

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE CIÊNCIAS ECONÔMICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ECONOMIA**

ALEX JARDIM DA FONSECA

**ENSAIOS SOBRE A ECONOMIA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO:
TEORIAS E EVIDÊNCIAS PARA O CASO DE RORAIMA**

Porto Alegre

2011

ALLEX JARDIM DA FONSECA

ENSAIOS SOBRE A ECONOMIA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO:
TEORIAS E EVIDÊNCIAS PARA O CASO DE RORAIMA

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Economia da Faculdade de Ciências Econômicas da UFRGS, como quesito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Economia, modalidade profissional, do curso de Mestrado Interinstitucional UFRGS/Universidade Federal de Roraima.

Porto Alegre

2011

DADOS INTERNACIONAIS DA CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Responsável: Biblioteca Gládis W. do Amaral, Faculdade de Ciências Econômicas da UFRGS

F676e Fonseca, Alex Jardim da
Ensaio sobre a economia do câncer de colo de útero : teorias e evidências para o caso de Roraima / Alex Jardim da Fonseca. – Porto Alegre, 2011.
95 f. : il.

Orientador: Mauro Luiz Schmitz Ferreira ; co-orientador: Giacomo Balbinotto Neto.

Ênfase em Desenvolvimento e Integração Econômica.

Dissertação (Mestrado profissional interinstitucional em Economia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Ciências Econômicas, Programa de Pós-Graduação em Economia, Porto Alegre; Universidade Federal de Roraima, 2011.

1. Economia da saúde. 2. Contabilidade de custos. 3. I. Ferreira, Mauro Luiz Schmitz. II. Balbinotto Neto, Giacomo. III. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Ciências Econômicas. Programa de Pós-Graduação em Economia. IV. Universidade Federal de Roraima. V. Título.

CDU 61:33

ALLEX JARDIM DA FONSECA

ENSAIOS SOBRE A ECONOMIA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO:
TEORIAS E EVIDÊNCIAS PARA O CASO DE RORAIMA

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Economia da Faculdade de Ciências Econômicas da UFRGS, como quesito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Economia, modalidade profissional, do curso de Mestrado Interinstitucional UFRGS/Universidade Federal de Roraima.

Aprovada em: Porto Alegre, 08 de setembro de 2011.

Prof. Dr. Mauro Luiz Schmitz Ferreira – Orientador - UFRR

Prof. Dr. Giácomo Balbinotto Neto – Co-orientador - UFRGS

Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk - UFRGS

Prof. Dr. Ricardo Letizia Garcia – UERGS

Prof. Dr. Carlos Alberto Marinho Cirino – UFRR

”Dedico este trabalho às mulheres
que lutam pelas suas vidas,
contra o câncer de colo de útero”

AGRADECIMENTOS

A minha esposa, pelo exemplo de companheirismo, dedicação e solidariedade essenciais para o sucesso desta empreitada.

Às minhas filhas, pela inspiração, e por simplesmente existirem.

Ao meu pai, por me ensinar que nesta vida não há caminho que não possa ser percorrido desde que haja compromisso, perseverança e honestidade.

A minha mãe, por me ensinar que o bem mais precioso é a educação.

A meu orientador, Professor Doutor Mauro Luiz Schmitz, pela orientação dedicada, e por acreditar neste projeto.

A meu orientador, Professor Doutor Giacomo Balbinotto Neto, por me apresentar as bases da economia da saúde, por me abrir portas para a continuação do aprendizado.

À equipe de funcionários e professores do NECAR, em especial à Professora Ana Zuleide, pela eficiência e determinação em proporcionar um programa de pós-graduação de qualidade.

Aos Professores Doutores Alberto Martinez, Ronald Otto Hillbrecht e Haroldo Amoras, por acreditarem neste projeto durante o processo de seleção, e concederem uma vaga de pós-graduação em economia a um médico.

A Deus, pelas portas que me tem aberto.

“A saúde não tem preço. Mas tem custo.”

José Serra
Ex-Ministro da Saúde do Brasil

RESUMO

O câncer de colo de útero (CCU) é um dos mais danosos que afetam as mulheres, especialmente em países em desenvolvimento, onde os programas de prevenção (baseados no exame de Papanicolaou) não se mostram efetivos. Vacinas contra o HPV foram disponibilizadas em 2007 como prevenção primária do CCU. Apresentam boa eficácia e segurança, porém um elevado custo para sua incorporação. O objetivo desta dissertação é avaliar a incidência de câncer de colo de útero no estado de Roraima, seu impacto econômico, e o perfil sócio-econômico das portadoras de CCU tratada no SUS, além de realizar análises de custo-efetividade e custo-utilidade da inclusão da vacinação para o HPV aos programas preventivos vigentes. A dissertação é composta por 2 ensaios cujo tema unificador é a análise econômica de estratégias de combate ao CCU. No primeiro ensaio, todos os exames histopatológicos e citológicos emitidos em Roraima em 2009 foram revisados, juntamente com os prontuários médicos de todas as pacientes portadoras de CCU. Todos os procedimentos terapêuticos e diagnósticos realizados em 2009 em portadoras de CCU foram registrados. Prospectivamente foram entrevistadas as pacientes portadoras de CCU abordando tópicos sócio-econômicos. Foram registrados 90 casos de CCU em Roraima em 2009. A incidência correspondeu a 46,2 casos novos por 100.000 mulheres, a maior do Brasil. As portadoras do CCU demonstram perfil econômico desfavorável, exclusão social, e baixo conhecimento e adesão precária aos programas preventivos de saúde feminina. O impacto anual do CCU para gestão em saúde de Roraima é superior a R\$8 mil por caso. Este ensaio ressalta a inequidade de acesso aos programas preventivos em Roraima, excluindo da cobertura de rastreio o subgrupo que mais se beneficiaria, e gerando custos elevados. O segundo ensaio realiza avaliações econômicas da incorporação da vacina para o HPV para o estado de Roraima. Foi desenvolvido um modelo de coorte de Markov como instrumento analítico de simulação da história natural do HPV até a progressão para CCU, levando em consideração os programas preventivos. As probabilidades de transição foram baseadas preferencialmente em dados empíricos locais e nacionais. Após calibração satisfatória e considerando valores de caso-base, a adição a vacinação para HPV reduziria em 35% a incidência de CCU, em cenário de realização de 3 testes de Papanicolaou ao longo da vida. A razão incremental de custo-efetividade foi de R\$ 2.556 para cada ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) poupado. As análises de sensibilidade confirmam a robustez deste resultado. A vacinação possui perfil favorável do ponto de vista de custo-utilidade, e sua inclusão no calendário vacinal resultaria em redução substancial da incidência e mortalidade por CCU em Roraima.

Palavras-chaves: Câncer de colo de útero. Impacto econômico. Vacina. Papilomavírus humano. Custo-efetividade. Custo-utilidade. Economia da saúde.

ABSTRACT

Invasive cervical cancer (ICC) is one of the most damaging that affect women, especially in developing countries, where preventive programs (based on the Pap smear) haven't achieved effectiveness. HPV vaccines have recently been proposed as primary prevention of ICC. They show good efficacy and safety, but a high cost for its acquisition. Objectives: The objective of this dissertation is to evaluate the incidence of ICC in Roraima, its economic impact, and the socioeconomic profile of ICC carriers assisted in the public health system, and to perform a cost-effectiveness and cost-utility analysis of adding HPV vaccination to current preventive programs. In the first essay, all histopathologic and cytologic reports issued in Roraima in 2009 were reviewed, along with the medical records of all patients diagnosed with ICC. All therapeutic and diagnostic procedures performed in 2009 in women with ICC cervix carcinoma were recorded. These patients were argued prospectively, addressing socio-economic topics. We registered 90 cases of cervical cancer in Roraima in 2009. The incidence corresponded to 46.2 new cases per 100,000 women. Carriers of the ICC showed unfavorable economic profile, social exclusion, deficient knowledge on ICC prevention and low adherence to the screening preventive programs. The annual impact of the ICC in Roraima is over R\$ 8,000 per case. This essay highlights the inequity of access to preventive programs in Roraima, that excludes the subgroup of the population who would mostly benefit from screening, resulting in elevated costs. The second essay conducted economic evaluations of the incorporation of HPV vaccine to preventive programs in Roraima. A Markov cohort model was developed as an analytic tool to simulate the natural history of HPV and its progress to ICC, considering the current preventive programs. Transition probabilities were based mainly on empirical data of local and national studies. After satisfactory calibration values and considering the base case, the addition of HPV vaccination would reduce by 35% the incidence of ICC, in a scenario of three Pap tests throughout life. The incremental ratio of cost-effectiveness was R\$ 2,556 for each year of quality-adjusted life (QALY) saved. The sensitivity analysis confirms the robustness of this result. Vaccination has a favorable profile in terms of cost-utility, and its inclusion in the immunization schedule would result in substantial reduction in incidence and mortality of ICC in Roraima.

Keywords: Cervical cancer. Economic impact. Vaccine. Human papillomavirus. Cost-effectiveness. Cost utility. Health economics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura do HPV. A – foto de microscopia eletrônica. B – esquema estrutural do HPV.	29
Figura 2	Manifestações clínicas do HPV. A – verrugas em genitália feminina. B – verrugas em genitália masculina. C – câncer invasivo do colo de útero fotografado ao exame especular.	30
Figura 3	História natural da infecção pelo HPV. Probabilidades de progressão das lesões pré-malignas do colo de útero, e de regressão para a normalidade	33
Figura 4	Estrutura do modelo de Markov para o caso hipotético (exemplo).	57
Figura 5	Estrutura do modelo de decisão de Markov.	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Taxa de incidência ajustada para a idade do CCU (2009) e produto interno bruto <i>per capita</i> (2009) em países da América do Sul.	20
Gráfico 2	Taxa de mortalidade específica para idade (mulheres de 15 - 44 anos) do CCU em comparação a outros sítios primários de câncer no Brasil.	21
Gráfico 3	Taxas de incidência bruta dos cânceres femininos mais comuns, excluídos os casos de câncer de pele não melanoma, de acordo com as estimativas do INCA para 2010, para o Brasil, regiões e Roraima.	23
Gráfico 4	Prevalência de infecção por HPV na América Latina, por faixa etária	31
Gráfico 5	Benefício Clínico. Variação na redução de risco de CCU ao longo da vida com diferentes estratégias preventivas, aplicadas a 70% da população alvo no Brasil.	38
Gráfico 6	Calibração do modelo. Incidência de câncer de colo uterino por faixa etárias, estimados pelo modelo para história natural, estratégia de rastreio 3 vezes ao longo da vida, em comparação com o observado em Roraima.	69
Gráfico 7	Efetividade de estratégias preventivas na prevenção do câncer de colo de útero. Efeito adicional da vacinação em diferentes coberturas vacinais e estratégias preventivas.	71
Gráfico 8	Análise de sensibilidade.	72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Resumo dos estudos de cobertura do rastreamento por teste de Papanicolaou no Brasil.	24
Quadro 2	Desempenho, custo e análise de custo-efetividade dos exames de rastreamento do câncer de colo de útero no Brasil.	26
Quadro 3	Análise de custo efetividade para a estratégia frente a um exame de Papanicolaou com alteração leve (NIC 1 ou ASCUS) no Brasil, em relação à conduta expectante e repetição do teste em 6 meses.	26
Quadro 4	Análise de custo-utilidade de estratégias de rastreamento do CCU na África do Sul.	28
Quadro 5	Prevalência de infecção por HPV em países da América Latina	32
Quadro 6	Prevalência de HPV-16 e HPV-18 em exames citológicos no Brasil, América do Sul e no mundo.	32
Quadro 7	Descrição dos resultados do FUTURE II STUDY GROUP sobre a eficácia da vacina tetravalente para HPV em termos de incidência de lesões pré-malignas do colo do útero e de infecção pelo HPV.	35
Quadro 8	Análise de custo-utilidade da adição da vacinação para HPV aos programas de rastreamento vigentes em 5 países latino-americanos	37
Quadro 9	Análise de custo-efetividade dos métodos preventivos e combinações para o Brasil. Estratégias estimadas para 70% da população.	38
Quadro 10	Taxas de incidência brutas de câncer no sexo feminino estimadas para o Brasil, Região Norte e para o Estado de Roraima (pelo INCA), e taxas de incidência verificadas neste estudo para o Estado de Roraima.	43
Quadro 11	Descrição das características da amostra do ensaio 1.	44
Quadro 12	Características sociais e econômicas da amostra.	45
Quadro 13	Descrição de procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados em pacientes portadoras de câncer de colo de útero no SUS do Estado de Roraima em 2009, e respectivos valores.	47
Quadro 14	Probabilidades de transição por ciclo para um exemplo geral, com intuito didático.	56

Quadro 15	Resultado da análise de custo-utilidade comparando custos e desfechos dos 2 tratamentos apresentados no modelo de Markov hipotético.	58
Quadro 16	Parâmetros do modelo, variação para análise de sensibilidade e fontes.	63
Quadro 17	Parâmetros de custos e utilidades.	67
Quadro 18	Desfechos econômicos e de saúde para a adição da vacinação à estratégia preventiva de base (teste de Papanicolaou).	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVAQ	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
CCU	Câncer de Colo de Útero
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HGR	Hospital Geral de Roraima
HPV	Papilomavírus Humano, do inglês <i>human papillomavirus</i>
IARC	Agência Internacional de Pesquisa de Câncer (do inglês <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ICER	Razão de Custo-Efetividade Incremental (do inglês <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBOPE	Instituto Brasileiro de Opinião e Pesquisa
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NICAG	Neoplasia Intraepitelial Cervical de Alto Grau
NICBG	Neoplasia Intraepitelial Cervical de Baixo Grau
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SIM	Sistema de Mortalidade
SISCOLO	Sistema de Informação do Câncer do Colo Uterino
SUS	Sistema Único de Saúde
TIB	Taxa de Incidência Bruta

UNACON	Unidade de Alta Complexidade em Oncologia
SNC	Sistema Nervoso Central
ASCUS	Células Escamosas atípicas de significado indeterminado (do inglês <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i>)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	Fato 1. O CCU representa um grave problema de saúde pública mundial, especialmente em países em desenvolvimento	20
1.2	Fato 2. O CCU é uma doença não controlada no Brasil	21
1.3	Fato 3. Métodos mais sofisticados para o rastreamento são mais efetivos, porém implicam em elevados custos	23
2	REVISITANDO A LITERATURA SOBRE O PAPILOMAVÍRUS HUMANO, SUA RELAÇÃO CAUSAL COM O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO, E O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS	29
2.1	CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO PELO HPV NO BRASIL E NA AMÉRICA LATINA	31
2.2	A RELAÇÃO HPV E CCU	33
2.3	O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA O HPV	34
2.4	EVIDÊNCIAS SOBRE A CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA HPV NA AMÉRICA LATINA E BRASIL	36
3	ENSAIO 1: EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO ECONÔMICO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO ESTADO DE RORAIMA: A PERSPECTIVA DO SUS	40
3.1	INTRODUÇÃO	40
3.2	PACIENTES E MÉTODOS	41
3.3	DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS	42
3.4	DISCUSSÃO	48
3.5	CONCLUSÃO	53
4	ENSAIO 2: CUSTO-UTILIDADE DA VACINA TETRAVALENTE PARA PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO ESTADO DE RORAIMA	54
4.1	INTRODUÇÃO	54
4.2	MÉTODOS	55
4.2.1	O modelo de markov.....	55
4.2.2	Modelo de decisão analítico para prevenção do CCU	59
4.2.3	Parâmetros do modelo e presunção do caso base	62
4.2.4	Lesões precursoras	62
4.2.5	Testes de rastreio citológico	64
4.2.6	Câncer cervical invasivo	65
4.2.7	Qualidade de vida	66

4.2.8	Características da vacinação	66
4.2.9	Aferição dos desfechos	67
4.2.10	Análise de sensibilidade	68
4.3	RESULTADOS	68
4.3.1	Calibração do modelo	68
4.3.2	Análise do caso base	69
4.3.3	Simulação de incertezas	71
4.4	DISCUSSÃO	73
4.5	CONCLUSÃO	77
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
	REFERÊNCIAS	81
	ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	93
	ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	95

1 INTRODUÇÃO

O objetivo desta dissertação é avaliar a magnitude do câncer de colo de útero (CCU) no estado de Roraima, e analisar a implantação de um programa de prevenção primária do CCU baseado na vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) neste estado, dadas suas peculiaridades em termos da saúde da mulher, utilizando a metodologia de custo-utilidade.

O CCU é a neoplasia maligna das células epiteliais da cérvix uterina, virtualmente relacionado à infecção pelo HPV em 100% dos casos. Trata-se de uma doença com grande potencial de prevenção, porém ainda não controlada no Brasil, onde contribui mais para anos de vida perdidos que tuberculose, condições maternas ou síndrome de imunodeficiência adquirida em conjunto (GUERRA, 2005; CORREA, 2008). A região Norte é a única do país em que o CCU prevalece como o câncer mais incidente em mulheres. O estado de Roraima, em especial, apresenta peculiaridades que influenciam nos programas de controle do CCU, como a elevada proporção de população indígena aldeada, além da existência de comunidades populacionais geograficamente isoladas, de difícil acesso aos programas preventivos da mulher.

Em virtude do elevado custo associado ao controle da doença em estágio invasivo, e do insucesso da estratégia preventiva secundária (baseado no teste de Papanicolaou) na região Norte do Brasil, o principal argumento da dissertação é que a adição da vacinação contra o HPV aos programas preventivos já vigentes apresenta perfil favorável do ponto de vista de custo-utilidade.

As análises de custo-utilidade (ACU) têm sido amplamente utilizadas para avaliar custos e desfechos em saúde comparando duas ou mais estratégias. Ao comparar novas intervenções com a prática corrente, as ACU geram informações que possibilitam a racionalidade na tomada de decisão de gestores no setor saúde (DRUMMOND, 2005; RASCATI, 2010).

Os modelos de Markov são úteis como instrumentos de análises econômicas em saúde, baseados em uma coorte hipotética de pacientes que transitam por árvores de decisão, constituídas por estágios de saúde mutuamente exclusivos, para os quais são atribuídos probabilidades de transição, custos e dados de qualidade de vida (DRUMMOND, 2005; RASCATI, 2010).

As questões básicas a serem investigadas nesta dissertação são as seguintes:

- a) O CCU é uma doença controlada no estado de Roraima? Qual é o custo direto desta doença para o Sistema Único de Saúde (SUS)?
- b) Qual o perfil sócioeconômico das portadoras de CCU neste estado?
- c) A adição da vacinação contra o HPV é custo-efetiva para o estado de Roraima?
- d) A estratégia preventiva primária (vacinação) pode ser uma solução para regiões onde há ineficiência dos programas preventivos secundários?

A contribuição da dissertação consiste, assim, em caracterizar a magnitude do CCU no estado de Roraima e elaborar um modelo de Markov que simule a história natural do HPV, calibrado de acordo com dados locais obtidos pela pesquisa de campo desta dissertação, e apresentar análises de custo-utilidade de novas estratégias preventivas do CCU.

Os resultados desta dissertação podem servir de base para a elaboração de políticas públicas de saúde baseadas em evidências, primando pela racionalidade econômica, pelo aumento do bem estar social e uso eficiente dos recursos.

Assim, além daquelas questões acima, outras igualmente importantes deverão ser respondidas ao longo do trabalho a fim de investigarmos com mais profundidade o problema básico proposto:

- a) Quais as características da infecção pelo HPV e sua relação causal com o CCU?
- b) Qual a participação das mulheres indígenas neste agravo à saúde?
- c) A prevenção secundária do CCU no Brasil e em suas regiões tem alcançado seus objetivos?
- d) Qual o impacto econômico de novas técnicas de prevenção secundária, em conjunto ou em substituição ao teste de Papanicolaou?
- e) Quais as características da vacina contra o HPV quanto à eficácia, segurança e custos?
- f) A vacinação, como prevenção primária, tem se mostrado custo-efetiva em outros países, em especial latino-americanos?

Abaixo são apresentados alguns fatos estilizados sobre o problema, onde se busca caracterizar e contextualizar a questão tratada nesta dissertação.

1.1 Fato 1: O CCU representa um grave problema de saúde pública mundial, especialmente em países em desenvolvimento.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1998), a partir de 2020 estima-se que ocorrerão 15 milhões de novos casos de câncer no mundo a cada ano. Mantidas as conjecturas socioeconômicas atuais, cerca de 70% desses tumores ocorrerão em países que não disporão de recursos para controlar a doença (FERLAY, 2004). Se o conhecimento científico que se possui hoje fosse amplamente aplicado, poder-se-ia reduzir em 25% a incidência de todos os cânceres no mundo em 20 anos e curar a terça parte deles em virtude da detecção precoce (WHO 1998).

O CCU é o câncer com maior potencial de prevenção, a exemplo de países desenvolvidos que controlaram esta doença implementando programas de rastreamento e prevenção amplos e sólidos (ZEFERINO, 2008). Quase 500 mil casos novos de CCU são diagnosticados a cada ano, e 80% destes ocorrem em países em desenvolvimento (FERLAY, 2004). Este tipo de câncer corresponde aproximadamente a 10% de todos os cânceres, sendo o segundo mais prevalente entre as mulheres em todo mundo. Sua maior incidência e mortalidade ocorrem em países da América Latina, da África Subsaariana e do sudeste Asiático (PARKIN, 2005). O CCU representa, assim, um importante problema de saúde pública e sua magnitude está diretamente relacionada ao grau de subdesenvolvimento do país (WHO, 1998, WHO, 2010).

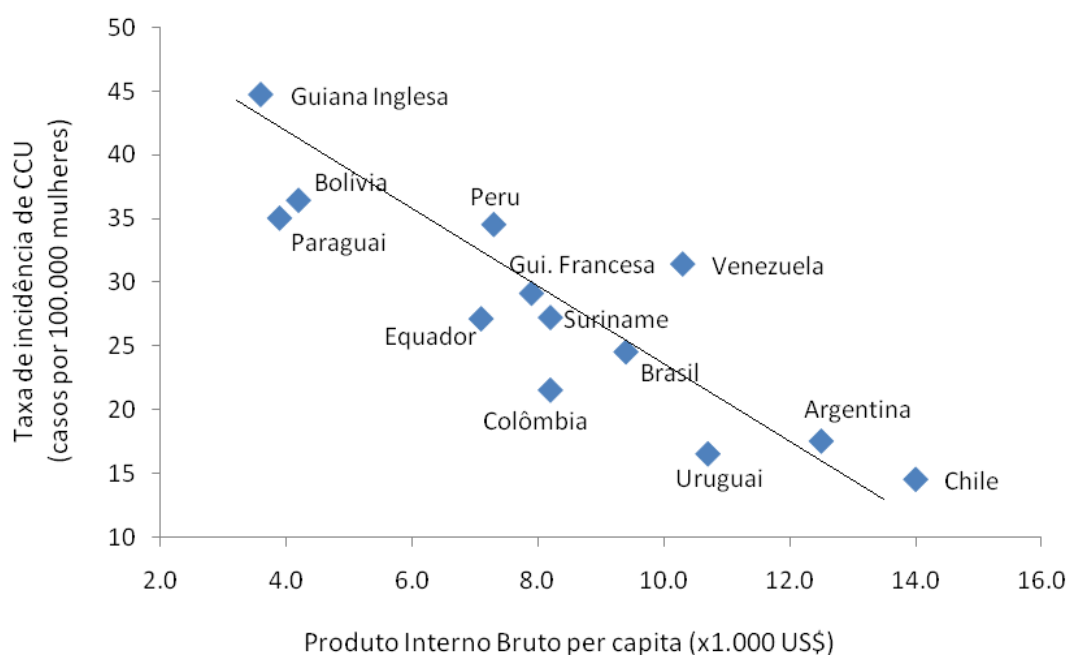


Gráfico 1: Taxa de incidência ajustada para a idade do CCU (2009) e produto interno bruto *per capita* (2009) em países da América do Sul.

Fonte: WHO, 2010; CIA, 2010

O gráfico 1 apresenta as taxas de incidência do CCU em países da América do Sul. Observa-se a existência de uma relação inversa entre o PIB *per capita* e a taxa de incidência de CCU. Estes dados sugerem que a efetividade de políticas públicas de controle do CCU, baseados em rastreio populacional, é dependente do grau de desenvolvimento econômico, bem como de condições sociais do país e do nível educacional da população.

1.2 Fato 2: O CCU é uma doença não controlada no Brasil.

No Brasil o CCU é o terceiro câncer que mais leva mulheres ao óbito, superado apenas pelo câncer de mama e de pulmão (BRASIL, 2009c). Considerando apenas mulheres mais jovens, o CCU é a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil, conforme ilustrado no gráfico 2 (WHO, 2010). A mortalidade por CCU é maior nas mulheres negras, sem companheiros, economicamente inativas, residentes em subúrbios e atendidas na rede hospitalar do SUS (MENDONÇA, 2008; GAMARRA, 2010a). Esses dados ratificam a íntima relação entre a magnitude do CCU e as condições socioeconômicas da população, levando a alguns autores a considerar a magnitude do CCU como um indicador de bem estar social (ZEFERINO, 2008).

