicolau nos cinco anos anteriores (incluindo aquelas que nunca fizeram um teste de Papanicolau); portanto, essas pacientes não atendem aos critérios para interromper a triagem aos 65 anos [90]. A triagem, portanto, precisa continuar (ou ser iniciada) nessas pacientes para prevenir novos casos e mortes por câncer cervical.

#### **- Rastreamento em pacientes com risco alto**

Pacientes com HIV, imunossupressão e exposição intrauterina ao dietilestilbestrol (DES) apresentam risco aumentado de desenvolver câncer cervical; recomendações sobre a idade para iniciar e interromper o rastreamento e qual método de rastreamento escolher podem diferir do paciente de risco médio.

**HIV** - Pacientes com HIV têm maior probabilidade de ter infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV) e maiores taxas de displasia cervical de alto grau, e correm maior risco de desenvolver câncer cervical. A triagem para pacientes infectados com HIV é descrita separadamente.

**Terapia imunossupressora** - Pacientes sem HIV que estão em terapia imunossupressora de longo prazo (por exemplo, transplante de órgão sólido, transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, lúpus eritematoso sistêmico e aqueles com doença inflamatória intestinal ou doença reumatológica que requerem tratamentos imunossupressores atuais) têm taxas reduzidas de eliminação da infecção por HPV e taxas aumentadas de displasia cervical e câncer [ 92-98 ].

Para esses pacientes, seguimos as diretrizes desenvolvidas para o rastreamento do câncer cervical em pacientes com HIV [98]. Assim como acontece com os pacientes com HIV, esses pacientes devem ter um rastreamento estendido para câncer cervical (além dos 65 anos), embora os dados sejam limitados.

Pacientes com doença inflamatória intestinal ou artrite reumatoide que não estejam ativamente em terapia imunossupressora não apresentam maior risco de câncer cervical e devem seguir as diretrizes de triagem para câncer cervical para pacientes de risco médio.

#### **- Rastreamento em outras populações**

**Histerectomia benigna prévia** - Pacientes com histórico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) requerem vigilância mesmo após a histerectomia. Para pacientes que fizeram histerectomia e não têm histórico de câncer cervical ou NIC, nossas recomendações são baseadas no tipo de histerectomia:

- Histerectomia total (com remoção do colo do útero) – Recomendamos que pacientes que tenham passado por histerectomia total e não tenham histórico de câncer cervical ou NIC não sejam submetidas a exames para câncer cervical ou exames para câncer vaginal.

Pacientes que foram submetidas a uma histerectomia na qual o colo do útero foi removido e nunca apresentaram qualquer anormalidade no rastreamento apresentam um risco muito pequeno de cancro do colo do útero [ 99 ]. Embora se acreditasse que as pacientes sem útero apresentavam um risco aumentado de cancro vaginal [100-104], os estudos não mostram qualquer associação entre a histerectomia total para doença benigna e o carcinoma vaginal subsequente [104-109].

- Histerectomia subtotal (colo uterino intacto) - Pacientes que passaram por histerectomia subtotal e não têm histórico de NIC provavelmente compartilham o mesmo risco de câncer cervical que pacientes com útero e colo uterino intactos, e as recomendações de triagem devem seguir as diretrizes para pacientes de risco médio e alto descritas acima.

Pacientes que não têm certeza se o colo do útero foi removido no momento de uma histerectomia benigna devem ser submetidas a um exame para determinar se o colo do útero está presente; se sim, há necessidade contínua de rastreamento do câncer cervical.

**Destinatários da vacina contra o HPV** - A abordagem ideal para o rastreio do cancro do colo do útero em pacientes que receberam a vacina contra o papilomavírus humano (HPV) ou cujos parceiros masculinos receberam a vacina contra o HPV permanece incerta [110]. Até que os dados dos ensaios clínicos estejam disponíveis, as recomendações atuais de rastreio padrão do cancro do colo do útero deve ser observadas para pacientes que receberam a vacina contra o HPV [6, 111,112].

A vacinação contra o HPV em adolescentes do sexo feminino e masculino reduz o risco de desenvolver displasia cervical [113,114]. No entanto, a vacina não fornece imunidade contra todos os tipos de HPV responsáveis pelos cânceres cervicais, e alguns receptores da vacina podem já estar infectados com HPV de alto risco [ 111 ].

A vacinação contra o HPV pode diminuir o valor preditivo positivo (VPP) da citologia cervical na predição de CIN, embora sejam necessários mais dados. Em um estudo de coorte prospectivo de mais de 150.000 pacientes (20.000 dos quais tinham citologia cervical anormal), o VPP da citologia anormal para CIN 2+ foi menor em pacientes vacinados contra o HPV (57 a 65 por cento, dependendo da idade da vacinação) em comparação com pacientes não vacinados (70 por cento) [ 115 ]. VPPs mais baixos também foram observados para pacientes com lesão cervical de baixo grau.

**Pacientes sintomáticos** - Pacientes de qualquer idade, incluindo idade <21 anos, que tenham sinais ou sintomas de doença cervical (por exemplo, anormalidade na visualização ou palpação do colo do útero, sangramento anormal ou pós-menopausa, corrimento anormal, dor pélvica ou alteração na função intestinal ou da bexiga) devem ser submetidos a uma avaliação diagnóstica apropriada , independentemente do histórico de triagem anterior. Esta avaliação inclui um teste de Papanicolau diagnóstico e avaliação para biópsia cervical; por definição, esta avaliação diagnóstica não é "triagem" e pode exigir acompanhamento adicional.

#### **- Resultados anormais da triagem**

Pacientes com resultados anormais de exames de Papanicolau e/ou HPV precisam de acompanhamento adequado e possivelmente de avaliação subsequente (por exemplo, colposcopia, excisão). Após a avaliação do resultado anormal da triagem ser concluída,

a maioria dos pacientes requer vigilância de longo prazo; apenas uma minoria dos pacientes retornará à triagem de rotina com base na idade.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A triagem do câncer cervical é feita por meio de exames que verificam a saúde do colo do útero. Os principais métodos de triagem são: Exame citopatológico (Papanicolau) - O método mais utilizado no Brasil, que deve ser feito anualmente até dois exames consecutivos normais, quando o intervalo passa a ser de três anos. Mulheres com mais de 64 anos que nunca fizeram o exame devem fazer duas vezes, com intervalo de um a três anos. Teste de HPV- Um teste de DNA que é mais preciso que o Papanicolau e pode ser feito com menos frequência. Um teste de HPV a cada cinco anos é mais eficaz do que um Papanicolau anual. Mulheres com resultado positivo são encaminhadas para exames adicionais. A vacinação contra o HPV é outra forma de prevenção do câncer cervical. O rastreamento do cancro do colo do útero leva a uma diminuição da incidência e da mortalidade por cancro do colo do útero.

## **REFERÊNCIAS**

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Estatísticas globais de câncer. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. O papilomavírus humano é uma causa necessária de câncer cervical invasivo em todo o mundo. *J Pathol* 1999; 189:12.
3. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relação do status do papilomavírus humano com lesões cervicais e consequências para o rastreamento do câncer cervical: um estudo prospectivo. *Lancet* 1999; 354:20.
4. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Persistência específica do tipo de papilomavírus humano (HPV) de alto risco como indicador de lesões intraepiteliais escamosas cervicais de alto grau em mulheres jovens: estudo de acompanhamento prospectivo baseado na população. *BMJ* 2002; 325:572.