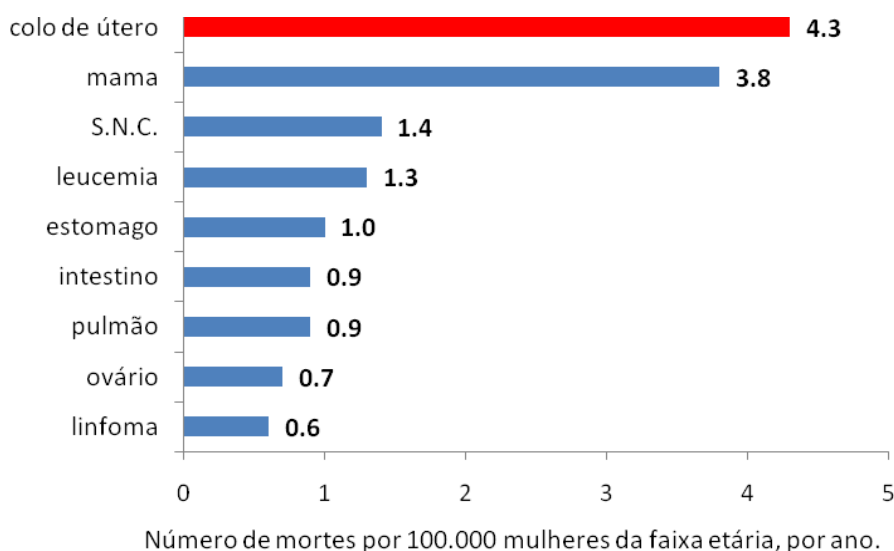


Gráfico 2: Taxa de mortalidade específica para idade (mulheres de 15 - 44 anos) do CCU em comparação a outros sítios primários de câncer no Brasil.

Fonte: WHO, 2010. (S.N.C.: sistema nervoso central)

As capitais da região Norte são as que possuem a maior taxa de mortalidade para CCU (9,89 por 100.000 mulheres) seguida das capitais da região Sul (8,22 por 100.000 mulheres). No estado do Amazonas, foi documentado que a mortalidade por CCU aumentou de 5,5 casos por 100.000 mulheres em 2001 para 8,1 em 2005, acima da média nacionais e da região Norte (CORRÊA, 2008). Dados oficiais sobre mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil variam entre 5 e 6 mortes/100.000 mulheres ao ano (BRASIL, 2003). Entretanto dados da Agência Internacional de Pesquisa do Câncer estimaram que, em 2002, a mortalidade por essa neoplasia no Brasil foi substancialmente maior: 11,4 mortes/100.000 mulheres/ano (IARC, 2008).

Quanto à incidência do câncer, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) divulga a cada 2 anos as estimativas das taxas de incidência bruta (TIB) de câncer no Brasil¹. De acordo com tais estimativas, a incidência de CCU é de 18,5 casos para cada 100 mil mulheres em 2010, e válidos para 2011, representando o 2º tipo de câncer mais incidente em mulheres no Brasil, atrás somente do câncer de mama (49,3/100.000), excluídos os casos de câncer de pele não melanoma (BRASIL, 2009c).

Com relação às regiões brasileiras, o CCU é o câncer feminino mais incidente na região Norte (22,8/100.000), superando o câncer de mama (16,6/100.000) e até o câncer de pulmão em ambos sexos conjugados (13,1/100.000), assim como o câncer de intestino em ambos sexos conjugados (7,6/100.000). Nas regiões Centro-Oeste (19,8/100.000) e Nordeste (18,4/100.000), o CCU ocupa a segunda posição mais freqüente, atrás do câncer de mama. E nas regiões Sul (21,5/100.000) e Sudeste (16,44/100.000), a terceira posição, atrás também do câncer de intestino em mulheres (ver gráfico 3).

No estado de Roraima os dados do INCA estimam 23,5 casos novos de CCU para cada 100.000 mulheres em 2010, assumindo a liderança em casos no Brasil. Para comparação, o risco de câncer de mama foi estimado em 16,6 por 100.000 mulheres em Roraima. Não existem registros oficiais de mortalidade e/ou incidência de CCU neste estado.

¹ As estimativas do Instituto Nacional de Câncer são feitas por meio dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), que reúnem dados referentes a todos os pacientes diagnosticados em uma determinada área geográfica. Existem ainda os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) que contêm informações sobre as características dos tumores. Os dados dos RCBP e Sistema de Mortalidade (SIM) constituem a base de cálculo das estimativas de casos novos e de óbitos por câncer no Brasil (BR, 2009c).

A literatura médica é escassa referente a estudos abordando a incidência e a mortalidade do CCU em Roraima, assim como avaliando a efetividade e eficácia dos programas preventivos do CCU².

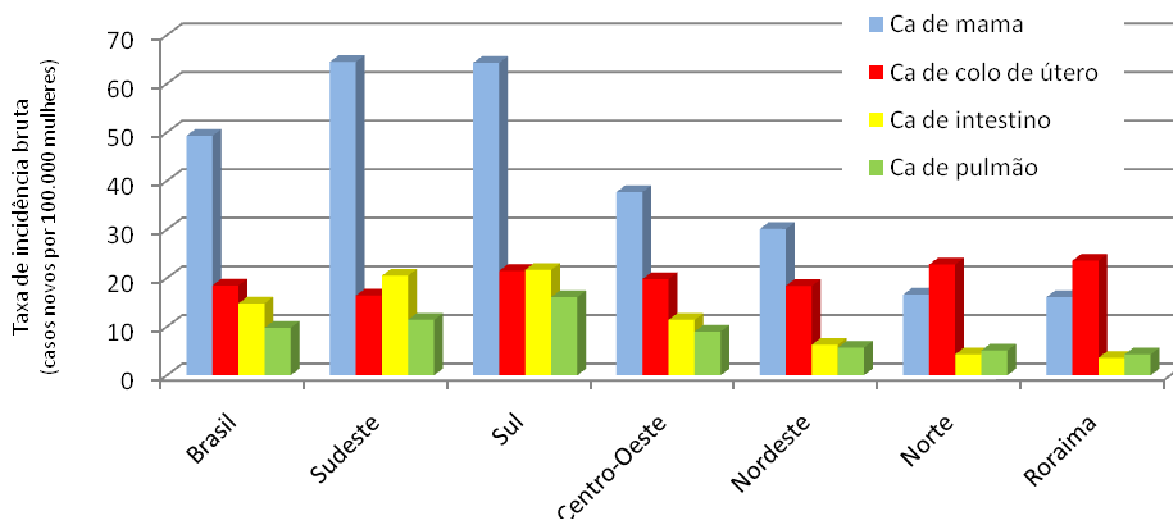


Gráfico 3: Taxas de incidência bruta dos cânceres femininos mais comuns, excluídos os casos de câncer de pele não melanoma, de acordo com as estimativas do INCA para 2010, para o Brasil, regiões e Roraima.

Fonte: BRASIL, MS, INCA, 2009.

1.3 Fato 3: Métodos mais sofisticados para o rastreamento são mais efetivos, porém implicam em elevados custos.

Os esforços do Ministério da Saúde (MS) para combater o câncer de colo uterino têm se concentrado na prevenção secundária, com a estratégia do rastreamento, através do exame Papanicolaou, da população feminina sexualmente ativa (25 a 59 anos) (BRASIL, 2005). Esta recomendação deriva das recomendações da OMS (WHO, 2002), que propõe a realização do exame a cada três anos, para mulheres de 25 a 60 anos, ou antes desta faixa etária caso já tenha iniciado a atividade sexual, após dois acompanhamentos anuais negativos.

Em 1996 o MS criou o VIVA MULHER, que enfoca tanto o câncer de colo quanto o de mama e contemplam a prevenção e detecção em estágios iniciais do câncer, tratamento e reabilitação (BRASIL, 2002). Apesar destes esforços, a permanência de altas taxas de incidência e

² Segundo revisão sistemática da literatura na base de dados Scielo (www.scielo.br) e Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América - Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), utilizando as palavras chaves “câncer de colo de útero”, “incidência”, “prevalência”, “mortalidade”, “Roraima” e “região Norte” (versões em inglês quando aplicável). A pesquisa foi realizada pela internet, no período de 01 de dezembro de 2010 a 28 de fevereiro de 2011).

mortalidade por CCU no Brasil aponta para uma ainda insuficiente efetividade dos programas (BRASIL, 2009c)

Em estudo de revisão sistemática da literatura sobre a cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil foi encontrado uma cobertura inferior a 70% (realização do exame nos últimos três anos) em inquéritos populacionais de abrangência nacional realizados de 2001 a 2003 (MARTINS, 2005). O estudo ainda observou que são poucas as pesquisas sobre a cobertura do teste de Papanicolaou, normalmente concentrados nas regiões Sul e Sudeste, além disto, não há uma padronização metodológica em relação à amostragem e perfil das mulheres a serem investigadas, tornando difícil a comparação entre os estudos.

Na revisão sistemática realizada por Martins e colaboradores, um inquérito de abrangência nacional realizado em 2003 merece destaque. A Pesquisa Mundial de Saúde realizada pela OMS em 71 países, incluindo o Brasil, onde foram entrevistadas cinco mil mulheres com mais de 18 anos residentes em 188 municípios, demonstrou uma cobertura do exame Papanicolaou, nos três anos anteriores, entre mulheres de 18 a 69 anos de 66%.

Quadro 1: Resumo dos estudos de cobertura do rastreamento por teste de Papanicolaou no Brasil (definição de cobertura como realização do exames nos últimos 3 anos).

Fonte: elaborada pelo autor.

Região	Amostra (n)	Faixa etária	Cobertura (%)	Referência
Aracajú	300	25-59	79,7	BR, MS, INCA, 2004
Belém	480	25-59	79,6	BR, MS, INCA, 2004
Belo Horizonte	781	25-59	82,3	BR, MS, INCA, 2004
Brasil (188 municípios)	5.351	18-69	66%	MARTINS, 2005
Campo Grande	239	25-59	87,9	BR, MS, INCA, 2004
Curitiba	844	25-59	86,4	BR, MS, INCA, 2004
Distrito Federal	684	25-59	81,4	BR, MS, INCA, 2004
Frorianópolis	294	25-59	85,4	BR, MS, INCA, 2004
Fortaleza	760	25-59	80,9	BR, MS, INCA, 2004
João Pessoa	440	25-59	73,4	BR, MS, INCA, 2004
Manaus	550	25-59	84,5	BR, MS, INCA, 2004
Paraná	-	20-60	86,0	BLEGGI TORRES, 2003
Pelotas	1.122	20-60	72,2	DIAS-DA-COSTA, 2003
Porto Alegre	463	25-59	86,6	BR, MS, INCA, 2004
Recife	342	25-59	81,0	BR, MS, INCA, 2004
Recife	640	25-59	66,2	ALBUQUERQUE, 2009
Rio de Janeiro	987	25-59	83,5	BR, MS, INCA, 2004
São Paulo	1.050	15-49	77,3	PINHO, 2003
Vitória	267	25-59	92,9	BR, MS, INCA, 2004

Outro inquérito digno de atenção é o realizado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) que pesquisou a cobertura do rastreamento do câncer de colo de útero nas principais capitais brasileira em 2002-2003, e considerou a realização de pelo menos 1 exame citológico nos últimos 3 anos a contar da data da entrevista (BRASIL, 2004). Os resultado dos estudos estão resumidos no quadro 1.

Muitos fatores contribuem para explicar o sucesso parcial dos programas de rastreamento no Brasil, como a baixa cobertura populacional do exame citológico, aspectos relacionados à oferta e acesso aos sistemas de saúde, falha no acompanhamento das mulheres com anormalidades e adoção de condutas diagnósticas e terapêuticas inadequadas (BRASIL, 2002; NOVAES, 2006). Outro fator muito importante são as próprias características inerentes à técnica de Papanicolaou. Este teste apresenta-se vulnerável a erros de coleta e de preparação da lâmina. Além disso, o teste está sujeito a subjetividade na interpretação dos resultados, o que também pode comprometer a sua especificidade e sensibilidade (TUON, 2002; SANTOS, 2003; GIRIANELLI, 2004; GONTIJO, 2005).

Para contornar tais distorções novas técnicas têm sido estudadas e incorporadas, devido a melhores desempenhos em termos de sensibilidade e especificidade, porém com maiores custo, tais como: 1) a citologia em meio líquido, em que as células cervicais são imersas em meio líquido conservante antes da fixação em lâmina o que evita o ressecamento e diminui a quantidade de artefatos; 2) a captura híbrida é um teste de hibridização celular capaz de identificar 13 genótipos DNA-HPV de alto risco oncogênico e 5 genótipos de baixo risco; 3) o DNA-Pap é a combinação da captura híbrida com o teste Papanicolaou; 4) o DNA-CITOLIG é a combinação da Captura Híbrida com a citologia em meio líquido.

Um estudo nacional comparou a custo-efetividade dos métodos acima citados. Os autores apontaram o teste de Papanicolaou como o método com a melhor razão incremental de custo-efetividade entre todas as estratégias de rastreamento analisadas (CAETANO, 2006). O estudo mostrou que, apesar dos novos métodos apresentarem melhores desempenhos e efetividade, o baixo custo do exame de Papanicolaou foi determinante, e conclui que outras tecnologias e estratégias de prevenção secundária do câncer de colo uterino mais recentemente introduzidas podem vir a mostrar melhor razão incremental de custo-efetividade na dependência dos preços praticados no setor de saúde (ver quadro 2).

De forma semelhante, a pesquisa de HPV-DNA em substituição ao exame citológico como estratégia de rastreamento populacional não se mostrou custo-efetiva na Índia (LEGOOD, 2005).

Quadro 2: Desempenho, custo e análise de custo-efetividade dos exames de rastreamento do CCU no Brasil.

Exame de rastreamento	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia	Custo por exame (R\$)	RICE (R\$)
Teste de Papanicolaou	71,4	91,6	0,654	27,85	- 1.575.012,58
Citologia meio líquido	66,7	84,8	0,565	44,75	23.918,50
Captura híbrida HPV	91,4	90,2	0,824	228,13	146.638,56
Papanicolaou + HPV	97,1	84,9	0,823	255,98	47.805,30
CML + HPV	90,9	78,3	0,711	272,88	84.434,48

Legenda: RICE: Razão incremental de custo efetividade (Δ custo / Δ caso detectado) para implementação da técnica no rastreamento do CCU no Brasil em comparação à história natural da doença; HPV: captura híbrida para o papilomavírus humano; CML: citologia em meio líquido.

Fonte: CAETANO, 2006.

Outro estudo analisou o perfil de custo-efetividade (em termo de US\$/anos de vida poupados) da adição da pesquisa de HPV-DNA pelo método da captura híbrida, exclusivamente para pacientes com alterações leves da citologia (teste de Papanicolaou) no Brasil, ao invés do preconizado pelo VIVA MULHER (conduta expectante por 6 meses e repetir a citologia) (VANNI, 2010). Os autores relataram que esta estratégia, exclusiva para mulheres com mais de 30 anos, teve a maior probabilidade de ser custo-efetiva. Se essa estratégia fosse expandida para todas as pacientes que apresentassem citologia com alteração leve, a razão incremental de custo efetividade (ICER) superaria discretamente o valor de 1 PIB *per capita* no Brasil (ver quadro 3).

Quadro 3: Análise de custo efetividade para a estratégia frente a um exame de Papanicolaou com alteração leve (NIC 1 ou ASCUS) no Brasil, em relação à conduta expectante e repetição do teste em 6 meses.

Estratégia frente a exame citológico levemente alterado	Custos (US\$)	Custo Increm. (US\$)	Efeito Increm. (anos poupados)	RICE (US\$/Anos poupados)
Repetir o Papan. em 6 meses	140,9404	-	-	-
Captura híbrida HPV para > 30 anos	141,9783	1,0378	0,000542	1.914,87
Capitura híbrida HPV para todas as mulheres	144,1832	2,2049	0,000214	10.303,54

Fonte: VANNI, 2010

Analisando o resultado dos estudos acima, entende-se que, apesar do teste de Papanicolaou apresentar o melhor perfil de custo-efetividade para o rastreamento da população geral, a seleção de subgrupos de maior risco para a utilização de métodos diagnósticos mais sofisticados pode ser uma estratégia que garanta melhor alocação de recursos, mantendo um perfil aceitável de custo efetividade em países de renda intermediária como o Brasil. O mesmo argumento pode ser aplicado a estados do Brasil com perfil epidemiológico de elevado risco para o CCU, como os da região Norte.

Como exemplo, Levin e colaboradores concluíram que a inclusão do teste de captura híbrida para HPV em regiões selecionadas da China (de elevado risco de CCU) mostra-se custo efetiva em comparação ao teste de Papanicolaou, com RICE de aproximadamente US\$ 150 por ano de vida poupado (LEVIN, 2010).

No Canadá, um estudo que avaliou diversas estratégias preventivas concluiu que a inclusão do teste de HPV-DNA para um grupo selecionado de mulheres (acima de 30 anos, com resultado levemente alterado na citologia) é menos custosa e mais efetiva, poupando US\$16.078 por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) poupado (CHUCK, 2010).

Chama a atenção também um estudo que analisou as estratégias preventivas na África do Sul, um país de elevada incidência de CCU. Vijayaraghavan e col. investigaram novas estratégias de rastreamento, incluindo o teste do HPV-DNA (captura híbrida). Assim como os estudos citados anteriormente, foi demonstrado que a inclusão da captura híbrida para pacientes selecionadas (com exame citológico rotineiro previamente alterado, como ASCUS) domina a estratégia convencional. Entretanto, em busca de uma relação custo-utilidade mais favorável, os autores elaboraram uma estratégia sem seleção de pacientes, mas baseada no prolongamento do intervalo entre os exames de rastreamento (teste de HPV-DNA associado à colposcopia para os casos positivos) para 10 anos (ao invés dos 3 anos usuais) (Vijayaraghavan, 2009). Apesar de serem exames mais onerosos, seu melhor desempenho (em termos de sensibilidade e especificidade) permitiu, no modelo analítico estudado, a redução de custos por diminuir a frequência dos exames, favorecendo o método proposto, em termos da abordagem de custo-utilidade. O quadro 4 apresenta um resumo dos principais resultados do estudo sul africano.

Em virtude do advento da vacinação contra o HPV, acredita-se numa considerável redução da magnitude do CCU nas próximas décadas em países que adotarem a vacinação em massa de adolescentes e mulheres jovens. Nesse sentido, o perfil de custo-efetividade das estratégias de prevenção secundária do CCU sofreria alterações significativas. Ou seja, o sucesso dos programas

de prevenção primária (vacina) tenderia a tornar menos custo-efetivos os programas de rastreamento.

Quadro 4: Análise de custo-utilidade de estratégias de rastreamento do CCU na África do Sul.

Estratégia preventiva	Risco de CCU ao longa da vida	Intervalo entre exames	Custos do exame (US\$)	RICE (US\$/QUALY)
Nenhuma	0,0135	-	-	-
Citologia convencional	0,0117	3-3 anos	10	6.263
Citologia convencional para todas mulheres, com teste de HPV-DNA para casos selecionados (ASCUS).	0,0113	3-3 anos	30	dominante
Teste HPV-DNA para todas as mulheres seguido de colposcopia caso HPV positivo	0,0062	10-10 anos	72	230

Fonte: Vijayaraghavan, 2009.

Portanto, o futuro de estratégias que utilizem métodos sofisticados (e caros) para detecção do HPV no colo de útero é incerto, e novos estudos serão necessárias após a documentação dos efeitos da vacina. A seleção de grupos para a utilização de métodos como a detecção do HPV-DNA (captura híbrida) ou o aumento do intervalo entre exames tornar-se-iam ainda mais importantes, em busca de um perfil favorável de custo-efetividade (HUH, 2010)

Todos esses novos métodos citados são de grande importância para o desenvolvimento de técnicas mais efetivas no diagnóstico das lesões precursoras do câncer de colo, no entanto a abrangência desta dissertação se limita à análise das técnicas já incorporadas pelo SUS do Brasil, e logo não serão contemplados nesta análise de custo-utilidade e custo-efetividade.

Além desta introdução, a dissertação está dividida em mais 4 capítulos. O capítulo 2 realiza uma breve exposição sobre as características da infecção pelo papilomavírus humano e suas implicações (e da vacina) na gênese do câncer de colo de útero. O capítulo 3 visa avaliar a magnitude e impacto econômico do CCU no estado de Roraima, além de traçar um perfil sócioeconômico das portadoras desta doença. O capítulo 4 mostra os resultados de análises econômicas de custo-efetividade e custo-utilidade da adição da vacinação contra o HPV no estado de Roraima. Por fim no capítulo 5 são apresentadas as principais conclusões da dissertação com base no que foi visto nas seções precedentes.

2 REVISITANDO A LITERATURA SOBRE O PAPILOMAVÍRUS HUMANO, SUA RELAÇÃO CAUSAL COM O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO, E O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS.

Os objetivos deste capítulo são rever a relação causal entre a infecção pelo HPV e o CCU, seus determinantes e suas variações, além de rever evidências sobre o desenvolvimento da vacina, suas implicações clínicas e econômicas.

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é reconhecidamente o mais importante fator para o desenvolvimento do CCU. Um dos trabalhos pioneiros nesta evidência data do final da década de 70 realizado por Hausen e colaboradores que mostrou a relação entre o CCU e um agente causal transmissível sexualmente, que hoje sabe-se ser o HPV³ (HAUSEN, 1977) (ver figura 1).

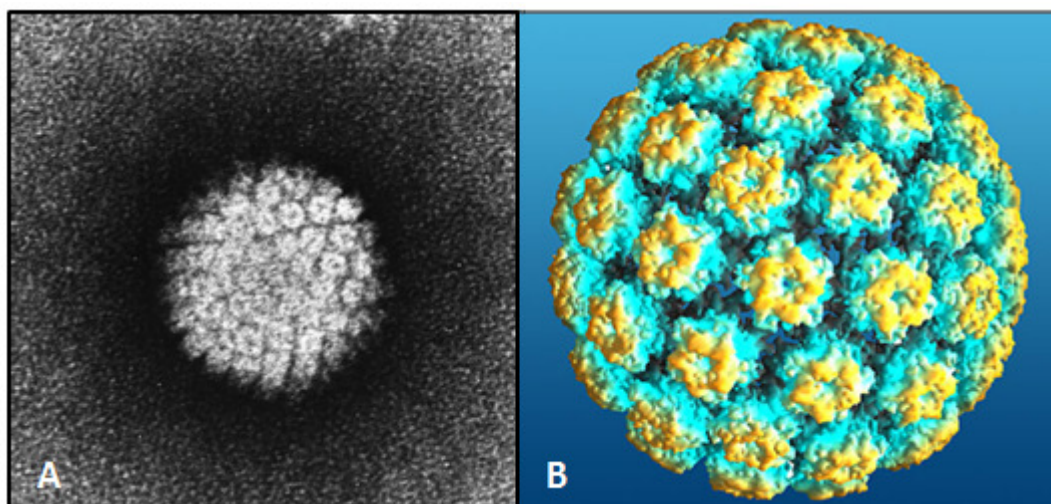


Figura 1: Estrutura do HPV.

Em A – visualização do HPV por microscopia eletrônica. B – esquema estrutural do HPV.

Fonte: desconhecida.

³ O HPV é um vírus com tropismo epitelial (pele e mucosas) da família *Papovaviridae*. Possui um capsídeo não envelopado icosaédrico de 55 nm de diâmetro limitando um genoma circular de ácido desoxirribonucleico (DNA) de dupla hélice composto por cerca de 7.900 pares de bases.

Considerando que a transmissão do HPV ocorre por relação sexual desprotegida⁴, outros fatores de risco para o CCU são: 1) ocorrência de múltiplos parceiros sexuais ao longo da vida; 2) histórico de doenças sexualmente transmissíveis; 3) início de relações sexuais em idade precoce; 4) parceiros sexuais promíscuos; 5) imunodeficiências; 6) condição socioeconômica desfavorável (FRANCO, 2003).

A história de múltiplos parceiros sexuais ao longo da vida se associa a maior risco de câncer de colo uterino, com razão de chances variando de 1,6 a 2,9 (JUNEJA, 2003). O risco atribuível na população de mulheres com história de 2 ou mais parceiros sexuais é de aproximadamente 36%. Da mesma forma, o risco de câncer cervical é até 3 vezes maior para mulheres cujos parceiros possuem história de contato sexual com mais de 2 mulheres ao longo da vida.

O HPV apresenta mais de 100 genótipos. Entretanto nem todos estão envolvidos no desenvolvimento do CCU. Os genótipos 6 e 11 são responsáveis pelas verrugas genitais, manifestação muito comum e altamente infecciosa (ver figura 2) (GREER, 1995). Os genótipos 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 e 35 são os mais comumente implicados na gênese do CCU (ver figura 2). Ressalta-se que os genótipos 16 e 18 são responsáveis por 70% dos casos de CCU, com uma variação de 65 a 76% entre as regiões estudadas (FRANCO, 1999). Atualmente existem 2 vacinas disponíveis para HPV: a bivalente é imunogênica para os genótipos 16 e 18, e a quadrivalente para os genótipos 6, 11, 16 e 18 (HARPER, 2004; VILLA, 2005).



Figura 2: Manifestações clínicas do HPV. A: verrugas em genitália feminina. B: verrugas em genitália masculina. C: câncer invasivo do colo de útero fotografado ao exame especular.

Fonte: JUNEJA, 2003.

⁴ Relação sexual sem a utilização de métodos de barreira (condom masculino e feminino).

2.1 CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO PELO HPV NO BRASIL E NA AMÉRICA LATINA

A infecção pelo HPV caracteriza-se por transmissão fácil, ampla e comumente assintomática. Dados apontam que aproximadamente 80% dos indivíduos de populações ocidentais sejam infectados ao longo da vida, e que 12% dos indivíduos normais estejam infectados pelo HPV (FRANCO, 1999). A prevalência de infecção do HPV na América Latina tem sido documentada como o dobro da média mundial, com valores próximos a 20%, conforme gráfico 4 (ALMONTE, 2008).