5. Wallin KL, Wiklund F, Angström T, et al. Persistência específica do tipo de DNA do papilomavírus humano antes do desenvolvimento de câncer cervical invasivo. *N Engl J Med* 1999; 341:1633.
6. Comitê de Boletins de Prática—Ginecologia. Boletim de Prática nº 168: Rastreamento e Prevenção do Câncer Cervical. *Obstet Gynecol* 2016; 128:e111. Reafirmado em 2020.
7. Kim JJ, Burger EA, Regan C, Sy S. Rastreamento de câncer cervical na atenção primária: uma análise de decisão para a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA. *JAMA* 2018; 320:706.
8. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Rastreamento para câncer cervical: Declaração de recomendação da US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 320:674.
9. Programas de triagem de câncer cervical. I. Epidemiologia e história natural do carcinoma do colo do útero. *Can Med Assoc J* 1976; 114:1003.
10. Johannesson G, Geirsson G, Day N. O efeito do rastreio em massa na Islândia, 1965-74, na incidência e mortalidade do carcinoma cervical. *Int J Cancer* 1978; 21:418.
11. Cannistra SA, Niloff JM. Câncer do colo uterino. *N Engl J Med* 1996; 334:1030.
12. Nieminen P, Kallio M, Hakama M. O efeito do rastreio em massa na incidência e mortalidade de carcinoma escamoso e adenocarcinoma do colo do útero. *Obstet Gynecol* 1995; 85:1017.
13. Bergström R, Sparén P, Adami HO. Tendências em câncer do colo do útero na Suécia após triagem citológica. *Br J Cancer* 1999; 81:159.
14. Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP. Um programa abrangente para detecção e tratamento do câncer cervical. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1254.
15. Nygård JF, Skare GB, Thoresen SØ. O programa de rastreio do cancro do colo do útero na Noruega, 1992-2000: mudanças na cobertura do exame de Papanicolaou e na incidência do cancro do colo do útero. *J Med Screen* 2002; 9:86.
16. Taylor R, Morrell S, Mamoon H, et al. Declínio na incidência e mortalidade por câncer cervical em Nova Gales do Sul em relação às atividades de controle (Austrália). *Cancer Causes Control* 2006; 17:299.
17. Aklimunnessa K, Mori M, Khan MM, et al. Eficácia do rastreio do cancro do colo do útero sobre a mortalidade por cancro do colo do útero entre mulheres japonesas. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36:511.



18. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, et al. 50 anos de triagem nos países nórdicos: quantificando os efeitos na incidência de câncer cervical. *Br J Cancer* 2014; 111:965.
19. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Rastreamento para câncer cervical: uma revisão sistemática e meta-análise. *Syst Rev* 2013; 2:35.
20. Estatísticas de mortalidade por câncer cervical. Cancer Research UK. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/mortality#heading=Two> (Acessado em 22 de maio de 2023).
21. Estatísticas sobre câncer cervical na Austrália. Cancer Australia. Disponível em: <https://www.canceraustralia.gov.au/cancer-types/cervical-cancer/statistics> (Acessado em 22 de maio de 2023).
22. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, et al. Citologia em base líquida e teste de papilomavírus humano para triagem de câncer cervical: uma revisão sistemática para a US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:687.
23. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. Rastreamento de HPV para câncer cervical na Índia rural. *N Engl J Med* 2009; 360:1385.
24. Gibb RK, Martens MG. O impacto da citologia em meio líquido na redução da incidência de câncer cervical. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4:S2.
25. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, et al. Rastreamento e cura do câncer cervical: estudo de coorte baseado na população. *BMJ* 2012; 344:e900.
26. Clarke EA, Anderson TW. O rastreio por esfregaços de "Papanicolau" ajuda a prevenir o cancro do colo do útero? Um estudo de caso-controlo. *Lancet* 1979; 2:1.
27. Bell S, Porter M, Kitchener H, et al. Resposta psicológica ao rastreio cervical. *Prev Med* 1995; 24:610.
28. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, et al. Efeitos psicológicos de um resultado de teste de esfregaço cervical anormal de baixo grau: ansiedade e fatores associados. *Br J Cancer* 2006; 94:1253.
29. Peters T, Somerset M, Baxter K, Wilkinson C. Ansiedade entre mulheres com discariose leve: um ensaio randomizado de uma intervenção educacional. *Br J Gen Pract* 1999; 49:348.
30. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, et al. Impacto psicológico do teste do papilomavírus humano em mulheres com resultados de esfregaço cervical limítrofes ou levemente discarióticos: estudo de questionário transversal. *BMJ* 2004; 328:1293.

31. Sawaya GF, Kerlikowske K, Lee NC, et al. Frequência de anormalidades no esfregaço cervical dentro de 3 anos de citologia normal. *Obstet Gynecol* 2000; 96:219.
32. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for Cervical Cancer: A decision analysis for the US Preventive Services Task Force. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf11/cervcancer/cervcancerdecan.pdf> (Acessado em 06 de abril de 2012).
33. Rastreamento para câncer cervical escamoso: duração do baixo risco após resultados negativos de citologia cervical e sua implicação para políticas de rastreamento. Grupo de Trabalho do IARC sobre avaliação de programas de rastreamento de câncer cervical. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:659.
34. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, et al. Risco de câncer cervical associado à extensão do intervalo entre exames de câncer cervical. *N Engl J Med* 2003; 349:1501.
35. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. Diretrizes de triagem da American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology e American Society for Clinical Pathology para prevenção e detecção precoce do câncer cervical. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:147.
36. Feldman S, Haas JS. Como a doença do coronavírus-2019 pode melhorar o tratamento: repensando a prevenção do câncer cervical. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113:662.
37. Moyer VA, US Preventive Services Task Force. Rastreamento de câncer cervical: declaração de recomendação da US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2012; 156:880.
38. Campos NG, Tsu V, Jeronimo J, et al. Quando e com que frequência rastrear o câncer cervical em três países de baixa e média renda: Uma análise de custo-efetividade. *Papillomavirus Res* 2015; 1:38.
39. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Rastreamento primário de câncer cervical com papilomavírus humano: resultados finais do estudo ATHENA usando HPV como teste de triagem de primeira linha. *Gynecol Oncol* 2015; 136:189.
40. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. Teste de HPV em combinação com citologia em meio líquido em triagem cervical primária (ARTISTIC): um ensaio clínico randomizado controlado. *Lancet Oncol* 2009; 10:672.

41. Elfström KM, Eklund C, Lamin H, et al. Triagem cervical primária organizada baseada no papilomavírus humano: Um ensaio clínico randomizado de política de saúde. *PLoS Med* 2021; 18:e1003748.
42. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, et al. A Perspectiva do IARC sobre o Rastreamento do Câncer Cervical. *N Engl J Med* 2021; 385:1908.
43. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Rastreamento para câncer cervical com teste de papilomavírus humano de alto risco: Relatório de evidências atualizado e revisão sistemática para a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA. *JAMA* 2018; 320:687.
44. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Valores preditivos de longo prazo da citologia e do teste do papilomavírus humano no rastreamento do câncer cervical: estudo de coorte europeu conjunto. *BMJ* 2008; 337:a1754.
45. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al. Citologia basal, teste de papilomavírus humano e risco de neoplasia cervical: uma análise de coorte de 10 anos. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:46.
46. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Risco absoluto de longo prazo de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou pior após infecção por papilomavírus humano: papel da persistência. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1478.
47. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al. Orientação provisória para o uso do teste de DNA do papilomavírus humano como um complemento à citologia cervical para triagem. *Obstet Gynecol* 2004; 103:304.
48. Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, et al. O risco absoluto de anormalidades cervicais em mulheres de alto risco positivas para o papilomavírus humano, citologicamente normais, ao longo de um período de 10 anos. *Cancer Res* 2006; 66:10630.
49. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. O risco elevado de 10 anos de pré-câncer cervical e câncer em mulheres com papilomavírus humano (HPV) tipo 16 ou 18 e a possível utilidade do teste de HPV específico do tipo na prática clínica. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1072.
50. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Risco de câncer cervical para mulheres submetidas a testes simultâneos para papilomavírus humano e citologia cervical: um estudo de base populacional na prática clínica de rotina. *Lancet Oncol* 2011; 12:663.



51. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, et al. Efeito da triagem com teste primário de HPV cervical versus teste de citologia em neoplasia intraepitelial cervical de alto grau em 48 meses: o ensaio clínico randomizado HPV FOCAL. *JAMA* 2018; 320:43.
52. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Eficácia do rastreo baseado em HPV para prevenção de cancro cervical invasivo: seguimento de quatro ensaios clínicos controlados e aleatorizados europeus. *Lancet* 2014; 383:524.
53. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Teste de papilomavírus humano para detecção de neoplasia intraepitelial cervical de alto grau e câncer: resultados finais do ensaio clínico randomizado controlado POBASCAM. *Lancet Oncol* 2012; 13:78.
54. Arbyn M, Simon M, de Sanjosé S, et al. Precisão e eficácia do teste de mRNA do HPV no rastreamento do câncer cervical: uma revisão sistemática e meta-análise. *Lancet Oncol* 2022; 23:950.
55. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Eficácia do teste do papilomavírus humano para a detecção de cânceres cervicais invasivos e neoplasia intraepitelial cervical: um ensaio clínico randomizado. *Lancet Oncol* 2010; 11:249.
56. Castle PE, Katki HA. Benefícios e riscos do teste de HPV no rastreamento do câncer cervical. *Lancet Oncol* 2010; 11:214.
57. Feldman S. Teste de papilomavírus humano para triagem primária de câncer cervical: é hora de abandonar o teste de Papanicolau? *JAMA Intern Med* 2014; 174:1539.
58. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, et al. Avaliação específica por idade da triagem primária do papilomavírus humano versus citologia convencional em um cenário randomizado. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1612.
59. Loopik DL, Koenjer LM, Siebers AG, et al. Benefício e ônus no programa holandês de triagem de câncer cervical baseado em citologia versus vírus do papiloma humano de alto risco. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224:200.e1.
60. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs na prevenção do câncer cervical: equilibrando benefícios e riscos. *Arch Intern Med* 2008; 168:1881.
61. Kinney W, Wright TC, Dinkelspiel HE, et al. Aumento do risco de câncer cervical associado ao rastreamento em intervalos maiores. *Obstet Gynecol* 2015; 125:311.
62. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 Diretrizes de consenso de gerenciamento baseado em risco da ASCCP para testes de triagem de câncer cervical anormais e precursores de câncer. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24:102.

63. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Rastreamento de câncer cervical para indivíduos com risco médio: atualização de diretrizes de 2020 da American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:321.
64. Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas. Parecer do Comitê ACOG nº 463: Câncer cervical em adolescentes: triagem, avaliação e tratamento. *Obstet Gynecol* 2010; 116:469.
65. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. SEER. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/) (Acessado em 04 de abril de 2016).
66. Mount SL, Papillo JL. Um estudo de 10.296 diagnósticos de Papanicolaou pediátrico e adolescente no norte da Nova Inglaterra. *Pediatrics* 1999; 103:539.
67. Edelman M, Fox AS, Alderman EM, et al. Anormalidades do esfregaço de Papanicolaou cervical em adolescentes do centro do Bronx: prevalência, progressão e modificadores imunológicos. *Câncer* 1999; 87:184.
68. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regressão de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau em mulheres jovens. *Lancet* 2004; 364:1678.
69. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al. Infecção por papilomavírus humano e tempo para progressão e regressão de neoplasia intraepitelial cervical. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1336.
70. Szarewski A, Sasieni P. Rastreamento cervical em adolescentes--pelo menos não faça mal. *Lancet* 2004; 364:1642.
71. Boersma P, Black LI. Vacinação contra o papilomavírus humano entre adultos de 18 a 26 anos, 2013-2018. *NCHS Data Brief* 2020; :1.
72. Maura G, Chaignot C, Weill A, et al. Rastreamento de câncer cervical e procedimentos subsequentes em mulheres com menos de 25 anos entre 2007 e 2013 na França: um estudo de banco de dados de assistência médica francesa em âmbito nacional. *Eur J Cancer Prev* 2018; 27:479.
73. Landy R, Birke H, Castanon A, Sasieni P. Benefícios e malefícios do rastreio cervical a partir dos 20 anos em comparação com o rastreio a partir dos 25 anos. *Br J Cancer* 2014; 110:1841.
74. Castanon A, Leung VM, Landy R, et al. Características e histórico de triagem de mulheres diagnosticadas com câncer cervical com idade entre 20 e 29 anos. *Br J Cancer* 2013; 109:35.