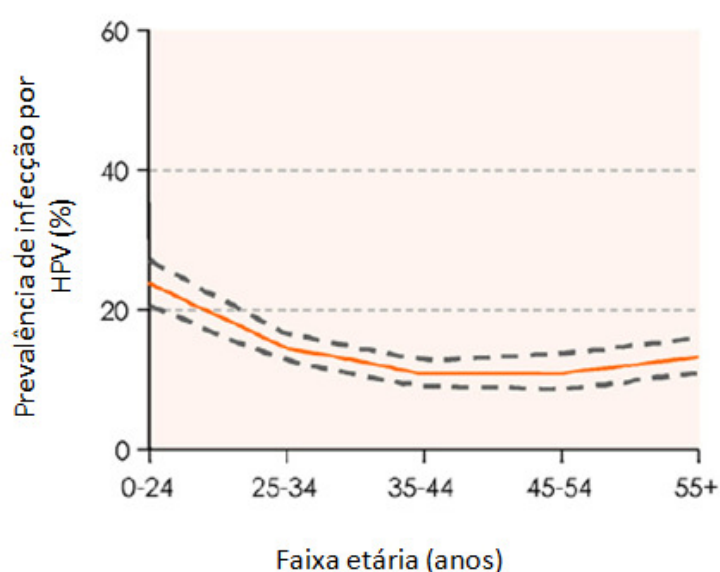


Gráfico 4: Prevalência de infecção por HPV na América Latina, por faixa etária.
Fonte: ALMONTE, 2008.

Dado que a principal forma de transmissão é a sexual, alguns padrões comportamentais são determinantes deste problema. Na América Latina, a média de idade de iniciação sexual é 16 a 18 anos, e a idade ao primeiro casamento (mulheres) ocorre em média 3 a 5 anos após a sexarca. Nesse período pós-iniciação sexual, a taxa de infecção pelo HPV pode ser tão elevada quanto 42% (MUNOZ, 2004). O quadro 5 revela a prevalência da infecção por HPV em países da América Latina. No Brasil, foi documentada infecção massiva na adolescência, com até 28% de exames citológicos anormais logo após o primeiro ano de iniciação sexual (MONTEIRO, 2009). As mulheres indígenas apresentam-se também como de elevado risco para a infecção por HPV, o que será discutido oportunamente nesta dissertação (RODRIGUES, 2003; MENDES, 2004).

Quadro 5: Prevalência de infecção por HPV em países da América Latina.

País	Faixa etária estudada (anos)	Prevalência de HPV (%)
Honduras	15-65	38,8
Costa Rica	18-84	22,2
Paraguai	25-73	19,8
Peru	21-82	17,7
Brasil	26-77	17,0
Argentina	13-78	15,2
Colômbia	13-85	14,6
México	18-82	12,5
Chile	15-65	11,1

Fonte: ALMONTE, 2008.

Um estudo brasileiro realizado em sete hospitais da cidade de São Paulo em 1993 selecionou mulheres com diagnóstico de CCU invasivo e constatou que 66% dos casos de câncer estavam associados com os genótipos de HPV 16, 18, 31 e 33 (ELUF-NETO, 1994). Estes mesmos genótipos combinados foram encontrados em 76% dos CCU em Goiânia em 2002 (RABELO-SANTOS, 2003).

Em Belém do Pará, o genótipo 16 isoladamente foi detectado em 60,4% dos carcinomas invasivos do colo de útero, e em 54,5% das lesões pré-invasivas (neoplasia intra-epitelial cervical) (NORONHA, 1999). As prevalências de infecção por HPV no Brasil, América do Sul e no mundo estão ilustrados no quadro 6.

Quadro 6: Prevalência de HPV-16 e HPV-18 em exames citológicos no Brasil, América do Sul e no mundo.

Resultado da teste de Papanicolaou	Pesquisa do HPV pela técnica de PCR					
	Brasil		América do Sul		Mundo	
	Exames (n)	Prevalência HPV16-18 (%)	Exames (n)	Prevalência HPV16-18 (%)	Exames (n)	Prevalência HPV16-18 (%)
Citologia Normal	842	4,3	5.854	5,2	218.339	3,8
Displasia de baixo grau	144	34,7	570	34,3	14.762	24,3
Displasia de alto grau	191	54,0	572	55,3	14.901	51,5
Câncer cervical	573	70,7	1.520	67,7	22.826	70,9

Fonte: WHO, 2010.

2.2 A RELAÇÃO HPV E CCU:

A infecção por HPV não é determinística da progressão para o câncer, e decorre prolongado intervalo de tempo, 10 anos ou mais, para o seu desenvolvimento (ZEFERINO, 1998; FRANCO, 1999).

O desenvolvimento do câncer se dá de maneira progressiva. Inicialmente o vírus induz lesões pré-malignas leves do colo de útero (neoplasia intraepitelial cervical tipo 1, ou NIC 1) que evoluem para severas (NIC 2 e 3), e depois para carcinoma *in situ* e, se não tratadas, para câncer invasivo do colo de útero.

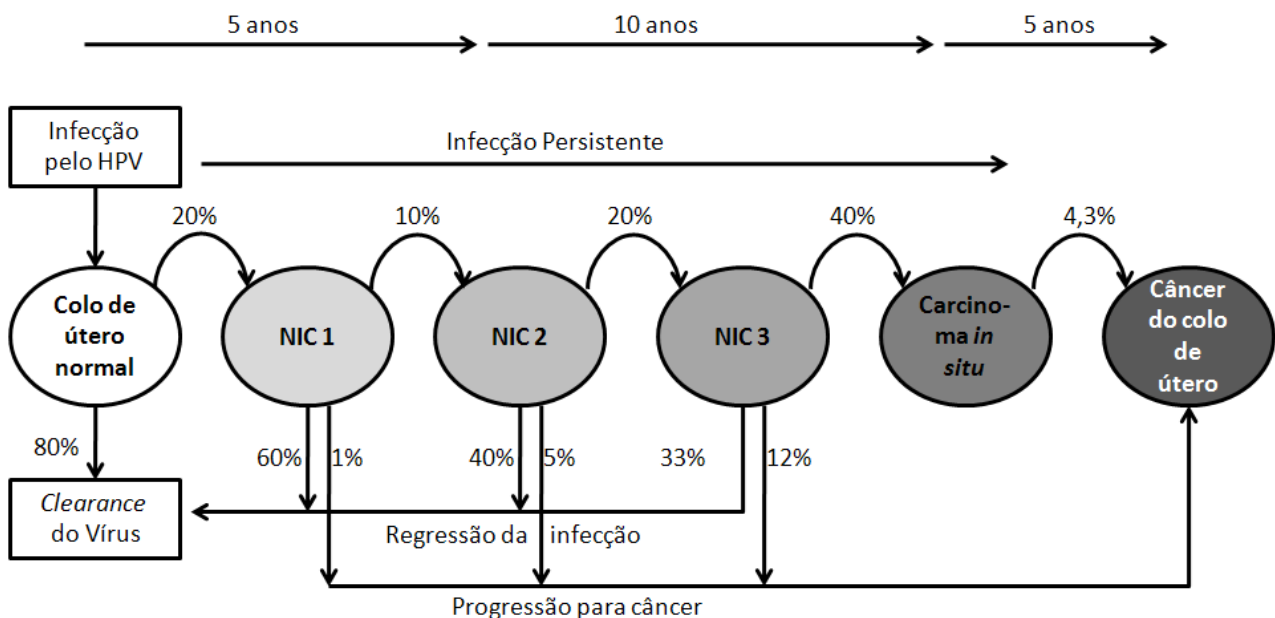


Figura 3: História natural da infecção pelo HPV. Probabilidades de progressão das lesões pré-malignas do colo de útero, e de regressão para a normalidade. As probabilidades de persistência de cada lesão precursora não estão ilustradas.

Fontes: MC-INDOE, 1994; ÖSTÖR, 1993; ZEFERINO, 1998.

No entanto, sabe-se que esta progressão também não é determinística. As lesões tipo NIC 1, 2 e 3 possuem alta probabilidade de regressão espontânea (ZEFERINO, 1998). Um estudo observacional (OSTOR, 1993), com o objetivo de analisar as probabilidades de regressão, persistência e progressão destas lesões, verificou que a probabilidade de regressão de NIC 1 é de 60%, de persistir é de 30% e de progredir para NIC 2 é de 10%, e para câncer invasivo é de 1%. Para NIC 2 a probabilidade é a mesma, 40%, tanto para regressão quanto para persistência, de 20%

de progredir para NIC 3 e de 5% para câncer invasivo. Já a probabilidade de regressão de NIC 3 é de 33% e de progressão para carcinoma invasivo é aproximadamente 12%.

Quanto à probabilidade do carcinoma *in situ* progredir para câncer invasivo, um estudo realizado com 948 pacientes com carcinoma *in situ* acompanhou as pacientes por 5 a 28 anos, após o diagnóstico. Observou-se que do total de mulheres acompanhadas, 41 (4,3%) desenvolveram carcinoma invasivo (MC-INDOE, 1994).

Observa-se, portanto, um longo período de tempo médio (anos a décadas) da infecção pelo HPV ao desenvolvimento do CCU, período no qual as medidas preventivas poderiam ser oportuna e eficientemente realizadas (ver figura 3).

2.3 O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA O HPV:

Virtualmente 100% dos casos de CCU são causados por HPV (BOSCH, 2002). E a descoberta de que apenas 2 sorotipos virais (16 e 18) são os causadores de 70% de todos os casos de CCU motivou a elaboração de vacinas preventivas da infecção pelo HPV⁵ (CLIFFORD, 2003; WHO, 2007).

Os primeiros resultados de eficácia de vacinas profiláticas foram publicados em 2004 e 2005. Referem-se a 2 vacinas: uma bivalente (com partículas virais dos sorotipos 16 e 18) e uma tetravalente (sorotipos 6, 11, 16 e 18) (HARPER, 2004; VILLA, 2005). Estes estudos também demonstraram que a vacina é segura e foi bem tolerada pelas voluntárias jovens. As vacinas são indicadas sobretudo para meninas pré-adolescente, preferencialmente antes da iniciação sexual, e o programa vacinal consta de 3 doses nos meses 0, 1 e 6.

Os estudos fase III avaliando a efetividade da vacina estão em andamento desde 2002. Considerando a lentidão do processo carcinogênico do HPV, os resultados finais levarão anos (ou décadas) para estarem disponíveis. Entretanto resultados preliminares já foram publicados. O estudo FUTURE II apresentou os resultados de 5 anos de acompanhamento de quase 12.000 voluntárias jovens, das quais metade recebeu a vacina tetravalente, e a outra metade recebeu placebo (FUTURE II STUDY GROUP, 2007). A vacina foi 100% eficaz em evitar a infecção pelos

⁵ As vacinas são compostas por partículas da cápsula viral que induzem a produção de anticorpos do sistema imune humano que, por sua vez, impedem a infecção das células epiteliais do colo de útero pelo HPV, prevenindo a atividade carcinogênica do mesmo (GISSMANN, 2002).

sorotipos 16 e 18 do HPV. Observou-se redução de aproximadamente 50% na incidência de lesões pré-malignas do colo de útero, provocados por todos os sorotipos virais. Devido ao período de acompanhamento ainda curto, nenhum caso de câncer de colo uterino foi detectado em nenhum dos 2 grupos (ver quadro 7).

Quadro 7 : Descrição dos resultados do FUTURE II STUDY GROUP sobre a eficácia da vacina tetravalente para HPV em termos de incidência de lesões pré-malignas do colo do útero e de infecção pelo HPV.

Características e Desfechos	Grupo - Vacina		Grupo - Placebo		Eficácia Vacinal
	Amostra (n)	%	Amostra (n)	%	%
Participantes totais	5.865	100	5.863	100	-
Completaram o esquema (vacina ou placebo)	5.742	97,9	5.769	98,4	-
Idade (média)	19,9	-	20,0	-	-
Tempo de acompanhamento (anos)	3	-	3	-	-
Incidência de lesão NIC 2	1	<0,1	40	0,2	97
Incidência de lesão NIC 3	2	<0,1	43	0,3	95
Incidência de carcinoma <i>in situ</i>	0	0	4	<0,1	100
Infecção pelo HPV – 16	3	<0,1	51	0,3	94
Infecção pelo HPV - 18	0	0	16	0,1	100

Fonte: FUTURE II STUDY GROUP, 2007.

Dados preliminares da vacina bivalente também estão disponíveis (PAAVONEN, 2007). O estudo randomizou mais de 18.000 voluntárias entre 15 e 25 anos, das quais metade recebeu a vacina. Os resultados mostraram uma eficácia de 90,4% na prevenção de NIC 2 que continha DNA dos sorotipos 16 e/ou 18 do HPV. Estes resultados propiciaram o licenciamento das vacinas pelas agências reguladoras dos Estados Unidos (Food and Drug Administration) em junho de 2006, atitude esta que foi seguida por diversos outros países, inclusive o Brasil.

Independente das diferenças nas formulações das vacinas bivalente e tetravalente, e no desenho dos estudos, os resultados são consistentes e corroboram a segurança e a eficácia de ambas vacinas na prevenção de infecções e de lesões causadas pelos tipos de HPV contra os quais foram imunizados.

A principal dificuldade para o financiamento público das vacinas em países em desenvolvimento reside em seu elevado custo atual. Trata-se de uma tecnologia que requer alto investimento para sua incorporação, pois se apresenta como a vacina mais cara proposta para uso

em massa. Estima-se um custo entre US\$ 300 e US\$ 400 para aquisição das três doses (LIPPMAN, 2007).

Há evidências que as vacinas também são eficazes na prevenção do câncer de vulva, vagina, ânus, além de doenças benignas como as verrugas vaginais e papilomatose laríngea juvenil, o que favorece de forma adicional a aceitação e a inclusão das vacinas, do ponto de vista de custo-efetividade.

2.4 EVIDÊNCIAS SOBRE A CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA HPV NA AMÉRICA LATINA E BRASIL

Na América Latina, o CCU contribui mais para anos de vida perdidos que tuberculose, complicações maternas combinadas e AIDS (FERLAY, 2004). Nestes países, dificuldades de implementação das estratégias de prevenção secundária não permitiram o controle do CCU observado nos países desenvolvidos.

Dois estudos abordando a introdução da vacina em países latino-americanos, em especial o Brasil, merecem destaque. Colantonio e col. realizaram estudo de custo-utilidade da adição da vacina para HPV aos programas de rastreamento do CCU em 5 países da América Latina, a saber: Brasil, Argentina, Peru, México e Chile (COLANTONIO, 2009). Para cada país um modelo de Markov foi desenvolvido para simular a história natural da infecção por HPV e do CCU, baseados em dados empíricos, custos dos programas de rastreamento e diretrizes de tratamento de cada país. O modelo considerou a perspectiva da fonte pagadora, e adotou taxa de desconto de 3% ao ano. Os autores relataram que a vacinação em massa de mulheres é custo-útil, adotando como limiar de custo-utilidade o valor de 3 vezes o PIB per capita de cada país. Considerando o cenário vigente de cada país, a vacinação induziria substancial redução de casos e mortes por CCU, representado por aumento de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), conforme quadro 8.

Quadro 8: Análise de custo-utilidade da adição da vacinação para HPV aos programas de rastreamento vigentes em 5 países latino-americanos.

País; estratégia preventiva	Custos Totais (US\$)	AVAQs poupados	Custos adicionais (US\$)	RICE (US\$/AVAQ)
Argentina				
Programa vigente	47.243.840	-	-	-
Programa vigente + vacinação	93.259.797	7.715	46.015.957	5.964
Brasil				
Programa vigente	85.617.351	-	-	-
Programa vigente + vacinação	385.553.060	29.460	299.935.709	10.181
Chile				
Programa vigente	11.868.630	-	-	-
Programa vigente + vacinação	38.481.581	1.506	26.612.951	17.666
México				
Programa vigente	121.560.279	-	-	-
Programa vigente + vacinação	297.896.908	17.401	176.336.629	10.134
Peru				
Programa vigente	8.099.811	-	-	-
Programa vigente + vacinação	62.413.943	11.869	54.314.132	4.576

Fonte: COLANTONIO, 2009.

Goldie e col. realizaram estudo semelhante específico para o Brasil. O modelo desenvolvido e utilizado neste estudo representou uma sequência de transições mensais de estados de saúde mutuamente exclusivos, simulando a história natural da doença. (GOLDIE, 2007). Os autores se basearam em dados nacionais de morbidade e mortalidade do CCU para calibrar o modelo. A estratégia da adição da vacina (adolescentes femininas) foi comparada a estratégias basais de rastreamento com teste de Papanicolaou (estratégia vigente) ou teste HPV-DNA (estratégia hipotética), ambos realizados 3 vezes ao longo da vida (aos 35, 40 e 45 anos).

O modelo estimou que a vacinação isoladamente implicaria em redução de 42,7% no risco de CCU ao longo da vida, a sua associação ao rastreio citológico, em redução de 55,6%; e a associação ao teste de HPV-DNA, em redução de 60,8% (ver gráfico 5). Como parâmetro isolado, o custo da vacinação foi o que mais influenciou a ICER. Dada uma cobertura vacinal de 70%, a ICER variou de 200 US\$/anos de vida poupado (custo da vacinação de US\$ 25) até 960 US\$/ano de vida poupado (custo vacinação de US\$ 450) (ver quadro 9).

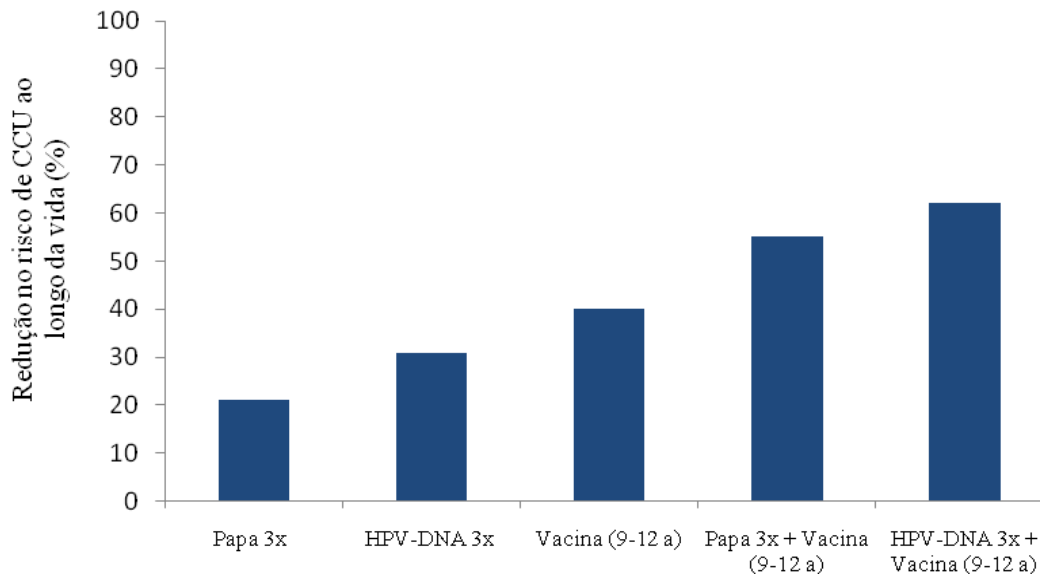


Gráfico 5: Benefício Clínico. Variação na redução de risco de CCU ao longo da vida com diferentes estratégias preventivas, aplicadas a 70% da população alvo no Brasil.

Legenda: Papa 3x: teste de Papanicolaou realizado aos 35, 40 e 45 anos; HPV-DNA: teste de captura híbrida realizado aos 35, 40 e 45 anos; Vacina: vacinação de meninas pré-adolescentes entre 9 e 12 anos.

Fonte: GOLDIE, 2007.

Os autores concluem que a vacina possui perfil favorável de custo-efetividade para o Brasil, na dependência dos preços praticados no mercado, e que outros critérios como capacidade de aquisição, equidade de acesso, e preferências culturais são também importantes para a elaboração de estratégias preventivas em um país heterogêneo e de dimensões continentais como o Brasil.

Quadro 9: Análise de custo-efetividade dos métodos preventivos e combinações para o Brasil. Estratégias estimadas para 70% da população.

Estratégias	Razão Incremental de Custo-efetividade (US\$/anos de vida poupados)						
	Custo da vacinação	US\$ 25	US\$ 50	US\$ 75	US\$ 100	US\$ 450	Redução de risco (%)
Teste Papa (3x)		dominada	dominada	dominada	dominada	dominada	21,9
Teste HPV-DNA (3x)		dominada	dominada	500	500	500	30,7
Vacina		DOMINA	300	dominada	dominada	dominada	42,7
Vacina + teste Papa (3x)		200	dominada	dominada	dominada	dominada	55,6
Vacina + teste HPV-DNA (3x)		700	1.000	1.100	1.700	9.600	60,8

Legenda: dominada: estratégia mais custosa e menos efetiva que estratégia alternativa; DOMINA: estratégia mais efetiva e menos custosa que estratégia alternativa; Papa 3x: teste de Papanicolaou realizado aos 35, 40 e 45 anos; HPV-DNA: teste de captura híbrida realizado aos 35, 40 e 45 anos; Vacina: vacinação de meninas pré-adolescentes entre 9 e 12 anos.

Fonte: GOLDIE, 2007.

Os resultados dos estudos de custo-efetividade para o Brasil como um todo podem não ser representativos para todas as regiões e áreas do país, ressaltando a importância de estudos regionalizados, alinhados à realidade territorial. Em um país heterogêneo como o Brasil, políticas em saúde descentralizadas podem representar uma melhor racionalidade na alocação de recursos.

3 ENSAIO 1: EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO ECONÔMICO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO ESTADO DE RORAIMA: A PERSPECTIVA DO SUS

O objetivo deste ensaio é avaliar a incidência, magnitude e o impacto econômico direto do CCU em Roraima, no ano de 2009, e analisar o perfil epidemiológico e socioeconômico das pacientes portadoras desta doença. As perguntas a serem respondidas neste ensaio são:

- 1) qual a incidência e o impacto econômico do CCU no estado de Roraima?
- 2) qual o perfil sócio-econômico e epidemiológico das portadoras do CCU neste estado?

3.1 INTRODUÇÃO

O câncer desponta como grave problema de saúde pública em diversos países, especialmente em países subdesenvolvidos (PARKIN, 2005). Em 2005, de um total de 58 milhões de mortes ocorridas no mundo, o câncer foi responsável por 7,6 milhões (13%). Deste total, mais de 70% ocorreram em países de média ou baixa renda (KAMANGAR, 2006). Atualmente câncer é a segunda causa de morte no Brasil (10,3% do total), excluídas as causas indeterminadas e atrás somente de doenças cardiovasculares (IBGE, 2007a).

O crescimento na incidência de câncer e nos gastos para seu controle acentua sua importância como problema de saúde pública, desafiando gestores em saúde. Em 1999 o Ministério da Saúde despendeu R\$ 470 milhões para o tratamento de 156 mil pacientes portadores de câncer. Nove anos após, em 2008, houve um incremento de 176,4% destes custos, ultrapassando R\$ 1,7 bilhões, apesar de um aumento proporcionalmente menor (60,9%) no número de pacientes tratados pelo SUS (BRASIL, 2009a).

O controle do câncer de colo de útero ainda é um desafio para a Região Norte do Brasil. Com uma estimativa de 23 casos novos por 100.000 mulheres, a região norte é a única do Brasil onde o câncer de colo uterino supera o câncer de mama, assumindo a liderança dos cânceres femininos (BRASIL, 2009c). Em Roraima, em especial, este problema pode ser ainda mais grave. Não existem registros científicos ou oficiais desta incidência em Roraima.

3.2 PACIENTES E MÉTODOS

Este ensaio descritivo é composto por uma parte retrospectiva e outra prospectiva. Retrospectivamente foram avaliados todos os laudos cito e histopatológicos⁶ emitidos em 2009 em Roraima. Foram analisados os registros de 4 laboratórios de patologia (2 laboratórios públicos e 2 privados), representando a totalidade de laboratórios que realizam análise histopatológica em Roraima. De forma adicional, foram avaliados os registros de pacientes da Unidade de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Geral de Roraima (único centro oncológico do Estado de Roraima), e registro do encaminhamento de pacientes para tratamento oncológico fora do Estado de Roraima.

Os prontuários de todas as pacientes do sexo feminino diagnosticadas com câncer em 2009, juntamente com os laudos histopatológicos. Foram coletados os dados de idade, e diagnóstico patológico e sítio primário do câncer. Foram incluídos nesta análise os casos de lesão pré-maligna de alto grau (NIC III) e carcinoma *in situ* do colo de útero para melhor comparação com os dados do INCA-MS. Foram excluídas pacientes provenientes de outros estados ou outros países, pacientes com doença pré-maligna de outros sítios tumorais, portadoras de lesão cervical tipo NIC I e pacientes com diagnóstico histopatológico realizado em anos anteriores a 2009.

Para as pacientes portadoras de câncer de colo de útero, foram também registrados todos os procedimentos terapêuticos e diagnósticos realizados em 2009 e relacionados ao câncer de colo uterino. Os custos de cada procedimento foram registrados baseados na tabela de repasse de verbas de procedimentos de média e alta complexidade do Ministério da Saúde, versão de dezembro de 2008 (BRASIL, 2009b).