75. Walker TY, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. Cobertura de vacinação nacional, regional, estadual e em áreas locais selecionadas entre adolescentes de 13 a 17 anos - Estados Unidos, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:718.
76. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Uso de testes primários de alto risco para papilomavírus humano para triagem de câncer cervical: orientação clínica provisória. *Obstet Gynecol* 2015; 125:330.
77. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Uso de testes primários de alto risco para papilomavírus humano para triagem de câncer cervical: orientação clínica provisória. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19:91.
78. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Uso de testes primários de alto risco para papilomavírus humano para triagem de câncer cervical: orientação clínica provisória. *Gynecol Oncol* 2015; 136:178.
79. Abboud S, De Penning E, Brawner BM, et al. Rastreamento de câncer cervical entre mulheres árabes nos Estados Unidos: uma revisão integrativa. *Oncol Nurs Forum* 2017; 44:E20.
80. Sheu J, Field A, Viswanathan R, et al. Prevalência de testes positivos de triagem de câncer cervical após a idade de 65 anos com triagem negativa adequada anterior. *J Low Genit Tract Dis* 2021; 25:263.
81. <https://cancerforum.org.au/forum/2008/july/where-are-we-today-with-cervical-cancer-in-australia/> (Acessado em 21 de maio de 2018).
82. Lawson HW, Lee NC, Thames SF, et al. Rastreamento de câncer cervical entre mulheres de baixa renda: resultados de um programa nacional de rastreamento, 1991-1995. *Obstet Gynecol* 1998; 92:745.
83. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, et al. O valor preditivo positivo de esfregaços cervicais em mulheres pós-menopáusicas previamente rastreadas: o Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 133:942.
84. Saad RS, Dabbs DJ, Kordunsky L, et al. Significado clínico do diagnóstico citológico de células escamosas atípicas, não pode excluir alto grau, em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa. *Am J Clin Pathol* 2006; 126:381.
85. Kamineni A, Weinmann S, Shy KK, et al. Eficácia do rastreio na prevenção do cancro do colo do útero entre mulheres mais velhas. *Cancer Causes Control* 2013; 24:1653.

86. Rustagi AS, Kamineni A, Weinmann S, et al. Rastreamento cervical e morte por câncer cervical entre mulheres mais velhas: um estudo de caso-controle de base populacional. *Am J Epidemiol* 2014; 179:1107.
87. Rebolj M, van Ballegooijen M, Lynge E, et al. Incidência de câncer cervical após vários resultados negativos de esfregaço até os 50 anos: estudo observacional prospectivo. *BMJ* 2009; 338:b1354.
88. Rositch AF, Nowak RG, Gravitt PE. Aumento da incidência específica de idade e raça de câncer cervical após correção para prevalência de histerectomia nos Estados Unidos de 2000 a 2009. *Cancer* 2014; 120:2032.
89. Plenária científica: Repensando as diretrizes de rastreamento do câncer cervical em uma população idosa dos EUA; SE Dilley, JA O'Donnell, HJ Smith, S. Bae e W. Huh. University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, EUA <https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2018/03/Abstracts-2018-SGO-Annual-Meeting-on-Womens-Cancer-1.pdf> (Acessado em 12 de maio de 2018).
90. White MC, Shoemaker ML, Benard VB. Rastreamento de câncer cervical e incidência por idade: necessidades não atendidas perto e depois da idade de interrupção do rastreamento. *Am J Prev Med* 2017; 53:392.
91. Feldman S, Cook E, Davis M, et al. Incidência de câncer cervical entre mulheres idosas em Massachusetts em comparação com mulheres mais jovens. *J Low Genit Tract Dis* 2018; 22:314.
92. Klumb EM, Araújo ML Jr, Jesus GR, et al. A maior prevalência de neoplasia intraepitelial cervical em mulheres com lúpus é devida à imunossupressão? *J Clin Rheumatol* 2010; 16:153.
93. Nguyen ML, Flowers L. Rastreamento de câncer cervical em mulheres imunocomprometidas. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40:339.
94. Nath R, Mant C, Luxton J, et al. Alto risco de infecções por papilomavírus humano tipo 16 e de desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas cervicais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Arthritis Rheum* 2007; 57:619.
95. Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. Malignidades em lúpus eritematoso sistêmico. *Autoimmun Rev* 2010; 9:195.



96. Tam LS, Chan PK, Ho SC, et al. Fatores de risco para lesões intraepiteliais escamosas no lúpus eritematoso sistêmico: um estudo de coorte prospectivo. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:269.
97. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Mulheres com lúpus correm maior risco de infecção por HPV? *Lupus* 2010; 19:1485.
98. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, et al. Diretrizes para triagem de câncer cervical em mulheres imunossuprimidas sem infecção por HIV. *J Low Genit Tract Dis* 2019; 23:87.
99. Sirovich BE, Welch HG. Rastreamento de câncer cervical entre mulheres sem colo do útero. *JAMA* 2004; 291:2990.
100. Bell J, Sevin BU, Averette H, Nadji M. Câncer vaginal após histerectomia para doença benigna: valor do rastreamento citológico. *Obstet Gynecol* 1984; 64:699.
101. McIntosh DG. Triagem de Papanicolau após histerectomia. *Compr Ther* 1998; 24:14.
102. Ferris DG, Messing MJ, Crosby JH. Neoplasia intraepitelial vaginal III detectada após histerectomia para condições benignas. *J Fam Pract* 1995; 40:81.
103. Dávila RM, Miranda MC. Neoplasia intraepitelial vaginal e exame de Papanicolau. *Acta Cytol* 2000; 44:137.
104. Feters MD, Fischer G, Reed BD. Eficácia do rastreamento de Papanicolau vaginal após histerectomia total para doença benigna. *JAMA* 1996; 275:940.
105. Piscitelli JT, Bastian LA, Wilkes A, Simel DL. Triagem citológica após histerectomia para doença benigna. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:424.
106. Pearce KF, Haefner HK, Sarwar SF, Nolan TE. Achados citopatológicos em esfregaços de Papanicolaou vaginal após histerectomia para doença ginecológica benigna. *N Engl J Med* 1996; 335:1559.
107. Fox J, Remington P, Layde P, Klein G. O efeito da histerectomia no risco de um resultado anormal do teste de Papanicolaou. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1104.
108. Videlefsky A, Grossl N, Denniston M, et al. Teste de esfregaço de rotina da cúpula vaginal em pacientes pós-histerectomia com condições uterinas benignas: quando é indicado? *J Am Board Fam Pract* 2000; 13:233.
109. Farghaly H, Bourgeois D, Houser PM, et al. O teste de Papanicolau vaginal de rotina não é útil em mulheres em estado pós-histerectomia para doença benigna. *Diagn Cytopathol* 2006; 34:640.



110. Branković I, Verdonk P, Klinge I. Aplicando uma lente de gênero na infecção pelo papilomavírus humano: triagem de câncer cervical, teste de DNA do HPV e vacinação contra o HPV. *Int J Equity Health* 2013; 12:14.
111. Kahn JA. Vacinação contra HPV para prevenção de neoplasia intraepitelial cervical. *N Engl J Med* 2009; 361:271.
112. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. Diretriz da American Cancer Society para uso da vacina contra o papilomavírus humano (HPV) para prevenir o câncer cervical e seus precursores. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:7.
113. Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA. Notícias da FDA. FDA licencia nova vacina para prevenção de câncer cervical e outras doenças em mulheres causadas pelo Papilomavírus Humano. Lançado em 8 de junho de 2006. Disponível em: [www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01385.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01385.html) (Acessado em 20 de setembro de 2007).
114. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, et al. Rastreamento de câncer cervical em mulheres vacinadas contra infecção por papilomavírus humano: Recomendações de uma conferência de consenso. *Prev Med* 2017; 98:21.