Prospectivamente as pacientes portadoras de câncer de colo de útero, diagnosticadas em 2009, que foram atendidas ou tratadas na UNACON-HGR foram submetidas à entrevista, mediante assinatura de termos de consentimento livre e esclarecido, abordando questões sócio-econômicas, dados clínicos e antropométricos, conhecimento sobre o câncer, fatores preventivos e de risco para o câncer de colo uterino. As entrevistas foram realizadas em ambiente ambulatorial, de forma reservada, e por um único entrevistador, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HEMOAM, Manaus – AM, segundo resolução do CNS 196-06 (ANEXO 1). Casos de pacientes roraimenses

⁶ Os laudos histopatológicos são pareceres emitidos por médicos patologistas por meio de análise microscópica de amostras de tecido ressecado (biópsias). Os laudos citológicos provem de análise do centrifugado de materiais líquidos aspirados ou coletados dos tecidos (aspirados ou esfregaços).

que procuraram serviços médicos em outros Estados, antes de realizarem biópsias ou tratamentos no Estado de Roraima não foram registrados nesta pesquisa.

A taxa de incidência bruta (TIB) de cada tipo de câncer foi calculada como incidência de casos por 100.000 habitantes, em 2009, para o sexo feminino.

3.3 DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS

Foram registrados 330 novos casos de câncer diagnosticados em mulheres em Roraima no ano de 2009, representando 170 casos por 100.000 mulheres. A média de idade das pacientes oncológicas foi 55,7 anos ($\pm 16,4$). No ano de 2009 foram registrados um total de 30.540 exames citológicos cérvico-vaginais analisados nos laboratórios públicos e privados de referência do Estado de Roraima.

O câncer de colo de útero assume a liderança como câncer mais incidente em Roraima, com 90 casos registrados, e taxa de incidência bruta de 46,21 casos por 100.000 mulheres. Destes, 54 casos consistiam de carcinoma invasor (50 casos de carcinomas escamosos e quatro adenocarcinomas), seis carcinomas *in situ* (escamosos) e vinte casos de NIC III⁷. Das pacientes com câncer invasivo, o estadiamento clínico segundo a FIGO revelou 12 casos de câncer restrito ao colo (5 casos IA; 9,3% e 7 casos IB; 12,9%), 15 casos estágio II (5 casos IIA; 9,3% e 10 casos IIB; 18,5%), 16 casos estágio III (3 casos IIIA; 5,5% e 13 casos IIIB; 24%), e 11 casos estágio IV (6 casos IVA; 11,1% e 5 casos IVB; 9,3%).

As taxas de incidência brutas das neoplasias mais frequentes em mulheres estimadas pelo Instituto Nacional de Câncer em 2008, e válidas para 2009, para o Brasil, Região Norte e para o Estado de Roraima podem ser comparadas com as taxas de incidência encontradas neste estudo no quadro 10.

A taxa de incidência bruta para o câncer de colo de útero verificada neste estudo para o Estado de Roraima revelou-se substancialmente superior ao estimado pelo INCA para Roraima (2,6 vezes maior), Região Norte (2,0 vezes maior) e Brasil (2,2 vezes maior). Este fato não se evidencia para nenhum outro subtipo de câncer.

⁷ Os casos de lesão intraepitelial de alto grau (NIC II, NIC III e carcinoma *in situ*) foram incluídos no cálculo da taxa de incidência bruta do CCU neste estudo para melhor comparação com os dados de estimativa do INCA.

Quadro 10: Taxas de incidência brutas de câncer no sexo feminino estimadas para o Brasil, Região Norte e para o Estado de Roraima (pelo INCA), e taxas de incidência verificadas neste estudo para o Estado de Roraima.

População feminina	Taxas brutas de incidência estimadas pelo INCA (2008)			Taxas verificadas no estudo	Diferença absoluta entre TIB	
	Brasil	Reg.Norte	Roraima	Roraima	RR - BR*	RR - Norte**
Mama	50,7	15,6	13,4	14,8	-35,9	-0,7
colo de útero	19,2	22,2	17,8	46,2	+27,0	+24,0
cólon-retos	14,8	3,8	2,3	5,6	-9,2	+1,8
pulmão	9,7	5,0	4,8	3,1	-6,6	-1,9
estômago	7,9	5,4	3,3	4,6	-3,3	-0,8
leucemia	4,4	2,9	1,4	1,0	-3,4	-1,9
cavidade oral	3,8	1,6	0,9	5,1	+1,3	+3,5
melanoma	3,0	0,3	1,8	0,5	-2,5	+0,2
esôfago	2,7	0,6	0,4	0,5	-2,2	-0,1
pele não melanoma	60,7	27,9	13,8	48,7	-12,0	+20,8
Total	241,0	118,4	121,47	170,0	-71,0	+51,6

* Diferença entre taxas de incidências estimadas para o Brasil em 2008, e válidas para 2009 (INCA) comparadas às verificadas neste estudo (Roraima), em 2009.

** Diferença entre taxas de incidências estimadas para Região Norte em 2008, e válidas para 2009 (INCA) comparadas às verificadas neste estudo (Roraima), em 2009.

Fonte: (BRASIL, MS, INCA, 2008)

Nos hospitais que integram o SUS do Estado de Roraima foram assistidas 70 pacientes portadoras de câncer de colo de útero e lesões pré-malignas de alto grau em 2009. Destas 60 (85%) foram entrevistadas abordando aspectos sociais, econômicos e epidemiológicos. Uma paciente não aceitou participar do estudo, 2 pacientes não possuíam condições clínicas para a entrevista, 2 pacientes evoluíram para óbito e 5 pacientes não puderam ser contactadas. Das 14 pacientes de etnia indígena, 8 eram aldeadas e não possuíam fluência em língua portuguesa, e a entrevista foi realizada com auxílio de tradutores.

A média de idade foi 49,2 anos, variando de 23 a 79 anos. A faixa etária dominante foi de 30 a 60 anos (48; 80%), seguida pela faixa etária de > 60anos (9; 15%) e < 30 anos (3; 5%).

Dados epidemiológicos estão expostos no quadro 11. Observamos nesta amostra elevada taxa de fecundidade (média de 5,5 gestações), iniciação sexual precoce (média de 13,8 anos) e média de 4,2 parceiros sexuais durante a vida.

Quadro 11: Descrição das características da amostra do ensaio 1.

Características da amostra	N	%	Média(±DP)
Idade	60		49,2 ± 13,8
Etnia			
Parda	30	50	
Indígena	14	23,3	
Negra	12	20	
Caucasiana	4	6,7	
Estado Civil			
Casada	25	41,7	
Solteira	29	48,3	
Viúva	6	10	
Parceiros sexuais durante a vida			4,2 ± 1,5
Idade na sexarca			13,8 ± 2,1
Idade na primeira gestação			19,2 ± 3,3
Número de gestações			5,5 ± 2,1
História de abuso sexual	8	13,3	
Número de filhos nascidos vivos			4,8 ± 1,9
Realização prévia de exame citológico preventivo			
Nunca	43	71,7	
De forma irregular (≤ 2 em 10 anos)	14	23,3	
Regular, conforme recomendação	3	5	
Motivos para não realização de exames preventivos (n= 57)			
Desconhecimento	27	47,4	
Desinteresse	18	31,6	
Pudor	6	10,5	
Outros	6	10,5	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na amostra estudada, 43 (71,6%) das pacientes relataram nunca terem realizado exames preventivos ginecológicos até o momento da suspeição clínica do câncer. Das pacientes que já haviam sido submetidas ao exame preventivo, somente 3 (5%) o haviam realizado regularmente até a data do diagnóstico. A idade média ao 1º exame foi de 32 anos. Quando questionadas sobre o conhecimento sobre o HPV, 50 (83,3%) pacientes relataram desconhecimento total, e 10 (16,7%) relataram ter algum conhecimento.

Quadro 12: Características sociais e econômicas da amostra.

Parâmetros econômicos	n	%	Média(±DP)
Tipo de moradia			
Casa de alvenaria	36	60	
Casa de madeira	16	26,7	
Maloca indígena	8	13,3	
Acesso a água potável encanada	49	81,6	
Saneamento básico domiciliar	13	21,7	
Nº de familiares co-habitantes			6,4± 2,2
Escolaridade (anos de estudo)			
Analfabetas	20	33	
1 a 9 anos	22	36,7	
9 anos	9	15	
9 a 12 anos	6	10	
12 anos	2	3,3	
Atividades profissionais			
Empregos formais	10	16,7	
Empregos informais	11	18,3	
Desempregadas	30	50	
Benefício Previdenciário (¢)	9	15	
Renda familiar média per capita (†)			
Profissionalmente ativas			0,7
Profissionalmente inativas			0,5

(¢) benefícios concedidos anteriormente ao adoecimento.

(†) renda em salários mínimos vigentes em julho de 2009.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Constatou-se baixa escolaridade em nossa amostra. Todas as pacientes indígenas eram analfabetas. Vinte e uma pacientes (35%) relataram exercer atividades profissionais até o momento de adoecimento. Destas, apenas 10 (47,6%) possuíam empregos formais. A atividade mais comum foi o emprego doméstico (12; 57,1%). A renda pessoal média das 21 pacientes que exercem atividades laborativas formais ou não foi de 1,1 salário mínimo, e a renda familiar média destas pacientes corresponde a 0,7 salário mínimo *per capita*. Das 39 pacientes que não exerciam atividades profissionais formais, 30 (76,9%) se consideram dependentes financeiramente do cônjuge ou familiares, e 9 (23,1%) recebiam benefício previdenciário. A renda familiar média destas pacientes foi de 0,5 salário mínimo *per capita* (ver quadro 12).

Em 2009 registramos 98 internações por intercorrências clínicas em pacientes portadoras de câncer de colo uterino. O tratamento mais realizado para lesões precursoras de alto grau foi a conização. Para pacientes com doença invasiva localizada o tratamento padrão foi histerectomia tipo 2 ou 3. Para as pacientes com doença localmente avançada, a quimioterapia neoadjuvante infusional seguida de cirurgia radical ou radioterapia. Registramos 25 procedimentos urológicos para desobstrução de vias urinárias, 45 transfusões de hemoderivados e 48 sessões de hemodiálise. Os gastos com os procedimentos registrados estão listados no quadro 13.

O total de gastos com procedimentos terapêuticos e diagnósticos referentes a pacientes portadoras de câncer de colo de útero, realizados nos unidades de saúde do SUS do Estado de Roraima, foi de R\$ 609.782,00. O custo direto médio por paciente correspondeu a R\$ 8.711,00 anuais para o câncer de colo uterino em Roraima em 2009 (n=70).

Quadro 13: Descrição de procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados em pacientes portadoras de câncer de colo de útero no SUS do Estado de Roraima em 2009, e respectivos valores.

Procedimento Médico	n	valor	valor total
internações (intercorrências)	98	365,00	35.770,00
consultas médicas	224	10,00	2.240,00
exames de estadiamento (*)	54	470,00	25.380,00
exames laboratorias (*)	385	17,00	6.545,00
exames radiológicos de seguimento (*)	50	150,00	7.500,00
Tratamento de lesões pré-invasoras			
conização do colo do útero	25	927,00	23.175,00
histerectomia tipo 1	2	2.300,00	4.600,00
Tratamento de doença precoce (IA, IB e IIA)			
histerectomia tipo 2 e 3	12	7.313,00	87.756,00
radioterapia adjuvante	3	3.990,00	11.970,00
Tratamento de doença localmente avançada (IIB, III e IVA)			
quimioterapia neoadjuvante	21	7.032,00	147.672,00
fator de crescimento de colônia de granulócitos	8	2.613,00	20.904,00
histerectomia tipo 3	3	7.313,00	21.939,00
histerectomia tipo 4	3	7.395,00	22.185,00
histerectomia tipo 5	2	14.552,00	29.104,00
exaneração pelvica	3	14.738,00	44.214,00
laparotomia + colpografia	1	850,00	850,00
laparotomia + biopsia retroperitoneal	1	3.555,00	3.555,00
quimioterapia paliativa	2	3.426,00	6.852,00
radioterapia definitiva ou adjuvante	18	3.990,00	71.820,00
Tratamento de doença metastática (IVB)			
quimioterapia paliativa	8	3.426,00	27.408,00
laparotomia + colostomia em alça	1	1.265,00	1.265,00
laparotomia + ligadura art. ilíacas	1	637,00	637,00
hemotransfusões (bolsas)	45	150,00	6.750,00
hemodiálises (sessões)	48	141,00	6.768,00
Procedimentos urológicos			
Instalação cateter duplo J	8	1.537,00	12.296,00
nefrostomia cirúrgica	10	1.089,00	10.890,00
Total			609.782,00

* número de procedimentos estimados para o ano de 2009.

Fonte: elaborada pelo autor.

3.4 DISCUSSÃO

Dados sobre incidência de doenças são importantes para definir prioridades de programas estratégicos de prevenção e tratamento, subsidiar gestores em saúde no direcionamento de investimento e alocação de recursos, e definir metas e avaliar resultados. Este ensaio avaliou a incidência do câncer no Estado de Roraima em 2009. Um aspecto facilitador encontrado pelos pesquisadores foi a centralização dos tratamentos oncológicos em apenas um hospital, e dos diagnósticos em apenas 4 laboratórios do Estado.

Um dos principais fatores de risco de câncer é a idade. As taxas de incidência de todos os cânceres combinados crescem exponencialmente com a idade no intervalo entre 10 e 84 anos (EDWARDS, 2002). A estrutura demográfica do Estado de Roraima apresenta uma pequena participação de idosos (≥ 65 anos), correspondendo a 3,04% da população (IBGE, 2007b). Esta proporção é menor que a média nacional (8,69%), e pode explicar a menor incidência de todos os cânceres combinados em Roraima em comparação com a incidência desta doença no Brasil em 2008/2009. Na contrapartida, a incidência do câncer de colo de útero em Roraima é o único que se sobressai em relação ao cenário nacional e regional.

Em sociedades desenvolvidas, o câncer mais incidente em mulheres é o de mama, seguido pelo câncer de colo de útero (PARKIN, 2005). A redução da incidência mundial de câncer de colo uterino nas últimas décadas se deve à eficiência de estratégias preventivas para o câncer uterino, baseado na conscientização da população, realização de rastreamento citológico anual em larga escala, tratamento de lesões pré-malignas. A única região do Brasil onde o câncer de colo uterino lidera as estatísticas de câncer feminino é a região Norte. O Estado de Roraima registra a mais alta taxa de incidência desta neoplasia do país: 46,21 casos/100.000 mulheres em 2009, sendo 3 vezes mais incidente que o câncer de mama. Se considerarmos apenas as lesões invasivas do cérvix ($n=54$) observamos taxa de incidência bruta de 28 casos/100.000 mulheres. A taxa de incidência de câncer de colo de útero em Roraima é comparável a de regiões de países subdesenvolvidos de baixa renda, possuidoras das maiores taxas de incidência bruta do mundo, como Harare, no Zimbábue (54/100.000), Kampala, em Uganda (42/100.000), Bamako, em Mali (36/100.000) e Madras, na Índia (35/100.000) (FERLAY, 2004).

Para a OMS (WHO, 1998), uma cobertura de 80% de rastreamento citopatológico entre mulheres de 25 a 59 anos seria suficiente para causar impacto nos indicadores de morbimortalidade⁸, o que pôde ser observado após quatro anos de implementação das ações de detecção precoce ocorrida no estado do Paraná (BLEGGI TORRES, 2003). Neste Estado, recentemente testemunhou-se uma evidente redução da mortalidade por câncer de colo uterino após expansão bem sucedida e eficiente de programas de rastreamento que elevaram a cobertura do exame citológico preventivo de 43 para 86% da população.

Em relação ao estado de Roraima, em 2008 o IBGE divulgou resultado da PNAD referente a acesso e utilização de serviços de saúde, entre outros (IBGE, 2008). Neste, 17% das mulheres entre 25 e 60 anos em Roraima afirmou que nunca haviam realizado o exame de Papanicolaou em toda a vida, semelhante à média da região Norte (16%) e do Brasil como um todo (15%). Quando questionadas sobre a realização do exame de Papanicolaou nos últimos 12 meses, 72,5% das mulheres roraimenses afirmaram o terem realizado, ao passo que para a região Norte esta taxa foi de 63%, e para o Brasil de 53,5%. Esses dados são divergentes dos dados oficiais do Ministério da Saúde, que pelo sistema de informação das ações preventivas do câncer de colo uterino (SISCOLO) informa que somente 22.970 testes de Papanicolaou foram coletados em Roraima em 2007, e quase o mesmo número em 2008, cobrindo aproximadamente 24% da população alvo deste estado (BRASIL, MS, SAS, 2008). Segundo o MS, menos de 7% das mulheres roraimenses eram cobertas por seguros de saúde ou outras formas de cobertura de saúde suplementar em 2007, o que não permite explicar esta divergência. Outro dado que contradiz os resultados da PNAD foi publicado pelo INCA em 2010. Em informativo sobre o monitoramento das ações de controle do câncer de colo de útero no Brasil (BRASIL, MS, INCA, 2010), o INCA informa que a razão entre o número de teste de Papanicolaou colhidos em 2009 em Roraima e número de mulheres (25 a 59 anos) foi 0,29, ou seja, abrangendo menos de 30% da população naquele ano (INCA, 2010).

No estado do Amazonas, que apresenta semelhanças com o estado de Roraima quanto à saúde da mulher, foi documentado por Corrêa e colaboradores que durante o período de 2001 a 2005 não houve aumento da cobertura do exame preventivo de Papanicolaou (CORRÊA, 2008). Apesar de uma discreta melhora na qualidade das lâminas do exame de rastreamento, os autores discutem que as ações programáticas deste estado necessitam de esforços na capacitação de

⁸ Indicadores de morbimortalidade para o câncer de colo de útero são taxa de incidência bruta, taxa de incidência ajustada para a idade (25-59 anos), taxa de mortalidade, número de internações hospitalares, número de consultas médicas.

profissionais e gerenciamento de serviços preventivos a fim de reverter a elevada mortalidade do CCU, que aumentou em 47% no período estudado.

A isso vem juntar-se o fato do rastreamento do câncer do colo de útero no Brasil permanecer ocorrendo de modo predominantemente oportunístico, e não sistemático, gerando multiplicidade de exames num mesmo indivíduo (VALE, 2010). Consequentemente um número pequeno de pacientes é excessivamente rastreada (sobretudo as mais jovens), e um número grande de mulheres não, provavelmente as de maior risco.

De acordo com estudos sobre os determinantes da cobertura do exame de rastreio do câncer de colo de útero no Brasil, a não realização do exame associa-se à baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico, baixa renda familiar, viver sem companheiro, cor parda, uso de contraceptivo oral, vergonha ou medo em relação ao exame, não ter realizado consulta médica no ano anterior à pesquisa e dificuldade de acesso à assistência médica (DIAS-DA-COSTA, 2003; PINHO, 2003; IBGE, 2003; CESAR, 2003).

Em Pernambuco, as características relacionadas a não realização do exame ginecológico com teste de Papanicolaou foram: não ter completado o ensino fundamental, ser solteira, não ter consultado um médico no último ano. Neste estudo ter filhos foi um fator positivamente relacionado à realização do exame (ALBUQUERQUE, 2009).

No Rio Grande do Sul, o fator mais importante para a baixa adesão à prevenção do câncer de colo uterino foi a baixa escolaridade (CESAR, 2003). Os autores relataram uma forte associação entre a presença de alteração celular epitelial e escolaridade inferior ao ensino fundamental completo. Estes dados são compatíveis com o perfil de pacientes portadoras de câncer de colo uterino em Roraima: mulher parda, desempregada, solteira, com baixa escolaridade, baixo nível sócioeconômico, que reside em moradia sem saneamento básico, com início da atividade sexual precoce, que não faz teste de Papanicolaou regularmente, ou nunca o fez.

Em estudo realizado em cidade da baixada fluminense, observou-se que os fatores impeditivos ao exame de rastreio mais prevalentes em mulheres residentes em área de cobertura de Programa de Saúde da Família foram pudor (39,8%), medo (39,8%) e esquecimento da data (32%) (RAFAEL, 2010). Observou-se ainda que esses fatores foram mais prevalentes quanto menor a escolaridade e mais baixa a classe social. No município de São Paulo, os principais motivos referidos pelas mulheres para nunca terem realizado o teste de Papanicolaou foram: considerar-se saudável (45,3%), pudor (32,5%) e dificuldade para marcar a consulta (11,1%) (PINHO, 2003). As

diferenças nos motivos pessoais para não realizar o teste reforçam a importância do estudo sobre cobertura do rastreamento e seus determinantes em cada região, a fim de possibilitar a adoção de medidas de adequação do acesso à prevenção de acordo com realidade territorial. Setenta e um por cento das pacientes deste estudo nunca haviam realizado teste de Papanicolaou. As principais questões pessoais impeditivas da realização do exame preventivo foram desconhecimento, desinteresse e pudor. Vale ressaltar a considerável proporção de indígenas na amostra, que possuem acesso restrito às informações e aos serviços de prevenção e saúde.

Aproximadamente 10% da população de Roraima é constituída por indígenas aldeados (total de 41.000 indígenas) (RR, SEPLAN, 2009). Entretanto, uma proporção consideravelmente maior (23,3%) das mulheres portadoras de CCU em 2009 eram indígenas, sugerindo este grupo étnico como de maior risco para CCU em comparação à sociedade envolvente. Apesar de estudos avaliando a magnitude do CCU em populações indígenas nativas das Américas serem escassos, há evidências preocupantes sobre os riscos deste grupo étnico. Brito e cols. realizaram a pesquisa de HPV em mulheres indígenas aldeadas (etnia Parakanã) do Pará. Foi relatada detecção do HPV-DNA (pela técnica de reação em cadeia de polimerase) em 14,1% das pacientes examinadas, sendo em um terço das mulheres HPV de elevado risco oncogênico (genótipo 16) (BRITO, 1996). Um estudo publicou os resultados do rastreamento do câncer de colo de útero no parque indígena do Xingu (TABORDA, 2000). Das 423 mulheres rastreadas, apenas 12% apresentaram exame citopatológico normal. Em 4% foi detectado displasia ou câncer invasivo do colo do útero, e em 84% foi constatada atipia inflamatória, decorrente de infecções genitais sexualmente transmissíveis. Em Rondônia, em mulheres indígenas Suruí e Cinta-Larga, os exames citopatológicos do colo do útero revelaram as seguintes prevalências: Ascus em 10,2%; NIC I em 3,6%; NIC II em 1,5%; NIC III em 0,5%; Carcinoma invasor em 0,5%; infecção por HPV em 0,5% (RODRIGUES, 2003). Em 2004, Mendes e col. descreveram os resultados de exame citológico em 424 mulheres indígenas aldeadas de 16 etnias no Pará. Foram encontrados 3,3% de lesões pré-malignas de alto grau do colo de útero induzidas por HPV, e 1,2% de câncer invasivo do colo de útero (MENDES, 2004). Em indígenas Kaingang da Reserva do Guarita no Rio Grande do Sul, das 84 mulheres pesquisadas pela técnica de Papanicolaou, 8,75% apresentaram alterações em células epiteliais induzidas pelo HPV (carcinoma *in situ* em 3,75% das indígenas) (MARRONI, 2010).

Ratificando o encontrado neste ensaio, os dados destes estudos em conjunto indicam o elevado risco destes grupos étnicos especiais, ressaltando a importância de serem estendidos aos povos indígenas do Brasil programas de controle, detecção e tratamento precoce do câncer do colo do útero.

O início precoce da atividade sexual (13,8 anos em média) foi marcante. Um estudo realizado em mulheres adultas assintomáticas revelou que a idade de início sexual média foi de 18,8 anos em Porto Alegre, 18,5 anos em São Paulo, e 18,2 anos em Campinas (ROTELI-MARTINS, 2007). Os autores constataram que o início da atividade sexual antes dos 18 anos esteve relacionado a um aumento de 58 a 92% de positividade para HPV de alto risco (captura híbrida) quando comparado às mulheres com sexarca após os 18 anos, e a aumento de 33 a 120% para alterações citopatológicas cervicais (atipias de significado desconhecido ou NIC). Em adolescentes do Rio de Janeiro, a média de idade da sexarca⁹ foi de 14,8 anos (MONTEIRO, 2009). Neste grupo, a incidência de alterações citopatológicas foi elevada já no primeiro ano de início da vida sexual (24,1%). Estes dados evidenciam a susceptibilidade das adolescentes à infecção pelo HPV e suas complicações, e reforçam a importância da inclusão das adolescentes sexualmente ativas no programa de controle do câncer de colo uterino.

O custo anual por paciente com câncer de colo uterino foi de R\$8.711 (aproximadamente US\$ 5.070)¹⁰, compatível com o custo estimado por caso de câncer de colo uterino no Brasil em estudo de custo-efetividade para vacinação contra o HPV (US\$ 4.500) e na Tunísia (US\$ 3.180) (GOLDIE, 2007; BEN GOBRANE, 2009). Em alguns países, os custos diretos por caso de câncer de colo uterino atingem valores mais elevados, como na Bélgica (€ 9710, aproximadamente US\$ 12,914), nos Estados Unidos (US\$ 18.799), no Reino Unido (£ 5.650, aproximadamente US\$ 8.717) e na França (€ 13,509, aproximadamente US\$ 17.993) (ANNEMANS, 2008; INSINGA, 2008; BROWN, 2006; ARVEAUX, 2007). Na Itália, Ferrandina e cols. descreveram também o impacto econômico de acordo com o estágio do CCU. Os cânceres detectados avançados representaram custos mais elevados que os precoces (€ 28.696 versus € 12.329 respectivamente, ou aproximadamente US\$ 38.157 versus US\$ 16.397) (FERRANDINA, 2010). De forma semelhante ao nosso estudo, nestas análises não foram computados o impacto econômico decorrente de anos de vida perdidos e custos previdenciários, apenas os custos diretos. O elevado impacto econômico do câncer de colo uterino para a sociedade favorece a implantação de medidas preventivas do ponto de vista de custo-efetividade.

⁹ Início da atividade sexual.

¹⁰ Considerando o câmbio à data da elaboração desta dissertação.

Em 16/05/2011, US\$ 1.00 = R\$ 1,689; € 1,00 = US\$ 1.337; £ 1,00 = US\$ 1.588.

3.5 CONCLUSÃO

O perfil sócio-econômico de mulheres portadoras de câncer de colo uterino em Roraima nos leva a concluir que a ineficiência dos programas preventivos em alcançar e conscientizar as mulheres de risco para a doença, populações especiais como a indígena e aquelas com baixa escolaridade e perfil de exclusão social, está relacionada à elevada morbidade por câncer do colo do útero em Roraima.

Independente das variações nos estudos encontrados na literatura, a maioria deles possui um achado em comum com nossos dados: as mulheres que mais poderiam se beneficiar do teste de Papanicolaou são as que menos o realizam. O êxito dos programas de prevenção depende do estabelecimento de intervenções mais humanizadas e equitativas, que respeitem as diferenças sócio-econômicas entre as mulheres e sejam focadas em eliminar as barreiras e inequidades no acesso e utilização dos serviços preventivos.

As populações indígenas apresentam-se como um grupo de risco aumentado para CCU. Características peculiares como início precoce da atividade sexual, relações sexuais sem barreira e a baixa adesão aos programas preventivos vigentes (teste de Papanicolaou), por questões culturais ou por acesso limitado, podem contribuir para as elevadas prevalências de infecção pelo HPV. Destaca-se a importante contribuição das mulheres indígenas aldeadas para a magnitude do CCU no Estado de Roraima.

4 ENSAIO 2: ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE DA VACINAÇÃO PARA PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO ESTADO DE RORAIMA

O objetivo deste capítulo é utilizar modelo analítico baseado em árvores de decisão para avaliar a custo-efetividade e custo-utilidade da vacinação contra o HPV no estado de Roraima, uma área de elevada incidência de CCU, e fornecer dados que possam auxiliar gestores em saúde na alocação eficiente de recursos para estratégia preventiva do CCU.

4.1 INTRODUÇÃO

Apesar da implantação de programas de rastreamento de lesões precursoras ter reduzido a mortalidade do CCU em países desenvolvidos, fragilidades na infra-estrutura e dificuldades de financiamento desta estratégia têm limitado o controle do CCU em países de subdesenvolvidos (ZEFERINO, 2006; ALMONTE, 2008).

A constatação de que 70% dos casos de câncer são provocados por apenas 2 sorotipos virais motivou a elaboração de estratégias preventivas baseadas em vacinação (CLIFFORD, 2003). As vacinas são recomendadas para meninas antes da iniciação sexual e aparentemente apresentam eficácia satisfatória (próximo a 100% para os genótipos vacinais). O esquema com 3 doses da vacina tetravalente induz anticorpos de alta eficácia contra o HPV e em níveis estáveis por pelo menos 5 anos, além de induzir uma robusta memória imunológica sugerindo que imunidade seja duradoura (OLSSON, 2007). Já foi documentada também imunidade cruzada da vacina, com redução de 40% na incidência de lesões cervicais pré-malignas induzidas por outros sorotipos de HPV oncogênicos (sorotipos 31 e 45) (BROWN, 2009).

Muitos questionamentos vieram à tona sobre o papel da vacinação nas estratégias preventivas do CCU, especialmente seu potencial sinergismo com o rastreamento citológico, eficácia, população alvo, duração da imunidade, e sobretudo seu impacto social e econômico. Infelizmente os efeitos reais da vacinação contra o HPV sobre as taxas de incidência e mortalidade do CCU levarão décadas para estarem disponíveis. Na ausência de estudos clínicos longitudinais avaliando todas estas variáveis, modelos matemáticos de decisão analítica podem ser ferramentas úteis para a

avaliação de estratégias preventivas, transportando dados de estudos empíricos para simulação de situações reais, e permitindo o manejo de incertezas e variações (SONNENBERG, 1993; BRIGGS, 1998). Entre os métodos de avaliação econômica, as análises de custo efetividade (ACE) e de custo utilidade (ACU) têm recebido atenção especial de pesquisadores, gestores do setor da saúde e agências de avaliação de tecnologias em saúde, como ferramentas metodológicas que promovem racionalidade na tomada de decisão médica baseada em evidência (MUENNING, 2002; DRUMMOND, 2005; SOX, 2007; RASCATI, 2009). Nesse contexto, as ACE e ACU têm papel fundamental na avaliação e elaboração de estratégias que precisam ser implantadas agora.

Até o momento existem dados limitados abordando o impacto econômico da vacinação contra o HPV no Brasil, em especial na Região Norte. Em Roraima essa análise é especialmente interessante e se justifica em virtude de se tratar de área de elevada incidência do câncer de colo de útero, onde os programas de rastreamento não têm conseguido superar as barreiras do isolamento geográfico e barreiras culturais significativas como o caso das populações indígenas. Neste caso, a vacinação contra o HPV teria seu maior potencial de redução de incidência e mortalidade pelo CCU.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 O modelo de Markov

Um modelo nada mais é do que uma representação simplificada da realidade. O modelo de Markov é um modelo que simula condições de saúde ao longo do tempo, baseado em análise de decisão. Por sua vez, a análise de decisão pode ser definida como uma abordagem sistemática para a tomada de decisões em condições de incerteza. Ela consiste numa técnica que permite aos tomadores de decisão compararem desfechos em diferentes estratégias, com intuito de selecionar a melhor alternativa, ou a mais custo-efetiva (BECK, 1993; BRIGGS, 1998). No campo da saúde, esse tipo de análise tem sido aplicado para avaliar diferentes estratégias diagnósticas, preventivas e terapêuticas.

O modelo de Markov é classificado como um modelo dinâmico que busca estudar a transição de um estado para o outro. Neste modelo a doença em questão é dividida em um conjunto finito de estados de saúde, e os indivíduos podem se mover entre os estados ao longo de um período discreto de tempo. Nesse sentido, assume-se que o paciente está sempre em um dos estados finitos de saúde, os quais são mutuamente exclusivos, dentro de uma árvore de decisão (DRUMMOND, 2005).

O fator tempo é o principal diferenciador do modelo de Markov em relação aos demais modelos de avaliação econômica em saúde (RASCATI, 2009). Este fator transcorre de forma explícita com a probabilidade de o paciente ocupar determinados estados de saúde. Esses períodos são denominados de ciclos, ou seja, a doença está dividida em estados distintos e são assinaladas probabilidades de transição entre eles, baseados em dados empíricos ou estimativas. Para cada ciclo são atribuídos os custos e a utilidade do estado de saúde (denominados desfechos).

Como exemplo didático, suponha-se que um determinado grupo de indivíduos apresente a probabilidade de adoecer de 20% a cada ano, 10% de morrer e 70% de permanecer saudável (1 ciclo = 1 ano). Caso o indivíduo adoça, existem 2 opções de tratamento: o tratamento A, que é mais barato (custa R\$ 500) e menos eficiente (apenas 10% de chance retornar o indivíduo para o estado saudável); e o tratamento B, que é mais caro (custa R\$ 950 por ciclo) porém mais eficiente (apresenta o dobro de chance de cura, 20%). O quadro ilustra com mais detalhes as probabilidades de transição entre os estados markovianos a cada ano.

O quadro 14 apresenta ainda dados referentes à qualidade de vida. Os indivíduos submetidos ao tratamento A apresentam uma queda de 50% na qualidade de vida em relação ao estado de saúde perfeito (saudável), representado pela utilidade = 0,50, ao passo que o tratamento B, mais eficiente, apresenta uma queda de qualidade de vida menor (30%), representado pela utilidade = 0,70 por ciclo neste grupo. Ilustra-se também os custos de cada estado de saúde, e a qualidade de vida (utilidade) para cada estado por ciclo, onde 1 representa a saúde perfeita, 0 representa a morte e 0,5 representa redução de 50% na qualidade de vida.

Quadro 14: Probabilidades de transição por ciclo para um exemplo geral, com intuito didático.

Probabilidades de Transição	Para o estado de Saúde			Total por ciclo	Custo (R\$)	Utilidade (qualidade de vida)
	Saudável	Doente	Morte			
Do estado de saúde						
Saudável	0,70	0,20	0,10	1,00	0	1,0
Doente (Grupo A)	0,10	0,60	0,30	1,00	500	0,5
Doente (Grupo B)	0,20	0,60	0,20	1,00	950	0,7
Morte	0,00	0,00	1,00	1,00	0	0,0

Fonte: Elaborado pelo autor.

A pergunta que se impõe neste caso hipotético é: qual o tratamento mais custo-efetivo ou custo-útil? O tratamento mais barato e menos eficiente (A)? Ou o tratamento mais caro e mais eficiente (B)?

O modelo de Markov apresenta-se como uma ferramenta útil para este propósito, não apenas por estabelecer árvores de decisão, mas por comparar estratégias diferentes quanto a eficiência, custos, e qualidades de vida, as chamadas análises de custo-utilidade.

A figura 4 ilustra a estrutura do modelo de Markov, com suas probabilidades de transição (elaborados pelo Software TreeAge 2009®). À direita, ilustram-se as representações alternativas e simplificadas do modelo de Markov do exemplo.

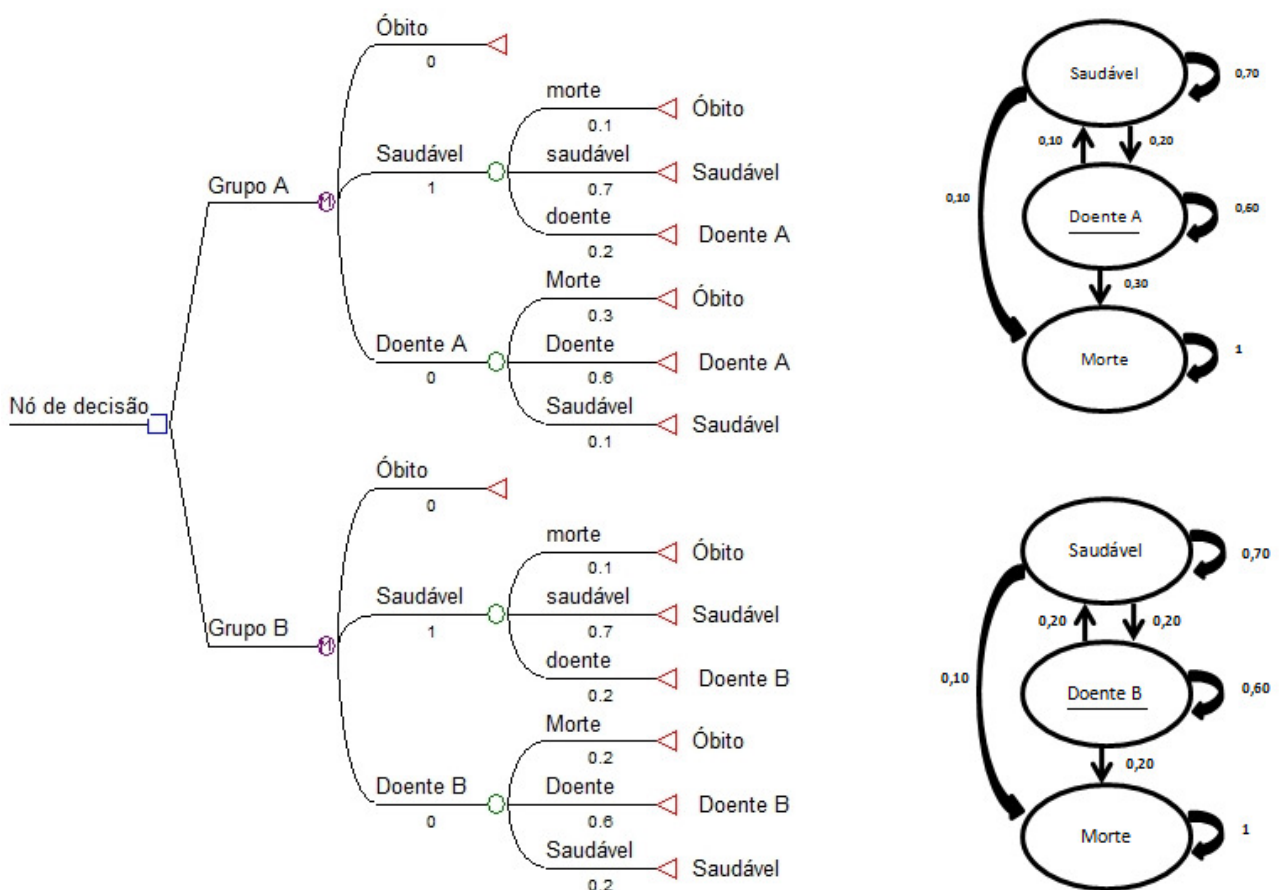


Figura 4: Estrutura do modelo de Markov para o caso hipotético (exemplo). À esquerda: estrutura elaborada pelo software TreeAge 2009®. À direita, representação alternativa e hipotética. Os valores representam as probabilidades de transição entre os estados markovianos, conforme exposto no quadro do exemplo geral.

Fonte: elaborado pelo autor.

Posteriormente o modelo simula uma coorte hipotética na árvore de decisão, calculando as probabilidades de estados finais de saúde, bem como seus desfechos (custos e efetividade ou utilidade) para cada estratégia comparada (DRUMMOND, 2005; RASCATI, 2009; SATO, 2010)

Neste caso hipotético, o software simulou uma coorte ao longo de ambas árvores a partir do nó de decisão (convencionalmente representado pelo símbolo quadrado). Por exemplo, no primeiro ciclo (ou primeiro ano), todos os pacientes encontravam-se saudáveis. No segundo ciclo, apenas 70% dos indivíduos permaneciam saudáveis, pois 10% haviam morrido e 20% haviam adoecido. No grupo A, os doentes apresentavam uma probabilidade anual de 10% de retornarem para o estado saudável. A cada ciclo em que o indivíduo se encontrar doente, o modelo computa os custos (R\$ 500 por cada ano) e calcula os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), multiplicando o número de anos vividos pela utilidade de cada estado (ver sessão a seguir).

Como resultado da simulação do modelo de Markov hipotético por 5 ciclos (ou 5 anos), os resultados obtidos pelo software utilizado são expressos no quadro 15.

Quadro 15: Resultado da análise de custo-utilidade comparando custos e desfechos dos 2 tratamentos apresentados no modelo de Markov hipotético.

Estratégias de tratamento	Custo por indivíduo (R\$)	Diferença (R\$)	AVAQ por indivíduo	Diferença (AVAQs)	Custo/efetiv (R\$/AVAQ)	ICER (R\$/AVAQ)
Tratamento A	475	-	3		R\$ 141/AVAQ	-
Tratamento B	916	+441	4	+1	R\$ 259/AVAQ	R\$ 441/AVAQ

Fonte: Elaborado pelo autor.

Destes resultados entende-se que em se optando pelo tratamento A, deve-se investir R\$ 141 para cada 1 ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), e pelo tratamento B, R\$ 259 para 1 AVAQ, ao longo de 5 anos de coorte.

O resultado mais importante desta análise é a razão incremental de custo-efetividade (ICER). Esta é calculada dividindo-se a diferença entre os custos por indivíduos de cada grupo (R\$ 916 – R\$ 475) pela diferença entre os AVAQ médios (por indivíduos) de cada grupo (4 AVAQs – 3 AVAQs). Desta razão temos o resultado apresentado de R\$ 441/AVAQ, ou seja, a opção pelo tratamento B (mais caro e mais efetivo) implica no investimento adicional de R\$ 441 para se

poupar 1 ano de vida ajustada pela qualidade em relação à opção pelo tratamento A (mais barato e menos efetivo). Caberá, portanto, ao tomador de decisão julgar se esta ICER obtida encontra-se dentro de um patamar de custo-utilidade favorável ou aceitável.

Os modelos markovianos são úteis para doenças nas quais os eventos podem ocorrer repetidamente ao longo do tempo, tais como doenças crônicas e degenerativas como o câncer, o que o torna particularmente útil para o propósito desta dissertação.

A principal limitação dos modelos de Markov reside no fato do modelo assumir que a mudança de um estado de saúde para outro (por exemplo, de saudável para doente) é baseada somente no estado atual do paciente, e não sofre influência dos estados anteriores pelos quais o indivíduo transitou, o que gera uma simplificação exagerada da complexa realidade dos processos de adoecimento e cura (RASCATI, 2009).

4.2.2 Modelo de decisão analítico para prevenção do CCU

Foi desenvolvido um modelo de coorte de Markov como instrumento de análise de decisão, determinístico, fechado e dinâmico para avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade da vacinação preventiva (RASCATI, 2009) (figura 5), utilizando-se do software TreeAge versão 2009 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA).

A perspectiva da análise foi do pagador (Sistema Único de Saúde do Brasil).

A população alvo foram as meninas pré-adolescentes (menores de 12 anos). E o horizonte de tempo da coorte foi de toda a vida. O modelo simulou a história natural da infecção pelo HPV até progressão para câncer cervical invasivo, levando em consideração os programas de prevenção (teste de Papanicolaou) vigentes até a presente data no estado de Roraima. A cada estratégia, o modelo incorporou probabilidades de transição de estados de saúde que população alvo foi seguida de acordo com a estratégia de vacinação ou não, da adolescência até a sua morte.

O modelo simulou as probabilidades de transição por 70 anos a partir da idade de vacinação (12 anos). As probabilidades se referem a ciclos de 1 ano. A cada transição o modelo atribuiu os custos, qualidade de vida, e probabilidade de morte de acordo com o estado de saúde. As probabilidades se referiam a transições do estado saudável para possível infecção pelo HPV e indução de neoplasia intra-epitelial cervical de baixo grau (NICBG) que, com o tempo, poderia

persistir, regredir para a normalidade ou progredir para neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (NICAG).

Este por sua vez poderia persistir, regredir para normalidade ou progredir para o câncer invasivo localizado, regional ou metastático (figura 5). Dada a evolução para câncer, cada indivíduo poderia persistir com a doença, evoluir para morte ou para o estado sem evidência de doença. A cada ano, os indivíduos estariam sob risco de morte específico da idade, não relacionada ao câncer, e as probabilidades de morte não relacionada ao câncer foram baseadas na expectativa de vida e nas curvas de mortalidade de Roraima (IBGE, 2007a). A probabilidade de morte não relacionada ao câncer foi calculada pela seguinte fórmula:

Probabilidade de morte (idade) = $1 - [\text{probabilidade de sobrevida (idade + 1)} / \text{probabilidade sobrevida (idade)}]$

Devido à baixa cobertura de rastreamento citológico vaginal preventivo típico da população roraimense, o modelo foi avaliado em três cenários independente da vacinação ou não¹¹. O cenário de não rastreamento citológico (exame de Papanicolaou) ao longo da vida (história natural da infecção pelo HPV) e os cenários de realização de 3 e de 10 exames de Papanicolaou ao longo da vida. A cada evento de rastreamento, as lesões cervicais seriam detectadas de acordo com sensibilidades (do exame de Papanicolaou) descritas por estudos nacionais.

A detecção das lesões cervicais levaria a condutas de seguimento ou tratamento (colposcopia, criocirurgia e/ou cirurgia), para os quais foram atribuídos probabilidades de sucesso, custos e implicações na qualidade de vida dos indivíduos do modelo de coorte. A análise econômica adotou um desconto anual de 3% para custos e desfecho, com intuito de converter valores futuros em valores presentes (WHO, 2003).

¹¹ As evidências sobre a cobertura do rastreamento do câncer de colo de útero no estado de Roraima podem ser encontradas na página 24 desta dissertação (1 INTRODUÇÃO: Fato estilizado 3).

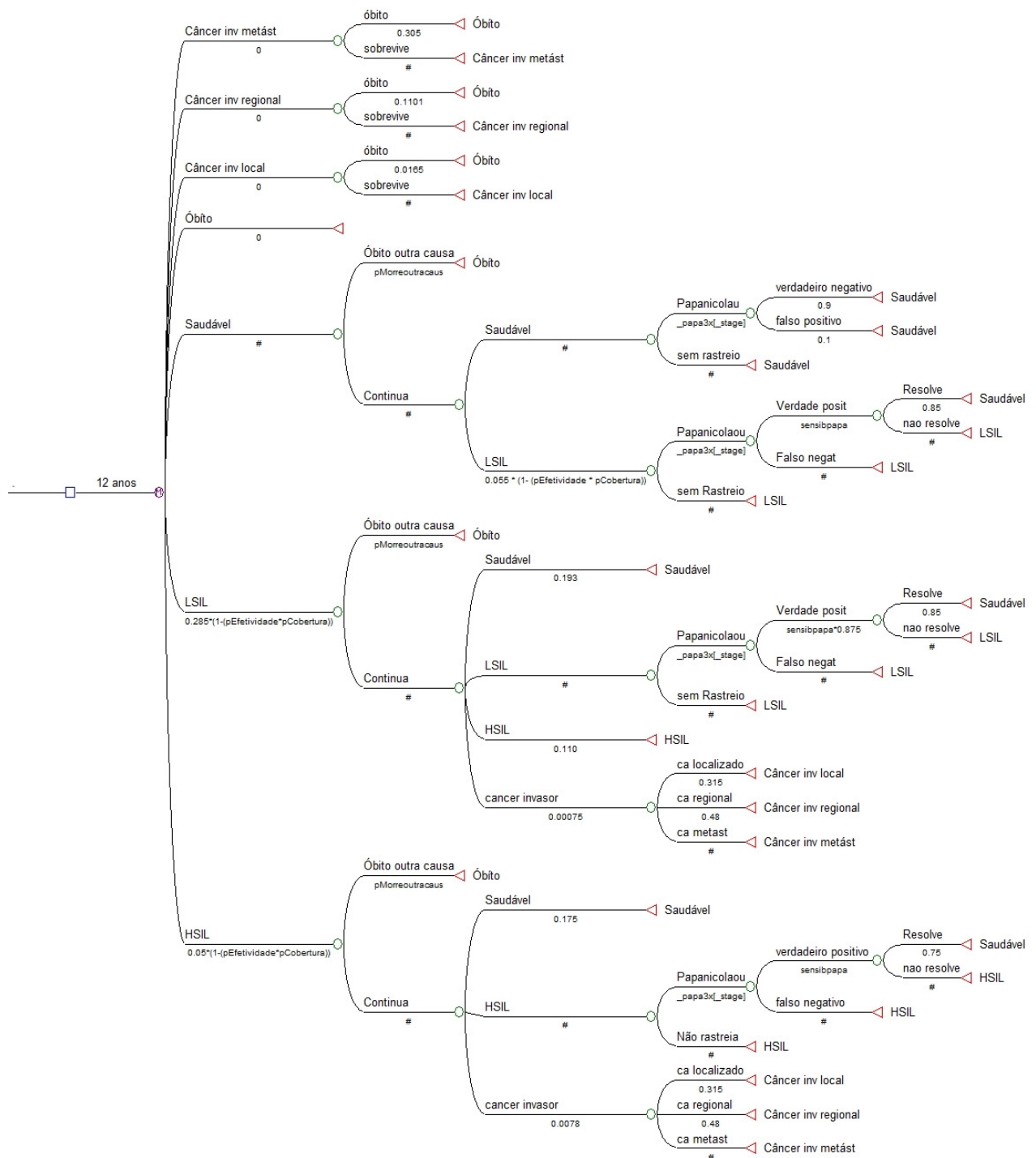


Figura 5: Estrutura do modelo de decisão de Markov. O símbolo quadrado a esquerda representa a decisão sobre vacinação ou não. Cada indivíduo é acompanhado no modelo de Markov, representado pela letra M, dos 12 anos até a sua morte. A cada ciclo de 1 ano os indivíduos estão em risco de desenvolver lesões precursoras, câncer ou morrer.

Fonte: elaborado pelo autor.

Legenda: HSIL: lesão intra-epitelial de alto grau (do inglês *high grade squamous intraepithelial lesion*); LSIL: lesão intra-epitelias de baixo grau (do inglês *low grade squamous intraepithelial lesion*). #: representa a probabilidade restante de determinado nó para completar 100%.

4.2.3 Parâmetros do modelo e presunção de caso base

As probabilidades de transição da coorte de um estado de saúde para outro foram os estabelecidos a partir de dados de artigos científicos publicados em periódicos¹². Sempre que disponível, a ACU baseou-se em artigos que avaliaram dados epidemiológicos na população brasileira, em especial em Roraima. O quadro 16 ilustra os valores de caso base, variações para análise de sensibilidade, e a fonte dos dados utilizados no modelo. Os valores de caso base representam a melhor estimativa para cada variável.

4.2.4 Lesões precursoras

As probabilidades de lesões precursoras induzidas por HPV oncogênico foram modeladas de acordo com dados locais de incidência (MONTEIRO, 2009). As incidências de neoplasia intraepitelial cervical de baixo grau (NICBG) derivaram de estudo nacional com adolescentes, acompanhadas anualmente por 5 anos. Uma regressão logística foi utilizada para estimar as probabilidades após este período, tendendo a zero após a sexta década de vida.

Para simplificação, definimos como NICBG as lesões grau I e II, e NICAG as lesões grau III e carcinoma *in situ*.

A sexarca (idade de início da atividade sexual) foi assumida em 13 anos de acordo com os resultados do ensaio 1 desta dissertação, e a incidência de NICBG teve pico com 1 ano após a sexarca.

¹² Segundo revisão sistemática da literatura, realizada na base de dados Scielo (www.scielo.br) e no banco de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América – PUBMED (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), utilizando as palavras chaves: “papilomavírus”, “lesões precursoras”, “câncer de colo uterino”, “câncer cervical invasivo” (em inglês quando aplicável). A pesquisa foi realizada de 01 de junho a 30 de julho de 2010.

Quadro 16: Parâmetros do modelo, variação para análise de sensibilidade e fontes.

Variáveis	Caso base	Variação§	Fonte do dado
Propriedades da vacinação			
Cobertura vacinal – 3 doses (%)	70	30 - 100	assumido
Idade para vacinação (anos)	12		[ENSAIO 1]
Duração da imunidade (anos)	Toda a vida	10 – toda a vida	[OLSSON, 2007]
Adesão à vacinação de reforço (%)	70		assumido
Propriedades do rastreamento preventivo			
Número de testes durante a vida (n)	3	0-10	[ENSAIO 1]
Idade para início do rastreamento (anos)	18		assumido
Sensibilidade do teste para NICBG (%)	70	50-90	[SANTOS, 2003; GIRIANELLI, 2004]
Sensibilidade do teste para NICAG (%)	80	60-90	[TUON, 2002; GONTIJO, 2005]
Especificidade do teste (%)	90		[SANTOS, 2003, GONTIJO, 2005]
Probabilidades de transição			
Desenvolver NICBG após iniciação sexual			[MONTERIO, 2009]
1º ano	0,285		
2º ano	0,117		
3º ano	0,114		
4º ano	0,075		
5º ao 25º ano (média)	0,070 (±0,022)		
26º ao 50º ano (média)	0,053 (±0,012)		
Após 51º ano (média)	0,010 (±0,008)		
Redução nas probabilidades de desenvolver NICBG atribuída à vacinação (%)	50	40 - 70	[FUTERE II, 2007; HARPER, 2006]
Regressão do NICBG (< 30 anos de idade)	0,193		[MELNIKOW, 1998]
Regressão do NICBG (> 30 anos de idade)	0,113		[RODRIGUEZ, 2007]
Desenvolver NICAG a partir de NICBG	0,110		[MELNIKOW, 1998]
Desenvolver câncer invasivo a partir de NICBG	0,00075		[MELNIKOW, 1998]
Regressão do NICAG	0,175		[MELNIKOW, 1998]
Desenvolver câncer invasivo a partir de NICAG	0,0078		[MELNIKOW, 1998]
Propriedades do câncer cervical invasivo			
Probabilidade de diagnóstico de câncer localizado	0,315		[ENSAIO 1]
Probabilidade de diagnóstico de câncer regional	0,488		[ENSAIO 1]
Probabilidade de diagnóstico de câncer metastático	0,197		[ENSAIO 1]
Probabilidade de morte - localizado	0,0165		[SEER, 2005]
Probabilidade de morte - regional	0,1101		[SEER, 2005]
Probabilidade de morte - metastático	0,305		[SEER, 2005]
Propriedades do tratamento de lesões precursoras			
Eficácia da criocirurgia para NICBG (%)	85		[ZAWISLAK, 2003]
Eficácia da criocirurgia para NICAG (%)	75		[ZAWISLAK, 2003]
Elegibilidade para criocirurgia (%)	85		assumido
Outros			

Duração do ciclo (anos)	1		assumido
Idade de iniciação sexual (anos)	13		[ENSAIO 1]
Taxa de desconto (%)	3		[WHO, 2003]

Fonte: elaborado pelo autor. § Variação para análise de sensibilidade.

Em virtude da escassez de estudos epidemiológicos abordando a progressão e regressão das lesões precursoras na população estudada, utilizamos probabilidades de transição relatadas na literatura mundial, ajustadas para 1 ano (1 ciclo), assumindo que o mecanismo de evolução da doença seja universal (MELNIKOW, 1998; MOSCICKI, 1998). A probabilidade de regressão de lesões precursora para a normalidade foi maior em mulheres mais jovens (< de 30 anos) em comparação com as maiores de 30 anos, refletindo uma observação de infecção mais persistente em grupo de mulheres mais velhas (RODRIGUES, 2007).

Sempre que necessário, o modelo foi calibrado ajustando a incidência de lesões precursoras do CCU para simular adequadamente os resultados de incidência de câncer registrados em Roraima.

4.2.5 Testes de rastreio citológico

A probabilidade de detecção de lesão cervical assintomática é uma função da probabilidade da mulher ser submetida a rastreio pelo teste de Papanicolaou e da sensibilidade e especificidade do teste (FAHEY, 1995). Foram realizadas avaliações incrementais da vacinação em cenário de não rastreio populacional, rastreio por 3 e 10 vezes ao longo da vida. Dados do capítulo 3 desta dissertação revelam baixa cobertura populacional, demonstrando que 71% das pacientes portadoras de CCU em Roraima nunca haviam realizado exames de rastreio.

No cenário de 3 exames de rastreio ao longo da vida, os indivíduos do modelo foram submetidos ao teste de Papanicolaou dentro da segunda, quarta e da sexta década de vida. No cenário de 10 exames ao longo da vida, os indivíduos foram submetidos ao teste a cada 5 anos dos 25 aos 40 anos, e posteriormente a cada 3 anos até os 55 anos, e um último exame aos 65 anos, em atenção a estudo nacional que revelou que a frequência de exames preventivos tende a ser maior entre 40 e 59 anos, e a cair após os 60 anos (VALE, 2010).

A sensibilidade do teste de Papanicolaou foi estimada em 70% para NICBG e 80% para NICAG. A especificidade variou de 80 a 90%, de acordo com estudos nacionais (CAETANO, 2006; TUON, 2002; SANTOS, 2003; GIRIANELLI, 2004; GONTIJO, 2005).

A estrutura fundamental do modelo está baseada na prática clínica consistente com as condutas clínicas preconizadas pelo Programa *VIVA MULHER*, do Ministério da Saúde (BRASIL, MS, 2002). Exames de rastreamento anormais seriam encaminhados para colposcopia, e avaliados para biópsia. Caso se confirmasse histologicamente NICAG, ou NIC II, a paciente seria submetida a tratamento crioterápico, ou a cirurgia. Os casos de NIC I foram submetidos a novos exames de rastreio em 6 meses.

Os custos relacionados a cada procedimento foram extraídos da tabela de repasse de verbas do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, MS, 2009).

4.2.6 Câncer cervical invasivo

Dada a progressão para câncer invasivo do colo uterino, a probabilidade do estágio tumoral na detecção do câncer foi derivada do capítulo 3 desta dissertação, assim como os custos atribuídos ao tratamento inicial do câncer. Os estágios tumorais foram simplificados em câncer localizado (FIGO estágio I e IIA), câncer regional (FIGO IIB a IVA) ou câncer metastático (FIGO IVB). O tratamento padronizado para o câncer localizado foi a cirurgia, para o câncer regional foi a quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia radical e/ou radioterapia, e para o câncer metastático foi a quimioterapia paliativa.

As probabilidades de morte pelo câncer, em cada estágio, foram extraídas das curvas de sobrevivência global de estudos longitudinais (SEER, 2005). A sobrevida em 5 anos variou de 92,0% para câncer localizado, 55,7% para câncer regional e 16,5% para câncer metastático.

Os custos incrementais anuais foram estimados em 10% do valor inicial do tratamento do câncer e se referem a exames de rastreio e controle de seqüelas e toxicidades relacionadas ao tratamento, ou custos relacionados à recidiva tumoral. Apenas os custos diretos atribuídos ao câncer foram computados e são representados em moeda nacional (R\$).

4.2.7 Qualidade de Vida

Utilidade é uma medida de qualidade de vida que varia numa escala de 0 a 1, onde zero representa a morte, e 1 representa a saúde ideal. O modelo multiplica os anos de vida pela utilidade implicada ao estado de saúde para ajustar a sobrevida pela qualidade de vida, tendo como desfecho final de efetividade os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs)¹³ (RASCATI, 2009). O quadro 17 ilustra estes valores.

A realização do teste de Papanicolaou implicou na redução de 0,01 na qualidade de vida durante o ano do exame (0,99). O exame de colposcopia colposcopia e conização em redução de 0,05. As lesões precursoras do câncer de colo de útero foram consideradas assintomáticas, sem queda na qualidade de vida. As qualidades de vida (utilidades) relacionadas a cada estágio tumoral foram baseadas em estudo internacional abordando especificamente este tema, utilizando escalas analógicas validadas, e variaram de 0,48 (câncer metastático) a 0,76 (câncer localizado) (MYERS, 2004).

4.2.8 Características da Vacinação

Foi assumido que a cobertura vacinal no caso base seja de 70% da população alvo. No modelo determinou-se que a vacina tenha imunidade durante toda a vida após a aplicação das 3 doses ao longo de 1 ano. Entretanto simulou-se também a necessidade de 3 doses de reforço ao longo da vida para manutenção da imunidade.

A redução na incidência de lesões precursoras do CCU induzidas pela vacinação foram baseadas nos artigos que originalmente relataram a eficácia da vacina tetravalente (THE FUTURE II STUDY GROUP, 2007; AULT, 2007).

O custo da vacinação (3 doses + custos de aplicação) para o caso base foi estimado em R\$ 500. Foi relatado que a média de preço da vacinação (3 doses) praticada no mercado americano é de

¹³ As vantagens das análises de custo-utilidade são que os AVAQs incorporam em apenas um desfecho dados de morbidade (queda na qualidade de vida) e mortalidade (tempo de vida), além disso, diferentes tipos de desfechos de saúde e doença com múltiplos desfechos de interesse podem ser comparados, ao contrário da análise de custo-efetividade (RASCATI, 2008).

AVAQ é uma unidade que captura a noção de 1 ano a mais de sobrevivência em perfeita saúde (1 ano x 1 utilidade). A utilidade é a mensuração estimada da qualidade de vida do indivíduo, variando de 1 (saúde perfeita) a 0 (morte). Ex.: uma paciente que viveu por 10 anos portando uma doença que lhe reduziu em 30% a qualidade de vida (utilidade = 0,7) terá uma sobrevida de 7 AVAQ (10 anos x 0,7 utilidade = 7 AVAQs).

US\$ 360 (LIPPMAN, 2007). Para o setor público, o valor negociado pelo Centro de Controle de Doenças nos Estados Unidos foi de US\$ 290 (CDC, 2010). O custo da vacinação (3 doses + custos de aplicação) para o caso base foi estimado em R\$ 500. Foi relatado que a média de preço da vacinação (3 doses) praticada no mercado americano é de US\$ 360 (LIPPMAN, 2007). Para o setor público, o valor negociado pelo Centro de Controle de Doenças nos Estados Unidos foi de US\$ 290 (CDC, 2010).

Quadro 17: Parâmetros de custos e utilidades.

Variáveis	Caso base	Variação para análise de sensível.	Fonte do dado
Custos (R\$)			
Vacinação - 3 doses	500	100-1000	[LIPPMAN, 2007; CDC, assumido]
Vacinação de reforço	250		[BR, MS, 2009]
Teste de Papanicolaou	15		[BR, MS, 2009]
Consulta médica	10		[BR, MS, 2009]
Colposcopia	50		[BR, MS, 2009]
Criocirurgia	50		[BR, MS, 2009]
Conização	927		[BR, MS, 2009]
Histerectomia tipo 1	2.300		[BR, MS, 2009]
Tratamento do câncer invasivo	6.886		[ENSAIO 1]
Tratamento do câncer invasivo regional	15.663		[ENSAIO 1]
Tratamento do câncer invasivo	4.884		[ENSAIO 1]
Utilidades			
População normal	1		assumido
Realização do teste de Papanicolaou (por	0,99		assumido
Realização de colposcopia e conização	0,95		assumido
Câncer invasivo localizado	0,76		[MYERS, 2004]
Câncer invasivo regional	0,67		[MYERS, 2004]
Câncer invasivo metastático	0,48		[MYERS, 2004]

Fonte: elaborado pelo autor.

4.2.9 Aferição dos desfechos.

Os resultados de efetividade da estratégia preventiva foram expressos como número de casos de câncer prevenidos e número de mortes evitadas, e os resultados de utilidade como anos de vida poupados ajustados pela qualidade poupados (RASCATI, 2008). A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi calculada pela razão da diferença de custos totais acumulados dividida pelo

total de AVAQS ganhos, por mulher, atribuídos à adição da vacinação ao programa de rastreio já existente. Como limite de julgamento, seguimos a convenção internacional, onde uma estratégia pode ser considerada custo-útil caso a ICER seja menor que o valor do PIB *per capita*, ou seja, caso o custo adicional de uma estratégia seja menor do que o valor do PIB *per capita* para poupar um ano de vida ajustado pela qualidade (EICHLER, 2004; DEVLIN, 2004; BRASIL, MS, 2005).

4.2.10 Análise de sensibilidade

Toda avaliação econômica apresenta certo grau de incerteza, imprecisão ou controvérsia metodológica (PETITI, 2000; MUENNING, 2002; RASCATI, 2010). Por isso foram realizadas análises de sensibilidade (de uma via) para variáveis onde repousam incertezas sobre seus valores de caso base, para avaliar a robustez de nossos achados. Essas análises recalculam as ICERs considerando variações de determinado parâmetro. Por exemplo, a análise de sensibilidade pode avaliar quanto a variação do preço da vacina pode alterar o valor da ICER, na dependência da extensão da variação do parâmetro, e da importância deste parâmetro para a análise.

As variáveis avaliadas neste caso foram o custo da vacinação, a eficácia da vacinação, o cenário do programa de rastreio pré-existente, cobertura vacinal, o tempo de imunidade e as características do teste de Papanicolaou (sensibilidade). Para tais análises, os valores de variação representam um julgamento pertinente à incerteza do parâmetro estudado, variações de resultados publicados na literatura médica.

4.3 RESULTADOS

4.3.1 Calibração do modelo.

O desfecho primário para calibração do modelo foi a incidência de câncer invasivo. No cenário de história natural da infecção do HPV, sem exames de rastreio, o modelo simulou o risco de câncer ao longo da vida de 4,2%, o que equivale a 34,1 casos de CCU invasivo por 100 mil mulheres considerando a estrutura demográfica de Roraima (IBGE, 2007b). No cenário de rastreio por 3 vezes ao longo da vida, o risco de câncer foi estimado em 3,4% (equivalente a 27,5 casos por 100 mil mulheres).

O gráfico 6 ilustra a taxa de incidência de CCU ajustada para cada faixa etária de acordo com os resultados do ensaio 1 desta dissertação (descrito como “observado”), e compara as simulações desta taxa de incidência provenientes do modelo de Markov elaborado neste ensaio, considerando a estratégia basal de rastreamento 3 vezes ao longo da vida, e nenhum rastreamento a longo da vida.

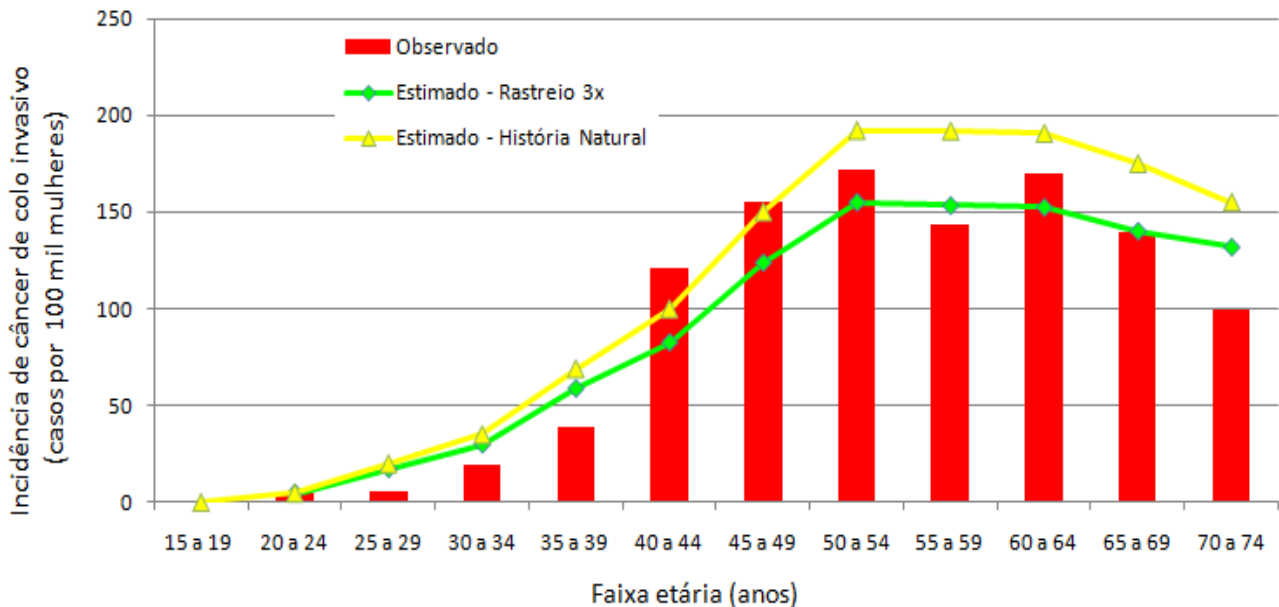


Gráfico 6: Calibração do modelo. Incidência de câncer de colo uterino por faixa etária, estimados pelo modelo para história natural, estratégia de rastreamento 3 vezes ao longo da vida, em comparação com o observado em Roraima.

Fonte: elaborado pelo autor.

A predição no cenário de rastreamento 3 vezes correspondeu satisfatoriamente à taxa de incidência bruta de câncer invasivo do colo uterino registrada em Roraima em 2009 (28,2 casos por 100 mil mulheres) e será considerado como estratégia basal a ser comparada com a adição da vacinação.

4.3.2 Análise de caso base

Existem aproximadamente 5.000 adolescentes do sexo feminino na faixa etária de 12 anos em Roraima segundo dados do IBGE (IBGE, 2007b). A adição da vacinação ao rastreamento por 3 vezes ao longo da vida geraria um custo de aproximadamente R\$ 2,5 milhões de reais. Com uma cobertura vacinal de 70%, essa estratégia reduziria a incidência de câncer nesta população de 170 para 110 casos na coorte ao longo da vida das adolescentes de 12 anos (redução de 35,3%).

Aproximadamente 30 mortes (ao ano) seriam evitadas neste subgrupo populacional. A adição da vacina gerou um custo incremental de aproximadamente \$351 por indivíduo à estratégia vigente. A razão incremental de custo-efetividade foi de \$2.556 por AVAQ poupado.

Esta avaliação pode ser comparada à adição da vacina em outros cenários de rastreamento citológico basal no quadro 18.

Quadro 18: Desfechos econômicos e de saúde para a adição da vacinação à estratégia preventiva de base (teste de Papanicolaou).

Estratégias preventivas	Custos por indivíduo (R\$)	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs)	Custo incremental (R\$)	AVAQs poupados por indivíduo	Razão de custo-efetividade incremental (R\$ /AVAQs)
Cenário sem rastreamento citológico					
Vacinação	870	24,80	-79	0,2	dominante
Sem vacinação (história natural)	949	24,60			
Cenário de rastreamento por 3 vezes ao longo da vida (caso base)					
Vacinação + rastreamento	951	29,6	351	0,2	2.556
Somente rastreamento	600	29,4			
Cenário de rastreamento por 10 vezes ao longo da vida					
Vacinação + rastreamento	1.437	34,5	815	0,2	4.684
Somente rastreamento	622	34,3			

Fonte: elaborada pelo autor.

O gráfico 7 compara a redução na incidência de câncer das diversas estratégias (combinação de vacinação e rastreamento citológico) dadas diferentes coberturas vacinais, em relação à história natural do HPV (sem medidas preventivas) simulada neste modelo.

Constata-se que a meta de redução de 50% da incidência do CCU poderia ser alcançada associando elevada cobertura vacinal (>70%) mantendo-se rastreamento populacional (> 3 exames ao longo da vida).

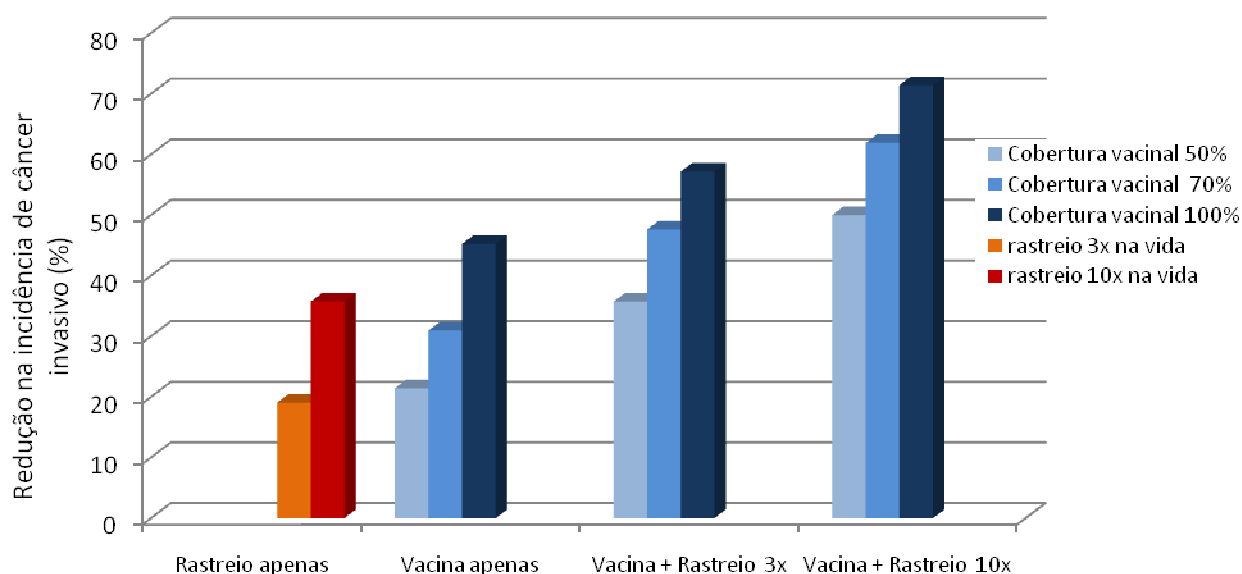


Gráfico 7: Efetividade de estratégias preventivas na prevenção do câncer de colo de útero. Efeito adicional da vacinação em diferentes coberturas vacinais e estratégias preventivas.

Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.3 Simulação de incertezas

As análises de sensibilidade revelam que a vacinação tende a manter perfil favorável do ponto de vista de custo efetividade apesar das variações dos parâmetros proposta pela análise de sensibilidade no cenário de rastreio citológico 3 vezes durante a vida (ver gráfico 8).

A cobertura populacional da vacinação implica em grande variação da ICER, ultrapassando R\$ 4.000/AVAQ em coberturas vacinais inferiores a 50%. Para custos da vacinação (todas as doses para imunização primária) inferiores a R\$ 100, a estratégia de adição da vacina tende a dominar o rastreio citológico (3 vezes) isoladamente, ou seja, é menos custosa e mais efetiva ($ICER \leq 0$). Para custos da vacinação superiores a R\$ 1.000, a estratégia vacinal requer aproximadamente R\$ 6.000 para poupar 1 AVAQ. A efetividade vacinal (redução na incidência de lesões precursoras) maior que 40% mantém a ICER abaixo de R\$ 3.000/AVAQ em relação à estratégia basal. Elevações na sensibilidade do teste de Papanicolaou tende a aumentar discretamente a ICER da adição da vacina por melhorar o rendimento da estratégia basal, reduzindo relativamente o benefício adicional da vacina.

Caso haja necessidade de revacinação (1 dose de reforço ao longo da vida) para a manutenção da imunidade, a razão incremental de custo-efetividade seria de R\$ 3.756/AVAQ para a estratégia vacinal, considerando o custo da vacina de reforço de R\$ 250 por dose.

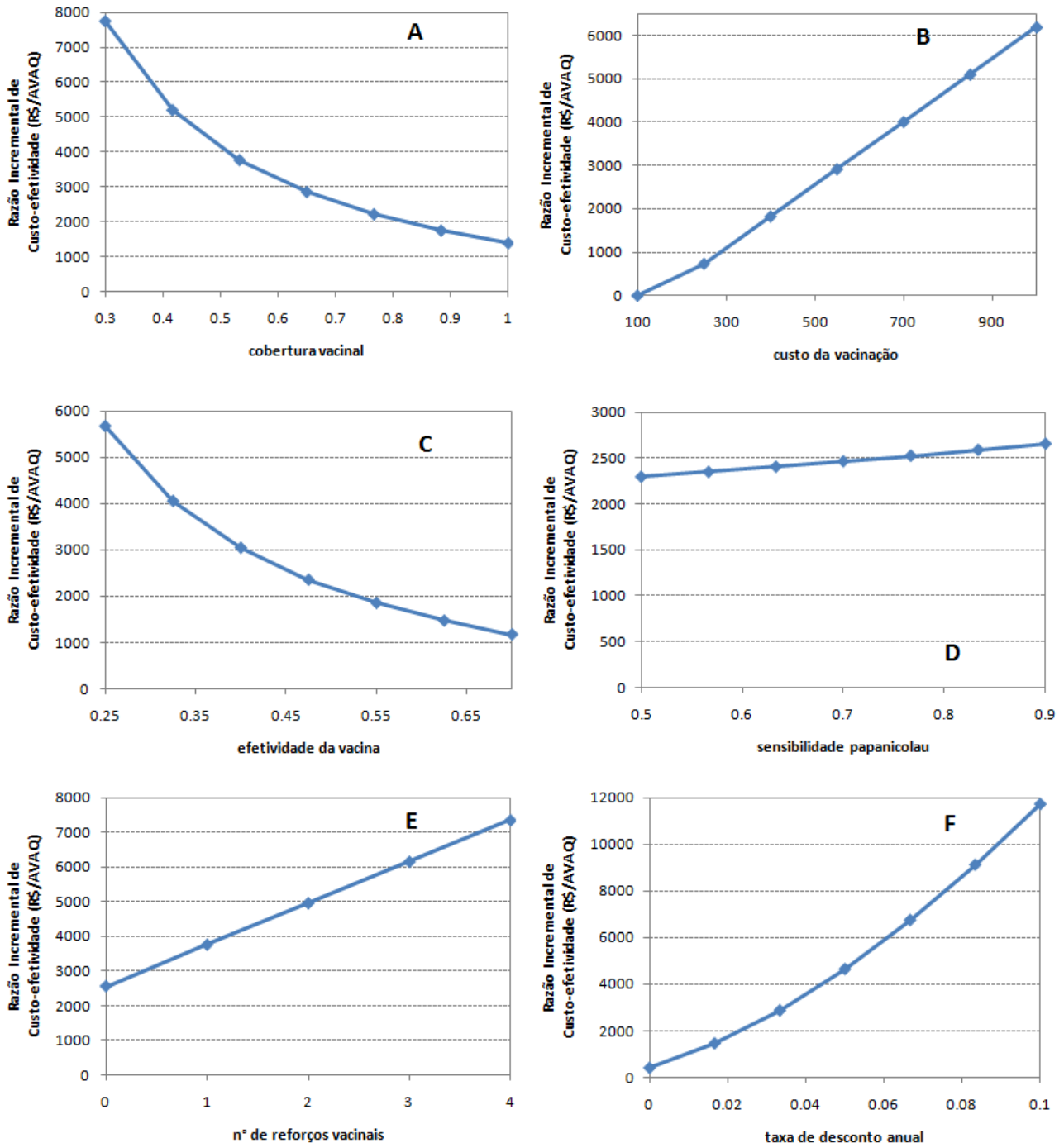


Gráfico 8: Análise de sensibilidade.

Fonte: elaborado pelo autor.

Em (A): variação da cobertura vacinal (30 a 100%); (B) variação do custo da vacinação (R\$ 100 a 1000); (C): variação da efetividade vacinal na redução da incidência de lesões pré-malignas (25 a 70%); (D):

variação na sensibilidade do teste de Papanicolou (50 a 90%); (E): variação do número de reforços vacinais ao longo da vida (1 a 4 reforços); (F): variação da taxa de desconto anual (0 a 10%).

No caso da necessidade de 2 doses de reforço ao longo da vida, a ICER seria R\$ 4.950/AVAQ, para 3 doses de reforço, R\$ 6.160/AVAQ, e para a necessidade de 4 doses de reforço (o que corresponderia a 1 dose de reforço a cada 10 anos até a sexta década de vida), a ICER se elevaria para R\$ 7.371/AVAQ.

O parâmetro cuja variação teve maior impacto no ICER foi a taxa de desconto anual. Em uma análise sem taxa de desconto, a ICER seria de aproximadamente R\$ 100/AVAQ, substancialmente menor em relação à taxa de desconto de 10% (ICER = R\$ 12.000/AVAQ), resultados consistente com uma coorte com tempo de horizonte de toda a vida, como a aqui proposta.

4.4 DISCUSSÃO

Em virtude da elevação universal nos gastos em saúde, e os crescentes constrangimentos decorrentes da escassez de recursos, as demandas têm imposto cada vez mais a necessidade de justificar a incorporação de uma nova técnica pela sua relação de custo-efetividade ou custo-utilidade (CAETANO, 2006). Para lidar com essa crescente demanda, foram propostas, ao longo das últimas décadas, ferramentas metodológicas que promovem a racionalidade na tomada de decisão no setor saúde, primando pelo uso eficiente dos recursos disponíveis (DRUMMOND, 2005; KOLBET, 2002; RASCATI, 2009).

O presente estudo revelou que, considerando o caso base e variações dos parâmetros, a adição da vacinação ao esquema preventivo apresenta perfil favorável do ponto de vista de custo-efetividade e custo-utilidade. À exceção da simulação de uma cobertura vacinal abaixo de 40%, a ICER da adição da vacinação não ultrapassa o limite convencional do valor do PIB per capita (aproximadamente R\$ 5.000) para nenhuma outra simulação de incerteza. Se o custo da vacinação for reduzido a R\$ 100 ou menos, para uma cobertura vacinal de 70%, a adição da vacina tende a dominar a estratégia de rastreamento citológico isoladamente.

A necessidade de 2 doses de reforço duplicou a razão incremental da adição da vacina em relação ao caso base. De forma semelhante ao resultado aqui obtido, os autores de uma meta-análise que revisou artigos de custo-efetividade da vacina para HPV relataram que de todas as

fontes de incertezas, a que tem maior influência sobre a custo-efetividade é a duração da proteção vacinal (PUIG-JUNOY, 2009).

A Organização Mundial da Saúde propôs um parâmetro de limite diferente para os países em desenvolvimento, sugerindo que um gasto de 3 vezes o valor do PIB *per capita* para cada AVAQ representaria um bom uso do recurso neste grupo de países (WHO, 2003). Apesar de não haver consenso no Brasil sobre o limite para uma estratégia ser considerada custo-efetiva, este artigo ratifica o perfil favorável da adição da vacinação contra o HPV em regiões com programas preventivos deficientes, e elevada incidência de CCU, segundo o critério proposto.

Goldie e colaboradores realizaram estudo de custo-efetividade da vacina para HPV para 72 países de baixa renda, a maioria africanos, caracterizados por elevada incidência de CCU (GOLDIE, 2008). A análise revelou que a ICER da adição da vacina nestes países não superou US\$ 200 para 59 destes 72 países, com grande impacto na redução de mortalidade e incidência do CCU após vacinação de pré-adolescentes, ressaltando o perfil de custo-efetividade favorável da vacina em regiões onde o CCU não foi controlado por programas convencionais de rastreamento.

Por outro lado, em países desenvolvidos que conseguiram controlar a incidência e a mortalidade relacionadas ao CCU com sólidos programas de rastreio ginecológico, a vacina contra o HPV não se apresenta tão favorável do ponto de vista de custo-efetividade. Irlanda, Suíça, Reino Unido e Finlândia apresentam taxas de incidência bruta de CCU menores de 10 casos por 100 mil mulheres. Nestes países, estudos de custo efetividade demonstraram um custo adicional de mais de US\$ 20 mil para poupar um AVAQ (SZUCS, 2008; TORVINEN, 2010; DEE, 2010; KULASINGAN, 2008).

Nos Estados Unidos a ICER da adição da vacina superou US\$ 43 mil (KIM, 2008). Chama a atenção o caso da Holanda. Com uma taxa de incidência de CCU menor que 6 casos por 100 mil mulheres, a RICE da adição vacina para HPV ao programa preventivo holandês já existente foi maior que US\$ 70 mil, classificando a estratégia vacinal, segundo os autores, como não custo-efetiva (KOK, 2009).

As pesquisas acima sugerem que o maior benefício da vacina não reside no sinergismo com os programas basais de rastreio populacional, mas sim em oportunizar a prevenção a mulheres em países ou regiões cujos programas preventivos tradicionais são insuficientes e mal estruturados, e com elevada prevalência de infecção por HPV oncogênicos.

Apesar do perfil econômico favorável, os gastos implicados na vacinação de meninas pré-adolescentes em grande escala têm suscitado preocupação, especialmente em países subdesenvolvidos. A vacina contra o HPV (16 e 18) se apresenta como uma das vacinas mais caras do mercado, dificultando a incorporação da vacinação nos sistemas de saúde de países que mais se beneficiariam desta tecnologia. Segundo a lição aprendida com a vacina contra o vírus da hepatite B, que hoje está disponível para crianças de 89% dos países do mundo, inclusive os mais pobres, somente após uma drástica redução no preço da vacina será possível uma vacinação em massa de proporções globais (KANE, 2010).

Apesar do custo ser a principal barreira para a introdução da vacina na América Latina, outros fatores são importantes neste processo, como o conhecimento público sobre o CCU, vontade política, disposição a pagar, a viabilidade da vacinação na população, a competição com outras vacinas, e a sua aceitação (WINKLER, 2008).

A aceitação da vacina pela sociedade ainda não foi avaliada no Brasil. Entretanto um estudo canadense avaliou a disposição a pagar (DAP)¹⁴ de pais e mães de meninas pré-adolescentes (OTENG, 2010). Os pesquisadores relataram que os pais, em média, se dispõem a pagar de US\$22 a US\$53 para cada redução em 1% do risco de CCU.

Nos Estados Unidos, mães de meninas se dispunham a pagar entre US\$560 a US\$660 pela vacina, além de US\$245 a mais para garantir uma proteção duradoura (vacinação de reforço) (BROWN, 2010).

Esses dados sugerem que, individualmente, os integrantes das sociedades tendem a concordar com a introdução da vacina contra o HPV, com valores médios de DAP acima dos valores praticados no mercado. Entretanto, um fator é especialmente determinante da aceitação da vacina na América Latina: o conhecimento do público em geral e dos gestores em saúde sobre o HPV e suas implicações, o que influencia imensamente a disposição a pagar. Nesse sentido, estratégias de educação e comunicação sobre o assunto são peças chaves e determinantes de sucesso e efetividade de eventuais políticas de saúde pública de introdução da vacina para HPV na América Latina e no Brasil (WINKLER, 2008).

¹⁴ Termo econômico que se relaciona com o total de benefícios para os consumidores. A disposição a pagar determina quanto as pessoas estão dispostas a pagar para reduzir a chance de um desfecho adverso em saúde, e é o termo econômico que melhor estima o valor econômico de um bem ou serviço (RASCATI, 2008).

Diferenças metodológicas podem ser responsáveis por resultados discrepantes de avaliações de custo-efetividade (PUIG-JUNOY, 2009; VAN DE VELDE, 2010). Apesar de modelos dinâmicos de transmissão do HPV terem sido desenvolvidos e amplamente utilizados, estes geralmente exigem que os investigadores façam muitas presunções nos valores de parâmetros de infecção pelo HPV e evolução de lesões precursoras (KIM, 2008; GOLDIE, 2003; GOLDIE, 2007; COLANTONIO, 2009). Entretanto o comportamento sexual de adolescentes brasileiras e roraimenses em especial pode ser diferente das de outros países ocidentais (em especial dos desenvolvidos). A elevada proporção de indígenas em Roraima ressalta ainda mais sua peculiaridade. Assim, optamos pela estratégia de desenvolver um modelo de Markov próprio, mais simples, porém mais ajustados a dados clínicos e epidemiológicos nacionais e locais, como realizado em outros estudos (KULASINGAN, 2008; LIU, 2010).

O trabalho não abordou o efeito da vacinação sobre patologias benignas associadas ao HPV (como úlceras genitais), ou sobre outros cânceres relacionados ao HPV (canal anal), o que tornaria a custo-efetividade da vacina ainda mais favorável caso ela se mostre eficaz na prevenção também destas doenças¹⁵.

Existem limitações neste estudo. Primeiro, em virtude da escassez de dados nacionais, alguns parâmetros foram calibrados baseados em dados internacionais. Segundo, a adesão de programas estratégicos no Brasil tende a ser oportunística, o que favoreceria a vacinação preferencialmente de mulheres que têm boa adesão ao rastreamento citológico vigente, em detrimento das mulheres não aderentes, em situação de maior risco (VALE, 2010). Terceiro, em virtude do pressuposto markoviano propriamente dito, o qual estabelece que as probabilidades de transição dependem exclusivamente do estado de saúde corrente, e não de uma sequência passada de estados de saúde (DRUMMON, 2001). Logo, os resultados deste trabalho devem ser vistos como uma estimativa conservadora da ICER da vacinação para HPV em regiões do Brasil de elevada incidência de CCU. Entretanto, a calibração satisfatória dos parâmetros do modelo proposto, e o alinhamento dos resultados com a de outros pesquisadores tornam robustos os resultados de que a

¹⁵ Um estudo holandês relatou que, caso os efeitos da vacinação sobre outros cânceres em mulheres relacionados ao HPV fossem considerados (câncer do canal anal, orofaringe e vulvo-vaginal), haveria uma redução na ICER de 13%, tornando a estratégia vacinal consideravelmente mais custo-efetiva (KOK, 2010). Se a vacinação de mulheres reduzisse também a ocorrência de cânceres em homens (canal anal, pênis e orofaringe), esta redução seria da ordem de 21%.

vacinação é custo-efetiva e custo-útil em Roraima e na região Norte do Brasil (GOLDIE, 2007; GOLDIE, 2008; COLANTONIO, 2009).

4.5 CONCLUSÃO

O elevado risco de câncer invasivo do colo uterino no estado de Roraima implica na necessidade de medidas para aumentar a adesão das mulheres aos programas de rastreamento citológico. Mesmo que isso eleve a ICER da adição da vacina, por aumentar a eficiência da estratégia basal, existe uma margem suficiente para manter a vacinação num conceito favorável de custo-efetividade.

A vacinação de pré-adolescentes em larga escala pode ser considerada um investimento no futuro, ao prevenir a morte prematura de centenas de mulheres em idade produtiva e reprodutiva nas próximas décadas. Embora seja difícil medir com precisão e valorar esse benefício, isso claramente se traduz em famílias que não perderiam suas mães para o câncer de colo uterino, e em recursos que não seriam alocados para o tratamento deste agravo (custos diretos e indiretos). Estes resultados podem servir de base para acelerar a incorporação da vacina para os HPV 16 e 18 aos programas preventivos que atendem às mulheres carentes em regiões menos favorecidas do Brasil, em especial as comunidades indígenas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo desta dissertação foi caracterizar o CCU no estado de Roraima, e propor uma estratégia preventiva baseada em vacinação contra o HPV, à luz de análises econômicas de custo-utilidade. O tema unificador dos ensaios foi o elevado impacto do CCU, em termos sociais e econômicos, destacando-se em especial os custos diretos e indiretos, morbidade e mortalidade desta doença.

Este foi o primeiro trabalho avaliando a magnitude do CCU no estado de Roraima, e um dos pioneiros da região norte do país. Foi elaborado um modelo de Markov próprio para simulação de estratégias preventivas para o HPV de forma regionalizada. Trata-se da primeira análise de custo-utilidade direcionada para esta determinada região do país. Este fato destaca-se em importância, em virtude da heterogeneidade inerente a um país de proporções continentais como o Brasil.

As principais conclusões desta dissertação são:

- i. A infecção pelo HPV é altamente prevalente no Brasil, em especial em suas regiões menos desenvolvidas;
- ii. As estratégias vigentes de prevenção secundária, pautadas no rastreamento populacional (teste de Papanicolaou) não tem se mostrado efetiva para controlar o CCU no Brasil. Em Roraima, em especial, os programas preventivos atuais negligenciam mulheres de classes sociais mais baixas e economicamente desfavorecidas, aquelas que mais poderiam se beneficiar dos programas;
- iii. O CCU apresenta-se como grave problema de saúde pública no Estado de Roraima, com magnitude semelhante a países de baixa renda. Seu custo direto por caso supera R\$ 8.000 por ano;
- iv. Novas técnicas diagnósticas de lesões cervicais assintomáticas agregam elevados custos para o rastreamento populacional, e seu futuro pode ser incerto após o advento da vacinação em massa;

- v. As vacinas contra o HPV demonstram elevada capacidade de prevenir a infecção pelos genótipos mais danosos (HPV 16 e 18), com segurança e aceitação satisfatórias pela sociedade, porém com elevados custos;
- vi. A implantação de uma estratégia de prevenção primária do CCU, baseada na vacinação em larga escala de meninas pré-adolescentes tende a ser custo-efetiva no Brasil. Este trabalho demonstrou que a vacinação apresenta perfil de custo-utilidade ainda mais favorável para a região Norte, em especial Roraima, considerando os atuais preços praticados no mercado;
- vii. A vacinação contra o HPV pode reduzir significativamente a morbidade e mortalidade o CCU em Roraima;
- viii. Os povos indígenas se revelam como subgrupos populacionais de elevado risco para o HPV e CCU, e contribuem de forma significativa para a magnitude deste agravo em Roraima. A vacinação torna-se especialmente interessante para este grupo étnico, em virtude de suas peculiaridades sociais e culturais que podem restringir seu acesso aos programas de rastreamento.

É evidente que a proposta de um financiamento público da vacinação em larga escala de meninas pré-adolescentes tem como principal impedimento o custo elevado atual da vacina. Entretanto esta dissertação apresenta resultados que indicam o elevado custo social do CCU, e o potencial de mortes e sofrimentos evitados, para que a estratégia vacinação se torne realidade em regiões de elevada incidência de CCU, como Roraima.

As limitações deste trabalho consistem na escassez de dados epidemiológicos da região norte e de Roraima que limitaram a regionalização do modelo de Markov, além da singularidade deste estudo, o que não permite comparações que corroborem seus resultados.

Como sugestão de pesquisas futuras, pesquisas epidemiológicas mais abrangentes poderiam enriquecer o modelo apresentado. São escassos os estudos de caracterização genotípica da infecção por HPV em mulheres da região norte, em especial as indígenas, fato de elevada relevância para se estimar a eficácia vacinal para determinado grupo.

Quanto às implicações em saúde pública, estes resultados levam à reflexão: as políticas públicas de saúde da mulher, em especial os programas preventivos do CCU, deveriam ser nacionais (uniformes para todas as regiões) ou descentralizadas (ajustadas à realidade local)? Sugere-se que a decisão, a nível federal, de não incorporar a vacina contra o HPV no calendário

vacinal do Brasil pode levar a consequências perversas para grupos especiais e vulneráveis como as mulheres indígenas e de classes sociais menos favorecidas de estados menos desenvolvidos como Roraima.

À luz de novas tecnologias preventivas já disponíveis, considerar a manutenção de um programa preventivo baseado unicamente no rastreamento com o teste de Papanicolaou para o estado de Roraima (e para a região Norte) pode significar uma má alocação dos recursos da sociedade, com consequências equivocadas tanto no curto quanto no longo prazo.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, S S; SEHGAL, A; SARDANA, S; et al. Role of male behaviour in cervical carcinogenesis among women with one life time partner. **Cancer**, v. 72, p. 1666-1669, 1993.

ALBUQUERQUE, K M; FRIAS, P G; ANDRADE, C L T; AQUINO, E M. Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25 (Sup 2), p. 301- 309, 2009.

ALEXANDER, C; CASON, Z; BENGHUZZI, H; MARTIN, L. Cytohistological correlation of abnormal cervical lesions in Native American females in Mississippi. **Biomed Sci Instrum**, v. 37, p.25-30, 2001.

ALMONTE, M; ALBERO, G; MOLANO, M; et al. Risk factors for Human Papillomavirus Exposure and Co-factors for Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean. **Vaccine**, v. 26S, p. L16–L36, 2008.

ANNEMANS, L; RÉMY, V; LAMURE, E; SPAEPEN, E. Economic burden associated with the management of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in Belgium. **J Med Econ**, v. 11, n. 1, p. 135-150, 2008.

ARVEUX, P; BÉNARD, S; BOUÉE, S; LAFUMA, A; MARTIN, L; et al. Invasive cervical cancer treatment costs in France. **Bull Cancer**, v. 94, n. 2, p. 219-224, 2007.

AULT, K A. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. **Lancet**, v. 369, p. 1861-1868, 2007.

BECK, J R; SONNENBERG, F A. Markov models in medical decision making: a practical guide. **Medical Decision Making**, v. 13, n. 4, p. 322-339, 1993.

BECKER, T M; ESPEY, D K; LAWSON, H W. Regional Differences in Cervical Cancer Incidence Among American Indians and Alaska Natives, 1999–2004. **Cancer**, v. 113, n. 5, p. 1234-1243, 2008.

BELL, M C; SCHMIDT-GRIMMINGER, D; PATRICK, S. High prevalence of human papillomavirus infection in American Indian women of the Northern Plains. **Gynecol Oncol**, v. 107, n. 2, p. 236–241, 2007.

BEN GOBRANE, H; AOUNALLAH-SKHIRI, H; OUESLATI, F; FRIKHA, H; et al. Estimated cost of managing cervical cancer in Tunisia. **Sante Publique**, v. 21, n. 6, p. 561-569, 2009.

BLEGGI TORRES, L F; WERNER, B; TOTSUGUI, J; COLLACO, L M; et al. Cervical cancer screening program of Parana: cost-effective model in a developing country. **Diagn Cytopathol**, v. 29, n. 1, p. 49-54, 2003.

BOSCH, F X; CASTELLSAGUE, X; MUNOZ, N; et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 88, n.15, p. 1060-1067, 1996.

BOSCH, F X; SANJOSE, S. Human papillomavirus in cervical cancer. **Curr Oncol Rep**, v. 4, n. 2, p. 175-183, 2002.

BOSETTI, C; MALVEZZI, M; CHATENOU, L; NEGRI, E; LEVI, F; LA VECCHIA, C. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2005. **Ann Oncol**, v. 16, n. 3, p. 489-511, 2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. **Viva Mulher - câncer de colo do útero: informações técnico-gereciais e ações desenvolvidas**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2002. (BRASIL, 2002).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. [Internet] **Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999**. Brasília(DF):INCA; c2003. [citado 2010 Mai 16]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/atlas/docs/represent_espac_UTERO.pdf. (BRASIL, 2003).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA. **Inquérito Domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal 2002-2003**. Rio de Janeiro: INCA; 2004. (BRASIL, 2004)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA. **Vigilância do câncer ocupacional e ambiental**. Rio de Janeiro: INCA, 2005. (BRASIL, 2005)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. [Internet]. **SISCOLO**. Brasília, 2008. [Citado 2010 jul 23]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?siscolo/DEF/todos/RRCCOLO.def>. (BRASIL, 2008)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Reportagens Especiais. [Internet]. **MS amplia tratamento integral aos doentes de câncer**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. [Citado 2010 abr 04]. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/reportagensEspeciais>> (BRASIL, 2009a)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. [Internet]. **Sistema de gerenciamento de tabela de procedimentos e medicamentos e OPM do SUS**. Brasília: SAS, 2009. [Citado 2010 jul 23] Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. (BRASIL, 2009b)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER.. [Internet]. **Estimativa 2010: Incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2009. [Citado 2010 jan 15]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>> (BRASIL, 2009c)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. [Internet] **Informativo de Detecção Precoce, 2010**. Rio de Janeiro, 2010. [Citado 2010 nov 20]. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/inform.deteccao precoce.pdf>. (BRASIL, 2010)

BRIGGS, A; SCULPHER, M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. **Pharmacoeconomics**, v. 13, n. 5, p. 397-409, 1998.

BRITO, E B; MARTINS, S J; MENEZES, R C. Human papillomaviruses in Amerindian women from Brazilian Amazonia. **Epidemiol Infect**, v. 128, p. 485-489, 2002.

BROWN, D R; KJAER, S K; SIGURDSSON, K; IVERSEN, O E; et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. **J Infect Dis**, v. 199, n. 7, p. 926-935, 2009.

BROWN, D S; JOHNSON F R; POULOS, C; MESSONNIER, M L. Mothers' preferences and willingness to pay for vaccinating daughters against human papillomavirus. **Vaccine**, v. 17, n. 28, p. 1702-1708, 2010.

BROWN, R E; BREUGELMANS, J G; THEODORATOU, D; BÉNARD, S. Costs of detection and treatment of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in the UK. **Curr Med Res Opin**, v. 22, n. 4, p. 663-670, 2006.

CAETANO, R; VIANNA, C M M; THULER, L C S; et al. Custo efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo de útero no Brasil. **Revista de Saúde Coletiva**, v. 16, n. 1, p. 99-118, 2006.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. [Internet]. **CDC Vaccine Price List**. [Citado 2010 dez 12]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/cdc-vac-pricelist.htm>. (CDC, 2010).

CESAR, J A; HORTA, B L; GOMES, G; HOULTHAUSEN, R S; WILLRICH, R M; KAERCHER, A; et al. Fatores associados à não realização de exame citopatológico de colo uterino no extremo Sul do Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 19, n. 5, p. 1365-1372, 2003.

CHUCK, A. Cost-Effectiveness of 21 Alternative Cervical Cancer Screening Strategies. **ISPOR**, v. 13, n. 2, p. 169-179, 2010.

CLIFFORD, G M; SMITH, J S; PLUMMER, M; MUÑOZ, N; FRANCESCHI, S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. **Br J Cancer**, v. 88, p. 63-73, 2003.

COIMBRA JR, C E A; SANTOS, R V. Saúde, minorias e desigualdade: Algumas teias de inter-relações, com ênfase nos povos indígenas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 5, p. 125-132, 2000.

COLANTONIO, L; GÓMEZ, J A; DEMARTEAU, N; et al. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. **Vaccine**, v. 27, p. 5519-5529, 2009.

CORREA, P. The war against cervical cancer in Latin America and the Caribbean. Triumph of the scientists. Challenge for the community. **Vaccine**, v. 26 (Suppl 11), p. iii-iv, 2008.

CORRÊA, D A D; VILELA, W V. O controle do câncer de colo de útero: desafios para implantação de ações programáticas no Amazonas, Brasil. *Rev Bras Saúde Matern Infant*, v. 8, n. 4, p. 491-497, 2008.

DEE, A; HOWELL, F. A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. *Eur J Public Health*, v. 20, n. 2, p. 213-219, 2010.

DEVLIN, N; PARKIN, D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decision. *Health Economics*, v. 13, n. 5, p. 437-452, 2004.

DIAS-DA-COSTA, J S; OLINTO, M T A; GIGANTE, D P; MENEZES, A M B; MACEDO, S; BORBA, A T; et al. Cobertura do exame citopatológico na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*, v. 19, n. 1, p. 191-197, 2003.

DRUMMOND, M; MCGUIRE, A. **Economic evaluation in health care merging theory with practice**. Oxford University Press, New York, 2001.

DRUMMOND, M; SCULPHER, M J; TORRANCE, G W; O'BRIEN, B J; STODDART, G L. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. Oxford University Press, New York. Terceira edição, 2005.

EDWARDS, B K; HOWE, H L; RIES, L A; et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on US cancer burden. *Cancer*, v. 94, p. 2766-2784, 2002.

EICHLER, H G; KONG, S X; GERTH, W C; et al. Use of cost-effectiveness analysis in health care resource decision making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge. *Value in Health*, v. 7, p. 5, p. 518-528, 2004.

ELUF-NETO, J; BOOTH, M; MUÑOZ, N; et al. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer*, v. 69, p. 114-119, 1994.

FAHEY, M T; IRWIG, L; MACASKILL, P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*, v. 141, n. 7, p. 680-689, 1995.

FERLAY, J; BRAY, F; PISANI, P; PARKIN, D M. Globocan 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide. **IARC Cancer Base No 5**, version 2.0. IARC Press. Lyon; 2004.

FERRANDINA, G; MARCELLUSI, A; MENNINI, F S; et al. Hospital costs incurred by the Italian National Health Service for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol*, v. 119, p. 243-249, 2010.

FRANCO, E L; VILLA, L L; SOBRINHO, J; PRADO, J; et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*, v. 180, p. 1415-1423, 1999.

FUTURE II STUDY GROUP. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high grade cervical lesions. **N Engl J Med**, v. 356, p. 1915-1927, 2007.

GAMARRA, C J; VALENTE, J G; AZEVEDO E SILVA, G. Magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero na Região Nordeste do Brasil e fatores socioeconômicos. **Rev Panam Salud Publica**, v. 28, n. 2, p.100–106, 2010. (GAMARRA, 2010a)

GAMARRA, C J; VALENTE, J G; SILVA, G A. Correção da magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil, 1996–2005. **Rev Saúde Pública**, v. 44, n. 4, p. 629-638, 2010. (GAMARRA, 2010b).

GIRIANELLI, V R; THULER, L C; SZKLO, M; DONATO, A; ZARDO, L M G; et al. Comparação do desempenho do teste de captura híbrida II para HPV, citologia em meio líquido e citologia convencional na detecção precoce do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras no Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 50, n. 3, p. 225-236, 2004.

GISSMANN, L; OSEN, W; MULLER, M. Therapeutic vaccines for human papillomaviruses. **Intervirol**, v. 44, n. 2, p. 167-175, 2002.

GOLDIE, S J; GRIMA, D; KOHL, M. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV – 16/18 vaccine. **Int J Cancer**, v. 106, p. 896–904, 2003.

GOLDIE, S J; KIM, J J; KOBUS, K; et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. **Vaccine**, v. 25, p. 6257–6270, 2007.

GOLDIE, S J; O'SHEEA, M; CAMPOSA, N G; et al. Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. **Vaccine**, v. 26, p. 4080–4093, 2008.

GONTIJO, R C; DERCHAIN, S F M; MONTEMOR, E B L, et al. Citologia oncótica, captura de híbridos e inspeção visual de lesões cervicais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 1, p. 141-149, 2005.

GREER, C E; WHEELER, C M; LADNER, M B; et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. **J Clin Microbiol**, v. 33, p. 2058–2063, 1995.

GUERRA, M R; GALLO, C V M; AZEVEDO, G S M. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Rev Bras Cancerol**, v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005.

HARPER, D M; FRANCO, E L; WHEELER, C M; et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. **Lancet**, v. 367, p. 1247-1255, 2006.

HAUSEN, H. Human viruses and their possible role in squamous cell carcinomas. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 78, p.1-30, 1977.

HUH, W; EINSTEIN, M H; HERZOG, T J; FRANCO, E L. What is the role of HPV typing in the United States now and in the next five years in a vaccinated population? **Gynecol Oncol**, v. 117, p. 481–485, 2010.

INSINGA, R P; YE, X; SINGHAL, P K; CARIDES, G W. Healthcare resource use and costs associated with cervical, vaginal and vulvar cancers in a large U.S. health plan. **Gynecol Oncol**, v. 111, n. 2, p. 188-196, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). [Internet]. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Um Panorama da Saúde no Brasil**. Brasília: IBGE, 2008. [Citado 2010 jun 12]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/panorama_saude_brasil_2003_2008/default.shtm. (IBGE, 2008)

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). [Internet]. Tábua Completa de Mortalidade. Brasília: IBGE, 2007. [Citado 2010 mar 13]. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2007/ambossexos.pdf>> (IBGE, 2007a)

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). [Internet]. **Contagem da população 2007**. Brasília: IBGE, 2007. [Citado 2010 jan 18]. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/default.shtm>> (IBGE, 2007b)

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). [Internet]. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Acesso e utilização de serviços de saúde**. Brasília: IBGE, 2003. [Citado 2010 jan 15]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/saude/saude2003.pdf>> (IBGE, 2003).

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. [Internet]. **Globocan 2008. Cancer incidence and mortality in 2008**. Lyon, France, 2010. [Citado 2010 dez 13]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>

JUNEJA, A; SEHGAL, A; MITRA, A B; PANDEY, A. A Survey on Risk Factors Associated with Cervical Cancer. **Indian Journal of Cancer**, v. 40, p. 15-22, 2003.

KAMANGAR, F; DORES, G M; ANDERSON, W F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. **J Clin Oncol**, v. 24, p. 2137-2150, 2006.

KANE, M A. Global implementation of human papillomavirus (HPV) vaccine: Lessons from hepatitis B vaccine. **Gynecol Oncol**, v. 117, p. S32–S35, 2010.

KIM, J J; GOLDIE, S J. Health and Economic Implications of HPV Vaccination in the United States. **N Engl J Med**, v. 359, p. 821-832, 2008.

KOBELT, G. **Health economics: an introduction to economic evaluation**. Office of Health Economics, London. Segunda edição, 2002.

KOK, I M C M; BALLEGOOIJEN, M V; HABBEMA, J D F. Cost-Effectiveness Analysis of Human Papillomavirus Vaccination in the Netherlands. **J Natl Cancer Inst**, v. 101, p. 1083 – 1092, 2009.

KOK, I M; HABBEMA, J D; VAN ROSMALEN, J; VAN BALLEGOOIJEN, M. Would the effect of HPV vaccination on non-cervical HPV-positive cancers make the difference for its cost-effectiveness? **Eur J Cancer**, 2010 Oct 22.

KULASINGAM, S L; BENARD, S; BARNABAS, R V; et al. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, v. 6, n.4. 2008.

LEGOOD, R; GRAY, A M; MAHÉ, C; et al. Screening for cervical cancer in India: How much will it cost? A trial based analysis of the cost per case detected. **Int J Cancer**, v.117, p. 981–987, 2005.

LEVIN, C E; SELLORS, J; SHI, J F; et al. Cost-effectiveness analysis of cervical cancer prevention based on a rapid human papillomavirus screening test in a high-risk region of China. **Int J Cancer**, v. 127, p. 1404-1411, 2010.

LIPPMAN, A; MELNYCHUK, R; SHIMMIN, C; BOSCOE, M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. **CMAJ**, v. 177, n. 5, p. 1-4, 2007.

LIU, P H; HU, F C; LEE, P I; et al. Song Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for prevention of cervical cancer in Taiwan. **BMC Health Services Research**, v. 10, p. 11 -19, 2010.

MARRONI, M A; MARRONI, D. Conhecendo a ocorrência do câncer de colo do útero em mulheres indígenas da tribo Kaingang na Reserva do Guarita no Estado do Rio Grande do Sul. **Saúde Coletiva**, v. 39, n. 7, p. 92-95, 2010.

MARTINS, L F L; THULER, L C S; VALENTE, J G. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 27, n. 8, p. 485-492, 2005.

MC-INDOE, W A; MCLEAN, M R; JONES, R W; MULLINS, P R. The invasive potencial of carcinoma in situ of cervix. **Journal of the American College of Obstetricians and Gynecologists**, v. 64, n. 4, p. 451-458, 1984.

MELNIKOW, J; NUOVO, J; WILLAN, A R; et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. **Obstetric Gynecology**, v. 92, n. 4, p. 727-735, 1998.

MENDES, E C S. Prevalência de câncer de cérvix uterina e suas lesões precursoras em população indígena do Estado do Pará. **Rev. Paraense de Medicina**, v. 18, p. 11-18, 2004.

MENDONÇA, V J; GUIMARÃES, M J B; LORENZATO, F R B; MENDONÇA, J G; MENEZES, T C. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade do Recife, Pernambuco. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 5, p. 248-255, 2008.

MONTEIRO, D L M; TRAJANO, A J B; SILVA, K S; RUSSOMANO, F B. Incidência de lesões intra-epiteliais cervicais em população de adolescentes atendidas em serviço público de saúde no Rio de Janeiro, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 1113-1122, 2009.

MOSCICKI, A B; SHIBOSKI, S; BROERING, J; et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. **J Pediatr**, v. 132, n. 2, p. 277-284, 1998.

MUENNING, P; KHAN, K. **Designing and conducting cost effectiveness analysis in medicine and health care**. Jossey Bass Press, San Francisco, 2002.

MUNOZ, N; MENDEZ, F; POSSO, H; et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. **J Infect Dis**, v.190, n. 12, p. 2077–2087, 2004.

MYERS, E R; GREEN, S; LIPKUS, I. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales versus time trade-off elicitation. In: **Proceedings of the 21st International Papillomavirus Conference**, Mexico City, February 20–26 (abstract), 2004.

NORONHA, L V L; MELO, W; BISI, F; MOTA, R; MACEDO, R; LINHARES, A. Fatores de risco para câncer em lesões de cérvix uterina. **Revista Paraense de Medicina**, v. 13, n. 1, 1999.

NOVAES, H M D; BRAGA, P E; SCHOUT, D. Fatores associados à realização de exames preventivos para câncer nas mulheres brasileiras, PNAD 2003. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 11, n. 4, p. 1023-1035, 2006.

NUNES, J; KOIFMAN, R J; MATTOS, I E; et al. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Pará, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1262-1268, 2004.

OLSSON, S E; VILLA, L L; COSTA, R L; et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. **Vaccine**, v. 25, n. 26, p. 4931-4939, 2007.

ÖSTÖR, A G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. A critical review. **International Gynecological Pathology**, v. 12, p. 186-192, 1993.

OTENG, B; MARRA, F; LYND, L D; OGILVIE, G; PATRICK, D; MARRA, C A. Evaluating societal preferences for human papillomavirus vaccine and cervical smear test screening programme. **Sex Transm Infect**, 2010.

PAAVONEN, J; JENKINS, D; BOSCH, F X; et al. Efficacy of a prophylactic adjuvant bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. **Lancet**, v. 369, n. 9580, p. 2161-2170, 2007.

PARKIN, D M; WHELAN, S L; FERLAY, J; TEPPON, L; THOMAS, D B; et al. **Cancer incidence in five continents**. Vol I to VIII. Lyon: International Agency for Research on Cancer n 7. Lyon, 2005.

PETITI, D B. **Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis**. Methods for quantitative synthesis in medicine. Oxford University Press, New York. Segunda edição, 2000.

PICCONI, M A; ALONIO, L V; SICHERO, L; MBAYED, V; VILLA, L L; GRONDA, J; CAMPOS, R; TEYSSIE, A. Human papillomavirus type-16 variants in Quechua aboriginals from Argentina. *J Med Virol*, v. 69, n. 4, p. 546-52, 2003.

PINHO A A; FRANÇA-JÚNIOR, I; SCHRAIBER, L B; D'OLIVEIRA, A F P L. Cobertura e motivos para a realização ou não do teste de Papanicolaou no município de São Paulo. **Caderno de Saúde Pública**, v. 19 (Supl. 2), p. 303-313, 2003.

PUIG-JUNOY, J; LOPEZ-VALCARCEL, B G. Economic evaluations of massive HPV vaccination: within-study and between study variations in incremental cost per QALY gained. **Prev Med**, v. 48, n. 5, p. 444-448, 2009.

RABELO-SANTOS, S H; ZEFERINO, L; VILLA, L L; SOBRINHO, J P; AMARAL, R G; MAGALHÃES, A V. Human Papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial and invasive cervical cancer from Goiânia, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 2, p.181-184, 2003.

RAFAEL, R M R; MOURA, A T M S. Barreiras na realização da colpocitologia oncótica: um inquérito domiciliar na área de abrangência da Saúde da Família de Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 26, n. 5, p. 1045-50, 2010.

RASCATI, K L. **Essentials of pharmacoconomics**. Lippincott Williams & Wilkins. USA, 2009.

RODRIGUES, D E; MARQUES, R C. Prevalência do câncer cérvico-uterino em mulheres indígenas atendidas pela casa de saúde do índio de Porto Velho (RO), Brasil. **56º Congresso Brasileiro de Enfermagem**; 24 a 29 de outubro de 2004; Gramado, RS, Brasil: Livro Temas nº 0240, 2004.

RODRIGUEZ, A C; BURK, R; HERRERO, R; HILDESHEIM, A; BRATTI, C; SHERMAN, M E; SOLOMON, D; GUILLEN, D; ALFARO, M; VISCIDI, R; et al: The natural history of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia among young women in the Guanacaste cohort shortly after initiation of sexual life. **Sex Transm Dis**, v. 34, n. 7, p. 494-502, 2007.

RORAIMA. SECRETARIA DE ESTADO DE PLANEJAMENTO. [Internet]. **Anuário Estatístico de Roraima, 2009**. SEPLAN: Boa Vista, 2009. [Citado 2011 jan 08]. Disponível em: <http://www.seplan.rr.gov.br>.

ROTELI-MARTINS, C M; LONGATO FILHO, A; HAMMES, L R; DERCHAIN, S F M; et al. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n. 11, p. 580-587, 2007.

SANTOS, A L F; DERCHAIN, S F M; CALVERT, E B; MARTINS, M R; et al. Desempenho do exame colpocitológico com revisão por diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico da neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 e 3. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 1029-1037, 2003.

SATO, R C; ZOUAIN, D M. Modelos de Markov aplicados à saúde. **Einstein**, v. 8, n. 3, p. 376-379, 2010.

SONNENBERG, F A; BECKER, J F. **Markov models in medical decision making: a practical guide**. Medical Decision Making; 13: 322-339, 1993.

SOX, H C; BLATT, M; MARTON, K. **Medical decision making**. American College of Physician Press, Philadelphia, 2007.

STANLEY, M A. Human papillomavirus vaccine. **Curr Opin Mol Ther**, v. 4, p. 15-22, 2002.

SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, END RESULTS (SEER). **Cancer statistics review, 1975-2001**. National Cancer Institute, 2005. [Citado 28 nov 2010]. Disponível em [http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/]

SZUCS, T D; LARGERON, N; DEDES, K J; RAFIA, R; BÉNARD, S. Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland. **Curr Med Res Opin**, v. 24, n. 5, p. 1473-1483, 2008.

TABORDA, W C; FERREIRA, S C; RODRIGUES, D; STÁVALE, J N; BARUZZI, R G. Rastreamento do câncer de colo uterino em índias do Parque Indígena do Xingu, Brasil central. **Rev Pan Am J Public Health**, v.7, p. 92-96, 2000.

TONON, S A; PICCONI, M A; ZINOVICH, J B. Prevalence of cervical infection by human papilloma virus (HPV) in the Caucasian and Guaraní populations residing in the province of Misiones, Argentina. **Rev Argent Microbiol**, v. 35, n. 4, p. 205-13, 2003.

TORVINEN, S; NIEMINEN, P; LEHTINEN, M; PAAVONEN, J; DEMARTEAU, N; HAHN, J. Cost effectiveness of prophylactic HPV 16/18 vaccination in Finland: results from a modelling exercise. **J Med Econ**, v. 13, n. 2, p. 284-294, 2010.

TUON, F F B; BITTENCOURT, M S; PANICHI, M A; PINTO, A P. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos Exames Citopatológicos e Colposcópico em relação ao exame histopatológico

na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 48, n. 2, p. 140-144, 2002.

UNITED STATES OF AMERICA. CENTRAL INTELLIGENCE AGENCY. [Internet]. **The World Factbook – Economy**. Washington: CIA, 2010. [Citado 2010 dec 29]. Disponível em: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook.html>. (CIA, 2010)

VALE, D P A B; MORAIS, S S; PIMENTA, A L; ZEFERINO, L C. Avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero na Estratégia Saúde da Família no Município de Amparo, São Paulo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 26, n. 2, p. 383-390, 2010.

VAN DE VELDE, N; BRISSON, M; BOILY, M C. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. **Vaccine**, v. 28, n. 33, p. 5473-5484, 2010.

VANNI, T; LEGOOD, R; FRANCO, E L; et al. Economic evaluation of strategies for managing women with equivocal cytological results in Brazil. **Int J Cancer**, 2010 Sep 30.

VIJAYARAGHAVAN, A; EFRUSY, M; LINDEQUE, G; et al. Cost effectiveness of high-risk HPV DNA testing for cervical cancer screening in South Africa. **Gynecologic Oncology**, v. 112, p. 377–383, 2009.

WINKLER, J L; WITTET, S; BARTOLINI, R M; et al. Determinants of Human Papillomavirus Vaccine Acceptability in Latin America and the Caribbean. **Vaccine**, v. 26S, p. L73–L79, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. [Internet]. **Information Centre on HPV and Cervical Cancer. Human Papillomavirus and Related Cancers in Brazil**. Summary Report 2010. [Citado 2010 dez 14]. Disponível em: <http://www.who.int/hpvcentre>. (WHO, 2010)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Human Papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals**: Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; 2007. 36p (WHO, 2007)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis**. Geneva: World Health Organisation 2003. (WHO, 2003)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cervical cancer screening in developing countries. Report of a WHO consultation**. Geneva: World Health Organization 2002. (WHO, 2002)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO programme on cancer control. Developing a global strategy for cancer**. Lyon: WHO; 1998. p.3. (WHO, 1998)

ZAWISLAK, A; PRICE, J H; MCCLELLAND, H R; STOREY, R G; CAUGHLEY, L. Efficacy of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. **Ulster Med J**, v. 72, n. 1, p. 10-15, 2003.

ZEFERINO, L C. O desafio de reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 5, p. 213-215, 2008.

ZEFERINO, L C; BEDONE, A J; FAÚNDES, A; OYAKAWA, N. Duração da neoplasia intraepitelial e do carcinoma invasor de colo uterino: estudo epidemiológico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 20, n. 10, p. 565-69, 1998.

ZEFERINO, L C; DERCHAIN, S F. Cervical cancer in the developing world. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 20, n. 3, p. 339-54, 2006.

ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**PROTOCOLO DE PESQUISA**

CAAE:	0015.0.112.000-10
Título:	Perfil epidemiológico do câncer de útero e seu impacto econômico no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS
Pesquisador:	Allex Jardim da Fonseca
Instituição:	Hospital Geral de Roraima / Universidade Federal de Roraima

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEPCAAE- 0015.0.112.000-10 - VERSÃO 001/10

IDENTIFICAÇÃO	
Título:	Perfil epidemiológico do câncer de útero e seu impacto econômico no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS.
Instituição:	Hospital Geral de Roraima / Universidade Federal de Roraima
Pesquisador:	Allex Jardim da Fonseca.
Data da Apresentação:	10.06.2009

OBJETIVOS	
Geral:	O objetivo primário deste artigo é avaliar a magnitude e o impacto econômico direto do câncer de colo de útero em Roraima, no ano de 2009.
Específico:	1. Avaliar a taxa de incidência bruta do câncer de colo de útero no Estado de Roraima, comparando-a com a de outros sítios primários de câncer (feminino e masculino); 2. Comparar com as taxas de incidência brutas de câncer de colo de útero em Roraima com as estimadas para a região Norte do país e para o Brasil; 3. Avaliar o perfil sócio-econômico das pacientes portadoras de câncer de colo de útero em Roraima em 2009.

SUMÁRIO DO PROJETO	
Metodologia:	
Caracterização da Amostra:	O projeto será realizado no Hospital Geral da Universidade Federal de Roraima, no entanto, na leitura do protocolo de pesquisa, observa-se a falta da descrição do desenho de estudo.

Critérios de Inclusão	Serão entrevistadas todas as pacientes que tiveram diagnóstico de câncer de colo de útero em 2009 e que se encontrem em acompanhamento ou tratamento no HGR (Serviço de Oncologia). Serão examinados todos os prontuários das pacientes que forem entrevistadas.
Critérios de Exclusão	Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; menores de 18 anos; pacientes com alterações neurológicas ou psiquiátricas e indígenas que não possuam tradutor vinculado a FUNASA.

COMENTÁRIOS DO CEP FRENTE À RESOLUÇÃO CNS 196/96 E RESOLUÇÕES COMPLEMENTARES

Na análise do protocolo observa-se que os autores responderam todas as indagações do parecer anterior, faltando apenas atualizar o cronograma para coleta de dados.

PARECER DO CEP

Projeto Aprovado. Conforme determinado pela resolução CNS 196/96 os pesquisadores deverão apresentar a este CEP relatórios parcial e/ou final, ficando determinado desde então, o prazo para apresentação de relatório: 05/02/2011. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem se apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. O termo de Consentimento deverá ser aplicado em duas vias sendo que uma delas ficará com o sujeito da pesquisa.

DATA DA REUNIÃO	DATA DO PARECER
05.08.2010	09.08.2010

ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO E ESCLARECIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A PACIENTE _____

FOI CONVIDADA PELO DR. ALLEX JARDIM DA FONSECA, MÉDICO ONCOLOGISTA DO HOSPITAL GERAL DE RORAIMA A PARTICIPAR DO ESTUDO NOMEADO “**Perfil epidemiológico do câncer de colo de útero e seu impacto econômico no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS**”. A IMPORTÂNCIA DESTES ESTUDO É QUE ESTA É O CÂNCER MAIS COMUM EM MULHERES NESTE ESTADO.

FOI ESCLARECIDA QUE O PROPÓSITO DA PESQUISA É AVALIAR A INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO ESTADO DE RORAIMA E O PERFIL DAS PACIENTES PORTADORAS DESTA DOENÇA. PARA ISSO SERÁ EXAMINADO O PRONTUÁRIO MÉDICO, EM BUSCA DE DADOS COMO LAUDO DE BIÓPSIA, DADOS MÉDICOS SOBRE A DOENÇA E TRATAMENTO.

ACEITA RESPONDER A UMA ENTREVISTA PESSOAL, EM LOCAL COM PRIVACIDADE (CONSULTÓRIO MÉDICO), ABORDANDO TEMAS RELACIONADOS À DOENÇA, COMO REALIZAÇÃO DE PREVENTIVOS, CONHECIMENTO SOBRE O HPV E SOBRE O CÂNCER, EXPOSIÇÃO SEXUAL, DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS, FATORES DE RISCO, E DADOS PESSOAIS COMO IDADE, ESTADO CIVIL, NÚMERO DE FILHOS E OUTROS.

FOI GARANTIDO PELO PESQUISADOR QUE OS DADOS DO PRONTUÁRIO MÉDICO E DA ENTREVISTA SERÃO GUARDADOS EM SIGILO E NÃO HAVERÁ EXPOSIÇÃO DE SEU NOME DE FORMA ALGUMA.

FOI ESCLARECIDA TAMBÉM QUE A DECISÃO DE NÃO PARTICIPAR DO ESTUDO NÃO IMPLICARÁ EM SANÇÕES QUANTO A MEU TRATAMENTO, OU ACOMPANHAMENTO NESTE HOSPITAL. PODERÁ SOLICITAR AFASTAMENTO DO ESTUDO A QUALQUER MOMENTO SE ASSIM DESEJAR, OU PODERÁ SOLICITAR NOVOS ESCLARECIMENTOS PARA SANAR DÚVIDAS.

COMO A ENTREVISTA OCORRE EM UM ÚNICO MOMENTO, DURANTE UMA CONSULTA MÉDICA, NÃO HÁ NECESSIDADE DE RESSARCIMENTO DE DESPESAS. RECEBERÁ UMA CÓPIA DESTES TERMO QUE ASSINO.

FOI ESCLARECIDA QUE OS BENEFÍCIOS DESTA PESQUISA SÃO O MELHOR CONHECIMENTO DO PERFIL DAS PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM RORAIMA ASSIM COMO DA INCIDÊNCIA DESTA DOENÇA EM MINHA COMUNIDADE. ESTES DADOS PODEM AUXILIAR A ELABORAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DESTA DOENÇA. NÃO HÁ RISCO RELACIONADO A ESTA PESQUISA, SENÃO UM EVENTUAL DESCONFORTO AO RESPONDER AO QUESTIONÁRIO, E O TEMPO DE DESPENDEREI PARA ESTE PROPÓSITO.

ATENCIOSAMENTE

NOME DA PACIENTE

DATA: ____/____/____

TESTEMUNHAS:

