Juliana Yukari Kodaira Viscondi

**Análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento do câncer
do colo do útero no Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa em Medicina Preventiva

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez

São Paulo
2017

Juliana Yukari Kodaira Viscondi

**Análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento do câncer
do colo do útero no Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa em Medicina Preventiva

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez

(Versão corrigida. Resolução CoPGR 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP).

São Paulo
2017

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Viscondi, Juliana Yukari Kodaira
Análise de custo-efetividade de estratégias de
rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil /
Juliana Yukari Kodaira Viscondi. -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Medicina Preventiva.
Orientadora: Patrícia Coelho de Soárez.

Descritores: 1.Avaliação da tecnologia biomédica
2.Análise custo-benefício 3.Avaliação de custo-
efetividade 4.Programas de rastreamento
5.Neoplasias do colo do útero 6.Colo do útero
7.Simulação por computador

USP/FM/DBD-420/17

Dedicatória

*Dedico a minha mãe Fumiko
e ao meu companheiro Thiago.*

Agradecimentos

Ao meu querido *Thiago de Freitas Viscondi*, pelo apoio, companheirismo e paciência durante todo o processo desta tese e na vida. E também pelo auxílio nos cálculos e na programação.

Ao *Prof. José Eluf Neto*, minha eterna gratidão, pela acolhida ao Departamento, pelas oportunidades oferecidas, pelos grandes ensinamentos.

À Profa. *Patrícia Coelho de Soárez*, pela orientação nesta tese.

Às professoras *Hillegonda Maria Dutilh Novaes* e *Maria Ines Battistella Nemes* pelos preciosos ensinamentos.

À grande amiga *Christine Grützmann Faustino*, pelo auxílio como segunda revisora e pelo enorme e constante apoio e amizade.

Aos queridos amigos *Ariana Gomes*, *Márcio Augusto Diniz*, *José Antonio Turri* pelo auxílio em todos os momentos.

A todos meus amigos de pós-graduação, em especial, *Augusto Mathias*, *Tania Yuka Yuba*, *Ana Paula Loch*, *Alvaro Mitsunori Nishikawa*, *Liza Yurie Teruya Uchimura*, *Ana Paula Chancharulo*, *Cauê Freitas Monaco*, *Elsie Costa de Oliveira Forkert*, *Ana Luiza Chieffi*, *Catarina Machado Azeredo*, *Mariah Theodoro de Souza*, *Leandro Fórniás Machado de Rezende*, pela amizade.

Aos professores *Beatriz Helena Carvalho Tess*, *Moacyr Roberto Cuce Nobre*, aos pesquisadores *Alessandro Gonçalves Campolina* e *Alex Itriaie* e aos amigos *Rafael Kmiliauskis Santos Gomes*, *Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos* pelas parcerias.

Às bolsistas *Aline Blumer* e *Giulia Mainardi* pelas contribuições no desenvolvimento deste projeto e amizade.

A todos da *Fundação Onconcentro de São Paulo (FOSP)* pelos bancos de dados e ensinamentos, principalmente *Diane Dede Cohen* e *Lise Cury*.

Ao Prof. *José Eduardo Levi* e ao pesquisador *Toni Ricardo Martins*, do Laboratório de Virologia do IMT-USP, e ao pesquisadores Eduardo Vieira Motta e Maria Teresa Roncaglia, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do HCFMUSP pelas valiosas contribuições neste projeto.

A todos do *Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP*, principalmente ao Prof. *Heráclito Barbosa de Carvalho*, Tiago dos Anjos e Miriam Reginade Souza, e do *LIM-HCFMUSP* pela acolhida nestes últimos anos.

A todos os alunos, professores e contribuintes do curso de *MBA em Economia e ATS do HAOC/FIPE/PROADIS-SUS*, pela acolhida e parcerias.

Aos meus *familiares* que deram apoio.

Aos meus eternos amigos *Cláudia, Elaine, Fábio, Elaininha, Luana e Talita*, pela torcida de sempre.

Ao *PPSUS-SP, 2013* (Processo FAPESP: 2014/50042-4), pelo apoio financeiro no projeto a qual esta tese fez parte.

Ao *CNPq* (Processo 153505/2016-8) pela bolsa de doutorado.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para realização deste trabalho

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Câncer do colo do útero	1
1.2. Papilomavírus humano (HPV)	4
1.3. História natural da doença: carcinogênese	5
1.4. Prevenção primária: vacina contra HPV	6
1.5. Prevenção secundária: rastreamento do câncer do colo do útero	8
1.6. Avaliação econômica em saúde	11
1.7. Estudos recentes para o Brasil de avaliações econômicas para o controle do câncer do colo do útero.	16
1.8. Justificativa	21
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivo Geral	22
2.2. Objetivos específicos	22
3. REVISÃO SISTEMÁTICA E AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA BASEADOS EM MODELOS DE MARKOV PARA ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.	23
3.1. Introdução	23
3.2. Métodos	25
3.2.1. Protocolo e registro	25
3.2.2. Critérios de elegibilidade	25
3.2.3. Busca	27
3.2.4. Seleção dos estudos	27
3.2.5. Processo de extração dos dados	28
3.2.6. Medidas sumárias / transformações	28
3.2.7. Avaliação crítica	29
3.2.8. Síntese dos resultados	30

3.3. Resultados	30
3.3.1. Seleção dos estudos	30
3.3.2. Síntese dos resultados	31
3.4. Discussão	39
3.4.1. Estrutura do modelo	40
3.4.2. Dados do modelo	42
3.4.3. Incerteza	46
3.4.4. Consistência do modelo	47
4. MODELAGEM PARA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DE ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO BRASIL	48
4.1. Introdução	48
4.2. Métodos	49
4.2.1. Análise de custo-efetividade	49
4.2.2. Desenvolvimento de estimativas epidemiológicas e de custos	53
4.2.3. Modelagem: construção do modelo de análise de decisão	54
4.2.4. Softwares utilizados	56
4.3. Resultados	57
4.3.1. Modelo de análise de decisão do tipo Markov para a simular a história natural do câncer de colo do útero.	57
4.3.2. Estimativas epidemiológicas	73
4.3.3. Quantificação e custeio de recursos	88
4.3.4. Calibração do modelo	95
4.3.5. Resultados do modelo após a sua calibração	100
4.4. Discussão	103
5. CONCLUSÃO	107
6. FINANCIAMENTO	108
7. CONFLITO DE INTERESSE	108
8. ANEXOS	109
Anexo A - Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa	109
Anexo B – Checklist PRISMA	111
Anexo C – Checklist para avaliação de qualidade de modelos de decisão	113
9. REFERÊNCIAS	115
APÊNDICE I – Estratégias de busca para a revisão sistemática	
APÊNDICE II – Algoritmo para a calibração do modelo	

Lista de Abreviaturas e Siglas

AC	Auto-coleta
ACB	Análise de custo-benefício
ACE	Análise de custo-efetividade
ACM	Análise de custo-minimização
ACU	Análise de custo-utilidade
AES	Avaliação econômica em saúde
AGC	Células glandulares atípicas de significado indeterminado, do inglês <i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i>
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo
ASC	Células escamosas atípicas de significado indeterminado, do inglês <i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i>
ASC-H	Células escamosas atípicas de significado indeterminado, não pode afastar lesão de alto grau
ASC-H	Células glandulares atípicas de significado indeterminado, não pode afastar lesão de alto grau
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado, do inglês <i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i>
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas
ASC-US	Células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
AUD	Dólar australiano
AUS	Austrália
AV	Anos de vida
AVS	Anos de vida salvos
BRA	Brasil
C++	Uma linguagem de programação compilada de multi-paradigma com linguagens imperativa, orientada a objetos e genérica
CAD	Dólar canadense
CAN	Canadá
Câncer Inv	Câncer do colo do útero invasivo
Câncer Micro	Câncer do colo do útero microinvasivo

CCU	Câncer do colo do útero
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cervarix	Vacina bivalente, previne contra os tipos 16 e 18 de HPV, produzida por <i>GlaxoSmithKline</i>
CERVIVAC	Modelo desenvolvido pela Iniciativa ProVac da OPAS
CGF	Christine Grützmänn Faustino
CH-HPV	Captura híbrida do HPV (genérico)
CHN	China
CID-10	Décima Revisão de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COL	Colômbia
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CRCCU	cobertura do rastreamento do câncer do colo do útero
CRD	Centre for Reviews and Dissemination, University of York, York, UK
DALY	Anos de vida ajustados por incapacidade, do inglês <i>Disability-adjusted life year</i>
DEU	Alemanha
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
Embase	Excerpta Medica dataBASE
EUA	Estados Unidos da América
EUR	Euro (moeda)
Excel	Software da Microsoft Corp., Redmond, WA
EZT	Exérese da zona de transformação
EZT	exérese da zona de transformação, em inglês conhecida como LLETZ ou LEEP
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Fator de correção
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, em inglês <i>Federation Internationale de Gynecologie et Obstetriques</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
FRA	França
Gardasil	Vacina quadrivalente, previne contra os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV, produzida por <i>Merck Sharp & Dohme</i>
Gardasil-9	Vacina nonavalente, previne contra os tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV, produzida por <i>Merck Sharp & Dohme</i>
GBP	Libra Esterlina

GBR	Reino Unido
GOF	Medida de qualidade de ajuste, do inglês <i>goodness-of-fit</i>
HC2	Captura Híbrida do DNA do HPV versão 2 da <i>Digene</i> , do inglês <i>Digene HPV DNA Hybrid Capture 2</i>
HISTOCOLO	Sistema de Informação dos exames confirmatórios do câncer de colo de útero (colposcopia e histopatologia)
HKG	Hong Kong SAR, China
HPV	Papilomavírus humano ou Vírus do papiloma humano
HPV-16,18	HPV de tipo 16 e/ou 18
HPV-DNA	Detecção do DNA de tipos específicos de HPV
HR-outros	HPV de tipos de alto risco diferente de 16 e 18
HSIL	Lesão intraepitelial de alto grau, do inglês <i>high squamous intraepithelial lesion</i>
HUF	Florim húngaro
HUN	Hungria
I/\$	Dólar Geary-Khamis ou dólar internacional
IARC	International Agency for Research on Cancer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMT-USP	Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
INCT-HPV	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavírus Humano
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITA	Itália
JPN	Japão
JPY	Iene japonês
JYKV	Juliana Yukari Kodaira Viscondi
LBC	Citopatológico cérvico-vaginal em meio líquido, conhecido como Papanicolau em base líquida, do inglês <i>Liquid based-cytology</i>
LSIL	Lesão intraepitelial de baixo grau, do inglês <i>low squamous intraepithelial lesion</i>
MATLAB	Software de The <i>MathWorks, Inc.</i> , Natick, MA
Medline	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
MEX	México
MS	Ministério da Saúde
NHS	<i>United Kingdom National Health Services</i>

NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
NIC I	Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau 1
NIC II	Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau 2
NIC II/III	Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau 2 e 3 agrupados
NIC III	Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau 3
NLD	Países Baixos
NTD	Dólar taiwanês
NZD	Dólar neozelandês
NZL	Nova Zelândia
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OPM	Órteses, Próteses e Materiais Especiais
PAP	Citopatológico cérvico-vaginal convencional conhecido como Papanicolaou convencional
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PCR-RT	PCR de tempo real, do inglês <i>PCR of Real Time</i>
PCS	Patrícia Coelho de Soárez
PIB	Produto Interno Bruto
PICOS	Acrônimo para os elementos relevantes da pergunta de uma revisão sistemática: População, Intervenção(ões), Comparador(es), Desfecho(s) (<i>Outcomes</i>), Desenho de estudo (<i>Study desing</i>)
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
PNPCCCU	Programa Nacional de Prevenção e Controle do Câncer do Colo do Útero
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PopMod	Modelo desenvolvido pela OMS (<i>Generic 4-state disease population model</i>)
PPP	Paridade do Poder de Compra
PPSUS-SP	Programa Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em saúde no Estado de São Paulo
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
Prospero	<i>International prospective register of systematic reviews</i> , CRD, University of York, York, UK
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade, do inglês <i>Quality-adjusted life-year</i>
SES-SP	Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
SIA/SUS	Sistema de Informação Ambulatorial do SUS

SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIH/SUS	Sistema de Informação Hospitalar do SUS
SIM/SUS	Sistema de Informações de Mortalidade do SUS
SI-MS	Sistemas de Informação do Ministério da Saúde
SI-PNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização
SISCAN	Sistema de Informação de Câncer
SISCOLO	Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero
SMDM	<i>Society for Medical Decision Making</i>
Stata	Software de <i>StataCorp</i> , College Station, TX
SUS	Sistema Único de Saúde
SWE	Suécia
TAG/OPAS	Grupo Técnico Assessor de Imunizações da OPAS
THA	Tailândia
THB	Baht tailandês
TreeAge	Software de <i>TreeAge Software Inc.</i> , Williamstown, MA
TWN	Taiwan, China
UBS	Unidade Básica de Saúde
UF	Unidade de Federação
USA	Estados Unidos da América
USD	Dólar americano
VIA	Inspeção visual após aplicação de ácido acético
VILI	Inspeção visual com Lugol
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

Lista de Tabelas

Tabela 3.3.1.1 -	Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática de avaliações econômicas de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero, usando um modelo do tipo Markov.	34
Tabela 3.3.1.2 -	Avaliação da qualidade detalhada dos estudos incluídos na revisão sistemática de avaliações econômicas de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero, usando um modelo do tipo Markov.	40
Tabela 4.2.1.1 -	Estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero.	52
Tabela 4.3.1.1 -	Descrição dos parâmetros necessários para alimentar as árvores de decisão para o rastreamento citológico (Figuras 4.3.1.3), para os testes de confirmação diagnóstica (Figuras 4.3.1.4) e para o teste de detecção de DNA do HPV (Figuras 4.3.1.5) que calculam a quantidade de casos detectados e os custos associados a cada estado de saúde do modelo de decisão definido (Figuras 4.3.1.1 e 4.3.1.2).	72
Tabela 4.3.1.2 -	Descrição das probabilidades de transição utilizadas no modelo de análise de decisão representada na Figura 4.3.1.2 e representas na Matriz da Figura 4.3.1.6.	73
Tabela 4.3.2.1 -	Proporção de mulheres, de 25 a 64 anos de idade, que realizaram o exame citopatológico para câncer de colo do útero. Brasil, 2013.	75
Tabela 4.3.2.2 -	Estimativa da cobertura do rastreamento do câncer de colo do útero, por faixa etária. Brasil, 2012.	76
Tabela 4.3.2.3 -	Resultados dos exames citopatológicos realizados pelo setor público no Brasil, no ano de 2012.	78
Tabela 4.3.2.4 -	Resultados dos exames citopatológicos realizados na Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), nos anos de 2012, 2013 e 2014.	79
Tabela 4.3.2.5 -	Resultados dos exames histopatológicos realizados na rede pública do Brasil no ano de 2012.	80
Tabela 4.3.2.6 -	Resultados dos exames histopatológicos realizados no setor público do Estado de São Paulo no ano de 2012.	81
Tabela 4.3.2.7 -	Resultados dos exames histopatológicos por encaminhamento citológico realizados na rede pública do Estado de São Paulo no ano de 2012.	82
Tabela 4.3.2.8 -	Acurácia do exame citopatológico do colo do útero (Papanicolaou) realizado na rede pública do Estado de São Paulo no ano de 2012 por faixa etária.	84
Tabela 4.3.2.9 -	Frequências dos resultados obtidos com o teste que detecta o DNA do HPV por tipos de HPV e faixa etária.	85
Tabela 4.3.2.10 -	Acurácia da estratégia para o teste de detecção do DNA do HPV, representada na Figura 4.3.1.7.	86

Tabela 4.3.2.11 -	Tabela 4.3.2.11 - Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero brutas e corrigidas e taxa de mortalidade por outros motivos, por faixa etária, por 100 mil mulheres. Brasil, 2012	89
Tabela 4.3.2.12 -	Tabela 4.3.2.12 - Coberturas da vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano na população feminina, por idade, por dose, ofertada em todos os setores públicos. Brasil, 2014 e 2015.	90
Tabela 4.3.3.1 -	Estimativas de custos do rastreamento no Sistema Único de Saúde. Brasil, 2012, em Reais (R\$).	91
Tabela 4.3.3.2 -	Estimativas de custo do diagnóstico das lesões precursoras do câncer do colo do útero, no Sistema Único de Saúde. Brasil, 2012, em Reais (R\$).	92
Tabela 4.3.3.3 -	Estimativas de custo do diagnóstico das lesões precursoras do câncer do colo do útero, no Sistema Único de Saúde. Brasil, 2012, em Reais (R\$).	94
Tabela 4.3.3.4 -	Estimativas de custos do tratamento cirúrgico do câncer do colo do útero, no Sistema Único de Saúde. Brasil, 2012, em Reais (R\$).	94
Tabela 4.3.3.5 -	Estimativas de custos do tratamento clínico do câncer do colo do útero, no Sistema Único de Saúde. Brasil, 2012, em Reais (R\$).	95
Tabela 4.3.4.1 -	Probabilidades de transição utilizadas como tentativa inicial na calibração do modelo. As probabilidades estão exemplificadas pelos seus valores máximos e mínimos atingidos durante suas evoluções em função da idade das mulheres no intervalo de 11 a 76 anos.	98
Tabela 4.3.5.1 -	Resultado da simulação do rastreamento e exame diagnóstico para o câncer de colo do útero, para cada estado de saúde, por faixa etária, para a estratégia atual de rastreamento no Brasil.	102
Tabela 4.3.5.2 -	Valores do custo do rastreamento (cito), do exame diagnóstico e total para o do câncer de colo do útero, para cada estado de saúde, por faixa etária, para a estratégia atual de rastreamento no Brasil. Reais, 2012.	103
Tabela 4.3.6.1 -	Valores absolutos esperados (sem desconto anual) do custo, do número de casos detectados, por 10.000 mil mulheres, de NIC II/III e de câncer de colo do útero e anos de vida obtidos pela simulação do modelo para cada estratégia de rastreamento proposta.	104
Tabela 4.3.6.1 -	Valores absolutos esperados (sem desconto anual) do custo, do número de casos detectados, por 10.000 mil mulheres, de NIC II/III e de câncer de colo do útero e anos de vida obtidos pela simulação do modelo para cada estratégia de rastreamento proposta.	105
Tabela 4.3.6.2 -	Valores absolutos esperados (com 5% de desconto anual) do custo, do número de casos detectados, por 10.000 mil mulheres, de NIC II/III e de câncer de colo do útero e anos de vida obtidos pela simulação do modelo para cada estratégia de rastreamento proposta.	105

Tabela 4.3.6.3 -	Diferença incremental do número de casos detectados de NIC II/III e de câncer de colo do útero e anos de vida para cada estratégia de rastreamento proposta quando comparado à estratégia preconizada pelas diretrizes brasileiras (para valores sem desconto anual).	106
Tabela 4.3.6.4 -	Diferença incremental do número de casos detectados de NIC II/III e de câncer de colo do útero e anos de vida para cada estratégia de rastreamento proposta quando comparado à estratégia preconizada pelas diretrizes brasileiras (para valores com 5% de desconto anual).	106
Tabela 4.3.6.5 -	Diferença incremental custo total esperado para cada estratégia de rastreamento proposta quando comparado à estratégia preconizada pelas diretrizes brasileiras para valores sem e com 5% de desconto anual.	107
Tabela 4.3.6.6 -	Resultado da análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento propostas em reais por ano de vida salvo, sem e com 5% de desconto anual.	108
Tabela 4.3.6.7 -	Resultado da análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento propostas em reais por caso de NIC II/III detectado, sem e com 5% de desconto anual.	108
Tabela 4.3.6.8 -	Resultado da análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento propostas em reais por caso de câncer detectado, sem e com 5% de desconto anual.	109

Lista de Figuras

Figura 1.1.1 -	Representação das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2016, segundo países. Fonte: IARC, 2012.	1
Figura 1.1.2 -	Representação das taxas brutas de incidência de câncer do colo do útero por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação do Brasil. Fonte: Inca, 2016.	2
Figura 1.3.1 -	As principais etapas da história natural da carcinogênese do colo do útero: infecção pelo papilomavírus humano (HPV), progressão para lesões precursoras e invasão. A persistência de tipos de HPV oncogênicos é necessária para a progressão e invasão. A infecção pelo HPV é frequentemente, mas não necessariamente, associada com anormalidades citológicas e histológicas. Figura adaptada de Moscicki et al.	6
Figura 3.3.1.1 -	Fluxograma do processo de seleção dos estudos da revisão da literatura. ACE = análise de custo-efetividade.	33
Figura 3.3.1.2 -	Características dos modelos do tipo Markov utilizados nos estudos incluídos na revisão sistemática de avaliações econômicas de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero.	38
Figura 3.3.1.3 -	Proporções de estudos incluídos na revisão sistemática de avaliações econômicas de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero, usando um modelo do tipo Markov, que relataram adequadamente cada item do questionário de qualidade (n = 38).	39
Figura 4.3.1.1 -	Diagrama do modelo de decisão do tipo Markov proposto para simular o rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil. HPV: papilomavirus humano; HP-16,18: HPV de tipo 16 e/ou 18; HPV HR-outros: HPV de tipos de alto risco diferente de 16 e 18; NIC: Neoplasia intraepitelial cervical; NIC I: NIC de grau 1; NIC II/III: NIC de graus 2 ou 3; Câncer Micro: câncer microinvasivo; Câncer Inv: câncer invasivo.	62
Figura 4.3.1.2 -	Diagrama do modelo de decisão do tipo Markov proposto para simular o rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil detalhado. HPV: papilomavirus humano; HP-16,18: HPV de tipo 16 e/ou 18; HPV HR-outros: HPV de tipos de alto risco diferente de 16 e 18; NIC: Neoplasia intraepitelial cervical; NIC I: NIC de grau 1; NIC II/III: NIC de graus 2 ou 3; Câncer Micro: câncer microinvasivo; Câncer Inv: câncer invasivo; Det. e Trat: detectado e tratado.	63
Figura 4.3.1.3 -	Árvore de decisão para o exame citológico que auxilia a contabilização da quantidade de casos detectados e os custos associados necessários para a simulação do o rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil.	69

Figura 4.3.1.4 -	Árvore de decisão para o exame de confirmação diagnóstica (colpos copia e biópsia) que auxilia a contabilização da quantidade de casos detectados e os custos associados necessários para a simulação do o rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil.	70
Figura 4.3.1.5 -	Árvore de decisão para o exame de detecção do DNA do HPV (Teste HPV	71
Figura 4.3.1.6 -	Matriz com as probabilidade de transição do o modelo de decisão do tipo Markov proposto para simular o rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil.	74
Figura 4.3.1.7 -	Representação gráfica do processo da estratégia indicada para o teste de detecção do DNA do HPV com os valores obtidos pelo estudo. Fonte: Martins, 2016 163.	86
Figura 4.3.4.1 -	Gráfico da prevalência da neoplasia intraepitelial cervical de grau 1 antes (linha tracejada) e depois da interpolação (linha contínua). Fonte: HISTOCOLO, 2012.	99
Figura 4.3.4.2 -	Gráfico da prevalência da neoplasia intraepitelial cervical de graus 2 ou 3 antes (linha tracejada) e depois da interpolação (linha contínua). Fonte: HISTOCOLO, 2012.	99
Figura 4.3.4.3 -	Gráfico das probabilidades de transição antes de serem calibradas. NIC: neoplasia intraepitelial cervical, S: suscetível, CA-M: câncer microinvasivo, CA-I: câncer invasivo.	100
Figura 4.3.4.4 -	Gráfico das probabilidades de transição depois de serem calibradas. NIC: neoplasia intraepitelial cervical, S: suscetível, CA-M: câncer microinvasivo, CA-I: câncer invasivo.	100
Figura 4.3.4.5 -	Gráfico da prevalência de neoplasia intraepitelial cervical de grau I antes e depois da calibração do modelo e a curva utilizada para o ajuste (caso base).	101
Figura 4.3.4.6 -	Gráfico da prevalência de neoplasia intraepitelial cervical de graus 2 ou 3 antes e depois da calibração do modelo e a curva utilizada para o ajuste (caso base).	101

Resumo

Viscondi JYK. *Análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

O câncer do colo do útero é o quarto tipo de câncer mais frequente em mulheres em todo mundo. No Brasil, estima-se que cerca de 16 mil novos casos ocorrem por ano. A redução deste tipo de câncer ao longo dos anos deve-se ao rastreamento das lesões intraepiteliais cervicais por meio do exame citológico de Papanicolaou. Em 2014, o Programa Nacional de Imunização (PNI) introduziu a vacina contra o papilomavírus humano (HPV) como prevenção primária deste câncer, uma vez que este vírus é uma causa necessária para o surgimento desta malignidade. A vacinação não substitui o rastreamento, visto que não há proteção contra todos os tipos de HPV de alto risco e nem imunização de toda a população. A incorporação do programa de vacinação interfere nos resultados do programa de rastreamento, pois leva a diminuição dos casos de câncer e lesões precursoras. Desta forma, existe a necessidade de explorar novas estratégias de rastreamento, considerando também outras tecnologias existentes. Objetivo: desenvolver um modelo do tipo Markov para realizar uma análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero para hipotéticas coortes imunizadas e não imunizadas contra o vírus do HPV no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Métodos: A primeira parte é a exploração e avaliação qualitativa de estudos de avaliação econômica sobre estratégias de rastreamento para prevenção do câncer do colo do útero que utilizaram um modelo do tipo Markov feita por meio de uma revisão sistemática. A reunião das várias abordagens utilizadas e das principais características destes modelos poderá auxiliar a construção de um modelo em cenários onde há poucos profissionais capacitados com esta técnica. Baseando-se nesta revisão e nas consultas a especialistas das áreas de ginecologia, virologia e epidemiologia, foi desenvolvido um modelo matemático de análise de decisão estático do tipo Markov que simula a história natural do câncer do colo do útero considerando a imunização contra o HPV. Este modelo simula o seguimento de uma coorte de mulheres, dos 10 anos até o óbito, cujos parâmetros foram estimados a partir de dados secundários (revisão da literatura, sistemas de informação em saúde e inquéritos populacionais) nacionais específicos do rastreamento e calibrados de forma a refletir as condições reais de rastreamento encontradas no Brasil. Resultados: A revisão dos modelos de Markov para avaliação econômica de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero mostrou que a declaração do problema e a descrição das estratégias a serem comparadas foram muito bem relatados. Em contrapartida, os itens de avaliação da incerteza e consistência do modelo e a consistência precisam melhorar o relato. Os resultados obtidos por meio da calibração do modelo se mostraram satisfatórios, pois alcançaram uma boa concordância com os dados empíricos. A análise do caso base sugeriu que a melhor estratégia foi o Teste HPV-DNA como triagem para o encaminhamento da citologia ou da colposcopia, com repetição a cada 5 anos, para mulheres entre 30 e 70 anos. Esta estratégia promove um ganho de 9,5 dias ao longo dos anos e detecta, a cada 100 mil mulheres, 6 casos a mais de câncer e 16 de NIC II/III. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$16.056,94 por ano de vida ganho, na perspectiva do sistema de saúde. Conclusão: Estudos futuros devem considerar metodologias que levem em conta a incerteza, a heterogeneidade e a consistência no modelo de decisão e utilizar diretrizes validadas para o relato do estudo.

Descritores: Avaliação da Tecnologia Biomédica; Análise Custo-Benefício; Avaliação de Custo-Efetividade; Programas de Rastreamento; Neoplasias do Colo do Útero; Colo do Útero; Simulação por Computador

Abstract

Viscondi JYK. Cost-effectiveness analysis of cervical cancer screening strategy in Brazil [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide. In Brazil, it is estimated that around 16,000 new cases occur per year. The reduction of this type of cancer over the years owes to cervical intraepithelial lesions screening through pap smears. In 2014, the National Immunization Program (NIP) introduced a vaccine against human papillomavirus (HPV) as the primary prevention of this cancer, since this virus is a necessary cause for the onset of this malignancy. Vaccination does not replace screening because there is no protection against all types of high risk HPV nor immunization of the entire population. Incorporation of the vaccination program interferes with the results of the screening program, leading to a decreased number of cancer cases and precursor lesions. In this way, there is a need to explore new screening strategies, also considering other existing technologies. Objective: Determining a Markov based model to perform a cost-effectiveness analysis of cervical cancer screening strategies for hypothetical immunized and non-immunized cohorts against the HPV in Brazil from the perspective of the Unified Health System (UHS). Methods: The first part is a qualitative appraisal and assessment of economic evaluation studies on screening strategies for cervical cancer prevention using a Markov based model done through a systematic review. The combination of different approaches and of the main features of these models can be auxiliary in the construction of a model in scenarios where there are few professionals trained with this technique. Based on this review and consultations with specialists in the areas of gynecology, virology and epidemiology, a Markov model for decision analysis was developed, which simulates the natural history of cervical cancer considering immunization against HPV. This model simulates the follow-up of a cohort of women, from 10 years-old to death, whose parameters were estimated from secondary data, particular to screening and calibrated in order to reflect real screening conditions found in Brazil. Results: A review of Markov models for economic evaluation of cervical cancer screening strategies showed that the report of the problem statement and the description of the compared strategies were well conducted. In contrast, the uncertainties of the model and the consistency were the worst items. The results obtained by calibration of the model were satisfactory, since a good agreement with empirical data was achieved. The baseline case analysis suggested that the best strategy was the HPV-DNA Test as triage for cytology or colposcopy referral, repeated every 5 years, for women between 30 and 70 years-old. This strategy promotes a gain of 9.5 days over the years and detects, every 100,000 women, 6 cases of cancer and 16 of CIN 2/3. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was R\$16,056.94 per life years gained from the health system perspective. Conclusion: Future studies should consider methodologies that take into account uncertainty, heterogeneity and consistency in the decision model and use validated guidelines for the study report.

Descriptors: Technology Assessment, Biomedical; Cost-Benefit Analysis; Cost-Effectiveness Evaluation; Mass Screening; Uterine Cervical Neoplasms; Cervix Uteri; Computer Simulation

1. INTRODUÇÃO

1.1. Câncer do colo do útero

O câncer do colo do útero (CCU) é uma doença sabidamente evitável, mas mundialmente ainda é uma das principais causas de morte de mulheres por câncer ¹, sendo o quarto tipo de câncer mais frequente em mulheres em todo mundo, responsável pelo óbito de aproximadamente 266 mil mulheres em 2012 ². Cerca de 85% dos diagnósticos deste câncer ocorrem em países de baixa e média renda, tornando-se a primeira ou segunda causa de mortalidade por câncer nessas localidades. A Figura 1.1.1 mostra a taxa de mortalidade por CCU por 100 mil habitantes, estimadas para o ano de 2012, segundo países ³.

Figura 1.1.1 - Representação das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2016, segundo países. Fonte: IARC, 2012.

No Brasil o CCU, é considerado o segundo tipo de câncer mais incidente e a segunda causa de morte por câncer em mulheres ⁴ Estimou-se que 16.340 novos casos ocorreriam em 2016, com risco de quase 16 casos a cada 100 mil mulheres ⁴. Segundo dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), este câncer foi responsável por 5.727 mortes em 2015 ⁵. A Figura 1.1.2 mostra as taxas brutas de incidência de CCU por 100 mil habitantes estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação (UF) do Brasil ⁴.

Figura 1.1.2 - Representação das taxas brutas de incidência de câncer do colo do útero por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação do Brasil. Fonte: INCA, 2016.

Este tipo de câncer apresenta alto potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente ⁴. Efetivos programas de rastreamento e tratamento das lesões precursoras podem contribuir para a redução da incidência e a mortalidade do CCU ⁶, como é observado em vários países de alta renda ⁷. Já nos países de baixa e média renda, os programas de rastreamento vêm apresentado menores impactos, principalmente devido à baixa cobertura, aos irregulares acesso ao rastreamento e ao seguimento das lesões encontradas, à ineficiente performance do teste de rastreamento, à qualidade inferior do tratamento, à falta de consistência entre as políticas nacionais e à implementação do controle do câncer ^{8,9}.

A sobrevida em cinco anos para o CCU varia entre 50% e 70% em todo mundo. No Brasil, a sobrevida foi de cerca de 61% no período de 2005 a 2009 ⁴

Uma vez que o papilomavírus humano (HPV) é considerado uma causa necessária para o CCU, outra forma de prevenção envolve evitar o contágio por este vírus e pode ser realizado com medidas de promoção da saúde, educação sexual e a vacinação contra este vírus ¹⁰.

O CCU é motivo de grande impacto social, pois atinge mulheres em idade crítica para a sociedade, ou seja, quando estão criando os filhos e/ou atingem o auge da carreira profissional ^{1,11}. Em geral, a incidência deste câncer ocorre a partir dos 30 anos e aumenta gradativamente, atingindo o pico entre as idades 50 e 60 anos ⁴.

1.2. Papilomavírus humano (HPV)

Desde a década de 90 ¹², estudos mostram que o HPV é apontado como causa necessária do CCU, porém não suficiente para o surgimento da neoplasia. Além de ser

necessário a persistência da infecção ¹³, fatores como início precoce da atividade sexual, promiscuidade do parceiro, sexo anal, múltiplos parceiros ^{12,13}, história de tabagismo, uso de contraceptivos orais a longo prazo, multiparidade, provável inflamação crônica ¹⁴, imunossupressão, precocidade da idade materna no primeiro parto, co-infecção por *Chlamydia trachomatis* ou vírus Herpes simplex e fatores relacionados à dieta ¹⁵ contribuem para a progressão da infecção por HPV para o CCU ou em suas formas precoces, porém os mecanismos não são claros. Outro fator importante é a idade, pois em mulheres com menos de 30 anos, geralmente a infecção regride espontaneamente e acima desta idade, frequentemente persiste ¹³. A transmissão do HPV se dá principalmente por via sexual e cerca de 75% dos indivíduos que têm relações sexuais tornam-se infectados em algum momento da vida ¹⁶.

Existem mais de 100 genótipos de HPV, os chamados de alto risco estão associados a neoplasias malignas do trato genital e não genital, denominados por 16, 18, 31, 35, 39, 41, 45, 51, 56, 66, 68, 69, 73 e 82; os chamados de baixo risco estão associados a verrugas genitais e cutâneas, denominados por 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CPG6108 ¹⁷. Estudos indicam que 70% dos casos de CCU estão associados aos tipos 16 e 18, enquanto que 90% das lesões anogenitais estão associados aos tipos 6 e 11 ¹⁸. Uma meta-análise, publicada em 2011 ¹⁶, mostrou que a prevalência de HPV de alto risco no mundo variou de 1,6% a 41,9%, sendo maior na África e na América Latina em comparação à América do Norte, Ásia e Europa. Uma revisão sistemática, publicada em 2007 ¹⁹, informou a prevalência dos principais tipos de HPV de alto risco no Brasil, em que 53,2% para o tipo 16 e 15,8% para o tipo 18. As prevalências geralmente são maiores para as regiões com menor renda e menor acesso a serviços de saúde. A maioria das infecções são assintomáticas e pelo menos 80% das lesões são

autorresolutivas, mas as persistentes podem evoluir para o câncer ²⁰. A infecção por HPV também pode causar outras malignidades, como câncer de orofaringe, ânus, pênis, vulva e vagina ⁸.

1.3. História natural da doença: carcinogênese

As principais etapas da história natural da carcinogênese do colo do útero são: infecção por HPV, persistência do HPV ao longo de um certo período, progressão de lesões precursoras e invasão (Figura 1.3.1) ^{21,22}.

A *Neoplasia Intraepitelial Cervical* (NIC) é a fase pré-invasiva do CCU e foi dividida histologicamente em três graus por Richart em 1967 ^{23,24}:

- **NIC I**, designada para atipias celulares localizadas no terço inferior do epitélio escamoso, correspondendo à displasia leve;
- **NIC II**, para atipias celulares localizadas nos dois terços inferiores do epitélio escamoso, equivalente à displasia moderada; e
- **NIC III**, em que as atipias celulares ocupam mais de 2 terços ou toda a espessura do epitélio escamoso, representando uma displasia acentuada ou um carcinoma em situ.

PRINCIPAIS ETAPAS DA CARCINOGÊNESE DO COLO DO ÚTERO

Figura 1.3.1 - As principais etapas da história natural da carcinogênese do colo do útero: infecção pelo papilomavírus humano (HPV), progressão para lesões precursoras e invasão. A persistência de tipos de HPV oncogênicos é necessária para a progressão e invasão. A infecção pelo HPV é frequentemente, mas não necessariamente, associada com anormalidades citológicas e histológicas ²¹. Figura adaptada de Moscicki *et al.* ²².

1.4. Prevenção primária: vacina contra HPV

A vacina contra tipos específicos de HPV é uma medida de prevenção primária e profilática do CCU e está disponível mundialmente ²⁵. No mercado, existem três vacinas disponíveis: a **bivalente (Cervarix)**, produzida pelo laboratório *GlaxoSmithKline*, que previne infecções pelos tipos 16 e 18 e teve seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2008; a **quadrivalente (Gardasil)**, produzida pelo laboratório *Merck Sharp & Dohme*, que previne também infecções pelos tipos 6 e 11 e teve seu registro na ANVISA em 2006 ¹⁷; e a **nonavalente (Gardasil-9)**, também produzida pelo grupo Merck, previne, além dos tipos 6, 11, 16 e 18, também contra as infecções pelos tipos de alto risco 31, 33, 45, 52 e 58 ²⁶. A escolha para elaborar formas de imunização para esses tipos de HPV se deve ao

fato deles serem os mais associados ao desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas ¹¹.

A vacina quadrivalente foi introduzida no Programa Nacional de Imunização (PNI) em março de 2014 ¹⁰ e é ofertada nas unidades básicas de saúde e foi inicialmente ofertada também em escolas públicas e privadas, pois a população alvo são adolescentes do sexo feminino ²⁷. No ano de 2014, vacinou-se meninas de 11 a 13 anos, enquanto que, em 2015 enquanto foram as de 9 a 11 anos. ²⁷. A meta inicial era vacinar pelo menos 80% do grupo alvo a cada ano, assim, ao atingir altas coberturas vacinais, obter a “imunidade de rebanho” ²⁷. A partir de 2017, a vacina passou a ser ofertada também para os meninos. Hoje o público-alvo são meninas de 11 a 13 anos idade e meninos de 9 a 14 anos de idade. A rotina vacinal deve ser de duas doses com um intervalo de seis meses entre as aplicações. Esta vacina é segura e eficaz ²⁶ (18,25, WhoHPVvacina2017), e além do CCU nas mulheres, também previne contra os cânceres de pênis, orofaringe e ânus e contra mais de 98% das verrugas genitais ²⁹ (MS,2017).

Inicialmente adotou-se o esquema vacinal estendido com administração de 3 doses, onde a segunda dose seria aplicada após 6 meses da primeira e a terceira dose após 5 anos, seguindo a recomendação do Grupo Técnico Assessor de Imunizações da Organização Pan-Americana de Saúde (TAG/OPAS) ²⁷. Mas, em 20 de outubro de 2015, foi publicada a nota informativa, pela Coordenação-Geral do PNI ³⁰, comunicando a mudança no esquema da administração da vacina. Uma vez que estudos mais recentes ³¹⁻³³ mostraram que o esquema vacinal com duas doses apresenta resposta de anticorpos em meninas de 9 a 14 anos não inferior quando comparada à resposta

imune de mulheres de 15 a 25 anos que receberam 3 doses, concluindo-se a não necessidade da administração da terceira dose.

Análises mostraram que a incorporação da vacina no programa de rastreamento pode ser custo-efetiva ^{11,34,35}, causando um grande impacto em países com recursos limitados ¹¹. Porém, para alcançar a efetividade na prevenção do CCU é necessário que os programas de rastreamento e de vacinação sejam muito bem conduzidos ³⁶.

1.5. Prevenção secundária: rastreamento do câncer do colo do útero

A partir dos anos 1940 surgiram as primeiras iniciativas do controle do câncer no Brasil e, ao longo dos anos, vários projetos se empenharam nesse manejo. Com a criação do Programa Viva Mulher, em 1996, o problema passou a ser prioridade na Política Nacional de Atenção Oncológica e no Pacto pela Saúde ³⁷. Em 1998, o Ministério da Saúde (MS) instituiu o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero (PNCCCU), hoje coordenado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) ³⁸. No ano seguinte, foi criado o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO), a fim de monitorar o processo de rastreamento, o diagnóstico, o tratamento e a qualidade dos exames realizados na rede do Sistema Único de Saúde (SUS) ³⁹. Em 2011, o governo reafirmou a relevância com o Plano Nacional de Fortalecimento da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer do Colo do Útero e de Mama, com a pretensão de fortalecer a gestão, o monitoramento e a avaliação do PNCCCU, qualificar as equipes de atenção básica para o rastreamento, garantir a confirmação diagnóstica e do tratamento das lesões precursoras e controlar a qualidade dos exames

citopatológicos ⁴⁰. Para este último, em 2012, foi elaborado o Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia ³⁷.

O rastreamento do CCU se baseia na história natural da doença, uma vez que as lesões precursoras podem ser detectadas e tratadas adequadamente, impedindo a progressão para um estágio invasor ³⁸. A morbimortalidade e a incidência deste câncer tiveram reduções expressivas nos países que implantaram um programa de rastreamento citológico de base populacional muito bem organizado ¹. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda uma cobertura mínima de 80% para população alvo do rastreamento, juntamente com a garantia de tratamento dos casos alterados. Desta forma é possível diminuir a incidência de câncer invasivo de 60% a 90%, em média ⁴¹.

Inúmeros estudos mostram que, principalmente devido ao rastreamento do colo do útero, há uma tendência de redução da mortalidade por esse câncer no Brasil, sobretudo nas capitais ^{38,42}. O rastreamento é uma atividade de saúde pública de prevenção secundária para detectar uma certa doença entre indivíduos supostamente saudáveis a priori. Um programa de rastreamento objetiva distinguir aqueles indivíduos que poderiam tornar-se pacientes, por estarem em maior risco, da maioria que está em menor risco ¹⁴.

O exame mais usual para o rastreamento do câncer CCU é o citopatológico cérvico-vaginal convencional, também conhecido como Papanicolaou convencional (PAP), que consiste na fixação da amostra contida na escova *cito-brush* para a lâmina ²⁴. No teste citopatológico cérvico-vaginal em meio líquido (LBC, do inglês *liquid based-cytology*), a escova com o material colhido é transferido para um frasco contendo um líquido fixador, depois a amostra é processada em laboratório e fixada na lâmina ³⁸. Esta

técnica fornece resultados mais satisfatórios em comparação ao teste convencional, pois produz um percentual menor de falso-negativos ²⁴.

A estratégia de rastreamento recomendada no Brasil é a realização do exame citológico convencional, na população feminina com 25 a 64 anos de idade com repetição do exame a cada 3 anos após 2 exames anuais consecutivos negativos. Esta estratégia foi adotada pelo MS desde 1988, baseando-se nas indicações da OMS ³⁸. Infelizmente o impacto ainda é menor do que o esperado sobre a incidência e a morbimortalidade de CCU, face aos investimentos, pois frequentemente as recomendações não são seguidas: existem mulheres de maior risco com acesso inadequado e de menor risco realizando exames em excesso ¹⁷.

Os métodos moleculares são considerados diretos, pois detectam a presença do genoma do HPV ou de seus transcritos a partir do esfregaço cérvico-vaginal ⁴³. Estudos de ensaios clínicos randomizados indicam que os testes de HPV-DNA são mais sensíveis, em comparação aos citológicos, para a detecção de uma NIC ¹⁴. Uma vantagem desta tecnologia é que ela permite que o intervalo de rastreamento seja ampliado de 5 a 10 anos ⁴⁴. Outra vantagem é que existe a possibilidade da autocoleta, facilitando o acesso de mulheres resistentes à coleta por profissional de saúde ou com dificuldades geográficas ³⁸. A sua desvantagem está em apresentar uma menor especificidade, pois não permite distinguir entre infecções transientes e persistentes ⁴⁵, além de aumentar complexidade e custos nos programas de rastreamento de CCU já existente ⁴⁴.

Existe uma grande variedade de testes para a detecção do DNA do HPV, sendo os principais: hibridização com amplificação do sinal (e.g., hibridização *in situ*, Captura Híbrida (CH-DNA), Captura Híbrida versão 2 (HC2)) e os de amplificação do genoma

utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*)¹⁴. O primeiro não permite determinar o tipo específico de HPV, fazendo com que ele seja menos sensível que o PCR⁴⁶. Já este permite a detecção de pelo menos 10 tipos de HPV (HPV-DNA) e pode ser dos tipos⁴⁶:

- **Específico:** o qual amplifica um único tipo de HPV;
- **Genérico:** o qual amplifica um grande espectro de tipos de HPV; e
- **Tempo real (PCR-RT):** o qual detecta constantemente o sinal fluorescente de uma ou mais reações ao longo dos ciclos de amplificação.

1.6. Avaliação econômica em saúde

O surgimento de novas tecnologias vem impulsionando o aumento dos gastos em saúde, pois, apesar de mais efetivas, na maioria das vezes são mais custosas⁴⁷. O crescimento dos gastos em saúde pressiona os orçamentos públicos, levando à necessidade de alocação de recursos mais eficiente e a realização da melhor escolha dentre as tecnologias disponíveis gerando maiores ganhos em saúde⁴⁸.

A *Avaliação de Tecnologias em Saúde* (ATS) pode contribuir para uma maior eficiência na alocação dos recursos, maior sustentabilidade financeira do sistema de saúde e para a geração de equidade e acesso aos serviços de saúde⁴⁹. A ATS tem ganhado espaço enquanto prática científica e vem influenciando gestores em saúde, enquanto política de saúde⁴⁹. A criação de organizações e agências de ATS tem sido uma estratégia de institucionalização que busca enfrentar o desafio de torná-la uma política de saúde efetiva⁴⁹. A participação da ATS nas decisões sobre financiamento de

novas tecnologias pelos sistemas de saúde é crescente e a sua visibilidade enquanto produção de conhecimento e política de saúde está disseminada pela Europa, América do Norte e Austrália, enquanto que nos países em desenvolvimento ainda está em fase de difusão ⁴⁹. No Brasil, o processo de institucionalização da ATS enquanto política de saúde ainda é recente. A publicação da Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde (PNGTS) em 2010 e a criação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em 2011 foram marcos importante nesse contexto ⁵⁰. A PNGTS dispõe em suas diretrizes a utilização de evidências científicas para subsidiar a gestão de tecnologias, considerando também as consequências econômicas da incorporação das tecnologias, como custos e custo-efetividade ⁵⁰. A CONITEC é o órgão responsável por assessorar o MS no processo de incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS ⁵⁰.

A *Avaliação Econômica em Saúde* (AES) é uma das análises que pode ser realizada na ATS e é baseada no custo de oportunidade, ou seja, a aplicação do recurso em determinadas intervenções implica em não aplicação em outras. Deste modo, uma alocação eficiente de recursos é aquela em que os custos de oportunidade são minimizados e se obtém o maior valor dos recursos empregados ⁴⁸. A AES é uma análise comparativa dos cursos alternativos de ação em termos de custos e consequências, portanto é responsável por identificar, medir, valorar e comparar os custos e consequências das alternativas consideradas e podem ser classificadas em *parciais* ou *completas* ⁵¹. As parciais são aquelas que avaliam apenas os custos, enquanto que as completas mensuram os custos e as consequências, sendo categorizados de acordo com a forma que mensuram as consequências da intervenção e podem ser ⁵¹:

- **Análise de Custo-Minimização (ACM):** quando as efetividades são iguais e avalia-se somente os custos;
- **Análise de Custo-Efetividade (ACE):** quando a efetividade é um desfecho em saúde, como por exemplo, anos de vida, casos de doença, morte, e avalia-se através da razão de custo-efetividade incremental (RCEI);
- **Análise de Custo-Utilidade (ACU):** semelhante a ACE, onde a efetividade é uma medida de qualidade de vida, como por exemplo, anos de vida ajustados por qualidade (QALY, do inglês *quality-adjusted life-year*), anos de vida ajustados por incapacidade (DALY, do inglês *disability-adjusted life year*); e
- **Análise de Custo-Benefício (ACB):** a efetividade é monetarizada e avalia-se por meio da medida de benefício líquido.

Modelagem

A combinação dos melhores dados biológicos, epidemiológicos e econômicos em modelos de base computacional permite estimar a carga evitável esperada da doença nas diferentes estratégias, identificando os fatores mais prováveis de influenciar os desfechos e fornecendo discernimento sobre o potencial custo-efetivo das estratégias ³⁴. Os modelos aqui utilizados são estruturas matemáticas que permitem a estimação das consequências das decisões sobre tecnologias em saúde e representam alguns aspectos da realidade a um nível suficiente de detalhe para informar decisões clínicas ou políticas ⁵². Estes modelos são utilizados nas avaliações econômicas de tecnologias em saúde (AETS) para avaliar custos e benefícios das estratégias comparadas ⁵³ e podem ser usados quando não há disponibilidade de uma análise aninhada a um ensaio clínico ou

quando se quer obter resultados além do tempo analisado pelo mesmo ⁵⁴. Os dados obtidos de fontes primárias e secundárias alimentam o modelo seguindo pressupostos conceituais e metodológicos pré-estabelecidos ⁵³.

Nestes modelos de análise de decisão, as situações clínicas são geralmente descritas em termos das condições em que os indivíduos podem estar (ESTADOS), como eles podem mover-se entre essas condições (TRANSIÇÕES) e quanto esses movimentos são prováveis (PROBABILIDADE DE TRANSIÇÃO) ⁵⁵.

Na literatura, os modelos para ATS mais utilizados são: árvore de decisão, Markov, microssimulação, dinâmico e simulação de evento discreto ⁵³. Revisões da literatura ^{17,56-58} mostram que o modelo mais utilizado nas avaliações econômicas focadas na prevenção do CCU é o de *Markov*.

O modelo de Markov é determinístico, agregado, estático e fechado ⁵⁹. Este tem como vantagem sua relativa simplicidade de desenvolvimento, comunicação e análise em um software adequado. Porém, partindo do pressuposto markoviano, o processo de transição não tem memória dos ciclos anteriores, ou seja, uma vez que um indivíduo mudou de um estado para outro, o modelo não terá memória deste indivíduo com relação ao estado anterior e nem com a quantidade de tempo permanecido naquele estado ⁵⁹. Uma forma de contornar tal problema seria acrescentar novos estados, contudo se o número destes for muito grande, o modelo torna-se desvantajoso ⁵⁹.

Em cada modelo é necessário estabelecer os estados, as transições, as probabilidades de cada transição, a condição inicial de cada estado, a duração do ciclo, os valores dos estados (também chamados de “*payoffs*”), os testes lógicos realizados no início de cada ciclo para determinar as transições e os critérios de finalização ⁵⁵.

Calibração

Modelos matemáticos podem servir de base para avaliar o impacto epidemiológico do rastreamento do CCU e da vacinação contra o HPV ⁶⁰. As questões políticas em torno do controle desse câncer fazem com que esses modelos se tornem cada vez mais complexos, sofisticados e detalhados ⁶¹. Esses modelos precisam ser alimentados com dados epidemiológicos, tais como taxas de infecção por HPV de especificados tipos e taxas de progressão e regressão entre os diferentes graus das lesões clínicas ^{58,60}. Esses dados podem ser encontrados em revisões da literatura e em bancos de dados específicos sobre o controle desse câncer ⁶¹. Porém, essas estimativas podem ser evidências fracas ou indiretamente relacionadas com os parâmetros do modelo, podendo não ser diretamente representadas de forma fiel no modelo ⁶².

As fontes de dados epidemiológicos nem sempre fornecem todos os dados necessários ⁶³ ou estão num formato apropriado para serem inseridos diretamente no modelo ⁶⁰. Desta forma, primeiro é necessário a calibração dos dados de entrada dos modelos ⁶⁴. O método de calibração do modelo consiste em identificar os valores dos parâmetros de entrada que produzem saídas do modelo que melhor predizem os dados observados ⁶⁵. Este método é uma útil ferramenta para garantir a credibilidade dos resultados fornecidos pelo modelo nas avaliações econômicas em saúde ^{63,66}.

A calibração do modelo com dados específicos do país tem se tornado cada vez mais comum, porém ainda não é uma prática rotineira, especialmente nos estudos econômicos de estratégias de rastreamento do CCU ⁵⁸. Poucos são os estudos que relatam a calibração dos seus modelos, dentre estes, a maioria não indica a medida de qualidade de ajuste (GOF, do inglês goodness-of-fit) utilizada ⁵⁸.

O uso apropriado desses dados requer novas técnicas de calibração de modelos que levem em consideração a incerteza tanto dos parâmetros do modelo quanto dos alvos de calibração e garantam que os resultados do modelo sejam consistentes com o melhor dado epidemiológico existente ⁶⁷.

O método de calibração inclui os seguintes setes passos: i) identificação dos parâmetros epidemiológicos a serem utilizados; ii) seleção dos parâmetros a serem calibrados; iii) adoção da métrica para medir a GOF; iv) construção de estratégias de busca para as evidências epidemiológicas; v) identificação do conjunto de parâmetros aceitáveis para o ajuste (critério de convergência); vi) especificação da regra de cessação para declarar o ajuste ótimo (ou aceitável); e vii) integração dos resultados da calibração do modelo e dos parâmetros econômicos ⁶⁶.

Validação

Para a confiabilidade de um modelo utilizado em uma avaliação de custo-efetividade é necessário que a construção do modelo seja transparente, que as técnicas a serem implementadas no modelo sejam verificadas, que o modelo deve ser válido com relação à estrutura, ao conteúdo e aos desfechos em saúde ⁶⁸. O conjunto de técnicas de julgamento da precisão de um modelo é conhecido como validação e auxilia os leitores a presumir a qualidade dos resultados obtidos numa análise de custo-efetividade ⁶⁹. O grupo ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force ⁶⁹ classifica a validação em cinco tipos:

- **Face:** mede se os pressupostos do modelo correspondem as evidências científicas atuais; é medido conforme julgado de especialistas na área do problema, sendo assim, é uma decisão subjetiva.

- **Interna (ou verificação):** verifica se os cálculos estão corretos e se são consistentes com as especificações do modelo, ou seja, se a implementação do modelo condiz com o comportamento pretendido.
- **Cruzada:** compara os resultados obtidos com outros modelos do mesmo problema já realizados.
- **Externa:** consiste em verificar se as fontes de dados utilizadas são adequadas, compara os resultados obtidos com diferentes fontes de dados e mensura quantitativamente de quão bom os resultados do modelo correspondem aos desfechos observados no mundo real.
- **Preditiva:** depois de algum tempo, faz a comparação dos resultados previstos pelo modelo com os dados mais atuais.

Incertezas

As incertezas estão presentes em todas as avaliações econômicas, seja em maior ou menor grau, e estão relacionadas aos componentes da análise. Geralmente é dividida em quatro componentes ⁶⁷:

- **Metodológica:** são as incertezas relacionadas às metodologias adotadas para a análise. Ela é realizada por meio de análises de cenários onde os pressupostos metodológicos assumidos inicialmente são variados, como por exemplo a taxa de desconto da análise.
- **Estrutural:** são as incertezas associadas aos pressupostos inerentes ao modelo. Ela é avaliada através de análises de cenários onde as mudanças podem ocorrer na estrutura em si do modelo ou nos pressupostos assumidos, como por

exemplo, estratégias, estados de saúde, eventos adversos, duração do efeito do tratamento, eventos clínicos.

- **Heterogeneidade:** está relacionada à variabilidade entre as características dos indivíduos da população adotada e é manipulada através de análises de subgrupos.
- **Parâmetros:** está relacionada aos parâmetros do modelo, como por exemplo, valores médios de custo, incidência e prevalência da doença. Este tipo de incerteza deve ser manipulado via análise de sensibilidade, se possível, determinística e probabilística.

1.7. Estudos recentes para o Brasil de avaliações econômicas para o controle do câncer do colo do útero.

Em 2006 foi publicado um estudo de custo-efetividade de testes de diagnóstico para o rastreamento do CCU no Brasil, considerando a perspectiva do sistema de saúde⁷⁰. A população utilizada no modelo foi uma coorte hipotética de 10.000 mulheres acompanhadas por 1 ano. O modelo utilizado foi uma árvore de decisão baseado nas modelagens do *Medical Services Advisory Committee*. Comparou-se o exame PAP com o exame LBC, o teste CH-HPV, o teste CH-HPV com autocoleta (AC), a combinação do teste PAP e CH-HPV e a combinação de LBC e CH-HPV. A conclusão foi que o teste PAP é o mais custo-efetivo, porém um melhor desempenho das outras estratégias depende dos custos praticados pelo setor de saúde.

Uma ACE da vacina contra os tipos de HPV 16 e 18 e de estratégias de rastreamento foi publicada em 2007³⁴, visando a prevenção do CCU em países com

recursos limitados como o Brasil. Usando modelos dinâmicos com transições mensais, comparou-se estratégias de rastreamento e de vacinação, levando em conta meninas que ainda não iniciaram atividade sexual fossem incluídas no modelo a partir dos 9 anos e seguidas por toda a vida. Os resultados mostram que a estratégia de realizar somente o rastreamento (3 vezes na vida em mulheres com 35, 40 e 45 anos) reduz o tempo de risco do câncer em aproximadamente 22% se for feita pelo exame citológico e em torno de 31% se for pelo teste HPV-DNA. Já a estratégia de realizar apenas a vacinação (3 doses, 70% de cobertura das meninas entre 9 e 12 anos, com proteção completa ao longo da vida para os tipos específicos) reduz o risco de câncer em aproximadamente 43%. A estratégia de prevenção que combina rastreamento e vacinação mostrou melhor benefício com uma estimativa de redução de 53% a 70% no tempo de risco do câncer.

Um estudo para populações com alta carga de CCU realizou análises de custo-efetividade na perspectiva do sistema de saúde para cinco países latino americanos: Argentina, Brasil, Chile, México e Peru ¹¹. Com a intenção de comparar a inclusão ou não de um programa de vacinação contra o HPV de meninas com 12 anos de idade em relação ao programa de rastreamento vigente, construiu-se um modelo de Markov com ciclos anuais para descrever a história natural desde a infecção por HPV até o surgimento do CCU. As meninas entram no modelo a partir dos 11 anos de idade e são seguidas até a morte por qualquer causa. Para o cenário brasileiro, considerou-se o rastreamento pelo exame PAP a cada 3 anos em meninas a partir de seus 18 anos, com cobertura de 50% e efetividade da vacina bivalente de 62,3% e da quadrivalente de 66,1%. A conclusão foi que o programa de vacinação junto ao de rastreamento gera uma significativa redução do número de casos e, portanto, esta medida representa uma intervenção custo-efetiva para todos os países analisados.

Uma avaliação econômica, publicada em 2011 ⁷¹, buscou identificar a estratégia ótima de gerenciamento de mulheres com células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (ASC-US) no rastreamento citológico de rotina no Brasil, na perspectiva do sistema de saúde. Para simular a história natural do CCU, foi utilizado um modelo de Markov com ciclos semestrais. As mulheres entram no modelo aos 18 anos de idades e são acompanhadas até os seus 80 anos. O rastreamento e o acompanhamento dos casos são realizados seguindo as diretrizes nacionais ³⁸. No caso de resultado com ASC-US, foram realizadas cinco diferentes estratégias. As análises indicam que realizar repetidas citologias para todas as mulheres com resultado ASC-US no rastreamento rotineiro (indicação das diretrizes) foi a estratégia menos custosa, porém com menos anos de vida salvos (AVS). Segundo os autores, a estratégia mais custo-efetiva foi utilizar o teste de HPV-DNA para a triagem de mulheres com ASC-US.

O estudo de avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção da infecção por HPV e a sua incorporação no PNI do Brasil ¹⁷, realizado em 2012, apresentou uma revisão sistemática sobre estudos de custo-efetividade desta vacina contra o CCU e que adotaram o exame PAP para o rastreamento. Na revisão foram incluídos 39 estudos, sendo que 25 adotaram um modelo do tipo Markov, 11 utilizaram o modelo dinâmico e 3 consideraram modelos híbridos, os quais consistiam de combinações dos outros dois modelos. A maioria dos estudos se referem aos Estados Unidos e apenas 3 incluíram o Brasil. Devido à grande heterogeneidade entre os estudos, mesmo que a maioria dos resultados indicassem a custo-efetividade da vacina, a utilização das estratégias publicadas ainda é uma barreira para os gestores dos sistemas de saúde e para a população.

No mesmo estudo ¹⁷, realizou-se uma análise de custo-efetividade da vacina contra infecção dos tipos 16 e 18 de HPV na perspectiva do sistema de saúde público e privado. Utilizou-se o modelo CERVIVAC, desenvolvido pela Iniciativa ProVac da Organização Panamericana da Saúde (OPAS), o qual representa um modelo estático do tipo árvore de decisão. Comparou-se a estratégia de rastreamento com a de rastreamento mais vacinação de meninas aos 10 anos de idade. O estudo concluiu que a introdução da vacina deverá trazer benefícios para o controle do CCU, mas a sua incorporação exigirá um grande investimento por parte do PNI e de condições adequadas para a sua sustentabilidade e equidade na perspectiva populacional, bem como o aprimoramento do programa de rastreamento ¹⁰.

Um modelo econômico de custo-efetividade da vacina quadrivalente no cenário brasileiro, publicado em 2012 ³⁵, utilizou uma abordagem dinâmica baseado no indivíduo para simular a história natural da infecção por HPV. Comparou-se coortes de mulheres vacinadas e não vacinadas na perspectiva do sistema de saúde. A estratégia de rastreamento seguiu as diretrizes brasileiras ³⁸ e a de vacinação considerou meninas antes dos 10 anos de idade que tomaram três doses. Os resultados mostram que com 50% e 70% de cobertura de vacinação e cada dose a US\$5,00, o rastreamento aliado à vacinação é menos custoso do que somente o rastreamento, uma vez que existirá um número menor de casos. Segundo os autores, a introdução da vacina quadrivalente é uma estratégia custo-efetiva e pode economizar recursos em algumas circunstâncias, porém, devido ao orçamento limitado, a inclusão da vacinação no PNI depende fortemente das negociações de preço da vacina. Eles afirmam *que “seria benéfico acrescentar mais dados específicos do rastreamento como alvos de calibração, a fim de aumentar o nível de certeza que o modelo reflete as condições de rastreamento*

encontradas no Brasil” e que “seria particularmente útil em estudos adicionais explorar diferentes estratégias de rastreamento para coortes de vacinados e não vacinados”.

Uma revisão sistemática incluiu 6 estudos de custo-efetividade da vacina contra o HPV para o Brasil ⁷² e foi publicada em 2014. A conclusão foi que, apesar da vacina aumentar o custo da prevenção do CCU, ela apresenta resultados custo-efetivos favoráveis.

Em 2015, foi publicado estimativas nacionais de custos diretos e indiretos anuais da prevenção e do tratamento do CCU no Brasil ⁷. A metodologia de macrocusteio foi utilizada para a descrição dos custos, sob as perspectivas do SUS e da sociedade. Os dados foram coletados dos Sistemas de Informação do Ministério da Saúde (SI-MS), inquéritos populacionais e revisões da literatura. As estimativas de custo estão apresentadas em dólar americano do ano de 2006 e foram agrupadas em fases do cuidado do CCU: rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras e tratamento do câncer. Os resultados mostraram que, na perspectiva da sociedade, o custo total foi de USD\$ 1.321.683.034, sendo que os custos indiretos, diretos médicos e não médicos representam 51%, 41% e 8% respectivamente. Ainda, o sistema público representa 46% do total. Em conclusão, esses resultados indicam a importância econômica do cuidado para este câncer e representa uma útil ferramenta para o monitoramento dos efeitos da introdução da vacina contra o HPV, pesquisadores e gestores em saúde.

1.8. Justificativa

O rastreamento do CCU vem reduzindo a mortalidade por este câncer no Brasil. A vacina contra o HPV passou a ser oferecida pelo PNI em 2014¹⁰, porém não substituirá o rastreamento desse câncer, visto que haverá somente imunização de meninas de 9 a 13 anos e proteção contra os tipos oncogênicos 16 e 18.

O programa de vacinação interfere nos resultados do programa de rastreamento atual, pois leva a diminuição dos casos de câncer e lesões precursoras. Existem outras estratégias de rastreamento utilizadas em outros países, como LBC e os de detecção do DNA de HPV, que ainda não foram introduzidas no Brasil. Será de grande relevância a construção de um modelo com dados nacionais específicos do rastreamento, que reflitam as condições reais de rastreamento encontradas no Brasil. Além disso, seria extremamente útil explorar as diferentes estratégias de rastreamento em coortes de vacinados e não vacinados.

Desta forma, o presente projeto objetiva construir um modelo para a análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento do CCU, considerando coortes vacinadas e não vacinadas no Brasil nas perspectivas do SUS.

Esta tese está vinculada ao projeto “Análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil”, coordenado pela Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez, financiado pelo Programa de Pesquisa para o Sistema Único de Saúde – São Paulo, Edição 2013 (PPSUS-SP, 2013), de número de processo FAPESP: 2014/50042-4.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a custo-efetividade de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero (CCU) no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2. Objetivos específicos

- i. Revisar sistematicamente estudos de avaliação econômica sobre estratégias de rastreamento para prevenção do CCU que utilizaram um modelo de análise de decisão do tipo Markov para simular a história natural da doença.
- ii. Construir um modelo de análise de decisão do tipo Markov que simula a história natural do CCU no Brasil.
- iii. Identificar e calibrar dos parâmetros do modelo de forma a refletir as condições reais do rastreamento do CCU encontradas no Brasil.

3. REVISÃO SISTEMÁTICA E AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA BASEADOS EM MODELOS DE MARKOV PARA ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.

3.1. Introdução

Revisões sistemáticas de avaliações econômicas são importantes para sintetizar as melhores evidências já realizadas, e assim, contribuir para a formulação de diretrizes para uma nova análise em um contexto ainda não explorado, identificar as avaliações mais relevantes para informar uma questão em particular, ou identificar os principais “trade-offs” econômicos na escolha de um tratamento específico ⁷³. A avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão por meio de questionários padronizados é importante e permite identificar falhas que possam influenciar os resultados ⁷³. Uma vez que há uma crescente utilização de modelos de análise de decisão em avaliações econômicas de tecnologias em saúde, o uso de diretrizes metodológicas específicas com os principais aspectos de modelagem é necessário ^{74–76}, pois pode apontar quão credível e relevante o resultado obtido é para informar os tomadores de decisão ⁷⁷.

Várias revisões de estudos de análise de custo-efetividade (ACE) com modelagem da vacina contra o Papilomavírus humano (HPV) ^{56,57,59,78,79} e de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero (CCU) ^{58,80–84} já foram publicadas. Sínteses gerais sobre questões políticas, modelagem e análises econômicas para a vacinação contra o HPV e para as recomendações do rastreamento do CCU são apresentadas para o contexto australiano por Canfell, 2010 ⁸² e para os Estados Unidos (EUA) por Esselen et al, 2013 ⁸³. A revisão de Holmes et al, 2005 ⁸⁰ avaliou oito estudos que compararam não realizar o rastreamento com realizar utilizando algum teste, examinou os valores

das razões de custo-efetividade incremental (RCEI) com as diferentes suposições nas análises. A revisão sistemática de Muhlberger et al, 2008⁸¹ examinou doze modelos para análise de custo-efetividade do rastreamento do CCU que exploraram o uso do teste de detecção de DNA do HPV em cenários onde programas de rastreamento que utilizam o teste PAP estão bem estabelecidos. A revisão sistemática de Nahvijou et al, 2014⁸⁴ avaliou qualitativamente os aspectos econômicos, com o questionário de Drummond et al, 2005⁵¹, de 21 artigos que investigaram a eficiência de duas ou mais intervenções comparando com o teste de rastreamento preconizado no local analisado e que utilizaram um modelo do tipo Markov. A revisão sistemática de Mendes et al, 2015⁵⁸ avaliou 153 estudos (econômicos e não econômicos) que se basearam em modelagem para o rastreamento do CCU com o intuito de fornecer informações aos decisores de políticas públicas sobre a prevenção secundária deste câncer. Em geral, estes estudos recomendam o uso do teste de algum tipo de detecção de DNA do HPV, combinado algum tipo de citologia para mulheres com mais de 30 anos de idade, com a ressalva de que há necessidade de mais estudos, os quais devem principalmente incluir cenários de rastreamento mais realistas, de maneira a aprimorar a política de incorporação.

Esta revisão sistemática é a primeira a realizar a avaliação crítica, por meio de um questionário específico, dos modelos utilizados nas avaliações econômicas sobre estratégias de rastreamento para prevenção do CCU. A escolha por incluir somente modelos do tipo Markov deve-se ao fato dele ser o mais simples e, portanto, ideal para ser realizando em contextos onde ainda há escassez de profissionais capacitados para a realização desse tipo de análise.

Objetivo

Explorar e avaliar qualitativamente os estudos de avaliação econômica sobre estratégias de rastreamento para prevenção do CCU que utilizaram um modelo do tipo Markov para simular a história natural da doença. A síntese das várias abordagens utilizadas e das principais características destes modelos poderá auxiliar a construção de um modelo para a ACE de estratégias de rastreamento do CCU em cenários onde há poucos profissionais capacitados nesta técnica ⁸⁵.

3.2. Métodos

3.2.1. Protocolo e registro

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes de *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) ⁷³ e reportada seguindo o formato indicado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) ⁸⁶, em que a versão traduzida por Padula RS, et al. 2011 ¹⁸¹ encontra-se no Anexo B. O protocolo desta revisão foi desenvolvido antes do início desta revisão, porém não foi registrado no *International prospective register of systematic reviews* (Prospero) ⁸⁷, pois os objetivos desta revisão metodológica não satisfazem os critérios de elegibilidade de investigar desfechos relacionados à saúde.

3.2.2. Critérios de elegibilidade

Os estudos foram incluídos caso relatassem sobre o uso de um modelo de análise de decisão do tipo Markov para avaliar os custos e as efetividades em saúde relacionados ao rastreamento do CCU. Os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão) foram definidos com base nos relevantes componentes do PICOS ^[1]:

- **Participantes:** modelo de análise de decisão do tipo Markov que foi utilizado em uma avaliação econômica completa para o rastreamento do CCU.
- **Intervenções / Exposições:** rastreamento do CCU em cenários com ou sem a introdução de um programa de vacinação contra o HPV.
- **Comparações:** estratégias de rastreamento do CCU que incluíram os testes: citologia convencional (PAP), citologia em meio líquido (LBC), captura híbrida versão 2 (HC2), detecção do DNA de tipos específicos de HPV (HPV-DNA), avaliação de inspeção visual com ácido acético (VIA), inspeção visual com solução de Lugol (VILI) e especuloscopia.
- **Desfecho (outcome):** razão de custo-efetividade incremental (RCEI).
- **Tipo de estudo (study design):** avaliações econômicas completas (avaliações de custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício).

Esta revisão considerou todos os estudos em *inglês, espanhol e alemão* indexados até agosto de 2015 nas bases de dados consideradas.

Constituem os critérios de *exclusão*: editoriais, resumos em anais de congresso, revisões de estudos, estudos que não compararam estratégias de rastreamento em termos

[1] PICOS: Elementos relevantes da pergunta de uma revisão sistemática, em que P=População, I=Intervenção(ões), C=Comparador(es), O=Desfecho(s) (Outcomes), S=Desenho de estudo (Study desing).

de custos e consequências em saúde, estudos que analisaram somente estratégias de vacinação.

3.2.3. Busca

A pesquisa sistemática da literatura foi realizada nas bases *Medline* via PubMed (de 1949 a Agosto de 2015), *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) via for *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (de 1994 a Agosto de 2015), *Embase* (de 1974 a Agosto de 2015) e *Web of Science* (de 1900 a Agosto de 2015). A estratégia de busca foi construída com base nos termos usados em revisões^{17,58,59,79} e artigos relevantes anteriores^{12,14,34,35,55,70,71,88-90} e utilizou os seguintes termos específicos da estratégia: “modelo de Markov” E (“câncer do colo do útero” OU “neoplasias intraepiteliais cervicais” OU “lesões intraepiteliais cervicais”) E “papilomavírus humano” E rastreamento E “avaliação econômica”. As estratégias de busca específicas para cada uma das bases encontram-se detalhadas no Apêndice I.

Busca em outras fontes: as listas de referências dos estudos identificados pela busca eletrônica foram inspecionadas e os estudos considerados relevantes foram incluídos na revisão.

3.2.4. Seleção dos estudos

A revisão incluiu somente estudos de avaliação econômica completa de estratégias de rastreamento para o CCU. Após a identificação dos estudos foi realizada a remoção das duplicadas. Duas revisoras independentes (JYKV e CGF) fizeram a seleção dos estudos. Nos casos de discordância, houve o julgamento de um terceiro revisor (PCS). A seleção dos artigos foi realizada pela leitura de todos os títulos e

resumos seguida de leitura dos textos na íntegra. Após a seleção dos estudos, suas listas de referências foram avaliadas e as identificadas como relevantes foram incluídas na revisão.

3.2.5. Processo de extração dos dados

Duas revisoras (JYKV e CGF), de forma independente, extraíram os dados num formulário, construído numa planilha do software Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA), adaptado especificamente para esta revisão. Este formulário de dados foi baseado nas tabelas do artigo de Kim et al, 2008 ⁵⁹ e foi testado previamente em 5 estudos.

Os seguintes dados foram extraídos de cada estudo:

1. **Características gerais do estudo:** autores, anos de publicação, país em que análise foi conduzida, testes utilizados para o rastreamento do CCU, população alvo, tipo de estudo (ACE, ACU), moeda, ano dos custos, RCEI, fonte de financiamento, possíveis conflitos de interesse, desfechos em saúde considerados, perspectiva e horizonte temporal da análise, limiar de custo-efetividade e inclusão de um programa de imunização contra o HPV;
2. **Detalhes do modelo:** utilização de modelo próprio, representação gráfica do modelo, número de estados de saúde, duração do ciclo markoviano, software utilizado, realização da calibração dos parâmetros do modelo e da validação do modelo e tipos de análise de sensibilidade.

3.2.6. Medidas sumárias / transformações

Para facilitar a comparação dos resultados, as medidas sumárias RCEI de cada estudo foram convertidas em dólares internacionais (I\$) do ano de 2015, utilizando a

paridade do poder de compra (PPP). Este método ameniza as interferências cambiais dos diversos países ao considerar a distribuição de renda e o poder de compra. Quando o ano do custo utilizado não estava especificado, assumiu-se o ano da publicação do artigo. Os dados em que os valores estavam em moeda local, inicialmente, foram atualizados monetariamente pelo índice de inflação oficial para o ano de 2015 ^{91,92} e depois convertidos para o dólar internacional utilizando-se a tabela oficial ⁹³. No caso dos dados de outros países em que os valores estavam em dólares americanos foram feitas as conversões cambiais para as moedas locais utilizando o câmbio médio do ano informado antes de aplicar a inflação e converter em dólar internacional.

Os estudos incluídos foram agrupados segundo as regiões da Organização Mundial de Saúde (OMS) ⁹⁴ e também por nível de renda segundo a classificação de 2016 do Banco Mundial ⁹⁵. As fontes de financiamento foram agrupadas em organizações governamental e não governamental e indústria.

O horizonte temporal foi categorizado como por toda vida, quando a análise é feita até a expectativa de vida da população, ou duração do rastreamento, quando a análise acompanha somente o período de rastreamento recomendado.

3.2.7. Avaliação crítica

Para cada estudo, a qualidade do relato da estrutura e do desenvolvimento dos modelos de Markov foram analisadas por meio de alguns itens das diretrizes de avaliação do modelo de decisão recomendadas por Philips et al, 2006 ⁷⁵ e do questionário de Ramos et al, 2015 ⁷⁶. Estes instrumentos foram escolhidos devido a suas amplas aceitações como padrão de relato de estudos de modelo de decisão para avaliação econômica de tecnologias em saúde. O questionário adaptado é composto por

18 itens divididos em três dimensões: 1) estrutura, 2) dados e 3) consistência. Este questionário encontra-se no Anexo C. A resposta para cada item foi “sim”, “não” e “não aplicável”. Cada estudo revisado foi avaliado individualmente e tiveram cada item respondido de forma apropriada (respostas “sim”) contabilizados, em que a soma das respostas poderia ser no máximo 18.

3.2.8. Síntese dos resultados

Os resultados mais relevantes foram resumidos em síntese narrativa. As características gerais e metodológicas avaliadas são apresentadas em tabelas e figuras. A meta-análise da medida sumária extraída (RCEI) não foi realizada, uma vez que há heterogeneidade metodológica entre os estudos e não é uma prática usual ⁷³, sendo considerada muitas vezes não factível ⁹⁶.

3.3. Resultados

3.3.1. Seleção dos estudos

As buscas nas bases identificaram 311 estudos, sendo 128 duplicatas, resultando em 183 títulos e resumos a serem lidos. Destes, 87 foram lidos na íntegra e tiveram as suas listas de referências investigadas, resultando na inclusão de outros 18 estudos a serem apurados. Um total de 38 ⁹⁷⁻¹³⁴ estudos satisfizeram os critérios de inclusão desta revisão. O processo de seleção dos estudos elegíveis para esta revisão está representado no fluxograma da Figura 3.3.1.1.

Figura 3.3.1.1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos da revisão da literatura. ACE = análise de custo-efetividade.

3.3.2. Síntese dos resultados

Características dos estudos

A descrição dos estudos incluídos na revisão é apresentada na Tabela 3.3.2.1. A maioria dos estudos foram conduzidos em países de alta renda (82%, n= 31). Mais da metade dos estudos foram conduzidos nos seguintes países: Estados Unidos (n=13), Reino Unido (n=5) e Canadá (n=3). Apenas 16% (n=6) foram realizados para cenários de alto-média renda e apenas 1 deles incluiu cenários de renda menores.

Tabela 3.3.1.1 – Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática de avaliações econômicas de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero, usando um modelo do tipo Markov.

Estudo	País ¹	Testes de rastreamento ²	Pop alvo ³	Tipo de estudo ⁴	Moeda (ano) ⁵	RCEI (IS) ⁶
(McCrory et al. 1999)	USA	PAP, NovaCito	15-85 anos	ACE	USD (1997)	32.503,08 /AV
(Hutchinson et al. 2000)	USA	PAP, AutoPap, LBC	20-65 anos	ACE	USD (1997)	73.837,07 /AV
(Myers et al. 2000)	USA	PAP, NovaCito	15-85 anos	ACE	USD (1997)	4.310,61 /AV
(Taylor et al. 2000)	USA	PAP, PAP+respeculoscopia	18-65 anos	ACE	USD (2001)	não calculado
(Montz et al. 2001)	USA	PAP, LBC	20-80 anos	ACE	USD (1997)	26.532,61 /AV
(Mandelblatt et al. 2002)	USA	PAP, LBC, HC2	≥20 anos	ACU	USD (2000)	96.826,00 /QALY
(Kulasingam and Myers 2003)	USA	PAP	12-85 anos	ACE	USD (2001)	60.076,00 /AV
(Goldie et al. 2004a)	USA	PAP, LBC, HC2, HC2+Cyto	≥30 anos	ACE	USD (2001)	41.488,03 /AV
(Goldie et al. 2004b)	USA	PAP, LBC, HC2	≥12 anos	ACU	USD (2002)	77.073,34 /QALY
(Kamon et al. 2004)	GBR	PAP, LBC	15-95 anos	ACE	GBP (n)	16.782,16 /AV
(Kim et al. 2004)	HKG	PAP, LBC	≥15 anos	ACE	USD (2000)	12.821,96 /AV
(Sherlaw-Johnson and Philips 2004)	GBR	PAP, LBC, HPVteste	≥15 anos	ACE	GBP (2001)	6.010,34 /AV
(Kim et al. 2005)	GBR, NLD, FRA, ITA	PAP, HC2, PAP+HC2	ni	ACE	USD (2004)	23.590,95 - 106.985,77 /AV
(Anderson et al. 2008)	AUS	PAP	15-85 anos	ACE	USD (n)	252.485,84 /AV
(Andres-Cambao et al. 2008)	COL	PAP, HPVteste	15-76 anos	ACE	USD (2006)	262.302,32 /AV
(Bistoletti et al. 2008)	SWE	PAP, PAP+HPVteste	≥32 anos	ACE	USD (2005)	7.132,05 /AV
(Gutierrez-Delgado et al. 2008)	MEX	PAP, HC2, PAP+HC2	12-64 anos	ACU	MXN (2006)	209.410,00 /DALY
(Rogoza et al. 2008)	CAN, NLD, TWN, GBR, USA	PAP	≥12 anos	ACE and ACU	CAD,EUR,NTD,GBP,USD (2006)	9.203,22 - 1.173.080,66 /QALY
(Coupe et al. 2009)	NLD	PAP, HPVtest	12-100 anos	ACU	EUR (2006)	11.810,39 /QALY
(Ginsberg et al. 2009)	14 regiões da OMS	PAP, HPVtest, PAP+HPVteste, VIA	ni	ACU	I(2000)	156,91 - 63.616,09 /DALY
(Kulasingam et al. 2009)	CAN	PAP, HC2, PAP+HC2	ni	ACE and ACU	CAD (2006)	7.060,14 /AV
(Reynales-Shigematsu et al. 2009)	MEX	PAP	12-85 anos	ACE	USD (2004)	2.075,00 /AV
(Balasubramanian et al. 2010)	USA	LBC, HPVteste, Auto-coleta	12-85 anos	ACU	USD (2007)	15.142,00 /QALY
(Chuck 2010)	CAN	PAP, LBC, HC2	12-80 anos	ACU	CAD (2007)	16.528,54 /QALY
(Creighton et al. 2010)	AUS	PAP	10-84 anos	ACE	AUD (n)	30.583,80 /AV
(Sroczynski et al. 2010)	DEU	PAP, PAP+HC2	≥15 anos	ACE	EUR (2007)	107.285,43 /AV
(Chen et al. 2011)	TWN	PAP, HPVteste	ni	ACE	USD (n)	64.249,86 /AV
(Kitchener et al. 2011)	GBR	LBC, HC2, Auto-coleta	10-84 anos	ACE and ACU	GBP (2007)	49.193,51 /AV
(Praditsithikorn et al. 2011)	THA	PAP, VIA	≥15 anos	ACU	THB (2007)	543.574,08 /QALY
(Shi et al. 2011)	CHN Rural	VIA, VIA/VILI, HPVteste	ni	ACE and ACU	USD (2009)	30.206,17 /AV
(Sopina and Ashton 2011)	NZL	LBC, HPVteste	12-85 anos	ACE and ACU	NZD (2009)	9.164,45 /QALY
(Sroczynski et al. 2011)	DEU	PAP, HC2, PAP+HC2	≥15 anos	ACE	EUR (2007)	177.473,23 /AV
(Vokó et al. 2012)	HUN	PAP	≥25 anos	ACU	HUF (n)	33.339,15 /QALY
(Yamamoto et al. 2012)	JPN	PAP	≥11 anos	ACU	JPY (2010)	28.865,17 /QALY
(Fonseca et al. 2013)	BRA, Amazônica	PAP	≥12 anos	ACU	USD (n)	1.341,06 /QALY
(Ostenson et al. 2013)	SWE	PAP, HPVteste	≥15 anos	ACE	EUR (2011)	8.795,19 /AV
(Huth et al. 2015)	USA	PAP, HPVteste, PAP+HPVteste	30-70 anos	ACU	USD (2013)	7.800,62 /QALY
(Nighting et al. 2015)	USA	LBC, HPVteste	≥12 anos	ACU	USD (2012)	18.854,49 /QALY

¹ Países classificados de acordo com as abreviaturas de código de 3 letras das Nações Unidas (<http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49alpha.htm>).

² Testes de rastreamento: PAP = teste citológico convencional, também conhecido como teste Papanicolaou; NovaCito = hipotético novo teste citológico; AutoPap = teste citológico de leitura automatizada; LBC = teste de citologia em meio-liquido; HC2 = teste de captura híbrida de HPV de alto risco 2 (Digene high-risk HPV Hybrid Capture® 2 test - Qiagen); HPVteste = teste de detecção de DNA do Papilomavirus Humano (HPV) com genotipagem de tipos de alto risco por reação em cadeia da polimerase (PCR); Auto-coleta = HPVteste onde a amostra vaginal é auto-coletada; VIA = inspeção visual com ácido acético; VIA/VILI = VIA em combinação com o uso de Lugol.

³ População Alvo: mulheres no intervalo de idade indicado.

⁴ Tipo de estudo econômico: ACE = análise de custo-efetividade; ACU = análise de custo-utilidade.

⁵ Moedas classificadas de acordo com Organização Internacional de Normalização, ISO 4217:2015 (http://www.iso.org/iso/home/standards/currency_codes.htm).

⁶ RCEI = razão de custo-efetividade incremental; IS: dólar Geary-Khamis, mais conhecido como dólar internacional; AV = anos de vida; DALY=anos de vida corrigidos pela incapacidade, QALY=anos de vida ajustados pela qualidade.

O teste PAP foi o mais utilizado nas estratégias de rastreamento investigadas, estando presente em 86,4% (n=33) dos estudos. Enquanto que os testes LBC, HC2 e HPV-DNA estão presentes, respectivamente, em 34,2% (n=13), 28,9% (n=11) e 23,7% (n=9) dos estudos. Combinações de testes, como PAP+HC2, PAP+HPV-DNA, PAP+especuloscopia e HC2+Citologia, foram apresentados em 26,3% (n=10) estudos. Outras tecnologias, como inspeção visual com ácido acético (VIA), inspeção visual com solução de Lugol (VILI) e auto-coleta também foram investigadas (15,8%, n=6). Dois (5,3%) estudos avaliaram hipotéticos novos testes citológicos, onde as suas sensibilidade e especificidade seriam melhores que ao PAP. Apenas 13 (34%) estudos consideraram o efeito do programa de imunização nas análises

O tipo de análise econômica mais utilizado foi a de custo-efetividade, presente em 65,8% (n=25) dos estudos. Destes, 5 (20,0%) também realizaram a análise de custo-utilidade. Nas análises de custo-efetividade, o desfecho em saúde utilizado foi o anos de vida (AV). Nas análises de custo-utilidade (n=18, 47,4%), a maioria (n=16, 88,9%) utilizou anos de vida ajustados por qualidade (QALY) como medida de desfecho em saúde e outros 2 (11,1%) estudos optaram pelo anos de vida ajustados por incapacidade (DALY).

O menor valor de RCEI estimado (I\$156,91), foi obtido na região africana com alta mortalidade infantil ou adulta ¹¹⁶, enquanto que o maior valor (I\$1.173.080,66) foi em Taiwan ¹¹⁴. A maioria das RCEI calculadas (67%, n=24) são menores do que I\$37,000, ou seja, três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita de I\$12,47 e podem ser consideradas custo-efetivas.

Metade dos estudos usaram um modelo do tipo Markov previamente publicado. Cinco estudos ^{103,110,117,119,134} usaram o modelo desenvolvido por Myers et al. ¹³⁵. A

representação gráfica do modelo foi apresentada por 68% (n = 26) dos estudos. O número de estados de saúde considerados, quando relatado (n = 31, 82%), variou entre 4 e 23 estados (média de 12). Entre os estudos que relataram a duração do ciclo markoviano utilizado (n = 31, 82%), a maioria (n = 20, 65%) levou em conta ciclos anuais. Entre os estudos relataram (n = 19, 50%) que fizeram uso de algum software, a maioria (n = 11, 58%) utilizou o TreeAge (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA), enquanto que o Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA) foi utilizado em 47% (n = 9) dos estudos. Apenas um estudo usou o software desenvolvido pela OMS, o *PopMod*¹³⁶, e um estudo implementou o modelo usando a linguagem de programação C++¹⁰². (Figura 3.3.2.1)

A análise de sensibilidade determinística foi realizada por 92% (n = 35) dos estudos, destes 23% (n = 8) também realizaram a análise probabilística. A validação do modelo foi informada por 24 (63%) estudos, enquanto 53% (n = 20) dos estudos mencionaram que realizaram a calibração dos parâmetros do modelo. (Figura 3.3.2.1)

A Figura 3.3.2.2 apresenta a proporção de estudos de avaliação econômica (n = 38) que reportaram de forma adequada os domínios do questionário adaptado de qualidade utilizado. A análise detalha encontra-se na Tabela 3.3.2.2. O número médio de itens devidamente reportado foi 9 (desvio padrão de 2), sendo que o máximo é 18 itens. Os itens melhor reportados foi a declaração do problema de decisão, (item 1, 100%), a descrição das estratégias comparadas (item 5, 100%), a declaração do horizonte temporal (item 7, 95%) a informação sobre os estados de saúde (item 8, 87%). Apenas um estudo avaliou simultaneamente as incertezas metodológica, estrutural, heterogeneidade e de parâmetros¹²⁹. O relato sobre a incerteza estrutural foi fraca (55%, n = 21), e extremamente ruim para as justificativas da escolha do tipo de

modelo (5%, $n = 2$), e da duração do ciclo (5%, $n = 2$). A avaliação da heterogeneidade (18%, $n = 4$), o uso adequado das utilidades (17%, $n = 4$), e a verificação da consistência externa (21%, $n = 8$) também foram mal relatadas.

Softwares: Ambos = Excel+TreeAge, Others PopMod ou C++ Program. Análise de sensibilidade: Det = determinístico, Prob = probabilístico. NI = não informado.

Figura 3.3.1.2– Características dos modelos do tipo Markov utilizados nos estudos incluídos na revisão sistemática de avaliações econômicas de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero.

Figura 3.3.1.3– Proporções de estudos incluídos na revisão sistemática de avaliações econômicas de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero, usando um modelo do tipo Markov, que relataram adequadamente cada item do questionário de qualidade (n = 38)

Tabela 3.3.1.2– Avaliação da qualidade detalhada dos estudos incluídos na revisão sistemática de avaliações econômicas de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero, usando um modelo do tipo Markov.

Estudo	Estrutura (E)						Dados (D)						Consistência (C)					
	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	D1	D2	D3	D3a	D3b	D3c	D3d	C1	C2
(McCrory et al. 1999) (Hutchinson et al. 2000) (Myers et al. 2000) (Taylor et al. 2000)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✓
	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	na	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✗
	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	na	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✗
	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	na	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✗
(Montz et al. 2001) (Mandelblatt et al. 2002) (Kulasingam and Myers 2003) (Goldie et al. 2004a)	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	na	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✗
	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	na	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✗
	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	na	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✗
	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	na	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✗
(Goldie et al. 2004b) (Kim et al. 2004) (Karnon et al. 2004) (Sherlaw-Johnson and Philips 2004)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗
(Kim et al. 2005) (Anderson et al. 2008) (Andres-Gamboa et al. 2008) (Bistoletti et al. 2008)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✗
(Gutierrez-Delgado et al. 2008) (Ragoza et al. 2008) (Coupe et al. 2009) (Ginsberg et al. 2009)	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
(Reynales-Shigematsu et al. 2009) (Balasubramanian et al. 2010) (Chuck 2010) (Creighton et al. 2010)	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗
(Sroczynski et al. 2010) (Chen et al. 2011) (Kitchener et al. 2011) (Praditsithikorn et al. 2011)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗
(Shi et al. 2011) (Sopina and Ashton 2011) (Sroczynski et al. 2011) (Vokó et al. 2012)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
(Yamamoto et al. 2012) (Fonseca et al. 2013) (Ostenson et al. 2013) (Huh et al. 2015)	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	na	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗
(Nghiem et al. 2015)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗

3.4. Discussão

As decisões de políticas públicas em saúde estão cada vez mais sendo tomadas com base em evidências científicas, principalmente aquelas que incorporam valores monetários, o que é especialmente importante para países de baixa e média renda, onde os recursos são mais limitados ¹³⁷. Porém, alguns estudos apontam dificuldades referentes a dados fracos e capacidade técnica limitada nestes cenários ¹³⁸. Logo, a construção de guias informativos é necessária, uma vez que eles podem auxiliar na definição de prioridades na realização de avaliações econômicas em saúde e incentivar os gestores a agir com base nessas evidências ¹³⁷. E com este propósito, a revisão sistemática apresentada foi realizada para identificar as principais características que poderão auxiliar a construção de um modelo para a análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento do CCU nestes cenários.

Esta revisão sistemática foi a primeira a avaliar de forma abrangente a qualidade metodológica dos modelos dos artigos, incluindo o uso de itens de diretrizes validadas. Avaliamos 38 modelos analíticos de análise de decisão. Os resultados ilustram a falta de conformidade com os itens recomendados nessas diretrizes.

Os estudos identificados nesta revisão foram majoritariamente para países de alta renda e alguns poucos para média-alta. Os critérios restritivos de inclusão considerados nesta revisão não foram motivo para esse resultado, uma vez que o mesmo ocorre na revisão de Mendes et al, 2015 ⁵⁸, onde não há restrições de somente estudos econômicos, tipo de modelo e tipos de população. Sendo assim, isso reforça a necessidade da realização de mais estudos para cenários de renda médio-baixas, pois, também, são onde há alta prevalência de casos de CCU e um elevado número de mortes por este câncer ¹³⁹. Cerca de 84% dos casos de CCU ocorrem em países menos

desenvolvidos e as maiores incidências de CCU ocorrem na África e na América Latina e Caribe. Este achado aponta a falta de conhecimento técnico e a falta de economistas de saúde treinados nessas regiões. Destaca a importância dos estudos locais e reforça a necessidade de fortalecer a capacidade de modelagem local.

3.4.1. Estrutura do modelo

Metade dos estudos ($n = 19$) usou um modelo do tipo Markov previamente publicado. Apenas dois estudos justificaram a escolha do tipo de ^{110,121}. A grande maioria não apresentou justificativas explicando porque o uso de um modelo de análise de decisão do tipo de Markov era apropriado ao problema de decisão ⁷⁵. No caso do CCU existem duas formas de medidas preventivas: a primária com a imunização contra a infecção pelo HPV e a secundária com o rastreamento das lesões precursoras a esse tipo de câncer. Desta forma, na literatura pode-se encontrar estudos econômicos com base em modelagem que avaliam tanto a vacina contra o HPV quanto as diferentes técnicas de rastreamento. Como cada tipo de modelo é delineado de forma a lidar com as diferenças relacionadas à estrutura, valores de entrada, abordagens metodológicas e questão de pesquisa ¹⁴⁰, um modelo de Markov pode ser aceitável para analisar estratégias de rastreamento, mas para análise da vacina o ideal seria o modelo dinâmico, o qual pode levar em conta a interação entre os indivíduos suscetíveis e infectados e a proteção indireta provocada pela proteção de rebanho ⁵⁹. Treze estudos ^{8,100,108–111,113,118,120,122,125,126,129} relataram que consideraram o efeito de um programa de imunização de HPV na análise, e aqueles que relataram o uso do efeito de proteção de rebanho não explicaram como ele foi incorporado em um modelo de coorte estático.

Para cada tipo de modelo é necessário informações específicas para os parâmetros de entrada, onde estas informações serão distintas dependendo da escolha do tipo de modelo, como, por exemplo, a estimativa para a incidência de HPV, que no modelo de Markov pode ser usada diretamente enquanto que no modelo dinâmico são necessárias outras informações sobre o comportamento sexual e a transmissibilidade da infecção ⁵⁹. O modelo de Markov pode ser mais transparente e de fácil discernimento, mas como ele tende a ter uma estrutura mais simples, pode fornecer estimativas mais conservadoras do que os modelos dinâmicos, enquanto que este, por permitirem a inclusão de maiores detalhes, podem gerar várias incertezas no processo de avaliação além de exigir mais recursos computacionais ¹⁴¹⁻¹⁴³. Portanto, o uso de modelos dinâmicos é recomendado quando a intervenção analisada produz mudanças significativas na força de infecção ¹⁴². No caso da análise para introdução da vacina numa população onde não há um programa de imunização, o modelo dinâmico, por levar em conta o efeito de proteção de rebanho, pode prever um número maior de casos e em uma maior velocidade, mas quando duas intervenções preventivas são comparadas com a outra, o aumento de casos identificados pelo modelo dinâmico será em ambas as intervenções, fazendo com que não necessariamente este tipo de modelo gere um resultado mais preciso do que o modelo de Markov ¹⁴². Estudos de revisões para estratégias preventivas do CCU apontam que as comparações entre ambos modelos devem ser tratadas com cautela, pois cada modelo leva em conta diferentes suposições ¹⁴⁴, os modelos dinâmicos ainda são realizados por um pequeno grupo de modeladores ¹⁴⁵ e como os efeitos diretos e indiretos da vacinação ainda levarão muitos anos para serem observados na população, o desenvolvimento dos modelos dinâmicos será mais importante futuramente ⁵⁸.

Apenas dois estudos justificaram a escolha da duração do ciclo da análise do modelo. A duração do ciclo do modelo de Markov deve refletir o problema clínico e ser o menor intervalo em que as patologias e/ou diagnóstico geralmente acontecem ¹⁴⁶. A sua justificativa deve ser baseada em termos da história natural da doença ¹⁴⁷. No caso CCU, muitas vezes, a única fonte de informação sobre os casos são os resultados dos exames clínicos. Estas informações podem estar subnotificadas, uma vez que as infecções por HPV e as lesões precursoras podem regredir em menos de um ano ¹⁴⁸ e geralmente o rastreamento é realizado anualmente. Portanto, idealmente a definição do ciclo não deveria ser baseada nos intervalos entre os exames ¹⁴⁷. Porém, é necessário fazer uma escolha, ou utilizam-se os únicos dados disponíveis para calibrar os modelos ou usam-se dados de cenários distintos, sendo que ambas as opções limitam a robustez dos resultados da análise.

As transições no modelo de Markov ocorrerão a cada ciclo. Caso seja considerado que o processo aconteça somente no início ou no final do ciclo, pode-se estar superestimando ou subestimando a quantidade de indivíduos nos estados ¹⁴⁶. Assim, para refletir com maior precisão a natureza contínua dos estados de transição, supõe-se que elas acontecerão, em média, no meio de cada ciclo e esta correção é realizada atribuindo-se metade da recompensa em cada estado ⁵⁵.

3.4.2. Dados do modelo

Embora metade dos estudos tenham apresentados as probabilidades de transição, nenhum deles explicou como as probabilidades foram calculadas e nenhum deles também comentou sobre o uso da correção de meio ciclo. A literatura sobre modelos de análise de decisão enfatiza a importância do uso adequado das taxas e das

probabilidades, pois estas medidas são muitas vezes confundidas. Dependendo do modelo, este desconhecimento pode apresentar erros importantes, impactando a validade dos resultados do modelo ^{149,150}. Várias abordagens podem ser tomadas para estimar as probabilidades de transição para a história natural do CCU nos modelos de Markov: revisão da literatura de HPV e neoplasia intraepitelial cervical (NIC) progressão e taxas de regressão, dados de estudos observacionais ⁸². Embora existam algumas publicações relevantes, não há diretrizes formais sobre a estimativa de probabilidades de transição para uso em modelos de Markov ¹⁵¹. A compreensão da diferença entre taxas e probabilidades e como transformá-las corretamente é essencial para aqueles que desenvolvem modelos deste tipo.

De acordo com as diretrizes internacionais, se os benefícios em saúde forem medidos por meio de medidas de utilidade, os métodos utilizados (e.g., *time trade-off*, *standard gamble*, questionários específicos) e os indivíduos que participantes das avaliações (e.g., pacientes, público em geral, profissionais de saúde) precisam ser relatados ^{152,153}. Na nossa revisão, apenas 17% dos estudos relataram os instrumentos aplicados, os métodos de mensuração e as fontes de utilidades empregadas. O relato inadequado dos métodos de mensuração da utilidade dificulta a comparação entre diferentes avaliações, fato já observados em outros estudos ^{108,154,155}. Se o objetivo final das avaliações é influenciar a alocação de recursos para decisões baseadas em interesses sociais, seria importante que as avaliações dos estados de saúde fossem baseadas em pesos de utilidade representativos das preferências da população em geral e não de uma específica ¹⁴⁰. Especificamente em relação às avaliações econômicas para o rastreamento do câncer cervical, diferentes valores de utilidade para lesões precursoras e para as formas mais invasivas podem explicar parcialmente as diferenças nos resultados

das análises. Considerando também que os dados disponíveis de utilidade associados a esses estados são limitados ⁷⁹, é fundamental que nas análises de sensibilidade de estudos futuros considerem um amplo intervalo de variação, incluindo todos os plausíveis valores de utilidade.

Os principais parâmetros de um modelo de rastreamento de CCU a serem ajustados são: cobertura do rastreamento, incidência de HPV, prevalência dos diferentes graus de NIC, prevalência do câncer e mortalidade por câncer e geral ³.

A participação das mulheres no rastreamento, principalmente do grupo alvo recomendado, está intimamente relacionada à organização do rastreamento. O modelo deve levar em conta as mulheres que nunca realizaram o exame citológico, pois elas podem ter o risco de câncer aumentado, assim como as mulheres que fazem o exame de forma excessiva, ou seja, as que realizam a citologia em períodos sabidamente desnecessários, pois acarretam no aumento do custo do rastreamento e na diminuição da qualidade de vida devido à ansiedade ao saberem que precisarão ser submetidas a novos exames e/ou tratamentos. Os dados sobre cobertura podem ser retirados de inquéritos populacionais ou dados de vigilância do câncer e de suas lesões precursoras.

Como a infecção por HPV é uma causa necessária para o CCU, ela faz parte da história natural desse câncer. Ela deve ser levada em conta no modelo principalmente quando uma das tecnologias analisadas for para a sua detecção. Idealmente deve-se utilizar estudos que medem a incidência dessa infecção, como estudos de coorte, ensaios clínicos ou outros estudos intervencionistas. Ainda, nos casos em que a tecnologia analisada realiza detecção por tipos de HPV e quando há imunização por alguns tipos de HPV, deve-se levar em conta as incidências por tipos de HPV.

Para as probabilidades de transição para os diferentes graus de NIC e do câncer é importante considerar os resultados dos testes de rastreamento e diagnóstico, a qualidade destes testes e como é realizado o manejo das anormalidades. O gerenciamento dos esfregaços citológicos e dos resultados do teste DNA-HPV, a sensibilidade e especificidade destes testes estão relacionados ao número de casos encaminhados para colposcopia e podem super ou subestimar o valor da RCEI. Os testes relacionados ao diagnóstico dos casos podem ser considerados, por simplicidade, como um único teste, mas ao fazer isso pode-se estar superestimando o custo da estratégia, assim o ideal seria considerar a acurácia da colposcopia para o encaminhamento à biópsia. Os dados de gerenciamento dos resultados de rastreamento e diagnóstico geralmente são os resultados de bancos de dados nacionais de vigilância da doença, mas no caso de avaliação de uma nova tecnologia, ensaios clínicos podem ser considerados. A qualidade dos testes, preferencialmente, pode ser obtida através de meta-análises, mas na ausência destes estudos, ensaios clínicos ou estudos de coorte também podem ser utilizados, lembrando que o desempenho de cada teste depende das características locais da população avaliada.

A mortalidade específica pelo câncer na população geral e a mortalidade por outras causas podem ser obtidas dos bancos de dados de registro de mortalidade local. A probabilidade de morte devido ao câncer pode ser obtida no caso onde há notificações muito bem organizadas, preferencialmente interligadas, sobre os casos de câncer diagnosticado e de morte pelo câncer. Caso contrário, análises de sobrevivência podem ser utilizadas.

Todos os dados utilizados devem ser confiáveis a ponto de serem os mais representativos para simular a doença em questão. Na ausência de bancos de dados e

estudos para a parametrização do modelo, a opinião de especialistas pode ser usada como uma legítima fonte, desde que os métodos estejam claramente declarados ¹⁵⁶.

3.4.3. Incerteza

Todos os resultados de avaliações econômicas de tecnologias gerados por modelos de análise de decisão estão sujeitos a incertezas ¹⁴⁷. Na literatura desta área, a incerteza é comumente dividida em: parâmetros, estrutural, metodológica e heterogeneidade ⁷⁵. Na revisão sistemática realizada, apenas um estudo avaliou simultaneamente os quatro tipos de incerteza ¹²⁹. Aproximadamente metade dos estudos incluídos não conseguiram explicar a incerteza estrutural, indicando que ainda há uma lacuna entre as diretrizes e o que é feito na pesquisa aplicada. Esta descoberta também foi destacada em uma revisão anterior ⁷⁶, onde muitos modelos publicados não conseguiram explicar corretamente as principais fontes de incerteza, em particular a incerteza estrutural. A maioria dos estudos (92%) abordou apenas a incerteza nos parâmetros através de análise de sensibilidade determinística. Além das considerações padrão de incerteza sobre as estimativas dos parâmetros, é importante avaliar as implicações de todos os tipos de incerteza nos resultados do modelo ⁷⁶.

A maioria dos modelos (89%, n = 34) simulou grupos agregados de mulheres em risco de CCU ao longo do tempo sem explicar outros aspectos da heterogeneidade da população durante o rastreamento. A heterogeneidade (ou seja, variabilidade entre os pacientes que pode ser explicada em função de suas características ⁶⁷) reflete diferenças nos resultados que, em princípio, podem ser explicados por variações entre subgrupos de pacientes, seja em termos de características como a idade sexo, nível de risco e gravidade da doença; ou em termos dos efeitos relativos do tratamento ¹⁵⁷. Devido à

história natural do CCU, mulheres com idades inferiores a 30 anos têm mais infecções por HPV em comparação às mulheres com mais de 30 anos de idade. Mulheres com idades mais avançadas podem experimentar a progressão do HPV 16 mais vezes do que as mulheres mais jovens. Portanto, o rastreamento por meio do teste DNA-HPV após 30 anos de idade pode ser mais efetiva do que antes desta idade ⁸⁴. Deste modo, não considerar a heterogeneidade durante a análise, pode levar a erros nos resultados obtidos ¹⁵⁸. Uma forma de se contornar o efeito da heterogeneidade no rastreamento do CCU é o uso dos modelos baseados em indivíduos, também conhecido como microsimulação

3.4.4. Consistência do modelo

A consistência do modelo refere-se à qualidade do modelo como todo. A inspeção da lógica interna da modelagem pode ser realizada alterando-se os dados de entrada do modelo e depois examinando com atenção os novos resultados obtidos. A comparação com os resultados do modelo com as melhores evidências disponíveis ou de modelos previamente desenvolvidos consiste na inspeção da consistência externa, que pode ser realizada por meio do modelo de calibração. No caso do CCU, a consistência do modelo pode ser verificada ao compararmos as neoplasias cervicais preditas com os resultados observados no programa de rastreamento. Apenas 8 estudos (21%) da revisão relataram o uso de algum método de calibração. Isso pode ser explicado pela falta de padrões na calibração de modelos de doenças na avaliação econômica, especialmente modelos de rastreamento de cânceres ^{66,159}. Na literatura ainda não existe um consenso com relação a uma especificação mínima aceitável para os resultados gerados pelo modelo de calibração ⁸². Outra barreira potencial é a insuficiência de dados locais confiáveis associados ao rastreamento para serem utilizados no ajuste os parâmetros.

4. MODELAGEM PARA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DE ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO BRASIL

4.1. Introdução

Estudos de avaliação econômica vêm sendo amplamente utilizados na prevenção do câncer do colo do útero (CCU), uma vez que eles fornecem informações que podem auxiliar aos gestores ⁸⁸ na incorporação de uma nova tecnologia e estratégia de rastreamento em um cenário onde uma política de vacinação contra o Papilomavírus humano (HPV) já foi implantada. A combinação dos melhores dados biológicos, epidemiológicos e econômicos em modelos matemáticos de base computacional para uma análise de decisão permite estimar a carga evitável esperada da doença nas diferentes estratégias, identificando os fatores mais prováveis de influenciar os desfechos e fornecendo discernimento sobre o potencial custo-efetivo das estratégias ³⁴.

Apesar de existirem várias formas de modelagem, o modelo de Markov vem sendo o mais utilizado ⁸⁵, isso deve-se a sua simplicidade no desenvolvimento, apuração e comunicação ^{55,160}, além da disponibilidade de pacotes de planilhas e softwares específicos de análise de decisão ¹⁶¹. Este modelo é recomendável para representar eventos repetitivos e quando o número de estados de saúde necessários para representar todas as características relevantes não é muito grande ^{55,146}. Ele também permite a comparação de vários tipos de intervenção como o rastreamento repetitivo de câncer ⁵⁵.

4.2. Métodos

4.2.1. Análise de custo-efetividade

Caracterização do problema

A principal pergunta: Qual o custo-efetividade das estratégias de rastreamento do CCU no Brasil, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), no período de 2015 a 2081?

População alvo

A população alvo são mulheres que a partir de 10 anos de idade iniciarão uma coorte hipotética e serão seguidas até a morte por qualquer causa no Brasil.

Contexto e local

O cenário da prática são as unidades básicas de saúde e hospitais, onde são realizadas as coletas de exames e consultas ginecológicas, e clínicas de processamento de exames no Brasil da rede SUS.

Desenho de estudo

O delineamento da avaliação econômica será baseado em modelagem, a partir de dados secundários.

Tipo de análise

Avaliação econômica completa do tipo análise de custo-efetividade (ACE).

Perspectiva do estudo

A análise será conduzida na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), onde serão incluídos somente os custos diretos cobertos pelo sistema de saúde brasileiro.

Descrição das estratégias a serem comparadas

As onze estratégias de rastreamento do CCU a serem comparadas estão descritas na Tabela 4.2.1.1. A estratégia 1 será considerada o caso base por ser a atualmente preconizada pelo Ministério da Saúde (MS) ³⁸. As estratégias de rastreamento serão combinadas com a implantação do programa de vacinação contra o HPV.

Tabela 4.2.1.1 - Estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero

Estratégia	Teste	Intervalo* (anos)	Idade de início (anos)	Idade de término (anos)
1	PAP	3	25	64
2	LBC	3	25	64
3	LBC	3	30	70
4	LBC	5	25	64
5	LBC	5	30	70
6	HPV-DNA + LBC	3	25	64
7	HPV-DNA + LBC	3	30	70
8	HPV-DNA + LBC	5	25	64
9	HPV-DNA + LBC	5	30	70
10	HPV-DNA + LBC	10	25	64
11	HPV-DNA + LBC	10	30	70

PAP: citologia convencional, LBC: citologia em meio líquido, HPV-DNA: teste de detecção do DNA de tipos específicos de HPV; *Intervalo: intervalo de rastreamento após 2 exames anuais consecutivos negativos. Idade de início: para a realização do rastreamento; Idade de término: para a realização do rastreamento.

Alguns estudos ^{45,89,90,162} indicam o rastreamento pelo teste de detecção do DNA do HPV (HPV-DNA) e triagem dos casos positivos usando um método citológico para detectar a presença de lesões precursoras ou do CCU com a finalidade de maximizar a sensibilidade e a especificidade do rastreamento. Desta forma, nas estratégias 6, 7, 8, 9, 10 e 11 o teste de rastreamento seguirá esta estrutura, sendo com a citologia em meio líquido (LBC).

Horizonte temporal

Com base na esperança de vida ao nascer da população feminina brasileira para o ano de 2005, 76 anos ¹⁶³, o estudo acompanhará as mulheres dos 10 anos até a sua morte por qualquer causa. O estudo avaliará um período de 66 anos (2015-2081), necessário para capturar todas as consequências e custos relevantes para a medida de resultado escolhido.

Desfechos de saúde

- Casos detectados de lesões precursoras de alta malignidade: neoplasias intraepiteliais cervicais de graus 2 e 3 (NIC II/III)
- Casos detectados de CCU
- Anos de vida salvos (AVS)

Unidade monetária utilizada, data e taxa de conversão cambial

As estimativas de custo estão expressas em reais de 2012, ano de referência também para as estimativas de utilização de serviços e dados epidemiológicos. Esta escolha deve-se pela disponibilidade de dados mais completos, logo, mais confiáveis.

Taxa de desconto

Será aplicada a taxa padrão recomendada de 5% sobre custos e benefícios, seguindo a recomendação das Diretrizes nacionais de avaliação econômica ⁵⁴.

Ciclo

A duração do ciclo do modelo de Markov, também chamado de ciclo markoviano, utilizado é o de 1 ano. Este intervalo de tempo é suficiente para refletir o rastreamento do CCU. Esta escolha baseia-se em como os dados sobre o rastreamento estão disponíveis nos bancos de dados nacionais.

Apresentação dos resultados

A ACE de cada estratégias de rastreamento é sumarizada pela razão de custo-efetividade incremental (*RCEI*) calculada pela seguinte fórmula:

$$RCEI = \frac{C_{er} - C_{ref}}{E_{er} - E_{ref}}, \quad (1)$$

Em que, C_{er} é o custo da estratégia de rastreamento comparada, C_{ref} é o custo da estratégia no caso base, E_{er} é a efetividade da estratégia de rastreamento comparada e E_{ref} é a efetividade da estratégia no caso base. Neste estudo, efetividade será definida por anos de vida salvos (AVS), lesões precursoras e casos de CCU detectados. A RCEI representa o custo incremental necessário para se obter uma unidade adicional de benefício se a estratégia de rastreamento comparada for utilizada. Então, a RCEI descreverá o custo adicional por lesão precursora/caso de CCU detectado e ano de vida salvo.

Avaliações da incerteza

Uma forma de se testar a incerteza do modelo é a realização de análises de sensibilidade univariadas e multivariadas dos parâmetros considerados chave, incluindo principalmente as coberturas do rastreamento e da vacinação, a efetividade vacinal, os custos dos testes de rastreamento, taxa de desconto aplicada sobre os custos e os desfechos em saúde. Esses parâmetros deverão ser variados em intervalos plausíveis e as RCEI recalculadas. A análise de sensibilidade probabilística, que é baseada no método de simulação de Monte Carlo de segunda ordem, também testa a robustez dos resultados obtidos e é fortemente recomendada pelas diretrizes para modelos de análise de decisão ^{75,76,161}.

4.2.2. Desenvolvimento de estimativas epidemiológicas e de custos

Algumas das estimativas epidemiológicas e de custos que foram incorporados no modelo de decisão foram desenvolvidas no projeto PPSUS-SP, 2013.

A frequência de lesões precursoras e casos de CCU, e outras informações associadas à doença, às estratégias de rastreamento e à vacinação foram estimados a partir de dados secundários (revisão da literatura e dados epidemiológicos, clínicos e de custo) coletados a partir dos bancos de dados disponibilizados nos Sistemas de Informação do Ministério da Saúde (SI-MS), Banco de dados da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP).

As estimativas relacionadas ao desempenho do teste LBC e do Teste HPV-DNA são os resultados obtidos na pesquisa: “*Citologia líquida e teste molecular para HPV de alto risco: avaliação de novas modalidades de rastreio para prevenção de câncer de colo do útero na Rede Pública de Saúde do Estado de São Paulo*” conduzida por

pesquisadores vinculados à FOSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo (IMT-USP), Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavírus Humano (INCT-HPV) e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). A tese de doutorado de Martins, 2016 ¹⁶⁴ está vinculada a esse projeto.

As estimativas de custo estão expressas em reais de 2012, ano de referência também para as estimativas de utilização de serviços e dados epidemiológicos. Os dados de produção foram extraídos das bases de dados oficiais, utilizando os sistemas nacionais de informação em saúde: Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) e Autorização de Procedimentos Ambulatoriais em Alta Complexidade (APAC) e Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS). O custo dos procedimentos foi valorado de acordo com a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, disponível no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

Seguindo metodologia utilizada anteriormente ⁷, as estimativas de custo foram agrupadas segundo as fases do cuidado do CCU de acordo com as diretrizes recomendadas pelo INCA desde 2011 ³⁸: rastreamento, diagnóstico das lesões precursoras do câncer, tratamento das lesões precursoras do câncer, tratamento cirúrgico do câncer e tratamento clínico do câncer.

4.2.3. Modelagem: construção do modelo de análise de decisão

O modelo aqui desenvolvido será utilizado na ACE de estratégias de rastreamento do CCU.

A estruturação e os pressupostos do modelo de análise de decisão do tipo Markov desenvolvido para simular o rastreamento do CCU no Brasil foi construído a partir dos resultados mais relevantes da revisão sistemática realizada, das diretrizes nacionais para o rastreamento do CCU ¹⁶⁵ e das discussões com especialistas das áreas de ginecologia, epidemiologia do câncer e avaliação de tecnologias em saúde (ATS).

Para este modelo foram estabelecidos: os estados de saúde, as possíveis transições, as probabilidades de cada transição, a condição inicial de cada estado, os valores de custo e efetividade de cada estado, os cálculos no início de cada ciclo para determinar as transições e os critérios de finalização, seguindo as recomendações de Siebert et al. 2012 ⁵⁵.

Estimação dos parâmetros do modelo

As probabilidades de progressão, regressão e detecção do CCU e de suas lesões precursoras foram estimadas com base nos resultados obtidos das estimativas epidemiológicas coletadas nos bancos de dados nacionais (Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero - SISCOLO, Sistema de Informação dos exames confirmatórios do câncer de colo de útero (colposcopia e histopatologia) - HISTOCOLO, FOSP, Sistema de Informações de Mortalidade do SUS - SIM-SUS,) e da literatura ^{34,164,166}.

Calibração do modelo

O objetivo da calibração é encontrar os melhores valores para os parâmetros do modelo, cujos valores iniciais possuem maior incerteza, de forma a refletir o rastreamento do CCU realizado atualmente no Brasil.

As probabilidades de transição escolhidas para serem calibradas foram aquelas que foram estimadas a partir de estudos nacionais semelhantes publicados e não dos bancos de dados nacionais. A calibração destes parâmetros foi conduzida usando-se um algoritmo em que a cada iteração é feita a comparação do conjunto de valores sorteados com o conjunto de valores dados para o ajuste de forma a testar a proximidade entre eles. Essas comparações também levaram em conta a condição de que haja pequenas variações entre as idades consecutivas, refletindo um aspecto de continuidade no tempo.

Detalhes de todo o algoritmo encontra-se no Apêndice II.

Validações do modelo

A validação de face do diagrama do modelo desenvolvido e das árvores de decisão construídas para definir alguns dados do modelo, bem como a definição de quais estimativas epidemiológicas e de custo usar, foram realizadas por meio de consultas à especialistas das áreas de ginecologia, epidemiologia do câncer e ATS.

4.2.4. Softwares utilizados

As análises dos bancos de dados utilizados neste estudo foram realizadas no software estatístico Stata (Version 11.2, StataCorp, College Station, TX).

A construção dos diagramas do modelo, as árvores de decisão e as tabelas de dados foram construídas em planilhas do software Excel (versão 2006, Microsoft Corporation, Redmond, WA).

O programa que realiza a calibração do modelo de análise de decisão do tipo Markov foi desenvolvido no software MATLAB (version R2015a, The MathWorks, Inc., Natick, MA).

4.3. Resultados

4.3.1. Modelo de análise de decisão do tipo Markov para a simular a história natural do câncer de colo do útero.

A revisão sistemática sobre modelos de análise de decisão do tipo Markov para avaliações econômicas de estratégias de rastreamento do CCU apresentada no capítulo anterior mostrou que existem diferentes formas de modelar o processo da doença e os estados de saúde também podem apresentar diferentes nomenclaturas. Os estados de saúde mais frequentes nos estudos identificados foram:

- **Suscetível:** é o estado em que os indivíduos estão livres da doença. No caso do CCU, é o estado em que os indivíduos não apresentam nenhuma lesão de cérvix uterina e nenhuma infecção por HPV. Nos estudos foram denominados por: suscetível, normal, sem infecção por HPV, saudável, ou denominados de forma dividida: vacinados e não vacinados, imune e não imune.
- **HPV:** é o estado em que representa os indivíduos infectados pelo HPV, porém não apresentam nenhuma malignidade do colo do útero. Dependendo de como o estudo analisa o processo da doença ou avalia a tecnologia, este estado pode ser dividido em várias formas: positivo e negativo; detectável e indetectável; alto risco e baixo risco; HPV de tipo 16 (HPV-16), HPV de tipo 18 (HPV-18) e outros tipos de HPV de alto risco (HR-outros); alto risco de tipo 31, alto risco de tipo 45, alto risco de tipo 52 e outros tipos oncogênicos.
- **NIC:** é o estado que representa a neoplasia intraepitelial cervical. Em geral, este estado é subdividido pelos graus dos achados histológicos: NIC de grau 1 (NIC I), NIC de grau 2 (NIC II), NIC de grau 3 (NIC III); ou NIC de grau 2 e 3

(NIC II/III). Porém alguns estudos preferiram usar a nomenclatura dos achados citológicos: lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL, do inglês *low squamous intraepithelial lesion*) e lesão intraepitelial de alto grau HSIL (do inglês *high squamous intraepithelial lesion*).

- **Câncer:** o nome diz por si só. Nos estudos, dependendo de como os autores preferiram analisar, este estado foi subdividido de diversas formas: indetectável e detectável; diagnosticado e não diagnosticado; local e invasivo; local, regional e distal; persistente, remissão, recorrência; estágios I, II, III e IV; Graus 1, 2, 3 e 4 segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, em inglês *International Federation of Gynecology and Obstetric*) conhecidos como FIGO 1, FIGO 2, FIGO 3 e FIGO 4, respectivamente ¹⁶⁷.
- **Estados absorventes:** são os estados em que os indivíduos que nele entraram não poderão mais transitar pelos outros estados do modelo ¹⁶⁸, ou seja, não continuam a participar do processo da coorte. Na revisão encontrou-se os estados: morte (geral), morte por outras causas, morte devido ao CCU; histerectomia (geral), histerectomia benigna e histerectomia devido ao CCU.
- **Outros:** em geral, são estados que não estão relacionados com a história natural da doença em si, mas estão relacionados ao processo de detecção ou tratamento que auxiliam no processo da tecnologia avaliada. Estes estados, muitas vezes, são classificados como estados temporários, onde os indivíduos necessitam não participar das transições da coorte principal por um ciclo temporal, ou túneis, onde os indivíduos não devam participar das transições da coorte principal por mais de um ciclo temporal ¹⁶⁸. No caso do rastreamento do

CCU, são representados pelos estados de detecção e de tratamento do CCU e de suas lesões precursoras.

O modelo de análise de decisão do tipo Markov que desenvolvemos para simular o rastreamento do CCU no Brasil foi construído a partir dos resultados mais relevantes da revisão sistemática realizada, das diretrizes nacionais para o rastreamento do CCU ¹⁶⁵ e das discussões com especialistas das áreas de ginecologia, epidemiologia do câncer e ATS. Desta forma, definimos o modelo representado nas Figuras 4.3.1.1 e 4.3.1.2. A primeira representa o modelo os estados de saúde (representados pelos retângulos) definidos e suas possíveis transições anuais (representados pelas flechas), levando em conta duas coortes hipotéticas: mulheres que foram vacinadas aos 10 anos de idade e ficaram imunes contra os tipos de HPV 16 e 18 (HPV-16,18) e de mulheres que ou não foram vacinadas ou não soro converteram. Estas coortes terão tempo de seguimento de 66 anos, partindo dos 10 anos de idade dessas mulheres até os seus 76 anos de idade, idade esta definida pela expectativa de vida ao nascer no ano de 2005 ¹⁶³. A segunda figura representa como cada coorte será acompanhada após a detecção de alguma anormalidade cérvice uterina pelo rastreamento.

Figura 4.3.1.1 - Diagrama do modelo de decisão do tipo Markov proposto para simular o rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil. HPV: papilomavírus humano; HP-16,18: HPV de tipo 16 e/ou 18; HPV HR-outras: HPV de tipos de alto risco diferente de 16 e 18; NIC: Neoplasia intraepitelial cervical; NIC I: NIC de grau 1; NIC II/III: NIC de graus 2 ou 3; Câncer Micro: câncer microinvasivo; Câncer Inv: câncer invasivo.

Figura 4.3.1.2 – Diagrama do modelo de decisão do tipo Markov proposto para simular o rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil detalhado. HPV: papilomavírus humano; HP-16,18: HPV de tipo 16 e/ou 18; HPV HR-outras: HPV de tipos de alto risco diferente de 16 e 18; NIC: Neoplasia intraepitelial cervical; NIC I: NIC de grau 1; NIC II/III: NIC de graus 2 ou 3; Câncer Micro: câncer microinvasivo; Câncer Inv: câncer invasivo; Det. e Trat: detectado e tratado.

Os pressupostos do modelo são:

- i. **Vacinação:** ocorre em uma porção da população de mulheres num instante antes do início da análise, ou seja, aos 10 anos de idade. A divisão é representada pelos estados de saúde “Vacinado HPV-16,18” e “Não Vacinado” e são determinadas pela cobertura do programa de vacinação.
- ii. **Imunidade:** é adquirida por parte das mulheres vacinadas. Para representar o programa de vacinação iniciada em 2014 no Brasil, subdividimos a análise em duas coortes que são representadas pelos estados de saúde “Imune” e “Não Imune” e são determinadas pelas efetividades de tomar uma e duas doses. Como a vacina distribuída pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) é a quadrivalente e o foco da análise é o CCU, estamos considerando somente a imunização pelos tipos de HPV 16 e 18 conjuntamente.
- iii. **Infecção pelo HPV:** na coorte das imunes, as mulheres podem se infectar por qualquer tipo de alto risco diferente dos tipos 16 e 18, onde a proporção delas é representada pelo estado de saúde “HPV HR-outros”; enquanto que as mulheres não imunizadas podem se infectar por qualquer tipo de alto risco de HPV, incluindo os tipos 16 e 18, e estão representadas pelo estado de saúde “HPV”. Em ambas as coortes, as mulheres têm probabilidades de clarear a infecção e retornar para os seus respectivos estados de não doença (“Imune” e “Não Imune”).
- iv. **NIC:** como o surgimento das malignidades de cérvix uterina dependem necessariamente da infecção pelo HPV de alto risco, as mulheres que estão nos estados de saúde “Imune” e “Não Imune” podem transitar para os seus respectivos estados de NIC, onde podem primeiro ir para o estado de saúde de

grau 1, representados pelos estados “NIC I HR-outros” e “NIC I”, ou diretamente para o estado de graus 2 ou 3, representados pelos estados “NIC II/III HR-outros” e “NIC II/III”). As mulheres que estão no estado de grau 1 podem evoluir para os estados de graus 2 ou 3 e estas podem evoluir para os estados de câncer microinvasivo, representados pelos estados “Câncer Micro” ou “Câncer Micro HR-outros”, em que dependem das coortes imune e não imune. As que estão no estado de graus 1 de NIC têm probabilidades de regredir as lesões, seja de forma espontânea ou com o tratamento, e dentro do ciclo temporal de 1 ano adotado, podem clarear a infecção, retornando para o estado de suscetível. As mulheres que apresentam NIC de grau 2 ou 3 regredem somente com o tratamento, e dentro do ciclo temporal de 1 ano adotado, podem clarear a infecção, retornando para o estado de suscetível (“Imune”, “Não Imune”).

- v. **Câncer:** adotamos a subdivisão para o CCU em microinvasivo (estados “Câncer Micro HR-outros” e “Câncer Micro”, respectivamente para as coortes de imunes e não imunes) e invasivo (estados “Câncer Inv HR-outros” e “Câncer Inv”, respectivamente para as coortes de imunes e não imunes), levando em conta a forma de seguimento de detecção e tratamento para cada. As mulheres com NIC de graus 2 ou 3 podem evoluir para o câncer microinvasivo e deste podem evoluir para a forma invasiva.
- vi. **Histerectomia devido ao câncer:** no rastreamento, o CCU microinvasivo pode ser detectado e tratado com a histerectomia extrafacial ou radical, indo para os estado de saúde “Histerectomizada (câncer)” ou realizar um procedimento onde há a preservação do colo (e.g., conização), que é o caso de mulheres que desejam manter a fertilidade, geralmente para mulheres com menos de 40 anos

de idade, e após um tempo, podem retornar para o estado livre de doença (“Imune” e “Não Imune”). O tratamento das mulheres com a forma invasiva é sempre a histerectomia radical, ou seja, se tratadas, sempre transitam para o estado de saúde “Histerectomizada (câncer)”. Deste estado, as únicas transições possíveis são para os estados absorventes de morte (“Morte (Câncer)” ou “Morte (Outras Causas)”).

- vii. **Morte devido ao câncer:** mulheres com CCU na forma invasiva têm uma probabilidade de morrer, principalmente nos casos não tratados e independe se estão imunes ou não. O estado absorvente de morte devido a este câncer é representado pelo estado “Morte (Câncer)”. Mulheres histerectomizadas devido ao CCU também podem morrer devido a este câncer (processo de tratamento), porém com uma probabilidade menor do que nos casos não tratados.
- viii. **Histerectomia devido a outras causas:** todas as mulheres, independente do estado de saúde e da imunização (é lógico, exceto as histerectomizadas devido ao CCU), estão sujeitas à algum procedimento de perda do colo do útero, indo para o estado “Histerectomizada (Outras causas)”, saindo deste estado somente para o estado absorvente de morte devido a outras causas diferente do CCU (estado “Morte (Outras causas)”). Ou seja, estas mulheres não participam mais da coorte de rastreamento.
- ix. **Morte devido a outras causas:** todas as mulheres, independente do estado de saúde e da imunização (é lógico, exceto as que morreram devido ao câncer em questão), estão sujeitas à morte por outras causas diferentes ao CCU, indo para o estado absorvente “Morte (Outras causas)”.
- x. **Deteção e Tratamento de NIC:** as mulheres com NIC de grau 1 detectadas pelo rastreamento, tanto nas coortes imune e não imunes, podem ser

submetidas a algum tratamento, em que na maioria das vezes, é o excisional ambulatorial, como a exérese da zona de transformação (EZT, em inglês conhecida como LLETZ ou LEEP). Estas mulheres serão acompanhadas por dois anos antes de retorem para a coorte pelo estado livre de doença. Este acompanhamento é representado pelos os estados túneis de saúde, da Figura 4.3.1.2, “NIC I Det e Trat após 1 ano” e “NIC I Det e Trat após 2 ano”, no caso e NIC de grau 1 e “NIC II/III Det e Trat após 1 ano” e “NIC II/III Det e Trat após 2 ano”, no caso e NIC de grau 2 ou 3. Neste acompanhamento, as mulheres devem ser submetidas a novos exames citopatológicos e, se necessário, colposcópicos. As mulheres detectadas com NIC de grau 1 apresentam uma probabilidade de ficarem somente em observação, ao invés de realizarem o procedimento de tratamento, uma vez que este tipo de anormalidade pode regredir de forma espontânea.

- xi. **Deteção e Tratamento de câncer microinvasivo:** como já especificado no item iv, as mulheres com CCU microinvasivo detectado pode optar por realizar algum procedimento onde há a preservação do colo. Estas mulheres serão acompanhadas por cinco anos antes de retorem para a coorte pelo estado livre de doença (“Imune”, “Não Imune”). Este acompanhamento é representado pelos os estados túneis de saúde “Câncer Micro Det e Trat após 1 ano”, “Câncer Micro Det e Trat após 2 ano”, “Câncer Micro Det e Trat após 3 anos”, “Câncer Micro Det e Trat após 4 anos” e “Câncer Micro Det e Trat após 5 anos” da Figura 4.3.1.2. Definimos que todas as mulheres com menos de 40 anos de idade aqui diagnosticadas são submetidas a esse procedimento de tratamento. No caso de mulheres com idade igual ou superior a 40 anos, diagnosticadas com este tipo de malignidade, são submetidas ao tratamento de

histerectomia extrafacial ou radical, indo para os estado de saúde “Histerectomizada (câncer)”.

Para cada estado de transição do modelo de decisão desenvolvido, e apresentado nas Figuras 4.3.1.1 e 4.3.1.2, é necessário definir como o rastreamento deve ocorrer, contabilizando a quantidade de casos detectados e os custos associados. As Figuras 4.3.1.3 e 4.3.1.4 representam as árvores de decisão desenhadas com os possíveis procedimentos do rastreamento citológico e do exame histopatológico para a confirmação diagnóstica das malignidades do colo do útero. A configuração de cada braço destas árvores foi construída com base nos resultados mais relevantes da revisão sistemática realizada, nas diretrizes nacionais para o rastreamento do CCU ¹⁶⁵ e das discussões com especialistas das áreas de ginecologia e epidemiologia do câncer. A Figura 4.3.1.5 representa a árvore de decisão com os possíveis procedimentos do rastreamento usando o teste DNA-HPV. A configuração desta árvore foi baseada nos resultados do estudo conduzido pela FOSP em parceria com o IMT-USP¹⁶⁴ e pelas discussões com os pesquisadores nele envolvido. Esta estratégia de rastreamento também é indicada em estudos recentes de revisão sobre o teste DNA-HPV ^{169–171}. O significado dos parâmetros apresentados nas árvores das Figuras 4.3.1.3 e 4.3.1.4 e 4.3.1.5 são apresentadas na Tabela 4.3.1.1.

Figura 4.3.1.3 – Árvore de decisão para o exame citológico que auxilia a contabilização da quantidade de casos detectados e os custos associados necessários para a simulação do o rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil.

Os achados citológicos: ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas; LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; ≥ASC-H: inclui os achados citológicos: células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau, células atípicas de origem indefinida, lesão intraepitelial escamosa de alto grau, carcinomas e Adenocarcinoma. ≥ASC-US: ASC-US + LSIL + ≥ASC-H. Os parâmetros de custo e as probabilidades estão descritas na Tabela 4.3.1.1.

Figura 4.3.1.5 – Árvore de decisão para o exame de detecção do DNA do HPV (Teste HPV-DNA) que auxilia a contabilização da quantidade de casos detectados e os custos associados necessários para a simulação do o rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil. HPV: papilomavirus humano; Positivo para 16 ou 18: casos positivos de HPV de tipos 16 e/ou 18; Positivo HR-outros: casos positivos de HPV de tipos de alto risco diferentes de 16 e 18. Os parâmetros de custo e as probabilidades estão descritas na Tabela 4.3.1.1.

Tabela 4.3.1.1 – Descrição dos parâmetros necessários para alimentar as árvores de decisão para o rastreamento citológico (Figuras 4.3.1.3), para os testes de confirmação diagnóstica (Figuras 4.3.1.4) e para o teste de detecção de DNA do HPV (Figuras 4.3.1.5) que calculam a quantidade de casos detectados e os custos associados a cada estado de saúde do modelo de decisão definido (Figuras 4.3.1.1 e 4.3.1.2).

Variável	Descrição
<i>Citologia</i>	
p_cob	proporção de mulheres que coletam amostra para a citologia (cobertura do rastreamento)
p_sat	proporção de amostras satisfatórias
p_ad	proporção de mulheres que fazem o seguimento após a citologia (adesão + acesso)
p_neg	proporção de resultados negativos na citologia
p_ben	proporção de resultados com alteração benigna na citologia
p_asc	proporção de resultados ASC-US na citologia
p_lsil	proporção de resultados LSIL na citologia
p_am	proporção de resultados com alteração citológica maior (lesões $\geq$ ASC-H)
p_ac	proporção de resultados com alteração citológica (lesões $\geq$ ASC-US)
p_adr	proporção de mulheres que fazem o seguimento após resultado de ASC-US ou LSIL na citologia (repete a cito após 6 meses, somente para ≥ 30 anos)
c_col	custo da coleta da citologia (R\$)
c_lei	custo da leitura da citologia (R\$)
c_go	custo da consulta com especialista (R\$)
<i>Colposcopia seguida de biópsia</i>	
p_cobc	proporção de mulheres que realizam a colposcopia
p_adc	proporção de mulheres que fazem o seguimento após a colposcopia/biópsia
p_negc	proporção de resultados negativos na colposcopia
p_benc	proporção de resultados de caráter benigno na colposcopia/biópsia
p_n1	proporção de resultados NIC I na colposcopia/biópsia
p_n23	proporção de resultados NIC II ou III na colposcopia/biópsia
p_cam	proporção de resultados Câncer microinvasivo na colposcopia/biópsia
p_cai	proporção de resultados Câncer invasivo ou Adenocarcinoma na colposcopia/biópsia
p_proc	proporção de mulheres que realizam algum procedimento após resultado NIC I na colposcopia/biópsia
c_clc	custo da coleta da colposcopia (R\$)
c_clb	custo da coleta e leitura da biópsia (R\$)
c_go	custo da consulta com especialista (R\$)
<i>Teste HPV-DNA $\rightarrow$ citologia em meio líquido</i>	
p_cob	proporção de mulheres que coletam amostra para o teste de HPV-DNA (cobertura de rastreamento)
p_negh	proporção de resultados negativos no teste de HPV-DNA
p_h1618	proporção de resultados positivos para os tipos 16 e/ou 18 de HPV no teste de HPV-DNA
p_hou	proporção de resultados positivos para outros tipos de alto risco de HPV diferentes de 16 e 18 no Teste HPV-DNA
c_colh	custo da coleta do teste de HPV-DNA (R\$)
c_leih	custo da coleta do Teste HPV-DNA (Cobas Roche, preço de custo da rotina do Hospital) (R\$)
c_lei	custo da citologia em meio líquido (SurePath, preço de custo da rotina do Hospital) (R\$)
c_go	custo da consulta com especialista (R\$)

A matriz representando as possíveis probabilidades transições do modelo de decisão é apresentada Figura 4.3.1.6. e a descrição de seus parâmetros são apresentados na Tabela 4.3.1.2.

Tabela 4.3.1.2. – Descrição das probabilidades de transição utilizadas no modelo de análise de decisão representada na Figura 4.3.1.2 e representas na Matriz da Figura 4.3.1.6.

Variável	Descrição
$p_{1,1}$	probabilidade de suscetível permanecer como suscetível
$p_{2,1}$	probabilidade de transição de suscetível para infectado por HPV
$p_{1,2}$	probabilidade de transição de infectado por HPV para suscetível
$p_{2,2}$	probabilidade de infectado por HPV permanecer como infectado por HPV
$p_{3,2}$	probabilidade de transição de infectado por HPV para NIC I
$p_{6,2}$	probabilidade de transição de infectado por HPV para NIC II/III
$p_{9,2}$	probabilidade de transição de infectado por HPV para câncer microinvasivo
$p_{15,2}$	probabilidade de transição de infectado por HPV para câncer invasivo
$p_{1,3}$	probabilidade de transição de NIC I para suscetível
$p_{3,3}$	probabilidade de NIC I permanecer como NIC I
$p_{4,3}$	probabilidade de transição de NIC I para NIC II/III
$p_{6,2}$	probabilidade de detectar e tratar NIC I (permanece por 1 ano em observação)
$p_{5,4}$	probabilidade de NIC I permanecer em observação após 2 anos de lesão detectada e tratada
$p_{1,5}$	probabilidade de transição de NIC I para suscetível após 3 anos de lesão detectada e tratada
$p_{6,6}$	probabilidade de NIC II/III permanecer como NIC II/III
$p_{7,6}$	probabilidade de transição de NIC II/III para câncer microinvasivo
$p_{9,6}$	probabilidade de detectar e tratar NIC II/III (permanece por 1 ano em observação)
$p_{8,7}$	probabilidade de NIC II/III permanecer em observação após 2 anos de lesão detectada e tratada
$p_{1,8}$	probabilidade de transição de NIC II/III para suscetível após 3 anos de lesão detectada e tratada
$p_{9,9}$	probabilidade de câncer microinvasivo permanecer como câncer microinvasivo
$p_{10,9}$	probabilidade de transição de câncer microinvasivo para câncer invasivo
$p_{15,9}$	probabilidade de detectar e tratar câncer microinvasivo (permanece por 1 ano em observação) (até 39 anos)
$p_{16,9}$	probabilidade de câncer microinvasivo permanecer em observação após 2 anos de lesão detectada e tratada
$p_{11,10}$	probabilidade de câncer microinvasivo permanecer em observação após 3 anos de lesão detectada e tratada
$p_{12,11}$	probabilidade de câncer microinvasivo permanecer em observação após 4 anos de lesão detectada e tratada
$p_{13,12}$	probabilidade de câncer microinvasivo permanecer em observação após 5 anos de lesão detectada e tratada
$p_{14,13}$	probabilidade de transição de câncer microinvasivo para Suscetível após 6 anos de lesão detectada e tratada
$p_{1,14}$	probabilidade de câncer microinvasivo realizar histerectomia devido ao câncer (após 40 anos)
$p_{15,15}$	probabilidade de câncer invasivo permanecer como câncer invasivo
$p_{16,15}$	probabilidade de câncer invasivo realizar histerectomia devido ao câncer
$p_{17,15}$	probabilidade de câncer invasivo morrer devido ao câncer
$p_{16,16}$	probabilidade de histerectomia devido ao câncer permanecer neste estado
$p_{17,16}$	probabilidade de histerectomia devido ao câncer morrer devido ao câncer
$p_{18,18}$	probabilidade de histerectomia devido a outras causas permanecer neste estado
$p_{18,c}$	probabilidade de realizar histerectomia devido a outras causas (todos os estados estão sujeitos)
$p_{19,c}$	probabilidade de morrer devido a outras causas (todos os estados estão sujeitos)

c=1, 2, ..., 19.

DE: PARA:	Suscetível	HPV	NIC I	NIC I (det e trat 1)	NIC I (det e trat 2)	NIC II/III	NIC II/III (det e trat 1)	NIC II/III (det e trat 2)	Câncer Micro	Câncer Micro (det e trat 1)	Câncer Micro (det e trat 2)	Câncer Micro (det e trat 3)	Câncer Micro (det e trat 4)	Câncer Micro (det e trat 5)	Câncer Invasivo	Histerectomia (câncer)	Morte (câncer)	Histerectomia (outras)	Morte (outras)
	$p_{1,1}$	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$	0	$p_{1,5}$	0	0	$p_{1,8}$	0	0	0	0	0	$p_{1,14}$	0	0	0	0	0
HPV	$p_{2,1}$	$p_{2,23}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NIC I	0	$p_{3,2}$	$p_{3,3}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NIC I (det e trat 1)	0	0	$p_{4,3}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NIC I (det e trat 2)	0	0	0	$p_{5,4}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NIC II/III	0	$p_{6,2}$	$p_{6,3}$	0	0	$p_{6,6}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NIC II/III (det e trat 1)	0	0	0	0	0	$p_{7,6}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NIC II/III (det e trat 2)	0	0	0	0	0	0	$p_{8,7}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Câncer Micro	0	$p_{9,2}$	0	0	0	$p_{9,6}$	0	0	$p_{9,9}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Câncer Micro (det e trat 1)	0	0	0	0	0	0	0	0	$p_{10,9}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Câncer Micro (det e trat 2)	0	0	0	0	0	0	0	0	$p_{11,10}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Câncer Micro (det e trat 3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p_{12,11}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Câncer Micro (det e trat 4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p_{13,12}$	0	0	0	0	0	0	0	0
Câncer Micro (det e trat 5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p_{14,13}$	0	0	0	0	0	0	0
Câncer Invasivo	0	$p_{15,2}$	0	0	0	0	0	0	$p_{5,9}$	0	0	0	0	0	$p_{5,15}$	0	0	0	0
Histerectomia (câncer)	0	0	0	0	0	0	0	0	$p_{16,9}$	0	0	0	0	0	$p_{16,15}$	$p_{16,16}$	0	0	0
Morte (câncer)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p_{17,15}$	$p_{17,16}$	1	0	0
Histerectomia (outras)	$p_{18,1}$	$p_{18,2}$	$p_{18,3}$	$p_{18,4}$	$p_{18,5}$	$p_{18,6}$	$p_{18,7}$	$p_{18,8}$	$p_{18,9}$	$p_{18,10}$	$p_{18,11}$	$p_{18,12}$	$p_{18,13}$	$p_{18,14}$	0	0	0	$p_{18,18}$	0
Morte (outras)	$p_{19,1}$	$p_{19,2}$	$p_{19,3}$	$p_{19,4}$	$p_{19,5}$	$p_{19,6}$	$p_{19,7}$	$p_{19,8}$	$p_{19,9}$	$p_{19,10}$	$p_{19,11}$	$p_{19,12}$	$p_{19,13}$	$p_{19,14}$	$p_{19,15}$	$p_{19,16}$	0	$p_{19,18}$	1

Figura 4.3.1.6 – Matriz com as probabilidade de transição do o modelo de decisão do tipo Markov proposto para simular o rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil.

HPV: papilomavírus humano; NIC: Neoplasia intraepitelial cervical; NIC I: NIC de grau 1; NIC II/III: NIC de graus 2 ou 3; Câncer Micro: câncer microinvasivo; Det. e Trat: detectado e tratado. Descrição das probabilidades são apresentadas na Tabela 4.3.1.2.

4.3.2. Estimativas epidemiológicas

Cobertura do rastreamento do câncer de colo do útero

A Tabela 4.3.2.1 mostra os resultados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013¹⁷² sobre a proporção de mulheres que realizam o exame preventivo para o CCU nos últimos três anos anteriores à pesquisa, na população de mulheres geral e na faixa etária de 25 a 64 anos. Esta pesquisa mostra que quase 80% das mulheres, na faixa etária preconizada, realizaram o exame preventivo nos últimos 3 anos. Vale ressaltar que cerca de 9,5% das mulheres participantes nunca realizaram o exame, e segundo a pesquisa, 45,6% destas não fizeram por considerá-lo desnecessário. Cerca de 42,1% do total de mulheres participantes pagaram o exame e/ou realizaram pelo plano de saúde.

Tabela 4.3.2.1 - Proporção de mulheres, de 25 a 64 anos de idade, que realizaram o exame citopatológico para câncer de colo do útero. Brasil, 2013.

Tempo que fez o último exame	25 a 64 anos		Total	
	n	%	n	%
menos de 1 ano	11.409	45,0	13.884	40,5
entre 1 a 2 anos	6.399	25,3	7.912	23,1
entre 2 a 3 anos	2.170	8,6	2.792	8,1
mais de 3 anos	2.956	11,7	4.478	13,1
Nunca	2.402	9,5	5.216	15,2
Total	25.336	100,0	34.282	100,0

Fonte: Banco de dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013

A Tabela 4.3.2.2 foi construída a partir do banco de dados do SISCOLO e das Projeções de População do IBGE¹⁶³ para o ano de 2012. A partir do SISCOLO, coletou-se o total de exames citopatológicos para CCU realizados e a proporção de mulheres que relataram terem feito o exame em menos de 1 ano e da projeção do IBGE a população de mulheres para o ano de 2012. Assim, a cobertura do rastreamento do

câncer do colo do útero (CRCCU) para o ano de 2012 foi estimada através da razão entre o número de mulheres que realizaram o exame descontando a proporção que fizeram em menos de 1 ano e o total de mulheres projetada para o mesmo ano (equação 2).

$$CRCCU = \frac{C - P \times C}{T} \quad (2),$$

onde C representa o número total de mulheres que realizaram exames citopatológicos do colo do útero em 2012 no Brasil, P a proporção de mulheres que relataram realizar o exame citopatológicos do colo do útero em menos de 1 ano em 2012 no Brasil e T o número total de mulheres em 2012 no Brasil.

Tabela 4.3.2.2 Estimativa da cobertura do rastreamento do câncer de colo do útero, por faixa etária. Brasil, 2012.

Faixa etária (anos)	Total de citologias realizadas	Proporção de citologias realizadas em menos de 1 ano	Total de citologias realizadas descontando a repetição em menos de 1 ano	Projeção da população	Cobertura estimada ¹
Até 11	7.166	0,071	6.654	18.946.491	0,04%
Entre 12 a 14	38.678	0,149	32.919	5.064.086	0,65%
Entre 15 a 19	601.881	0,098	542.700	8.438.804	6,43%
Entre 20 a 24	1.024.499	0,062	961.330	8.477.244	11,34%
Entre 25 a 29	1.207.145	0,054	1.141.952	8.815.493	12,95%
Entre 30 a 34	1.272.121	0,052	1.206.548	8.418.481	14,33%
Entre 35 a 39	1.178.739	0,050	1.120.327	7.423.305	15,09%
Entre 40 a 44	1.137.320	0,047	1.083.385	6.762.663	16,02%
Entre 45 a 49	1.079.844	0,046	1.029.970	6.332.117	16,27%
Entre 50 a 54	921.277	0,045	880.238	5.597.419	15,73%
Entre 55 a 59	710.514	0,044	679.470	4.637.953	14,65%
Entre 60 a 64	494.711	0,042	473.704	3.680.353	12,87%
Acima de 64	547.367	0,044	523.272	8.160.795	6,41%
Total	10.221.262	0,051	9.702.351	100.755.204	9,63%

Fonte: banco de dados do SISCOLO, 2012 e das Projeções de População do IBGE para o ano de 2012, Brasil.

¹ calculada a partir da equação 1 por faixa etária.

Resultado do exame citopatológico para câncer de colo do útero

A partir do banco de dados do SISCOLO calcularam-se as frequências simples dos resultados dos exames citopatológicos do colo do útero realizados pelo setor público no Brasil no ano de 2012 e encontram-se na Tabela 4.3.2.3. Para esta análise foram excluídas, do total de 10.221.262 exames, as amostras rejeitadas (101.330, 1,0% do total) e as insatisfatórias (19.724, 0,2% do total), permanecendo somente as satisfatórias (10.100.208, 98,8% do total). Na mesma tabela também encontram-se os mesmos resultados para a faixa etária de 25 a 64 anos que corresponde a 88,3% (n=8.922.207) do total de amostras satisfatórias (17.263 amostras rejeitadas, 86.700 amostras insatisfatórias, respectivamente 1,0% e 0,2% do total de 9.026.170 exames realizados nesta faixa).

A FOSP é responsável por cerca de 9% de todos os exames citopatológicos do colo do útero realizados pelo setor público do Estado de São Paulo. As frequências simples de alterações celulares foram calculadas a partir de seus bancos de dados, dos anos de 2012, 2013 e 2014, e encontram-se na 4.3.2.4. Para esta análise foram excluídas do total as amostras rejeitadas (que compreenderam 0,04% em 2012, 0,004% em 2013 e 0,001% em 2014 do total) e as insatisfatórias (que compreenderam 1,54% em 2012, 1,37% em 2013 e 3,51% em 2014 do total), permanecendo somente as satisfatórias.

Os resultados de células atípicas escamosas dos bancos da FOSP foram analisados estatisticamente. Aplicando-se o teste estatístico de homogeneidade, a um nível de significância de 1%, os resultados de lesão intraepitelial de baixo grau (NIC I) e alto grau (NIC II/III) mostraram que, estatisticamente, há diferenças entre os valores ao longo dos anos (i.e., $p < 0,01$), enquanto que para lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão ($p = 0,07$) e de carcinoma epidermóide invasor ($p = 0,02$) não houve diferenças estatísticas. Ao analisar a tendência linear destes resultados,

observou-se que há uma diminuição das proporções ao longo dos anos, exceto para o carcinoma invasor que resultou num coeficiente de determinação de ajustamento linear de apenas 46,3%, enquanto que os outros foram maiores do que 90%. A redução de casos foi de 19% em 2013 e 12% em 2014 para NIC I e de 20% em 2013 e 24% em 2014 para NIC II/III.

Tabela 4.3.2.3 - Resultados dos exames citopatológicos realizados pelo setor público no Brasil, no ano de 2012.

Resultados dos exames citopatológicos	Total		25-64 anos *	
	n	%	n	%
<i>Dentro dos limites da normalidade</i>	1.562.472	15,47	1.416.817	15,88
<i>Alterações benignas</i>	8.258.842	81,77	7.267.171	81,45
<i>Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC)</i>				
Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	132.343	1,31	114.376	1,28
Não pode afastar lesão de alto grau (ASC-H)	22.107	0,22	19.445	0,22
<i>Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)</i>				
Possivelmente não neoplásicas	9.814	0,10	9.136	0,10
Não pode afastar lesão de alto grau	3.040	0,03	2.771	0,03
<i>Células atípicas de origem indefinida</i>				
Possivelmente não neoplásicas	1.358	0,01	1.200	0,01
Não pode afastar lesão de alto grau	616	0,01	536	0,01
<i>Células atípicas escamosas</i>				
Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL)	81.140	0,80	65.289	0,73
Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL)	26.019	0,26	23.809	0,27
Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão	2.515	0,02	2.086	0,02
Carcinoma epidermóide invasor	1.541	0,02	1.088	0,01
<i>Células atípicas glandulares</i>				
Adenocarcinoma in situ (AIS)	494	0,00	433	0,00
Adenocarcinoma invasor	896	0,01	744	0,01
<i>Outras neoplasias malignas</i>	204	0,00	151	0,00
Total de amostras satisfatórias	10.100.208**		8.922.207**	

* Faixa de idade em que o rastreamento do câncer de colo do útero é recomendado.

**Nesta análise, as amostras rejeitadas (101.330, 0,99% do total) e insatisfatórias (19.724, 0,19% do total) foram excluídas do total de 10.221.262 exames.

Fonte: SISCOLO, Brasil, 2012.

Tabela 4.3.2.4 - Resultados dos exames citopatológicos realizados na Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), nos anos de 2012, 2013 e 2014

Resultados dos exames citopatológicos	2012		2013		2014	
	n	%	n	%	n	%
<i>Dentro dos limites da normalidade</i>	6.033	2,89	6.049	2,90	7.377	3,21
<i>Alterações benignas</i>	199.938	95,90	202.324	97,05	222.748	96,88
<i>Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC)</i>						
Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	5.120	2,46	2.940	1,41	3.659	1,59
Não pode afastar lesão de alto grau (ASC-H)	1.914	0,92	1.069	0,51	1.132	0,49
<i>Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)</i>						
Possivelmente não neoplásicas	352	0,17	249	0,12	348	0,15
Não pode afastar lesão de alto grau	180	0,09	103	0,05	85	0,04
<i>Células atípicas de origem indefinida</i>						
Possivelmente não neoplásicas	12	0,01	5	0,00	3	0,00
Não pode afastar lesão de alto grau	32	0,02	1	0,00	3	0,00
<i>Células atípicas escamosas</i>						
Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL)	2.383	1,14	1.922	0,92	1.855	0,81
Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL)	685	0,33	544	0,26	451	0,20
Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão	59	0,03	43	0,02	42	0,02
Carcinoma epidermóide invasor	32	0,02	38	0,02	20	0,01
<i>Células atípicas glandulares</i>						
Adenocarcinoma in situ (AIS)	1	0,00	2	0,00	2	0,00
Adenocarcinoma invasor	5	0,00	2	0,00	1	0,00
<i>Outras neoplasias malignas</i>	6	0,00	1	0,00	0	0,00
Total de amostras satisfatórias	208.487 *		208.467 *		229.911 *	

*As amostras rejeitadas (0,04% em 2012; 0,004% em 2013; 0,001% em 2014) e insatisfatórias (1,54% em 2012; 1,37% em 2013; 3,51% em 2014) foram excluídas da análise.

Fonte: FOSP, 2012-2014.

Resultado do exame histopatológico para câncer de colo do útero

A partir das informações fornecidas pelo site do SISCOLO calcularam-se as frequências simples dos resultados dos exames colposcópicos e histopatológicos do colo do útero realizados pelo setor público no Brasil no ano de 2012 e encontram-se na Tabela 4.3.2.5.

A partir do banco de dados do HISTOCOLO do Estado de São Paulo do ano de 2012, fornecido pela FOSP, calcularam-se as frequências simples dos resultados dos exames colposcópicos e histopatológicos do colo do útero, geral e por encaminhamento citológico, realizados pelo setor público no Estado de São Paulo, e encontram-se, respectivamente, na Tabela 4.3.2.6 e Tabela 4.3.2.7.

Tabela 4.3.2.5 - Resultados dos exames colposcópicos e histopatológicos realizados na rede pública do Brasil no ano de 2012.

Resultados dos exames histopatológicos	25-64 anos *		Total	
	n	%	n	%
Resultado da Colposcopia				
Insatisfatório	1,421	3.24	1,727	3.12
Anormal	35,030	79.93	44,876	80.99
Normal	7,375	16.83	8,804	15.89
Total	43,826		55,407	
Resultado da Biópsia				
NIC I (displasia leve)	8,190	18.69	11,642	21.01
NIC II (displasia moderada)	4,207	9.60	5,116	9.23
NIC III (displasia acentuada / carcinoma in situ)	5,248	11.97	6,059	10.94
Carcinoma epidermóide microinvasivo	184	0.42	225	0.41
Carcinoma epidermóide invasivo	862	1.97	1,090	1.97
Carcinoma epidermóide invasivo, impossível avaliar presença de nível de invasão	158	0.36	202	0.36
Carinoma verrugoso	3	0.01	5	0.01
Carcinoma epidermóide não ceratinizante	74	0.17	87	0.16
Adenocarcinoma in situ	127	0.29	144	0.26
Adenocarcinoma mucinoso	59	0.13	70	0.13
Adenocarcinoma viloglandular	70	0.16	82	0.15
Outras neoplasias malignas	2,140	4.88	2,704	4.88
Total	43,826		55,407	

* Faixa de idade em que o rastreamento do câncer de colo do útero é recomendado.

Fonte: HISTOCOLO, Brasil, 2012.

Tabela 4.3.2.6- Resultados dos exames colposcópicos e histopatológicos realizados no setor público do Estado de São Paulo no ano de 2012.

Resultados dos exames histopatológicos	25-64 anos *		Total	
	n	%	n	%
Resultado da Colposcopia				
Insatisfatório	578	4.05	716	3.83
Sugestiva de NIC	10,888	76.27	14,546	77.75
Sugestiva de invasão	231	1.62	294	1.57
Normal	2,579	18.07	3,153	16.85
Total	14,276		18,709	
Resultado da Biópsia				
Insatisfatório	460	2.48	564	2.32
Normal	9,588	51.79	12,413	51.04
Alteração benigna	2,101	11.35	2,489	10.24
NIC I (displasia leve)	3,072	16.59	4,809	19.78
NIC II (displasia moderada)	1,511	8.16	1,876	7.71
NIC III (displasia acentuada / carcinoma in situ)	1,272	6.87	1,502	6.18
Carcinoma epidermóide microinvasivo	39	0.21	53	0.22
Carcinoma epidermóide invasivo	250	1.35	318	1.31
Carcinoma epidermóide invasivo, impossível avaliar presença de nível de invasão	57	0.31	78	0.32
Carinoma verrugoso	3	0.02	4	0.02
Carcinoma epidermóide não ceratinizante	9	0.05	13	0.05
Carinoma sem especificação	45	0.24	63	0.26
Adenocarcinoma in situ	45	0.24	53	0.22
Adenocarcinoma mucinoso	17	0.09	24	0.10
Adenocarcinoma viloglandular	19	0.10	21	0.09
Adenocarcinoma sem especificação	26	0.14	38	0.16
Total	18,514		24,318	

* Faixa de idade em que o rastreamento do câncer de colo do útero é recomendado.

Fonte: HISTOCOLO-SP, 2012.

No banco do HISTOCOLO do Estado de São Paulo, inicialmente tinha 26.334 registros, porém, destes, cerca de 30% (7.625) não informam sobre os resultados da colposcopia e cerca de 8% (2.016) não apresentam informações sobre o resultado da biópsia. Neste banco foram encontradas 6 mulheres com HIV ou com alguma outra doença imunossuprimida e 3 gestantes e 1 gestante com HIV, em que, para os cálculos

das frequências dos exames histopatológicos por encaminhamento e da acurácia da citologia não foram consideradas. Além disso, como não havia informações ou de encaminhamento ou resultado da biópsia, foram consideradas somente 18.901 (72% do total) mulheres. Nas Tabelas 4.3.2.7 e 4.3.2.8, as informações foram divididas nas faixas etárias de menos de 25 anos, entre 25 e 64 anos (faixa recomendada para o rastreamento) e maiores que 65 anos de idade.

Tabela 4.3.2.7 - Resultados dos exames histopatológicos por encaminhamento citológico realizados na rede pública do Estado de São Paulo no ano de 2012.

Idade Info (anos)	Normal		Alt. benigna		NIC I		NIC II/III		Carcinoma microinvasor		Carcinoma invasor		Total alterado		Total
cito=Normal															
<25	0	0%	10	83%	2	17%	0	0%	0	0%	0	0%	2	17%	12
25-64	10	18%	39	68%	5	9%	3	5%	0	0%	0	0%	8	14%	57
>64	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
Total	10	14%	49	71%	7	10%	3	4%	0	0%	0	0%	10	14%	69
cito=Alt bem															
											0				
<25	17	5%	301	81%	35	9%	17	5%	0	0%	0	0%	52	14%	372
25-64	197	15%	963	75%	69	5%	29	2%	1	0%	7	1%	106	8%	1.282
>64	9	27%	20	61%	1	3%	2	6%	0	0%	1	3%	4	12%	33
Total	223	13%	1.284	76%	105	6%	48	3%	1	0%	8	0%	162	10%	1.687
cito=ASC-US															
											0				
<25	148	11%	714	53%	354	26%	90	7%	2	0%	4	0%	450	34%	1.337
25-64	1.161	21%	2.986	53%	722	13%	485	9%	4	0%	81	1%	1.292	23%	5.644
>64	63	23%	110	41%	14	5%	31	11%	1	0%	21	8%	67	25%	271
Total	1.372	19%	3.810	53%	1.090	15%	606	8%	7	0%	106	1%	1.809	25%	7.252
cito=LSIL															
											0				
<25	43	3%	601	39%	801	52%	97	6%	1	0%	0	0%	899	58%	1.551
25-64	112	4%	1.135	40%	1.246	44%	293	10%	2	0%	8	0%	1.549	55%	2.824
>64	2	4%	15	27%	22	39%	10	18%	2	4%	3	5%	37	66%	56
Total	157	4%	1.751	40%	2.069	47%	400	9%	5	0%	11	0%	2.485	56%	4.431
cito ≥ASC-H															
											0				
<25	31	5%	220	33%	212	31%	196	29%	1	0%	11	2%	420	62%	676
25-64	278	6%	1.459	33%	662	15%	1.704	38%	27	1%	236	5%	2.629	59%	4.468
>64	26	8%	91	29%	43	14%	93	29%	4	1%	45	14%	185	58%	318
Total	335	6%	1.770	32%	917	17%	1.993	36%	32	1%	292	5%	3.234	59%	5.462
cito= total alterado															
											0				
<25	222	6%	1.535	43%	1.367	38%	383	11%	4	0%	15	0%	1.769	50%	3.564
25-64	1.551	12%	5.580	43%	2.630	20%	2.482	19%	33	0%	325	3%	5.470	42%	12.936
>64	91	14%	216	33%	79	12%	134	21%	7	1%	69	11%	289	45%	645
TOTAL	1.864	11%	7.331	43%	4.076	24%	2.999	17%	44	0%	409	2%	7.528	44%	17.145
cito=Total															
											0				
<25	239	6%	2.085	53%	1.404	36%	400	10%	4	0%	15	0%	1.823	46%	3.948
25-64	1.758	12%	8.340	58%	2.704	19%	2.514	18%	34	0%	332	2%	5.584	39%	14.275
>64	100	15%	336	50%	80	12%	136	20%	7	1%	70	10%	293	43%	678
TOTAL	2.097	11%	10.761	57%	4.188	22%	3.050	16%	45	0%	417	2%	7.700	41%	18.901

*A faixa etária de 25-64 anos é a faixa recomenda pelo rastreamento do câncer de colo do útero. Cito = Citologia convencional. Fonte: SISCOLO, FOSP

Acurácia do exame citopatológico do colo do útero (Papanicolaou)

A partir do banco de dados do HISTOCOLO do Estado de São Paulo do ano de 2012, fornecido pela FOSP, foram calculadas, para as faixas etárias de menos de 25 anos, entre 25 e 64 anos (faixa recomendada para o rastreamento) e maiores que 65 anos de idade, com ponto de corte para lesões maiores ($\geq$ ASC-H), o número necessário para se detectar 1 caso, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo e seus respectivos intervalos de 95% de confiança dos exames histopatológicos do colo do útero realizados pelo setor público no Estado de São Paulo, e encontram-se na Tabela 4.3.2.8. Os intervalos de confiança foram calculados pelo método do binômio.

Tabela 4.3.2.8 - Acurácia do exame citopatológico do colo do útero (Papanicolaou) realizado na rede pública do Estado de São Paulo no ano de 2012 por faixa etária.

Resultados Histológicos (faixa etária) ¹	Nº de citologias para detectar 1 caso	Prevalência		Sensibilidade		Especificidade		VPP ²		VPN ³				
		valor	IC 95% *	valor	IC 95% *	valor	IC 95% *	valor	IC 95% *	valor	IC 95% *			
Normal + Alteração Benigna														
<25 anos	2	53,35	53,34	53,36	87,96	87,95	87,97	23,04	23,02	23,06	56,66	62,59	62,52	62,66
25-64 anos	2	59,90	59,89	59,90	79,17	79,17	79,18	47,08	47,07	47,09	69,08	60,22	60,20	60,23
>64 anos	3	61,60	61,54	61,66	46,60	46,49	46,70	63,14	62,98	63,30	66,97	42,43	42,32	42,54
Total	2	58,29	58,29	58,29	80,44	80,44	80,44	42,00	41,99	42,01	65,97	60,57	60,56	60,58
≥ NIC I														
<25 anos	9	46,65	46,64	46,66	23,04	23,02	23,06	87,96	87,95	87,97	62,59	56,66	56,64	56,67
25-64 anos	5	40,10	40,10	40,11	47,08	47,07	47,09	79,17	79,17	79,18	60,22	69,08	69,08	69,09
>64 anos	4	38,40	38,34	38,46	63,14	62,98	63,30	46,60	46,49	46,70	42,43	66,97	66,84	67,11
Total	6	41,71	41,71	41,71	42,00	41,99	42,01	80,44	80,44	80,44	60,57	65,97	65,96	65,97
≥ NIC II														
<25 anos	3	16,73	16,72	16,74	49,64	49,53	49,76	87,96	87,95	87,97	45,32	89,68	89,67	89,69
25-64 anos	2	25,67	25,67	25,67	68,30	68,28	68,31	79,17	79,17	79,18	53,10	87,85	87,85	87,86
>64 anos	2	31,19	31,12	31,25	66,67	66,46	66,87	46,60	46,49	46,70	36,13	75,52	75,39	75,64
Total	2	24,61	24,60	24,61	65,97	65,96	65,99	80,44	80,44	80,44	52,40	87,87	87,87	87,87
≥ Carcinoma														
<25 anos	55	0,90	0,90	0,90	63,16	60,76	65,56	87,96	87,95	87,97	4,56	99,62	99,62	99,62
25-64 anos	12	4,20	4,20	4,20	71,86	71,75	71,97	79,17	79,17	79,18	13,15	98,46	98,46	98,46
>64 anos	4	14,08	14,03	14,12	63,64	63,05	64,23	46,60	46,49	46,70	16,33	88,66	88,58	88,74
Total	12	4,12	4,12	4,12	70,13	70,04	70,22	80,44	80,44	80,44	13,34	98,43	98,43	98,43

¹ NIC I e NIC II = Neoplasia intraepitelial cervical de graus 1 e 2 respectivamente; ² VPP = Valor Preditivo Positivo; ³ VPN = Valor Preditivo Negativo; * IC 95% = Intervalo de 95% de confiança.
Fonte: SISCOLO, FOSP, 2012.

Resultado do exame do Teste de detecção do DNA do HPV

Estes resultados são do estudo realizado pela FOSP em parceria com o IMT e a FMUSP e tese de aluno de doutorado ¹⁶⁴.

Tabela 4.3.2.9 – Frequências dos resultados obtidos com o teste que detecta o DNA do HPV por tipos de HPV e faixa etária.

Idade (anos)	Negativo		HR		16/18		HR-outros		TOTAL
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
≤ 24	1.252	59,3	860	40,7	286	13,5	574	27,2	2.112
25 - 29	1.262	78,5	345	21,5	88	5,5	257	16,0	1.607
30 - 34	1.545	82,6	325	17,4	101	5,4	224	12,0	1.870
35 - 39	1.598	88,1	215	11,9	56	3,1	159	8,8	1.813
40 - 44	1.567	89,7	179	10,3	44	2,5	135	7,7	1.746
45 - 49	1.590	92,3	133	7,7	31	1,8	102	5,9	1.723
50 - 54	1.479	92,5	120	7,5	21	1,3	99	6,2	1.599
55 - 59	1.202	93,1	89	6,9	21	1,6	68	5,3	1.291
60 - 64	951	93,5	66	6,5	10	1,0	56	5,5	1.017
≥ 65	1.147	94,6	66	5,4	14	1,2	52	4,3	1.213
Total	13.593	85,0	2.398	15,0	672	4,2	1.726	10,8	15.991

HPV: Papilomavírus humano; HR: HPV de qualquer tipo de alto risco; 16/18: HPV de tipos 16 e/ou 18. HR-outros: HPV de qualquer tipo de alto risco, exceto 16 e 18.

Fonte: Martins TR, et al., 2016 (Toni)

Como indicado no estudo ¹⁶⁴, a estratégia escolhida foi a de detecção do DNA do HPV seguida de colposcopia no caso de HPV de tipos 16 e/ou 18 e seguida de citologia no caso de HPV de tipos de alto risco diferentes de 16 e 18 e destes, somente segue para a colposcopia as citologias classificadas como ASC-US ou maiores (ASC-US +). A Figura 4.3.1.7 representa esta estratégia com os valores dos resultados obtidos no estudo. A acurácia desta estratégia encontra-se na Tabela 4.3.2.10.

Figura 4.3.1.7 – Representação gráfica do processo da estratégia indicada para o teste de detecção do DNA do HPV com os valores obtidos pelo estudo. Fonte: Martins, 2016¹⁶⁴.

Tabela 4.3.2.10 - Acurácia da estratégia para o teste de detecção do DNA do HPV, representada na Figura 4.3.1.7.

	Valor	IC de 95%	
Sensibilidade	90,28	83,43	97,12
Especificidade	93,80	93,43	94,17
VPN	99,95	99,92	99,99
VPP	6,18	4,72	7,63

VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo
 Fonte: Martins, 2016¹⁶⁴

Mortalidade

A codificação da Décima Revisão de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) foi utilizada para a extração do número de óbitos por CCU no SIM/SUS. Selecionou-se as seguintes categorias do capítulo II (referente a neoplasias-tumores): C53 (Neoplasia maligna do colo do útero), C54 (neoplasia maligna do corpo do útero), C55 (neoplasia maligna do útero porção não especificada), R00 (anormalidades do batimento cardíaco) a R99 (outras causas mal definidas e mortalidade não especificada). Sendo assim, encontrou-se 5.263 óbitos por CCU registrados em 2012.

Para o cálculo da taxa de mortalidade por este câncer na população feminina no ano de 2012, foi aplicada metodologia de correção dos dados de óbitos do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), utilizada em estudos recentes^{42,173,174}. Esta correção foi realizada em duas etapas.

Primeira etapa: redistribuição de todos os óbitos classificados como neoplasia maligna do útero, porção não especificada (C55), mantendo a mesma proporção dos óbitos por câncer do colo e do corpo do útero:

1. Obter os números de óbitos por “neoplasia maligna do colo do útero” (C53) e por “neoplasia maligna do corpo do útero” (C54), somá-los ($C53 + C54 = 100\%$) e identificar a proporção referente a colo do útero (C53).
2. Aplicar a proporção correspondente à C53 na categoria C55, assumindo-se que será mantida a mesma relação encontrada entre aqueles classificados como colo do útero (C53) e corpo do útero (C54).
3. Somar o número de óbitos obtido no item anterior com o número de óbitos por C53 (Neoplasia maligna do colo do útero).

Segunda etapa: redistribuição proporcional a 50% dos óbitos cuja causa básica foi classificada como mal definida, ou seja, “Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte” (R00-R99), empregando a metodologia de redistribuição proporcional utilizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS):

1. Calcular o fator de correção (FC) por meio da seguinte fórmula:

$$FC = \frac{\text{Total de óbitos em mulheres} - \text{N}^\circ \text{ de causas externas em mulheres}}{\text{Total de óbitos em mulheres} - \text{N}^\circ \text{ de causas externas em mulheres} - \text{N}^\circ \text{ de óbitos do grupo R00-R99}} \quad (3)$$

O fator de correção sempre será maior do que 1, pois o denominador é menor que o numerador.

2. Adicionar 50% do valor decimal à estimativa dos óbitos por câncer calculada na etapa anterior. Por exemplo, se o fator de correção for 1,20, 50% de 0,20 será 0,10, ou seja, 10% dos óbitos do grupo R00-R99 será adicionado à estimativa de óbitos por CCU.

Os fatores de correção foram calculados para cada faixa etária, usando o total da população feminina referente a 2012, estimado pelo IBGE. As taxas de mortalidade por CCU brutas e com correção por redistribuição proporcional dos óbitos classificados como “útero, porção não especificada” e por acréscimo de 50% dos óbitos classificados como “causas mal definidas”, por faixa etária, por 100 mil mulheres, para o ano de 2012, são apresentadas na Tabela 4.3.2.8.

Tabela 4.3.2.11 - Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero brutas e corrigidas e taxa de mortalidade por outros motivos, por faixa etária, por 100 mil mulheres. Brasil, 2012.

Faixa etária (anos)	Taxa (Bruta)	Taxa (Corrigida) *	Taxa (Outros)
10 a 14	0,0	0,0	8,1
15 a 19	0,1	0,1	21,9
20 a 24	0,6	0,6	23,4
25 a 29	1,7	1,7	21,5
30 a 34	3,2	3,4	22,9
35 a 39	6,5	6,7	20,4
40 a 44	8,8	9,1	22,3
45 a 49	12,4	12,7	21,6
50 a 54	13,8	14,2	21,8
55 a 59	16,3	16,7	24,8
60 a 64	19,2	19,8	29,0
65 a 69	23,0	23,7	36,7
70 a 74	28,0	28,8	57,7
75 a 79	31,3	32,2	96,3
80 ou mais	40,9	42,8	283,8
Total	7,0	7,3	25,8

*Corrigida por redistribuição proporcional dos óbitos classificados como “útero, porção não especificada” e por acréscimo de 50% dos óbitos classificados como “causas mal definidas”

Vacinação

As coberturas brasileiras da vacina quadrivalente contra o HPV, ofertada em todos os serviços públicos, na população feminina nos anos de 2014 e 2015 foram extraídas do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SI-PNI)^{175,176} e estão apresentadas na Tabela 4.3.2.10.

Em ambos os anos, houve uma redução acima de 40% na cobertura entre a primeira e a segunda dose. De 2015 para 2014, houve uma redução da cobertura em cerca de 50%.

Tabela 4.3.2.12 - Coberturas da vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano na população feminina, por idade, por dose, ofertada em todos os setores públicos. Brasil, 2014 e 2015.

Idade (anos)	1ª dose (%)	2ª dose (%)	3ª dose (%)
<i>em 2014</i>			
11	102,86	35,15	0,67
12	89,25	56,63	0,27
13	108,18	69,47	0,34
14	1,18	20,47	0,14
Total	99,61	58,42	0,47
<i>em 2015</i>			
9	80,64	18,13	0,05
10	67,67	37,22	0,08
11	46,39	42,46	0,08
12	7,64	18,62	0,07
Total	49,61	29,09	0,07
TOTAL	70,86	41,56	0,24

Fonte: Sistema de informação do Programa Nacional de Imunização (SI-PNI/DATASUS).
Acesso em: 05/01/2016.

4.3.3. Quantificação e custeio de recursos

Rastreamento

Consiste na realização do exame citopatológico cérvico-vaginal convencional (PAP), oferecido na atenção básica e eventualmente em unidades de referência. A política atual preconiza que o exame pode ser colhido por um profissional de enfermagem e/ou médico em serviço de livre demanda.

Para a estimativa de utilização de serviços de saúde desta fase, apresentados na Tabela 4.3.3.1, foram considerados o total de exames PAP realizados, recuperado do SIA/SUS e duas consultas por exame, uma para a coleta do exame citopatológico e outra para a informação do diagnóstico. Assumiu-se que todos os exames e consultas foram realizados na atenção básica. Para estimar o custo dos exames usou-se o valor

unitário de R\$6,64 e para as consultas adotou-se o valor de 5% do repasse per capita para a atenção básica. Em 2011 o gasto per capita federal com atenção básica foi de R\$66,90 para todo o Brasil, com diferenças regionais. ¹⁷⁷

Tabela 4.3.3.1 - Estimativas de custos do rastreamento no Sistema Único de Saúde. Brasil, 2012, em Reais (R\$).

Componentes do cuidado	Código do procedimento	Número de procedimentos	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)
Exame citológico	02.03.01.001-9	10 879 976	6,64	72 243 040,64
Consultas	-	21 759 952	3,34	72 678 239,68
Total	-	-	-	144 921 280,32

Fonte: Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) e Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SigTap). Acesso em: 20/03/2015.

Diagnóstico

O procedimento diagnóstico indicado para confirmação diagnóstica do CCU e de suas lesões precursoras é a colposcopia com ou sem biópsia (exame histopatológico), que é realizado em unidades de atendimento ambulatorial (média e alta complexidade) eventualmente vinculadas a hospitais.

Compõem esta fase todos os procedimentos de colposcopia e exames anatomopatológicos do colo do útero - biópsia, ambos recuperados do SIA/SUS. Nas estimativas de custos considerou-se os valores unitários de cada procedimento. Assumiu-se que todos os procedimentos requereram duas consultas com ginecologista, para o cálculo das consultas, adotou-se o valor da consulta médica especializada (R\$10,00) no SUS. As estimativas estão representadas na Tabela 4.3.3.2.

Tabela 4.3.3.2 -Estimativas de custo do diagnóstico das lesões precursoras do câncer do colo do útero, no Sistema Único de Saúde. Brasil, 2012, em Reais (R\$).

Componentes do cuidado	Código do procedimento	Número de procedimentos	Custo por unidade	Total de custos (R\$)
Colposcopia	02.03.02.008-1	679 100	3,38	2 295 358,00
Biópsia	02.11.04.002-9	72 369	24,00	1 736 856,00
Subtotal (procedimentos)	-	751 469	-	4 032 214,00
Consultas	-	1 502 938	10,00	15 029 380,00
Total	-	-	-	19 061 594,00

Fonte: Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) e Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SigTap). Acesso em: 20/03/2015.

Tratamento

Os procedimentos para o tratamento das lesões precursoras do câncer incluíram exérese de zona de transformação, conização, histerectomia vaginal e traqueloplastia. Para os procedimentos realizados em nível ambulatorial (exérese de zona de transformação e conização) foram considerados a totalidade dos procedimentos disponíveis no SIA/SUS e os seus valores unitários apresentados na Tabela Unificada do SUS. Os procedimentos que requereram internação hospitalar para serem realizados (histerectomia vaginal e traqueloplastia) foram recuperados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS). Para as estimativas de custo, apresentadas na Tabela 4.3.3.3, foram considerados o valor médio da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) relacionada a estes procedimentos individuais e adicionadas duas consultas, com médico especialista, para cada procedimento realizado.

Para estimar a utilização de serviços de saúde e custos associados ao tratamento cirúrgico (Tabela 4.3.3.4), foram recuperadas do Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) as internações com os códigos CID-10 que se relacionavam com o CCU: C53, C53.0, C53.1, C53.8, C53.9, C55, D06, D06.0, D06.1, D06.7, D06.9, N87.0,

N87.1, N87.2, N87.9, N88.8, N88.9, N99.8 e N99.9. Para a estimativa de custo, foram considerados o valor médio da AIH relacionada a estes procedimentos individuais e adicionadas três consultas, com médico especialista, para cada procedimento realizado.

Para as estimativas de custos do tratamento clínico do CCU (Tabela 4.3.3.5), foram considerados, além das hospitalizações por motivos não cirúrgicos, as quimioterapias e os procedimentos diversos em alta complexidade. Assim como na fase do tratamento cirúrgico, foram filtrados do banco completo de Autorizações de Procedimentos em Alta Complexidade (APAC) os casos com códigos relacionados ao CCU no ano de 2012, para todo o país. Para as internações, foi considerado o valor médio das AIHs do ano de 2012. Para os procedimentos de alta complexidade, o número total de procedimentos realizados no SUS foi multiplicado pelos valores individuais registrados na Tabela Unificada do SUS. Assumiu-se três consultas com médicos especialistas (R\$ 10,00) para cada componente do cuidado.

Tabela 4.3.3.3 - Estimativas de custo do diagnóstico das lesões precursoras do câncer do colo do útero, no Sistema Único de Saúde. Brasil, 2012, em Reais (R\$).

Componentes do cuidado	Código do procedimento	Número de procedimentos	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)
Exérese de zona de transformação (EZT/CAF)	04.09.06.008-9	11 282	45,24	510 397,68
Conização	04.09.06.003-8	11 131	481,55	5 360 133,05
Histerectomia vaginal	04.09.06.010-0	730	506,79	369 956,70
Traqueleplastia	04.09.06.027-5	90	340,20	30 618,00
Subtotal (procedimentos)	-	23 233	-	6 271 105,43
Consultas	-	46 466	10,00	464 660,00
Total	-	-	-	6 735 765,43

Fonte: Sistema de Informação Ambulatorial (SAI/SUS); Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) e Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SigTap). Acesso em: 20/03/2015.

Tabela 4.3.3.4 - Estimativas de custos do tratamento cirúrgico do câncer do colo do útero, no Sistema Único de Saúde. Brasil, 2012, em Reais (R\$).

Componentes do cuidado	Código do procedimento	Número de procedimentos	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)
Histerectomia total ampliada (werthein-meigs)	04.09.06.014-3	318	928,82	295 367,48
Histerectomia total	04.09.06.013-5	3636	705,31	2 564 542,63
Histerectomia total ampliada em oncologia	04.16.06.006-4	2 003	3 060,98	6 131 158,46
Histerectomia total em oncologia	04.16.06.007-2	324	1 078,53	349 445,66
Subtotal (procedimentos)	-	6 281	-	-
Consultas	-	18 843	10,00	188 430,00
Total	-	-	-	11 224 814,23

Fonte: Sistema de Informação Ambulatorial (SAI/SUS); Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) e Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SigTap). Acesso em: 20/03/2015.

Tabela 4.3.3.5 - Estimativas de custos do tratamento clínico do câncer do colo do útero, no Sistema Único de Saúde. Brasil, 2012, em Reais (R\$).

Componentes do cuidado	Código do procedimento	Número de procedimentos	Custo unitário (R\$)	Custo total (R\$)
Hospitalizações (internações)	-	18 616	948,14	17 650 502,22
Curetagem semiótica c/ ou s/ dilatação do colo do útero	04.09.06.004-6	18	190,04	3 420,72
Instalação endoscópica de cateter duplo j	04.09.01.017-0	2	348,28	696,56
Quimioterapia do carcinoma epidermóide / adenocarcinoma do colo ou do corpo do útero avançado	03.04.02.018-4	14 439	1 300,00	18 770 700,00
Quimioterapia de câncer na infância e adolescência - 1ª linha	03.04.07.001-7	33	1 700,00	56 100,00
Quimioterapia do carcinoma epidermóide / adenocarcinoma do colo do útero	03.04.04.004-5	19 553	1 300,00	25 418 900,00
Subtotal (procedimentos)	-	52 661	-	61 900 319,50
Consultas	-	157 983	10,00	1 579 830,00
Total	-	-	-	63 480 149,50

Fonte: Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS); Autorizações de Procedimentos em Alta Complexidade (APAC) e Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SigTap). Acesso em: 22/04/2015

Vacinação

Em 2014, o público alvo da vacinação contra o HPV foi meninas de 11 a 13 anos de idade, com a meta de vacinar 80% desta população, ou seja, cerca de 4,16 milhões de adolescentes. Para a introdução da vacina quadrivalente, o MS investiu R\$ 360,7 milhões na aquisição de 12 milhões de doses para esse ano, sendo R\$30,06 por dose.¹⁷⁸

Novas tecnologias

O custo das tecnologias citologia em meio líquido (LBC) e o teste de detecção do DNA (Teste DNA-HPV) foram fornecidas por colaboradores.

Segundo o Hospital de Câncer de Barretos (Barretos – SP) o teste LBC (da marca SurePath) custa R\$32,90 para o hospital, mas no mercado externo custa R\$ 60,00. Enquanto que somente o Teste DNA-HPV (da marca Cobas Roche) custa R\$ 58,80 para o hospital e o valor externo é R\$90,00.

O Teste HPV-DNA pago pelo MS Argentino, em 2015, em pesos argentinos, foi de \$216,15 por teste e \$30,58 por coletor, o que seria hoje em reais, respectivamente, R\$38,98 e R\$5,51.

4.3.4. Calibração do modelo

A Tabela 4.3.4.1 apresenta os valores utilizados na calibração do modelo. Os parâmetros escolhidos para serem calibrados foram as probabilidades de transição: de infecção de HPV para Suscetível, de NIC I para suscetível, de NIC I para NIC II/III, de NIC II/III para câncer microinvasivo e de câncer microinvasivo para câncer invasivo, ou seja, são respectivamente as variáveis $p_{1,2}$, $p_{1,3}$, $p_{4,3}$, $p_{7,6}$ e $p_{10,9}$ da Tabela 4.3.4.1, as quais estão descritas com detalhes na Tabela 4.3.1.2 e na Figura 4.3.1.6.

Os dados de prevalência de NIC I e NIC II/III foram os parâmetros escolhidos para realizarmos o ajuste do modelo. Como estes valores representavam uma função escada, antes de serem usadas no modelo de calibração essas prevalências foram interpoladas para formarem curvas mais suaves. Nas Figuras 4.3.4.1 e 4.3.4.2 estão representadas as prevalências de NIC I e NIC II/III antes e depois da interpolação.

As Figuras 4.3.4.3 e 4.3.4.4 representa o gráfico dos valores das probabilidades de transição antes e depois da calibração.

As Figuras 4.3.4.5 e 4.3.4.6, respectivamente, representam os gráficos como as curvas das prevalências de NIC I e NIC II/III, antes, depois da calibração e a curva predita pelos valores inicialmente estimados.

A média das raízes dos desvios quadráticos médios obtida na comparação entre a curva da prevalência gerada com o modelo e os valores estimados na interpolação interpolados e a curva da prevalência dada para o ajuste são:

- antes do ajuste: $3,37.10^{-4}$
- depois do ajuste: $1,15. 10^{-4}$

Tabela 4.3.4.1 - Probabilidades de transição utilizadas como tentativa inicial na calibração do modelo. As probabilidades estão exemplificadas pelos seus valores máximos e mínimos atingidos durante suas evoluções em função da idade das mulheres no intervalo de 11 a 76 anos.

Variável	Valores		Fonte
	Mínimo	Máximo	
p _{1,1}	0,69677	0,95063	complementar
p _{2,1}	0,03261	0,30163	164,166
p _{1,2}	0,50140	0,52145	166
p _{2,2}	0,44958	0,47547	complementar
p _{3,2}	0,00145	0,00436	SISCOLO, INCA
p _{6,2}	0,00020	0,00536	SISCOLO, INCA
p _{9,2}	0,00000	0,00043	SISCOLO, INCA
p _{15,2}	0,00006	0,00036	SISCOLO, INCA
p _{1,3}	0,31166	0,32413	166
p _{3,3}	0,25943	0,33477	complementar
p _{4,3}	0,26333	0,27386	166
p _{6,2}	0,06589	0,12894	SISCOLO-SP
p _{5,4}	0,96024	0,99864	complementar
p _{1,5}	0,96024	0,99864	complementar
p _{6,6}	0,43550	0,51203	complementar
p _{7,6}	0,22439	0,23337	166
p _{9,6}	0,25325	0,32534	SISCOLO-SP
p _{8,7}	0,96024	0,99864	SISCOLO-SP
p _{1,8}	0,96024	0,99864	SISCOLO-SP
p _{9,9}	0,28367	0,37233	complementar
p _{10,9}	0,52883	0,55010	166
p _{15,9}	0,00000	0,16483	SISCOLO-SP
p _{16,9}	0,96024	0,99864	complementar
p _{11,10}	0,96024	0,99864	complementar
p _{12,11}	0,96024	0,99864	complementar
p _{13,12}	0,96024	0,99864	complementar
p _{14,13}	0,96024	0,99864	complementar
p _{1,14}	0,00000	0,16268	SIGTAP
p _{15,15}	0,00000	0,27944	complementar
p _{16,15}	0,00000	0,74053	SIGTAP
p _{17,15}	0,00000	0,96135	SIM, ¹⁶⁶
p _{16,16}	0,00000	0,99975	complementar
p _{17,16}	0,00000	0,96135	SIM, ¹⁶⁶
p _{18,18}	0,96135	0,99975	complementar
p _{18,c}	0,00110	0,00110	SIGTAP
p _{19,c}	0,00025	0,03865	SIM

c = 1, 2, ..., 19.

Figura 4.3.4.1 - Gráfico da prevalência da neoplasia intraepitelial cervical de grau 1 antes (linha tracejada) e depois da interpolação (linha contínua). Fonte: HISTOCOLO, 2012.

Figura 4.3.4.2 - Gráfico da prevalência da neoplasia intraepitelial cervical de graus 2 ou 3 antes (linha tracejada) e depois da interpolação (linha contínua). Fonte: HISTOCOLO, 2012.

Figura 4.3.4.3 - Gráfico das probabilidades de transição antes de serem calibradas. NIC: neoplasia intraepitelial cervical, S: suscetível, CA-M: câncer microinvasivo, CA-I: câncer invasivo.

Figura 4.3.4.4 - Gráfico das probabilidades de transição depois de serem calibradas. NIC: neoplasia intraepitelial cervical, S: suscetível, CA-M: câncer microinvasivo, CA-I: câncer invasivo.

Figura 4.3.4.5 - Gráfico da prevalência de neoplasia intraepitelial cervical de grau I antes e depois da calibração do modelo e a curva utilizada para o ajuste (caso base).

Figura 4.3.4.6 - Gráfico da prevalência de neoplasia intraepitelial cervical de graus 2 ou 3 antes e depois da calibração do modelo e a curva utilizada para o ajuste (caso base).

4.3.5. Resultados do modelo após a sua calibração

A partir dos resultados obtidos na calibração, foi calculado a proporção de casos detectados na citologia que deveriam ser encaminhados para a colposcopia, proporção de casos detectados após o exame diagnóstico e o custo do rastreamento e do exame diagnóstico para o CCU, considerando a estratégia atual no Brasil, ou seja, sem limite de idade e com cobertura de 56% (definido pela PNS,2013 ¹⁷²). Estes resultados são apresentados nas Tabelas 4.3.5.1 e 4.3.5.2.

Tabela 4.3.5.1 – Resultado da simulação do rastreamento e exame diagnóstico para o câncer de colo do útero, para cada estado de saúde, por faixa etária, para a estratégia atual de rastreamento no Brasil.

Idade (anos)	Suscetível % Colpo	HPV % Colpo	NIC I		NIC II/III		CA microinvasiva		CA invasivo	
			% Colpo	% Det	% Colpo	% Det	% Colpo	% Det	% Colpo	% Det
11-14	7,93	7,93	10,06	0,89	1,42	0,32	2,31	0,30	0,82	0,27
15-19	7,94	7,94	10,07	0,90	1,42	0,33	2,32	0,31	0,83	0,28
20-24	7,94	7,94	10,07	0,89	1,42	0,33	2,32	0,30	0,83	0,28
25-29	12,19	12,19	14,49	1,86	0,95	0,29	0,54	0,19	0,81	0,26
30-34	12,19	12,19	14,50	1,85	0,95	0,29	0,54	0,19	0,81	0,26
35-39	12,20	12,20	14,52	1,86	0,95	0,29	0,54	0,19	0,81	0,26
40-44	12,20	12,20	14,52	1,84	0,95	0,29	0,54	0,19	0,81	0,26
45-49	12,20	12,20	14,52	1,83	0,95	0,29	0,54	0,19	0,81	0,26
50-54	12,17	12,17	14,49	1,79	0,95	0,28	0,54	0,19	0,81	0,25
55-59	12,14	12,14	14,45	1,78	0,94	0,28	0,54	0,19	0,81	0,25
60-64	12,13	12,13	14,44	1,76	0,94	0,28	0,54	0,18	0,80	0,25
≥65	27,86	27,86	28,23	6,76	0,91	0,27	1,31	0,33	1,04	0,29

HPV: papilomavirus humano; NIC: neoplasia intraepitelial cervical, NIC I: de grau 1, NIC II/III: grau 2 ou 3

%Colpo: Proporção de mulheres que devem ser encaminhadas para a colposcopia; % Det: Proporção de casos detectados no exame diagnóstico

Tabela 4.3.5.2 - Valores do custo do rastreamento (cito), do exame diagnóstico e total para o do câncer de colo do útero, para cada estado de saúde, por faixa etária, para a estratégia atual de rastreamento no Brasil. Reais, 2012.

Idade (anos)	Suscetível			HPV			NIC I			NIC II/III			Câncer microinvasor			Câncer invasor		
	Cito	Colpo	Total	Cito	Colpo	Total	Cito	Colpo	Total	Cito	Colpo	Total	Cito	Colpo	Total	Cito	Colpo	Total
11-14	109,80	29,56	139,36	109,80	29,56	139,36	110,42	39,44	149,86	108,22	101,92	210,14	109,97	58,32	168,29	106,98	147,64	254,62
15-19	109,90	29,70	139,60	109,90	29,70	139,60	110,52	39,68	150,20	108,32	102,50	210,83	110,07	58,66	168,73	107,08	148,49	255,57
20-24	109,89	29,43	139,31	109,89	29,43	139,31	110,51	39,53	150,04	108,31	102,13	210,44	110,06	58,45	168,51	107,06	147,95	255,02
25-29	109,41	45,17	154,59	109,41	45,17	154,59	109,92	57,10	167,02	107,32	137,92	245,24	106,50	159,31	265,81	107,07	143,93	251,00
30-34	109,45	44,75	154,20	109,45	44,75	154,20	109,95	56,94	166,89	107,36	137,52	244,88	106,54	158,85	265,38	107,10	143,51	250,62
35-39	109,53	43,97	153,50	109,53	43,97	153,50	110,03	56,94	166,98	107,44	137,51	244,95	106,61	158,84	265,45	107,18	143,51	250,69
40-44	109,56	42,37	151,93	109,56	42,37	151,93	110,07	56,45	166,51	107,47	136,31	243,78	106,64	157,45	264,09	107,21	142,26	249,47
45-49	109,54	41,76	151,30	109,54	41,76	151,30	110,04	56,13	166,17	107,45	135,55	243,00	106,62	156,57	263,19	107,19	141,46	248,65
50-54	109,36	40,11	149,46	109,36	40,11	149,46	109,86	55,21	165,07	107,27	133,37	240,64	106,45	154,06	260,51	107,01	139,19	246,20
55-59	109,18	39,66	148,84	109,18	39,66	148,84	109,68	55,15	164,83	107,10	133,26	240,36	106,28	153,93	260,21	106,84	139,07	245,92
60-64	109,07	39,02	148,09	109,07	39,02	148,09	109,57	54,52	164,09	107,00	131,75	238,74	106,18	152,19	258,37	106,74	137,50	244,24
≥65	107,43	92,16	199,59	107,43	92,16	199,59	107,71	107,02	214,73	106,80	133,04	239,84	107,58	113,27	220,85	107,05	125,75	232,81

HPV: papilomavirus humano; NIC: neoplasia intraepitelial cervical. NIC I: de grau 1, NIC II/III: grau 2 ou 3

4.3.6. Resultados da análise de custo-efetividade

Os valores absolutos esperados do custo, do número de casos detectados, por 10.000 mil mulheres, de NIC II/III e câncer obtidos pela simulação do modelo desenvolvido para cada estratégia são apresentados nas Tabelas 4.3.6.1 e 4.3.6.2, em que nesta segunda há a aplicação de 5% de desconto anual sobre os custos e os desfechos em saúde.

Tabela 4.3.6.1 - Valores absolutos esperados (sem desconto anual) do custo, do número de casos detectados, por 10.000 mil mulheres, de NIC II/III e de câncer de colo do útero e anos de vida obtidos pela simulação do modelo para cada estratégia de rastreamento proposta.

Estratégia N°	Teste	Intervalo de rast. (anos)	Idade inicial (anos)	Idade final (anos)	Custo total (R\$)	NIC II/III detec (por 10mil)	CA detec (por 10mil)	Anos de vida total
1	Pap	3	25	64	1174,46	69,93	29,27	61,68
2	LBC	3	25	64	1737,24	69,93	29,26	61,68
3	LBC	3	30	70	1.665,38	70,01	33,68	61,65
4	LBC	5	25	64	1.041,85	61,66	31,13	61,65
5	LBC	5	30	70	998,65	61,34	33,93	61,63
6	HPV+ LBC	3	25	64	890,39	70,67	32,79	61,67
7	HPV+ LBC	3	30	70	875,34	70,01	37,08	61,65
8	HPV+ LBC	5	25	64	534,01	60,30	34,85	61,64
9	HPV+ LBC	5	30	70	524,95	59,47	37,48	61,62
10	HPV+ LBC	10	25	64	266,84	43,39	31,34	61,60
11	HPV+ LBC	10	30	70	262,28	42,67	32,25	61,58

Teste: Pap=citologia convencional (Papanicolau); LBC=citologia em meio líquido; HPV+LBC=detecção do DNA do HPV seguida de LBC. Intervalo de rast.: intervalo, em anos, entre os exames após 2 resultados negativos; Idade inicial: em anos, idade que inicia o rastreamento; Idade final: em anos, idade que para de realizar o rastreamento. NIC II/III=neoplasia intraepitelial cervical de graus 2 ou 3. CA=câncer de colo de útero. detec=casos detectados

Tabela 4.3.6.2 - Valores absolutos esperados (com 5% de desconto anual) do custo, do número de casos detectados, por 10.000 mil mulheres, de NIC II/III e de câncer de colo do útero e anos de vida obtidos pela simulação do modelo para cada estratégia de rastreamento proposta.

Estratégia N°	Teste	Intervalo de rast. (anos)	Idade inicial (anos)	Idade final (anos)	Custo total (R\$)	NIC II/III detec (por 10mil)	CA detec (por 10mil)	Anos de vida total
1	Pap	3	25	64	261,05	18,46	8,92	18,82
2	LBC	3	25	64	384,98	18,47	8,92	18,82
3	LBC	3	30	70	285,89	15,80	9,03	18,81
4	LBC	5	25	64	230,92	15,62	8,80	18,81
5	LBC	5	30	70	171,47	13,29	8,46	18,81
6	HPV+ LBC	3	25	64	198,80	18,19	9,73	18,82
7	HPV+ LBC	3	30	70	151,75	15,39	9,71	18,81
8	HPV+ LBC	5	25	64	119,26	14,88	9,58	18,81
9	HPV+ LBC	5	30	70	91,03	12,54	9,11	18,81
10	HPV+ LBC	10	25	64	59,61	10,13	7,89	18,81
11	HPV+ LBC	10	30	70	45,50	8,51	7,15	18,81

Teste: Pap=citologia convencional (Papanicolau); LBC=citologia em meio líquido; HPV+LBC=detecção do DNA do HPV seguida de LBC. Intervalo de rast.: intervalo, em anos, entre os exames após 2 resultados negativos; Idade inicial: em anos, idade que inicia o rastreamento; Idade final: em anos, idade que para de realizar o rastreamento. NIC II/III=neoplasia intraepitelial cervical de graus 2 ou 3. CA=câncer de colo de útero. detec=casos detectados

Os valores das diferenças incrementais do número de casos detectados de NIC II/III e de CCU e anos de vida para cada estratégia de rastreamento proposta quando comparado à estratégia preconizada pelas diretrizes brasileiras são apresentados nas Tabelas 4.3.6.3 e 4.3.6.4, em que nesta segunda há a aplicação de 5% de desconto anual sobre os desfechos em saúde. Os valores das diferenças incrementais dos custos totais para cada estratégia de rastreamento proposta quando comparado à estratégia preconizada pelas diretrizes brasileiras são apresentados na Tabela 4.3.6.5 sem e com a aplicação de 5% de desconto anual sobre os custos.

Tabela 4.3.6.3 - Diferença incremental do número de casos detectados de NIC II/III e de câncer de colo do útero e anos de vida para cada estratégia de rastreamento proposta quando comparado à estratégia preconizada pelas diretrizes brasileiras (para valores sem desconto anual).

Estratégia Nº	Teste	Intervalo de rast. (anos)	Idade inicial (anos)	Idade final (anos)	NIC II/III detec (por 10mil)	CA detec (por 10mil)	Anos de vida (anos)
1	Pap	3	25	64	-	-	-
2	LBC	3	25	64	0,00	-0,01	0,00
3	LBC	3	30	70	0,08	4,41	-0,02
4	LBC	5	25	64	-8,28	1,86	-0,03
5	LBC	5	30	70	-8,60	4,66	-0,05
6	HPV+LBC	3	25	64	0,73	3,52	0,00
7	HPV+LBC	3	30	70	0,08	7,81	-0,03
8	HPV+LBC	5	25	64	-9,63	5,58	-0,03
9	HPV+LBC	5	30	70	-10,46	8,21	-0,05
10	HPV+LBC	10	25	64	-26,54	2,07	-0,08
11	HPV+LBC	10	30	70	-27,26	2,98	-0,09

Teste: Pap=citologia convencional (Papanicolau); LBC=citologia em meio líquido; HPV+LBC=detecção do DNA do HPV seguida de LBC. Intervalo de rast.: intervalo, em anos, entre os exames após 2 resultados negativos; Idade inicial: em anos, idade que inicia o rastreamento; Idade final: em anos, idade que para de realizar o rastreamento. NIC II/III=neoplasia intraepitelial cervical de graus 2 ou 3. CA=câncer de colo de útero. detec=casos detectados

Tabela 4.3.6.4 - Diferença incremental do número de casos detectados de NIC II/III e de câncer de colo do útero e anos de vida para cada estratégia de rastreamento proposta quando comparado à estratégia preconizada pelas diretrizes brasileiras (para valores com 5% de desconto anual).

Estratégia Nº	Teste	Intervalo de rast. (anos)	Idade inicial (anos)	Idade final (anos)	NIC II/III detec (por 10mil)	CA detec (por 10mil)	Anos de vida (anos)
1	Pap	3	25	64	-	-	-
2	LBC	3	25	64	0,00	0,00	0,00
3	LBC	3	30	70	-2,67	0,11	0,00
4	LBC	5	25	64	-2,84	-0,12	0,00
5	LBC	5	30	70	-5,17	-0,46	-0,01
6	HPV+LBC	3	25	64	-0,28	0,81	0,00
7	HPV+LBC	3	30	70	-3,07	0,79	0,00
8	HPV+LBC	5	25	64	-3,58	0,66	0,00
9	HPV+LBC	5	30	70	-5,92	0,19	-0,01
10	HPV+LBC	10	25	64	-8,33	-1,03	-0,01
11	HPV+LBC	10	30	70	-9,95	-1,77	-0,01

Teste: Pap=citologia convencional (Papanicolau); LBC=citologia em meio líquido; HPV+LBC=detecção do DNA do HPV seguida de LBC. Intervalo de rast.: intervalo, em anos, entre os exames após 2 resultados negativos; Idade inicial: em anos, idade que inicia o rastreamento; Idade final: em anos, idade que para de realizar o rastreamento. NIC II/III=neoplasia intraepitelial cervical de graus 2 ou 3. CA=câncer de colo de útero. detec=casos detectados

Tabela 4.3.6.5 - Diferença incremental custo total esperado para cada estratégia de rastreamento proposta quando comparado à estratégia preconizada pelas diretrizes brasileiras para valores sem e com 5% de desconto anual.

Estratégia Nº	Teste	Intervalo de rast. (anos)	Idade inicial (anos)	Idade final (anos)	Custo (R\$)		Custo (R\$)	
					sem desc n	ΔC	com 5% desc n	ΔC
1	Pap	3	25	64	1.174,47	-	261,05	-
2	LBC	3	25	64	1.737,24	562,78	384,98	123,93
3	LBC	3	30	70	1.665,38	490,91	285,89	24,85
4	LBC	5	25	64	1.041,85	-132,62	230,92	-30,13
5	LBC	5	30	70	998,65	-175,82	171,47	-89,58
6	HPV+LBC	3	25	64	890,39	-284,08	198,80	-62,25
7	HPV+LBC	3	30	70	875,34	-299,12	151,75	-109,30
8	HPV+LBC	5	25	64	534,01	-640,46	119,26	-141,79
9	HPV+LBC	5	30	70	524,95	-649,52	91,03	-170,02
10	HPV+LBC	10	25	64	266,84	-907,63	45,50	-215,55
11	HPV+LBC	10	30	70	262,28	-912,19	59,61	-201,43

Teste: Pap=citologia convencional (Papanicolau); LBC=citologia em meio líquido; HPV+LBC=deteção do DNA do HPV seguida de LBC. Intervalo de rast.: intervalo, em anos, entre os exames após 2 resultados negativos; Idade inicial: em anos, idade que inicia o rastreamento; Idade final: em anos, idade que para de realizar o rastreamento. ΔC=custo incremental.

Os resultados da ACE realizada são exibidos em valores das RCEI de cada estratégia de rastreamento proposta e estão apresentados nas Tabelas 4.3.6.6, 4.3.6.7 e 4.3.6.8 respectivamente para os desfechos anos de vida salvo, casos detectados de NIC II/III e casos detectados de CCU, sem e com 5% de desconto anual sobre os desfechos e os custos.

Tabela 4.3.6.6 - Resultado da análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento propostas em reais por ano de vida salvo, sem e com 5% de desconto anual.

Estratégia N°	Teste	Intervalo de rast. (anos)	Idade inicial (anos)	Idade final (anos)	RCEI sem desc (R\$/AVS)	RCEI com 5% desc (R\$/AVS)
1	Pap	3	25	64	-	-
2	LBC	3	25	64	3.249,32	34.752,81
3	LBC	3	30	70	155.735,98	dominada
4	LBC	5	25	64	2.116,59	dominada
5	LBC	5	30	70	dominada	dominada
6	HPV+LBC	3	25	64	695,30	5.659,07
7	HPV+LBC	3	30	70	50.391,80	444.355,67
8	HPV+LBC	5	25	64	462,89	11.484,91
9	HPV+LBC	5	30	70	9.963,38	16.056,94
10	HPV+LBC	10	25	64	299,98	7.692,25
11	HPV+LBC	10	30	70	9.746,08	22.683,05

Teste: Pap=citologia convencional (Papanicolau); LBC=citologia em meio líquido; HPV+LBC=deteção do DNA do HPV seguida de LBC. Intervalo de rast.: intervalo, em anos, entre os exames após 2 resultados negativos; Idade inicial: em anos, idade que inicia o rastreamento; Idade final: em anos, idade que para de realizar o rastreamento. RCEI=razão de custo-efetividade incremental em reais por ano de vida salvo (R\$/AVS).

Tabela 4.3.6.7 - Resultado da análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento propostas em reais por caso de NIC II/III detectado, sem e com 5% de desconto anual.

Estratégia N°	Teste	Intervalo de rast. (anos)	Idade inicial (anos)	Idade final (anos)	RCEI sem desc (R\$/NICII/III)	RCEI com 5% desc (R\$/NICII/III)
1	Pap	3	25	64	-	-
2	LBC	3	25	64	dominada	371.009,99
3	LBC	3	30	70	746.078,87	3.158.584,72
4	LBC	5	25	64	1.352.304,60	dominada
5	LBC	5	30	70	dominada	dominada
6	HPV+LBC	3	25	64	229.964,45	55.811,10
7	HPV+LBC	3	30	70	351.608,14	636.053,09
8	HPV+LBC	5	25	64	108.360,29	120.752,82
9	HPV+LBC	5	30	70	160.572,00	130.103,44
10	HPV+LBC	10	25	64	63.011,28	87.068,44
11	HPV+LBC	10	30	70	334.597,84	216.530,25

Teste: Pap=citologia convencional (Papanicolau); LBC=citologia em meio líquido; HPV+LBC=deteção do DNA do HPV seguida de LBC. Intervalo de rast.: intervalo, em anos, entre os exames após 2 resultados negativos; Idade inicial: em anos, idade que inicia o rastreamento; Idade final: em anos, idade que para de realizar o rastreamento. RCEI=razão de custo-efetividade incremental em reais por caso de NIC II/III detectado (R\$/NIC II/III).

Tabela 4.3.6.8 - Resultado da análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento propostas em reais por caso de câncer detectado, sem e com 5% de desconto anual.

Estratégia Nº	Teste	Intervalo de rast. (anos)	Idade inicial (anos)	Idade final (anos)	RCEI sem desc (R\$/CCU)	RCEI com 5% desc (R\$/CCU)
1	Pap	3	25	64	-	-
2	LBC	3	25	64	dominada	dominada
3	LBC	3	30	70	2.444.939,98	2.344.962,46
4	LBC	5	25	64	dominada	dominada
5	LBC	5	30	70	954.561,11	dominada
6	HPV+LBC	3	25	64	dominada	214.949,47
7	HPV+LBC	3	30	70	1.527.386,70	2.517.450,14
8	HPV+LBC	5	25	64	dominada	595.717,20
9	HPV+LBC	5	30	70	420.000,76	256.403,97
10	HPV+LBC	10	25	64	dominada	191.686,73
11	HPV+LBC	10	30	70	-3.061.721,36	1.217.178,69

Teste: Pap=citologia convencional (Papanicolau); LBC=citologia em meio líquido; HPV+LBC=deteção do DNA do HPV seguida de LBC. Intervalo de rast.: intervalo, em anos, entre os exames após 2 resultados negativos; Idade inicial: em anos, idade que inicia o rastreamento; Idade final: em anos, idade que para de realizar o rastreamento. RCEI=razão de custo-efetividade incremental em reais por caso de câncer de colo de útero detectado (R\$/CCU).

A análise do caso base sugeriu que a melhor estratégia foi o Teste HPV-DNA como triagem para o encaminhamento da citologia ou da colposcopia, com repetição a cada 5 anos, para mulheres entre 30 e 70 anos. Esta estratégia promove um ganho de 9,5 dias ao longo dos anos e detecta, a cada 100 mil mulheres, 6 casos a mais de câncer e 16 de NIC II/III. A RCEI foi de R\$16.056,94 por ano de vida ganho, na perspectiva do SUS.

4.4. Discussão

Um modelo de análise de decisão foi desenvolvido, validado e estruturalmente parametrizado para a avaliação de estratégias de rastreamento do CCU. Neste modelo foi considerada a infecção pelo papilomavírus humana (HPV), pois este está necessariamente associando ao CCU e às suas lesões pré-cancerosas.

Para as estruturas do fluxo de seguimento foram consideradas as recomendações das diretrizes brasileiras para o rastreamento do CCU ¹⁶⁵. Os dados dos registros nacionais foram considerados a fim de reproduzir o mais fielmente possível a realidade local.

Através do modelo de análise de decisão construído, foi possível medir as consequências médicas e econômicas de longo prazo de diferentes estratégias de rastreamento em coortes imune e não imunes aos tipos de HPV 16 e 18. As estratégias escolhidas variaram com relação ao intervalo, em anos, para a realização do teste de rastreamento após resultados negativos, ao intervalo, em anos de idades, em que a mulher deve ser rastreada e ao teste primário no rastreamento. E o objetivo foi identificar qual a estratégia de rastreamento ideal a ser incorporado pelo SUS. Como medida de efetividade foram considerados: anos de vida salvos, número de casos de CCU e de NIC II/III detectados.

Calibração

Para a calibração dos parâmetros desconhecidos do modelo foi considerado a estratégia mais próxima do “mundo real”, uma vez que os dados derivam deste cenário. Logo, foi considerado uma cobertura fornecida por um inquérito populacional e não houve a restrição de idade para se realizar a coleta do esfregaço citológico. Os

parâmetros estimados na calibração se mostraram satisfatórios, se aproximando razoavelmente bem das curvas dadas para o ajuste.

Custo-efetividade das diferentes estratégias de rastreamento

O resumo dos resultados da análise do caso base, sem desconto e com desconto de 5% de custos e benefícios está apresentado na tabela 4.3.5.2. A análise do caso base mostrou que a melhor estratégia promove um ganho de 9,5 dias ao longo dos anos e detecta, a cada 100 mil mulheres, 6 casos a mais de câncer e 16 de NIC II/III. Esta estratégia é a de repetição a cada 5 anos, para mulheres entre 30 e 70 anos utilizando o Teste HPV-DNA como triagem para o encaminhamento da citologia ou da colposcopia, refletindo recomendações de outros estudos ^{169,171,179}. A RCEI foi de R\$16.056,94 por ano de vida salvo.

Análises de sensibilidade que levem em conta a incerteza na estrutura e nos parâmetros e a heterogeneidade da população serão importantes para que se possa verificar a real vantagem desta estratégia.

Qualidade e custos dos testes de rastreamento

Os testes HPV-DNA são considerados melhores do que a citologia com relação a sensibilidade e a reprodutibilidade na detecção de NIC II/III. As Tabelas 4.3.2.8 e 4.3.2.10 apresentam respectivamente a acurácia calculada para a citologia no estado de São Paulo e a acurácia da estratégia que inclui o teste de HPV-DNA seguida de citologia em meio líquido no estudo realizado numa região da cidade de São Paulo. A nova tecnologia tem cerca de 18% mais sensibilidade e 7% mais especificidade que a citologia.

Estudos indicam que é possível alcançar uma redução de 60 a 70% de redução na incidência de câncer ¹⁸⁰ com a nova técnica. Outros estudos ^{90,164,169–171} reforçam que a combinação da triagem dos resultados positivos para os tipos 16 e 18 de HPV e dos outros tipos de alto risco pode fornecer uma maximização da acurácia na identificação dos casos. Como este teste permite o uso do material coletado tanto para a detecção do HPV quanto para a citologia, ele faz que com diminua o número de mulheres que abandonam o seguimento quando há a necessidade de testes adicionais ¹⁷⁰. O Teste HPV-DNA também pode ser realizado com amostras autocoletadas dos esfregaços vaginais, permitindo aumentar a cobertura do programa de rastreamento pela possibilidade de alcançar locais com menores recursos e/ou de acessos restritos a adequados cuidados de saúde e pela uma aceitabilidade em realizar o exame por partes de mulheres com restrições religiosas ou constrangimentos ¹⁷¹.

Limitações

A presente análise, como toda simulação, apresenta várias limitações. Apesar do modelo de decisão ter sido montado em colaboração com vários especialistas na área, ele é somente uma dentre várias configurações que se pode ter, como se pode observar entre os estudos analisados na revisão sistemática. Outra restrição, a maior delas, são os dados que alimentam o modelo, os quais derivam de diversas fontes.

A modelagem matemática pode ser uma ferramenta útil para questionamentos clínicos e econômicos, principalmente onde não é viável realizar um ensaio clínico randomizado, seja pelo alto custo do estudo, seja pela longa demora para se obter resultados relevantes ou mesmo por questões éticas. Este é o caso do rastreamento do CCU, onde os intervalos de manifestação da doença podem levar décadas e uma vez que uma anormalidade é detectada, a mulher será tratada. Por estas razões, o uso de um

modelo de análise de decisão para testar a qualidade dos estudos de diagnóstico, alimentados com dados de estudos de monitoramento epidemiológicos e dados vinculados aos registros de câncer, podem contribuir na estimação das consequências de longo prazo.

Os bancos de dados de monitoramento e registros de câncer são muito bons no sentido que eles refletem a população real e seria idealmente a melhor fonte para o cálculo dos parâmetros do modelo, porém o mal preenchimento deles pode comprometer os resultados, gerando a muitas incertezas.

Estudos experimentais das novas tecnologias são necessários, porém seus valores podem ser muito restritivos e não refletirem o cenário de uma população maior. Desta forma, sugere-se cautela com relação ao uso deles e aos resultados obtidos. Análises simuladas de cenários poderão reduzir os possíveis vieses gerados.

O cálculo da ACE da nova tecnologia fica de certa forma comprometida, uma vez que há uma grande diferença entre os valores do preço da nova tecnologia com a atual vigente frente a pequenas variações na efetividade.

5. CONCLUSÃO

A revisão sistemática revelou que os modelos de Markov para avaliação econômica de estratégias de rastreamento para câncer do colo do útero (CCU) variaram de qualidade. Os itens que geralmente foram bem relatados foram a declaração do problema de decisão, a descrição das estratégias, a indicação do horizonte temporal e o número de estados de saúde. A maioria dos modelos não avaliaram adequadamente as incertezas metodológicas, estruturais, de heterogeneidade e de parâmetros. Além disso, a minoria justificou o tipo do modelo de análise de decisão e a escolha da duração do ciclo, avaliou a heterogeneidade, a adequação das utilidades e verificou a consistência externa.

Os resultados obtidos por meio da calibração do modelo se mostraram satisfatórios, pois alcançaram uma boa concordância com os dados empíricos. A análise do caso base sugeriu que a melhor estratégia foi o Teste HPV-DNA como triagem para o encaminhamento da citologia ou da colposcopia, com repetição a cada 5 anos, para mulheres entre 30 e 70 anos. Esta estratégia promove um ganho de 9,5 dias ao longo dos anos e detecta, a cada 100 mil mulheres, 6 casos a mais de câncer e 16 de NIC II/III. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$16.056,94 por ano de vida salvo, na perspectiva do sistema de saúde.

Estudos futuros devem considerar metodologias que levem em conta a incerteza, a heterogeneidade e a consistência no modelo de decisão e utilizar diretrizes validadas para o relato do estudo.

O desenvolvimento de um modelo de Markov com dados locais específicos do rastreamento, e sua calibração com alvos provenientes de dados nacionais, aumentou o nível de certeza das estimativas produzidas sobre as condições de rastreamento

encontradas no Brasil. A análise de diferentes estratégias de rastreamento para coortes de vacinadas e não vacinadas permitiu a identificação da estratégia mais custo-efetiva para o cenário local. O conhecimento produzido poderá subsidiar os profissionais da saúde em sua prática clínica, orientar os gestores na tomada de decisão em relação à organização da linha de cuidados da mulher com câncer do colo do útero e contribuir para a implementação da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (PNPCCCU) no Sistema Único de Saúde (SUS).

6. FINANCIAMENTO

Esta tese está vinculada ao projeto “Análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil”, coordenado pela Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez, financiado pelo *Programa de Pesquisa para o Sistema Único de Saúde – São Paulo, Edição 2013* (PPSUS-SP, 2013), de número de **Processo FAPESP: 2014/50042-4**.

Esta tese também contemplada com bolsa de doutorado financiada pelo *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq) no período de outubro de 2016 a outubro de 2017, de número de **Processo 153505/2016-8**.

7. CONFLITO DE INTERESSE

Todos os pesquisadores que participaram do projeto informaram não existir qualquer tipo de conflito de interesse.

8. ANEXOS

Anexo A - Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em sessão de **22/10/2014**, protocolo nº **351/14**.

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **22/10/2014**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **351/14** intitulado: “ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DE ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO BRASIL” apresentado pelo Departamento de MEDICINA PREVENTIVA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12).

Pesquisador (a) Responsável: Patrícia Coelho de Soárez

Pesquisador (a) Executante: Patrícia Coelho de Soárez

CEP-FMUSP, 22 de Outubro de 2014.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo B – Checklist PRISMA

Tabela B1 – Checklist PRISMA⁸⁶ para reportar uma revisão sistemática.

Item	Seção/Tópico	Descrição
1	Título	Identifica o estudo como uma revisão sistemática, metanálise ou ambos
2	Resumo estruturado	Apresenta resumo estruturado que inclua, quando aplicável: contextualização, objetivo, fonte/base de dados, critérios de elegibilidade do estudo, participantes, intervenções, avaliação dos estudos e síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões e implicações dos principais achados, número do registro da revisão sistemática
	Introdução	Apresenta resumo estruturado que inclua, quando aplicável: contextualização, objetivo, fonte/base de dados, critérios de elegibilidade do estudo, participantes, intervenções, avaliação dos estudos e síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões e implicações dos principais achados, número do registro da revisão sistemática.
3	Lógica	Descreve a lógica da revisão no contexto do que já é conhecido
4	Objetivos	Declara explicitamente as questões formuladas com referência aos participantes, intervenções, comparações, desfechos e desenho do estudo (PICOS).
Métodos		
5	Projeto registro	e Indica se existe um projeto e onde poderia ser encontrado (ex: endereço da Web) e, se disponível, fornece o número do registro.
6	Critério elegibilidade	de Especifica as características do estudo (ex: PICOS, seguimentos) e relata as características utilizadas para elegibilidade e lógica do seu uso (i.e. anos considerados, língua, status da publicação).
7	Fontes informação	de Descreve todas as fontes de informação na busca e a última data de busca (i.e. bases de dados consultadas, contato com autores dos estudos).
8	Busca	Apresenta a estratégia eletrônica de busca completa para pelo menos uma base de dados, incluindo qualquer limite utilizado, de forma a ser reproduzível.
9	Seleção estudos	dos Indica o processo de seleção dos estudos (i.e., rastreamento, elegibilidade, incluídos na revisão sistemática e/ou metanálise).
10	Processo coleta de dados	de Descreve o método de extração dos dados dos artigos (i.e. formulários, independentemente, em duplicata) e qualquer forma para obtenção e confirmação de dados dos investigadores.
11	Dados	Lista e define todas as variáveis para os dados utilizados e todos os pressupostos e simplificações realizados (e.g. PICOS, fontes de financiamento).
12	Risco de viés dos estudos individuais	Descreve os métodos utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (incluindo especificação se o viés ocorre no estudo ou no desfecho) e como essa informação foi utilizada para a síntese dos dados.
13	Resumo das medidas	Indica a forma de resumir as medidas (e.g., razão de risco, diferença de médias).
14	Síntese dos dados	Descreve os métodos para manipulação e combinação dos resultados dos estudos, incluindo medidas de consistência (e.g., I ²) para cada metanálise.
15	Risco de viés em todos os estudos	Especifica qualquer avaliação de risco de viés que pode afetar a evidência acumulada (e.g., viés de publicação, descrição seletiva dos estudos).
16	Análise adicional	Descreve os métodos para análise adicional (e.g. sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão) e, se realizados, indica onde foram pré-especificados.

Traduzido por Padula RS, et al. 2011¹⁸¹

(continua)

Tabela B1 – Checklist PRISMA⁸⁶ para reportar uma revisão sistemática.

Item	Seção/Tópico	Descrição
Resultados		
17	Seleção dos estudos	Fornece o número de estudos rastreados, avaliados como elegíveis e incluídos na revisão, com razões para exclusões em cada estágio, idealmente com um diagrama de fluxo.
18	Característica dos estudos	Para cada estudo, apresenta as características para cada dado extraído (e.g., tamanho do estudo, PICOS, período de seguimento) e fornece citações.
19	Risco de viés nos estudos	Apresenta os dados de risco de viés de cada estudo e, quando disponível, qualquer avaliação no desfecho (veja item 12).
20	Resultado dos estudos individuais	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou prejuízos (malefícios?)) apresentar, para cada estudo: (a) resumo dos dados para cada grupo de intervenção (b) efeito estimado e intervalos de confiança, idealmente com um gráfico do tipo 120orest plot.
21	Síntese resultados	Apresenta o resultado de cada metanálise feita, incluindo os intervalos de confiança e medidas de consistência.
22	Risco de viés nos estudos	Apresenta os resultados de qualquer avaliação de risco de viés nos estudos (veja item 15).
23	Análise adicional	Fornece os resultados das análises adicionais, se feitas (i.e., sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão [veja item 16]).
Discussão		
24	Resumo evidência	Resume os principais achados, incluindo a força de evidência de cada desfecho principal; considera sua relevância para os grupos chave (i.e., usuários, seguros de saúde e políticos).
25	Limitações	Discute as limitações em nível do estudo e dos desfechos (i.e., risco de viés) e no nível da revisão (i.e., recuperação incompleta das pesquisas identificadas, relato de viés).
26	Conclusões	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para pesquisas futuras.
27	Financiamento	Descreve as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros auxílios (i.e., dados suplementares); papel dos financiadores para a revisão sistemática.
Traduzido por Padula RS, et al. 2011 ¹⁸¹		(fim)

A ferramenta PRISMA⁸⁶ é um ferramenta que visa auxiliar no relato de uma revisão sistemática. Aqui apresentamos a tradução realizada por Padula RS, et al. 2011

Anexo C – Checklist para avaliação de qualidade de modelos de decisão

Tradução de alguns itens do checklist formulado por Philips et al, 2006⁷⁵. Esta ferramenta visa avaliar a qualidade de estudos que utilizaram um modelo de análise de decisão.

Tabela 1 - Checklist para avaliação de qualidade de modelos de análise de decisão

Dimensão de qualidade		Questão(ões) para avaliação crítica
Estrutura (E)		
Declaração do problema de decisão/ objetivo		Existe uma declaração clara do problema de decisão?
		O objetivo da avaliação e do modelo é especificado e consistente com o problema de decisão declarado?
		O tomador de decisão principal é especificado?
Declaração do escopo/ perspectiva		A perspectiva do modelo é claramente declarada?
		As entradas do modelo são consistentes com a perspectiva declarada?
		O escopo do modelo foi declarado e justificado?
		Os desfechos do modelo são consistentes com a perspectiva, o escopo e o objetivo geral do modelo?
Justificativa para a estrutura		As evidências com relação à estrutura do modelo foram descritas?
		A estrutura do modelo é consistente com uma teoria coerente da condição de saúde sob avaliação?
		Teorias concorrentes em relação à estrutura do modelo foram consideradas?
		As fontes dos dados utilizados para desenvolver a estrutura do modelo são especificadas?
Pressupostos estruturais		As relações causais descritas pela estrutura do modelo são apropriadamente justificadas?
		Os pressupostos estruturais são transparentes e justificados?
Estratégias/ comparadores		Os pressupostos estruturais são razoáveis, dados o objetivo geral, a perspectiva e o escopo do modelo?
		Existe uma definição clara das opções em avaliação?
		Todas as opções viáveis e praticáveis foram avaliadas?
Tipo do modelo		Existe justificativa para a exclusão de opções viáveis?
		O tipo de modelo escolhido é apropriado, dados o problema de decisão e as relações causais especificadas dentro do modelo?
Horizonte temporal		O horizonte temporal do modelo é suficiente para refletir todas as importantes diferenças entre as opções?
		O horizonte temporal do modelo, a duração do tratamento e a duração do efeito do tratamento são descritos e justificados?
		O horizonte temporal por toda vida foi utilizado? Se não, um horizonte temporal menor foi justificado?
Estados de doença/ caminhos		Os estados de doença (modelo de transição de estado) ou os caminhos (modelo de árvore de decisão) refletem o processo biológico subjacente à doença em questão e o impacto das intervenções?
Duração do ciclo		A duração do ciclo é definida e justificada em termos da história natural da doença?

(continua)

Tabela 1 (continuação)- Checklist para avaliação de qualidade de modelos de análise de decisão

Dimensão de qualidade	Questão(ões) para avaliação crítica
Dados (D)	
Dados do caso base	A escolha dos dados do caso base está descrita e justificada?
	As probabilidades de transição estão calculadas adequadamente?
	Uma correção de meio ciclo foi aplicada a ambos custo e desfecho?
	Se não, essa omissão foi justificada?
Medidas de qualidade de vida (utilidades)	As utilidades estão incorporadas adequadamente ao modelo?
	A fonte para as medidas de utilidade está referenciada?
	Os métodos de derivação para as medidas de utilidade estão justificados?
Avaliação da incerteza	Os quatro principais tipos de incerteza foram abordados?
	Se não, a omissão de formas particulares de incerteza foi justificada?
Metodológico	As incertezas metodológicas foram abordadas mediante a execução de versões alternativas do modelo com diferentes pressupostos metodológicos?
Estrutural	Existe evidência de que as incertezas estruturais foram abordadas mediante uma análise de sensibilidade?
Heterogeneidade	A heterogeneidade foi tratada executando-se o modelo separadamente para diferentes subgrupos?
Parâmetro	Os métodos de avaliação de incerteza de parâmetro são apropriados?
	Análise de sensibilidade probabilística foi realizada? Se não, isto foi justificado?
	Se os dados são incorporados como estimativas pontuais, os intervalos utilizados para a análise de sensibilidade estão estabelecidos claramente e justificados?
Consistência (C)	
Consistência interna	Existe evidência de que a lógica matemática do modelo foi cuidadosamente testada antes de sua utilização?
Consistência externa	As conclusões são válidas, dadas as informações apresentadas?
	Quaisquer resultados contra-intuitivos do modelo estão explicados e justificados?
	Se o modelo foi calibrado em comparação com dados independentes, quaisquer diferenças foram explicadas e justificadas?
	Os resultados do modelo foram comparados com aqueles de modelos anteriores e quaisquer diferenças nos resultados explicadas?

(fim)

9. REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
2. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Second edi. Geneva: WHO Press; 2014. 364 p.
3. World Health Organization IA for R on C. GLOBACAN 2012: Estimaded Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015. 122 p.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (Datasus). Sistema de Informação sobre Mortalidade. 2015.
6. Girianelli VR, Gamarra CJ, Azevedo e Silva G. Disparities in cervical and breast cancer mortality in Brazil. *Rev saúde pública*. 2014;48(3):459–67.
7. Novaes HMDH, Itria A, Silva GGA e, Sartori AAMC, Rama CCH, Soárez PPC de. Annual national direct and indirect cost estimates of the prevention and treatment of cervical cancer in Brazil. *Clin (São Paulo, Brazil)*. 2015 Apr 15.
8. Lopez MS, Baker ES, Maza M, Fontes-Cintra G, Lopez A, Carvajal JM, et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *J Surg Oncol*. 2017 Feb 7;115(5):615–8.
9. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med*. 2008 Jun 17;5(6):e132.
10. Novaes HMD, de Soárez PC, Silva GA, Ayres A, Itria A, Rama CH, et al. Cost-effectiveness analysis of introducing universal human papillomavirus vaccination of girls aged 11 years into the National Immunization Program in Brazil. *Vaccine*. 2015 May;33 Suppl 1:A135-42.
11. Colantonio L, Gomez J, Demarteau N, Standaert BA, Pichon-Riviere A, Augustovski FA, et al. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five latin american countries. *Value Heal*. 2009;12(7):A484.
12. Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer*. 1994 Jan;69(1):114–9.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014. 124 p.
14. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 2;103(5):368–83.
15. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(10):e25493.
16. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson L a., Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med*. 2011 Oct;53 Suppl 1:S12-21.

17. Novaes HMD, Silva GA e, Ayres AR, Rama C, Padovan J, Sartori AM, et al. Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil. Relatório técnico-científico. São Paulo: Ministério da Saúde; 2012. 154 p.
18. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/11-25.
19. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007 Aug 1;121(3):621–32.
20. Snijders PJF, Steenbergen RDM, Heideman DAM, Meijer CJLM. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol*. 2006 Jan;208(2):152–64.
21. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2003;20852(31):14–9.
22. Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* [Internet]. 2006 Aug 31;24 Suppl 3(SUPPL. 3):S3/42-51.
23. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 1967;10(4):748–84.
24. Aidé S, Almeida G, Val I Do, Vespa Junior N, Campaner AB. Neoplasia intraepitelial cervical: Cervical intraepithelial neoplasia. *DST - J Bras doenças Sex Transm* [Internet]. 2009;21(4):166–70.
25. World Health Organization. Department of Immunization Vaccines and Biologicals. Initiative for Vaccine Research. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. [Internet]. Geneva: WHO Press; 2007.
26. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine* [Internet]. 2017 Jun 5.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Guia prático sobre o HPV: perguntas e respostas. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
28. Silva EN, Laranjeira FDO, Conti MDA, Elias FTS. Eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) na prevenção do câncer de colo de útero – infecção persistente por HPV e lesões precursoras. Parecer Técnico Científico e Impacto Orçamentário. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
29. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. *Semergen* [Internet]. 2017 May;43(4):265–76.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigi. Mudança no calendário nacional de vacinação 2016. [Internet]. Nota Informativa Nº 149, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS Brasil; Oct, 2015. Available from: http://www.cvpvacinas.com.br/pdf/nota_informativa_149.pdf
31. Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Schiller JT, Gonzalez P, et al. Durable

- antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res (Phila)* [Internet]. 2013 Nov [cited 2015 Dec 29];6(11):1242–50.
32. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014-Recommendations. *Vaccine* [Internet]. 2015 Aug 26;33(36):4383–4.
 33. Toh ZQ, Licciardi P V, Fong J, Garland SM, Tabrizi SN, Russell FM, et al. Reduced dose human papillomavirus vaccination: an update of the current state-of-the-art. *Vaccine* [Internet]. 2015 Sep 22;33(39):5042–50.
 34. Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'shea MKH, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* [Internet]. 2007 Aug 14;25(33):6257–70.
 35. Vanni T, Mendes Luz P, Foss A, Mesa-Frias M, Legood R. Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach. *Vaccine* [Internet]. 2012 Jul 6;30(32):4866–71.
 36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câncer de colo de útero: a vacina para prevenção do HPV e o desafio para a melhoria da qualidade do rastreamento no Brasil. *Bol Bras Avaliação Tecnol em Saúde* [Internet]. 2001;1–16.
 37. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia. [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2012. 188 p.
 38. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
 39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. Rio de Janeiro: INCA; 2006. 56 p.
 40. Corrêa FDM, Russomano FB. Novas Tecnologias de Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Quem de Fato se Beneficia? *Rev Bras Cancerol* [Internet]. 2012;58(3):525–7.
 41. World Health Organization. Prevention. Cancer control: knowledge into action : WHO guide for effective programmes; v.2. [Internet]. 2007.
 42. Girianelli VR, Gamarra CJ, Azevedo e Silva G. Os grandes contrastes na mortalidade por câncer do colo uterino e de mama no Brasil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2014 Jun;48(3):459–67.
 43. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; v90. [Internet]. Lyon, France: IARCPress; 2005.
 44. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2015 Sep 1;1–14.
 45. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A-B, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* [Internet]. 2013 Nov 22;31 Suppl 7:H1-31.

46. Oliveira CM De. Existe câncer cervical HPV negativo? [Internet]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011.
47. Vanni T, Luz PM, Ribeiro RA, Novaes HMD, Polanczyk C a. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2009 Dec;25(12):2543–52.
48. Vianna CM de M, Caetano R. Avaliações econômicas como um instrumento no processo de incorporação tecnológica em saúde. *Cad saude coletiva* [Internet]. 2005;13(3):747–66.
49. Novaes HMD, Soárez PC de. Organizações de avaliação de tecnologias em saúde (ATS): dimensões do arcabouço institucional e político. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2016 Nov 3;32Suppl 2(Suppl 2):e00022315.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e, Tecnologia. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. [Internet]. (Série B. Textos Básicos em Saúde), editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 48 p.
51. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* [Internet]. 3rd Editio. Oxford University Press; 2005. 464 p.
52. Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahm M. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2. *Value Health* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Mar 14];15(6):804–11.
53. Soárez PC de, Soares MO, Novaes HMD. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2014 Oct;19(10):4209–22.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
55. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Dec 18];15(6):812–20.
56. Jit M, Demarteau N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsithikorn N, et al. Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models. *BMC Med* [Internet]. 2011;9(1):54.
57. Simonella L, Canfell K. Development of a quality framework for models of cervical screening and its application to evaluations of the cost-effectiveness of HPV vaccination in developed countries. *Vaccine* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2016 Feb 17];33(1):34–51.
58. Mendes D, Bains I, Vanni T, Jit M. Systematic review of model-based cervical screening evaluations. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Dec 1;15(1):334.
59. Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, Goldie SJ. Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine* [Internet]. 2008 Aug 19;26 Suppl 1(Suppl 10):K76-86.
60. Jit M, Gay N, Soldan K, Hong Choi Y, Edmunds WJ. Estimating progression rates for human papillomavirus infection from epidemiological data. *Med Decis Making* [Internet]. 2010;30(1):84–98.
61. Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, et al. Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer. *Am J Epidemiol* [Internet].

- 2007 Jul 15;166(2):137–50.
62. Jackson CH, Jit M, Sharples LD, De Angelis D. Calibration of complex models through Bayesian evidence synthesis: a demonstration and tutorial. *Med Decis Making* [Internet]. 2015 Feb [cited 2016 Apr 15];35(2):148–61.
 63. Taylor DC a, Pawar V, Kruzikas D, Gilmore KE, Pandya A, Iskandar R, et al. Methods of model calibration: observations from a mathematical model of cervical cancer. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2010;28(11):995–1000.
 64. Chapman R, Soldan K, Jit M. Modelling borderline and mild dysplasia associated with HPV 6 and 11 infection. *Vaccine* [Internet]. 2011 Apr 5;29(16):2881–6.
 65. Karnon J, Vanni T. Calibrating models in economic evaluation: a comparison of alternative measures of goodness of fit, parameter search strategies and convergence criteria. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2011 Jan;29(1):51–62.
 66. Vanni T, Karnon J, Madan J, White RG, Edmunds WJ, Foss AM, et al. Calibrating models in economic evaluation: a seven-step approach. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2011 Jan;29(1):35–49.
 67. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. *Value Heal*. 2012;15(6):835–42.
 68. McCabe C, Dixon S. Testing the validity of cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2000 May;17(5):501–13.
 69. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012;15(6):843–50.
 70. Caetano R, Vianna CMDM, Thuler LCS, Girianelli VR. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. *Physis Rev Saúde Coletiva* [Internet]. 2006 Jul;16(1):99–118.
 71. Vanni T, Legood R, Franco EL, Villa LL, Luz PM, Schwartzmann G. Economic evaluation of strategies for managing women with equivocal cytological results in Brazil. *Int J cancer* [Internet]. 2011 Aug 1;129(3):671–9.
 72. Fonseca AJ, de Lima Ferreira LC. Systematic review of the cost-effectiveness of the vaccination against HPV in Brazil. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2014;10(12):3484–90.
 73. Centre for Reviews and Dissemination. University of York. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care [Internet]. York: York Publishing Services Ltd; 2009.
 74. Caro JJ, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health* [Internet]. 2014 Mar;17(2):174–82.
 75. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2006;24(4):355–71.
 76. Ramos MCP, Barton P, Jowett S, Sutton AJ. A Systematic Review of Research Guidelines in Decision-Analytic Modeling. *Value Heal* [Internet]. 2015 Jun;18(4):512–29.
 77. Olson BM, Armstrong EP, Grizzle AJ, Nichter MA. Industry's perception of presenting

- pharmacoeconomic models to managed care organizations. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2003 Mar;9(2):159–67.
78. Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, Berkhof J, Diaz M, Kim JJ. Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. *Vaccine* [Internet]. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F157-67.
 79. Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine* [Internet]. 2013 Aug 20;31(37):3786–804.
 80. Holmes J, Hemmett L, Garfield S. The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2005 Mar;6(1):30–7.
 81. Mühlberger N, Sroczynski G, Esteban E, Mittendorf T, Miksad RA, Siebert U. Cost-effectiveness of primarily human papillomavirus-based cervical cancer screening in settings with currently established Pap screening: a systematic review commissioned by the German Federal Ministry of Health. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2008 Apr 9;24(2):184–92.
 82. Canfell K. Models of cervical screening in the era of human papillomavirus vaccination. *Sex Health* [Internet]. 2010 Sep;7(3):359–67.
 83. Esselen KM, Feldman S. Cost-effectiveness of cervical cancer prevention. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Mar;56(1):55–64.
 84. Nahvijou A, Hadji M, Marnani AB, Tourang F, Bayat N, Weiderpass E, et al. A systematic review of economic aspects of cervical cancer screening strategies worldwide: discrepancy between economic analysis and policymaking. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014;15(19):8229–37.
 85. Griffiths UK, Legood R, Pitt C. Comparison of economic evaluation methods across low-income, middle-income and high-income countries: what are the differences and why? *Health Econ* [Internet]. 2016;25(Suppl 1):29–41.
 86. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
 87. National Health Service. Centre for Reviews and Dissemination. Guidance notes for registering a systematic review protocol with PROSPERO. [Internet]. York: CRD; 2013. Available from: www.crd.york.ac.uk/prospéro
 88. Colantonio L, Gómez JA, Demarteau N, Standaert B, Pichón-Rivière A, Augustovski F. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine* [Internet]. 2009 Sep 4;27(40):5519–29.
 89. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Jun 19;156(12):880–91, W312.
 90. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC, Cuzick J, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Mar;208(3):184.e1-184.e11.
 91. CPI Inflation Calculator [Internet]. [cited 2016 Jun 16]. Available from: https://www.bls.gov/data/inflation_calculator.htm

92. Inflation calculator and change of price between 2 dates [Internet]. [cited 2016 Jun 16]. Available from: <http://fxtop.com/en/inflation-calculator.php>
93. PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$) [Internet]. [cited 2016 Jun 16]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>
94. World Health Organization (WHO). Alphabetical List of WHO Member States [Internet]. [cited 2016 Jul 26]. Available from: http://www.who.int/choice/demography/by_country/en/
95. The World Bank. World Bank Country and Lending Groups [Internet]. [cited 2016 Jul 26]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
96. Anderson R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? *Health Econ* [Internet]. 2010;19(3):350–64.
97. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, et al. Evaluation of Cervical Cytology. Evidence Report/Technology Assessment No. 5. (Prepared by Duke University under Contract No. 290-97-0014.) [Internet]. AHCPR Publication No. 99-E010. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research; 1999. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32961/>
98. Hutchinson ML, Berger BM, Farber FL. Clinical and cost implications of new technologies for cervical cancer screening: the impact of test sensitivity. *Am J Manag Care* [Internet]. 2000 Jul;6(7):766–80.
99. Myers ER, McCrory DC, Subramanian S, McCall N, Nanda K, Datta S, et al. Setting the target for a better cervical screening test: characteristics of a cost-effective test for cervical neoplasia screening. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Nov;96(5 Pt 1):645–52.
100. Taylor LA, Sorensen S V, Ray NF, Halpern MT, Harper DM. Cost-effectiveness of the conventional papanicolaou test with a new adjunct to cytological screening for squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its precursors. *Arch Fam Med* [Internet]. 2000 Aug;9(8):713–21.
101. Montz FJ, Farber FL, Bristow RE, Cornelison T. Impact of increasing Papanicolaou test sensitivity and compliance: a modeled cost and outcomes analysis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 May;97(5 Pt 1):781–8.
102. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang Y, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* [Internet]. 2002 May 8;287(18):2372–81.
103. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* [Internet]. 2003 Aug 13;290(6):781–9.
104. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 Apr;103(4):619–31.
105. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2004 Apr 21;96(8):604–15.
106. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2004 May;8(20):iii, 1-78.
107. Kim JJ, Leung GM, Woo PPS, Goldie SJ. Cost-effectiveness of organized versus

- opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. *J Public Health (Bangkok)* [Internet]. 2004 Jun;26(2):130–7.
108. Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. *Br J Cancer* [Internet]. 2004 Jul 5;91(1):84–91.
 109. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005 Jun 15;97(12):888–95.
 110. Anderson R, Haas M, Shanahan M. The cost-effectiveness of cervical screening in Australia: what is the impact of screening at different intervals or over a different age range? *Aust N Z J Public Health* [Internet]. 2008 Feb;32(1):43–52.
 111. Andres-Gamboa O, Chicaiza L, Garcia-Molina M, Diaz J, Gonzalez M, Murillo RR, et al. Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2008;50(4):276–85.
 112. Bistoletti P, Sennfalt K, Dillner J, Sennfalt K, Dillner J. Cost-effectiveness of primary cytology and HPV DNA cervical screening. *Int J cancer* [Internet]. 2008 Jan 15;122(2):372–6.
 113. Gutierrez-Delgado C, Baez-Mendoza C, Gonzalez-Pier E, de la Rosa AP, Witlen R, Gutiérrez-Delgado C, et al. Generalized cost-effectiveness of preventive interventions against cervical cancer in Mexican women: results of a Markov model from the public se. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2008;50(2):107–18.
 114. Rogoza RM, Ferko N, Bentley J, Meijer CJLM, Berkhof J, Wang K-L, et al. Optimization of primary and secondary cervical cancer prevention strategies in an era of cervical cancer vaccination: a multi-regional health economic analysis. *Vaccine* [Internet]. 2008 Sep 15;26 Suppl 5(SUPPL.5):F46-58.
 115. Coupe VMH, de Melker HE, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J, Coupé VMH, et al. How to screen for cervical cancer after HPV16/18 vaccination in The Netherlands. *Vaccine* [Internet]. 2009 Aug 13;27(37):5111–9.
 116. Ginsberg GM, Edejer TT-T, Lauer JA, Sepulveda C. Screening, prevention and treatment of cervical cancer -- a global and regional generalized cost-effectiveness analysis. *Vaccine* [Internet]. 2009 Oct 9;27(43):6060–79.
 117. Kulasingam SL, Rajan R, St Pierre Y, Atwood CV, Myers ER, Franco EL. Human papillomavirus testing with Pap triage for cervical cancer prevention in Canada: a cost-effectiveness analysis. *BMC Med* [Internet]. 2009;7:69.
 118. Reynales-Shigematsu LM, Rodrigues ER, Lazcano-Ponce E. Cost-effectiveness analysis of a quadrivalent human papilloma virus vaccine in Mexico. *Arch Med Res* [Internet]. 2009 Aug;40(6):503–13.
 119. Balasubramanian A, Kulasingam SL, Baer A, Hughes JP, Myers ER, Mao C, et al. Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2010 Jul;14(3):185–95.
 120. Chuck A. Cost-effectiveness of 21 alternative cervical cancer screening strategies. *Value Heal* [Internet]. 2010;13(2):169–79.
 121. Creighton P, Lew J-B, Clements M, Smith M, Howard K, Dyer S, et al. Cervical cancer screening in Australia: modelled evaluation of the impact of changing the recommended interval from two to three years. *BMC Public Health* [Internet]. 2010;10(1):734.

122. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Muhlberger N, Lang K, Aidsburger P, Wasem J, et al. Decision-analytic modeling to evaluate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV-DNA testing in primary cervical cancer screening in Germany. *GMS Health Technol Assess*. 2010;6:Doc05.
123. Chen M-K, Hung H-F, Duffy S, Yen AM-F, Chen H-H. Cost-effectiveness analysis for Pap smear screening and human papillomavirus DNA testing and vaccination. *J Eval Clin Pract* [Internet]. 2011 Dec;17(6):1050–8.
124. Kitchener HC, Blanks R, Cubie H, Desai M, Dunn G, Legood R, et al. MAVARIC - a comparison of automation-assisted and manual cervical screening: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2011 Jan;15(3):iii–iv, ix–xi, 1-170.
125. Praditsitthikorn N, Teerawattananon Y, Tantivess S, Limwattananon S, Riewpaiboon A, Chichareon S, et al. Economic evaluation of policy options for prevention and control of cervical cancer in Thailand. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2011 Sep;29(9):781–806.
126. Shi J-F, Canfell K, Lew J-B, Zhao F-H, Legood R, Ning Y, et al. Evaluation of primary HPV-DNA testing in relation to visual inspection methods for cervical cancer screening in rural China: an epidemiologic and cost-effectiveness modelling study. *BMC Cancer* [Internet]. 2011;11(1):239.
127. Sopina E, Ashton T. Cost-effectiveness of a cervical screening program with human papillomavirus vaccine. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2011 Oct 22;27(4):290–7.
128. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Muhlberger N, Lang K, Aidsburger P, Wasem J, et al. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany--a decision analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011 Jul;47(11):1633–46.
129. Vokó Z, Nagyjánosi L, Margitai B, Kövi R, Tóth Z, László D, et al. Modeling cost-effectiveness of cervical cancer screening in Hungary. *Value Heal* [Internet]. 2012 Jan;15(1):39–45.
130. Yamamoto N, Mori R, Jacklin P, Osuga Y, Kawana K, Shibuya K, et al. Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japan: a cost-effectiveness analysis. *BJOG* [Internet]. 2012 Jan;119(2):177–86.
131. Fonseca AJ da, Ferreira LC de L, Neto GB. Cost-effectiveness of the vaccine against human papillomavirus in the Brazilian Amazon region. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2013;59(5):442–51.
132. Ostensson E, Hellstrom A-C, Hellman K, Gustavsson I, Gyllensten U, Wilander E, et al. Projected cost-effectiveness of repeat high-risk human papillomavirus testing using self-collected vaginal samples in the Swedish cervical cancer screening program. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2013 Jul;92(7):830–40.
133. Huh WK, Williams E, Huang J, Bramley T, Poulos N. Cost effectiveness of human papillomavirus-16/18 genotyping in cervical cancer screening. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 2015 Feb;13(1):95–107.
134. Nghiem VT, Davies KR, Beck JR, Follen M, MacAulay C, Guillaud M, et al. Economic evaluation of DNA ploidy analysis vs liquid-based cytology for cervical screening. *Br J Cancer* [Internet]. 2015 Jun 9;112(12):1951–7.
135. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2000 Jun 15;151(12):1158–71.
136. Lauer JA, Röhrich K, Wirth H, Charette C, Gribble S, Murray CJ. PopMod: a longitudinal population model with two interacting disease states. *Cost Eff Resour Alloc*

- [Internet]. 2003 Feb 26;1(1):6.
137. Wiseman V, Mitton C, Doyle-Waters MM, Drake T, Conteh L, Newall AT, et al. Using economic evidence to set healthcare priorities in low-income and lower-middle-income countries: a systematic review of methodological frameworks. *Health Econ* [Internet]. 2016;25(Suppl 1):140–61.
 138. Glassman A, Giedion U, McQueston K. Priority setting for health in emerging markets. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2013 May;2(3):283–91.
 139. World Health Organization (WHO). World Cancer Report 2008 [Internet]. Boyle P, Levin B, editors. Lyon, France: IARCPress; 2008. 260 p. Available from: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf
 140. Ferko N, Postma M, Gallivan S, Kruzikas D, Drummond M. Evolution of the health economics of cervical cancer vaccination. *Vaccine* [Internet]. 2008 Sep 15;26 Suppl 5:F3-15.
 141. Suárez E, Smith JS, Bosch FX, Nieminen P, Chen C-J, Torvinen S, et al. Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: a multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios. *Vaccine* [Internet]. 2008 Sep 15;26 Suppl 5:F29-45.
 142. Jit M, Brisson M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2011 May;29(5):371–86.
 143. Soárez PC de, Sartori AMC, Santos A, Itria A, Novaes HMD, Martelli CMT. Contributions from the systematic review of economic evaluations: the case of childhood hepatitis A vaccination in Brazil. *Cad saúde pública* [Internet]. 2012 Feb;28(2):211–28.
 144. Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2010 Apr;16(3):217–30.
 145. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014 Jul;2(7):e406-14.
 146. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Mak* [Internet]. 1993;13(4):322–38.
 147. Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2000;17(5):461–77.
 148. Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2009 Jul 28;339:b2569.
 149. Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Mak* [Internet]. 1994 Feb;14(1):52–8.
 150. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2007;25(1):3–6.
 151. Olariu E, Cadwell K, Hancock E, Trueman D, Chevrou-Severac H. Current recommendations on the estimation of transition probabilities in Markov cohort models for use in health care decision-making: a targeted literature review. *Clin Outcomes Res* [Internet]. 2017 Sep 3;Volume 9(7052):537–46.
 152. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic

- submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. BMJ [Internet]. 1996 Aug 3;313(7052):275–83.
153. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health [Internet]. 2013;16(2):231–50.
 154. Huang I-C, Willke RJ, Atkinson MJ, Lenderking WR, Frangakis C, Wu AW. US and UK versions of the EQ-5D preference weights: does choice of preference weights make a difference? Qual Life Res [Internet]. 2007 Aug 6;16(6):1065–72.
 155. Badia X, Roset M, Herdman M, Kind P. A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. Med Decis Making [Internet]. 2001 Feb 2;21(1):7–16.
 156. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low-and middle-income developing countries. Bull World Health Organ [Internet]. 2001;79(10):954–62.
 157. Petrou S, Gray A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. BMJ [Internet]. 2011 Jan [cited 2016 Mar 1];342(7808):d1766.
 158. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Value Heal [Internet]. 2003;6(1):9–17.
 159. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration methods used in cancer simulation models and suggested reporting guidelines. Pharmacoeconomics [Internet]. 2009 Jul;27(7):533–45. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/11314830-000000000-00000>
 160. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. Med Decis Mak [Internet]. 1983;3(4):419–58.
 161. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics [Internet]. 1998;13(4):397–409.
 162. Wentzensen N. Triage of HPV-positive women in cervical cancer screening. Lancet Oncol [Internet]. 2013;14(2):107–9.
 163. Brasil. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Projeção da população do Brasil por sexo e idade 1980-2050: revisão 2008. Rio de Janeiro: IBGE; 2008.
 164. Martins TR. Citologia líquida e teste molecular para HPV de alto risco: avaliação de novas modalidades de rastreio para prevenção de câncer de colo do útero na rede pública de Saúde do Estado de São Paulo. [São Paulo, Brasil]: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.
 165. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero [Internet]. 2. ed. rev. Instituto Nacional do Câncer (INCA/MS), editor. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2016. 1-118 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf

166. Vanni T. Economic modelling assessment of cervical cancer screening and HPV vaccination in Brazil [Internet]. University of London; 2012.
167. Benedet JL, Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker NF, Denny L, Jones III HW, et al. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. [Internet]. Vol. 70, International Journal of Gynecology and Obstetrics. London: Elsevier; 2000. Available from: http://www.igcs.org/files/TreatmentResources/FIGO_IGCS_staging.pdf
168. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2008;26(2):131–48.
169. Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017 May;98:5–14.
170. Rodríguez AC, Salmerón J. Cervical cancer prevention in upper middle-income countries. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017 May;98:36–8.
171. Lorenzi AT, Syrjänen KJ, Longatto-Filho A. Human papillomavirus (HPV) screening and cervical cancer burden. A Brazilian perspective. *Virol J* [Internet]. 2015 Dec 25 [cited 2017 Jul 21];12(1):112.
172. Brasil. Ministério do Planejamento Orçamentos e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa Nacional de Saúde - 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas - Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, Orçamentos e Gestão; 2014. 181 p.
173. Silva GA e, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. *Rev saúde pública* [Internet]. 2011 Dec;45(6):1009–18.
174. Silva GA, Girianelli VR, Gamarra CJ, Bustamante-Teixeira MT. Evolução da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil, 1981-2006. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2010 Dec;26(12):2399–407.
175. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização. Estratégia de Vacinação contra HPV. Coberturas vacinais - HPV Quadrivalente - Sexo feminino de 11 a 14 anos por idade e dose - Total Brasil - 2014. [Internet]. Coberturas vacinais HPV 2014. 2014 [cited 2016 Jan 5].
176. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização. Estratégia de Vacinação contra HPV - 2015. Coberturas vacinais - HPV Quadrivalente - Sexo feminino de 09 a 12 anos por idade e dose - Total Brasil. Estratégia de Vacinação contra HPV 2015. 2015.
177. Machado CV, Lima LD de, Andrade CLT de. Federal funding of health policy in Brazil: trends and challenges. *Cad saúde pública* [Internet]. 2014;30(1):187–200.
178. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 49 p. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/VacinaHPV-final.pdf>
179. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, Ronco G, Zappa M, Franceschi S, et al. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017 May;98:21–30.
180. Isidean SD, Franco EL. Embracing a new era in cervical cancer screening. *Lancet*

- (London, England) [Internet]. 2014 Feb 8;383(9916):493–4.
181. Padula RS, Pires RS, Alouche SR, Chiavegato LD, Lopes AD, Costa LOP. Analysis of reporting of systematic reviews in physical therapy published in Portuguese. *Brazilian J Phys Ther* [Internet]. 2012 Aug;16(4):381–8.

APÊNDICE I – Estratégias de busca para a revisão sistemática

Tabela 1 - Estratégias de busca realizada na pesquisa sistemática da literatura de estudos de avaliação econômica sobre estratégias de rastreamento para prevenção do câncer de colo do útero que utilizaram um modelo de Markov para simular a história natural da doença, publicados até abril de 2015

Base	Estratégia de busca
Medline (via PubMed)	((((Model[All Fields] OR Modeling[All Fields] OR Modelling[All Fields]) AND (theoretical[All Fields] OR mathematical[All Fields] OR Markov[All Fields] OR (state[All Fields] AND (transition[All Fields] OR transitions[All Fields])))) OR "markov chains"[MeSH Terms] OR ("markov"[All Fields] AND "chains"[All Fields])) AND ("early detection of cancer"[MeSH Terms] OR (early[All Fields] AND detection[All Fields] AND cancer[All Fields]) OR "mass screening"[MeSH Terms] OR (mass[All Fields] AND screening[All Fields]) OR (cancer[All Fields] AND screening[All Fields])) AND ("human papillomavirus 16"[MeSH Terms] OR "human papillomavirus 18"[MeSH Terms] OR ((humans[MeSH Terms] OR humans[All Fields] OR human[All Fields]) AND (papillomaviridae[MeSH Terms] OR papillomaviridae[All Fields] OR papillomavirus[All Fields])) OR HPV[All Fields] OR "papillomavirus infections"[MeSH Terms] OR (papillomavirus[All Fields] AND (infection[All Fields] OR infections[All Fields])) AND ("cervical intraepithelial neoplasia"[MeSH Terms] OR (cervical[All Fields] AND intraepithelial[All Fields] AND neoplasia[All Fields]) OR "squamous intraepithelial lesions of the cervix"[MeSH Terms] OR (squamous[All Fields] AND intraepithelial[All Fields] AND lesions[All Fields] AND cervix[All Fields]) OR "uterine cervical diseases"[MeSH Terms] OR "uterine cervical dysplasia"[MeSH Terms] OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR (uterine[All Fields] AND cervical[All Fields] AND (diseases[All Fields] OR dysplasia[All Fields] OR neoplasms[All Fields])) OR (("cervix uteri"[MeSH Terms] OR (cervix[All Fields] AND uteri[All Fields]) OR cervix[All Fields]) AND (neoplasms[MeSH Terms] OR neoplasms[All Fields] OR cancer[All Fields] OR carcinoma[MeSH Terms] OR carcinoma[All Fields]) OR dysplasia[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR hsil[All Fields] OR lsil[All Fields]) AND ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] OR "cost benefit"[All Fields] OR "cost-effectiveness"[All Fields] OR "cost effectiveness"[All Fields] OR "cost-utility"[All Fields] OR "cost utility"[All Fields] OR economic[All Fields]) AND (analysis[All Fields] OR analyses[All Fields] OR evaluation[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ((costs[All Fields] OR cost[All Fields]) AND (analysis[All Fields] OR analyses[All Fields]))))
NHS EED (via CRD)*	(cervical cancer) AND (screening) AND (Markov)

*UK National Health Services Economic Evaluation Database (NHS EED, via Centre for Review and Dissemination - CRD)

(continua)

Tabela 1 (continuação) - Estratégias de busca realizada na pesquisa sistemática da literatura de estudos de avaliação econômica sobre estratégias de rastreamento para prevenção do câncer de colo do útero que utilizaram um modelo de Markov para simular a história natural da doença, publicados até abril de 2015

Base	Estratégia de busca
Embase	((('model'/exp or model or 'modeling'/exp or modeling or 'modelling'/exp or modelling or 'mathematical model'/exp or 'mathematical model' or 'theoretical model'/exp or 'theoretical model') and ('hidden markov model'/exp or 'hidden markov model' or 'markov chains'/exp or 'markov chains' or 'state transition' or 'markov')) and ('cancer screening'/exp or 'cancer screening' or ('cancer'/exp or cancer and ('screening'/exp or screening)) or 'mass screening'/exp or 'mass screening' or ('mass'/exp or mass and ('screening'/exp or screening)) or 'early diagnosis'/exp or 'early diagnosis') and ('alphapapillomavirus'/exp or 'alphapapillomavirus' or 'human papillomavirus type 11'/exp or 'human papillomavirus type 11' or 'human papillomavirus type 16'/exp or 'human papillomavirus type 16' or 'human papillomavirus'/exp or 'human papillomavirus' or 'papillomavirus infection'/exp or 'papillomavirus infection' or 'virus carcinogenesis'/exp or 'virus carcinogenesis') and ('uterine cervix tumor'/exp or 'uterine cervix tumor' or 'uterine cervix cancer'/exp or 'uterine cervix cancer' or 'uterine cervix carcinoma'/exp or 'uterine cervix carcinoma' or 'uterine cervix carcinoma in situ'/exp or 'uterine cervix carcinoma in situ' or 'uterine cervix dysplasia'/exp or 'uterine cervix dysplasia' or 'squamous intraepithelial lesion of the cervix'/exp or 'squamous intraepithelial lesion of the cervix' or cin) and ('economic evaluation'/exp or 'economic evaluation' or (economic and ('evaluation'/exp or evaluation)) or 'cost benefit analysis'/exp or 'cost benefit analysis' or 'cost effectiveness analysis'/exp or 'cost effectiveness analysis' or 'cost minimization analysis'/exp or 'cost minimization analysis' or 'cost utility analysis'/exp or 'cost utility analysis' or (benefit or effectiveness or utility and ('analysis'/exp or analysis or analyses or 'evaluation'/exp or evaluation))))
Web of Science	<p>#1 Tópico: (model) OR Tópico: (modeling) OR Tópico: (modelling)</p> <p>#2 Tópico: (markov) OR Tópico: (markov chains) OR Tópico: (state transition) OR Tópico: (static)</p> <p>#3 #2 AND #1</p> <p>#4 Tópico: (early detection) OR Tópico: (screening) OR Tópico: (diagnosis)</p> <p>#5 Tópico: (human papillomavirus) OR Tópico: (hvp)</p> <p>#6 Tópico: (cervicalcancer) OR Tópico: (cervix uteri cancer) OR Tópico: (cervix uteri cancer) OR Tópico: (uterine cervical dysplasia) OR Tópico: (cervical intraepithelial neoplasia) OR Tópico: (cervicalintraepithelialneoplasm) OR Tópico: (squamous intraepithelial lesions)</p> <p>Tópico: (cost) OR Tópico: (cost-benefit) OR Tópico: (cost-effectiveness) OR Tópico: (cost-utility) OR Tópico: (economic*)</p> <p>#7 AND #6 AND #5 AND #4 AND #3</p> <p>Tempo estipulado=Todos os anos</p> <p>Idioma da pesquisa=Auto</p>

(fim)

APÊNDICE II – Algoritmo para a calibração do modelo

1. Entradas do algoritmo:

- (a) Valores iniciais para as populações¹ $P_j(t)$ de todos os estados do modelo, ou seja, valores de $P_j(t)$ para $j = 1, 2, \dots, 19$ e $t = 10$.
- (b) Tentativas iniciais (*ansatz*) para probabilidades de transição² $p_{j,k}(t)$ entre todos os estados do modelo, $j, k = 1, 2, \dots, 19$, e para cada idade t posterior à idade inicial ($t = 11, 12, \dots, 76$).
- (c) Populações de ajuste $P_j^a(t)$ em cada idade t , com $t = 10, 11, \dots, 76$. As populações de ajuste utilizadas foram as prevalências de NIC I e NIC II/III, portanto, $j = 3$ e 6 .

2. Parâmetros do algoritmo:

- (a) Desvio padrão inicial $\sigma = 0.01$, utilizado para estabelecer a dispersão dos valores nos sorteios de novas probabilidades de transição, os quais serão realizados em conformidade com uma distribuição normal.
- (b) Número de tentativas $N = 10^5$, correspondente à quantidade de repetições do sorteio do conjunto completo de probabilidades de transição em busca de valores otimizados³.
- (c) Escolha do subconjunto de probabilidades de transição que terão seus valores sorteados a cada iteração do algoritmo. Em nosso problema especificamente, o subconjunto de probabilidades escolhidas para sorteio foi: $\mathcal{S} = \{p_{1,2}(t), p_{1,3}(t), p_{6,3}(t), p_{9,6}(t), p_{15,9}(t)\}$, para $t = 11, 12, \dots, 76$.
- (d) Escolha subconjunto de probabilidades de transição que terão seus valores definidos pela seguinte condição de consistência:

$$\sum_{j=1}^{19} p_{j,k}(t) = 1, \quad (1)$$

para $k = 1, 2, \dots, 19$ e $t = 11, 12, \dots, 76$. Após o sorteio do subconjunto $\mathcal{S}$, o subconjunto de probabilidades com valores definidos pela condição (1) é: $\mathcal{C} = \{p_{3,3}(t), p_{6,6}(t), p_{9,9}(t)\}$, para $t = 11, 12, \dots, 76$. Note que as probabilidades constituintes do subconjunto $\mathcal{C}$ correspondem a probabilidades de permanência em estados para os quais ocorre sorteio de transições.

3. Critério de avaliação das iterações do algoritmo:

¹Populações ou prevalências.

²Probabilidades de transição ou incidências condicionadas.

³Otimizados ou calibrados.

- (a) A cada conjunto de valores sorteados para as probabilidades de transição $p_{j,k}(t)$, devemos testar a proximidade deste resultado em relação às populações de ajuste $P^a(t)$. Para esta finalidade, precisamos primeiramente calcular as populações resultantes de um conjunto de probabilidades de transição:

$$P_j(t+1) = \sum_{k=1}^{19} p_{j,k}(t+1)P_k(t), \quad (2)$$

para $j = 1, 2, \dots, 19$ e $t = 10, 11, \dots, 75$.

- (b) Empregando as populações calculadas $P_j(t)$, para $t = 10, 11, \dots, 76$, podemos então comparar os resultados do modelo com as populações de ajuste $P_j^a(t)$. Com este objetivo, utilizamos as raízes dos desvios quadráticos médios entre as populações calculadas e de ajuste:

$$\rho_j = \sqrt{\frac{1}{67} \sum_{t=10}^{76} (P_j(t) - P_j^a(t))^2}, \quad (3)$$

para $j = 3$ e 6 .

- (c) Após o cálculo das quantidades ρ_j , realizamos a média destes desvios sobre os todos os estados utilizados para o ajuste:

$$\bar{\rho} = \frac{1}{2}(\rho_3 + \rho_6). \quad (4)$$

Quanto menor o valor do desvio médio $\bar{\rho}$, melhor é o ajuste das populações $P_j(t)$ em relação às populações $P_j^a(t)$. Consequentemente, consideramos também que os valores $p_{j,k}(t)$, utilizados na equação (2) representam um conjunto melhor ajustado para as probabilidades de transição.

4. Algoritmo de sorteio e ajuste:

- (a) Inicialmente, as equações (2), (3) e (4) são utilizadas para calcular o desvio $\bar{\rho}$ correspondente à tentativa inicial fornecida para as probabilidades de transição.
- (b) Como passo seguinte, os valores do subconjunto $\mathcal{S}$, apenas na idade inicial $t = 11$, são sorteados em conformidade com uma distribuição normal com desvio padrão $\sigma = 0.01$ e com média definida pelos valores de probabilidade correspondentes na tentativa inicial.
- (c) Os valores do subconjunto $\mathcal{S}$ para as idades posteriores, $t = 12, 13, \dots, 76$ são também sorteados de acordo com uma distribuição normal de desvio padrão $\sigma = 0.01$. No entanto, diferentemente dos valores para $t = 11$, os valores para as idades posteriores não são escolhidos tomando a tentativa inicial como média, mas escolhendo os

valores sorteados na idade anterior como médias da distribuição normal. Ou seja, as médias utilizada para o sorteio das probabilidades na idade $(t+1)$ correspondem aos valores sorteados na idade t , para $t = 11, 12, \dots, 75$. Desta maneira, condicionamos os valores sorteados das probabilidades de transição a apresentar pequenas variações entre idades consecutivas. Ou seja, a evolução temporal das probabilidades de transição está condicionada a exibir um aspecto de continuidade.

- (d) Após o sorteio do subconjunto $\mathcal{S}$ para todos os instantes de tempo, a condição (1) é utilizada para definir os valores das probabilidades pertencentes ao subconjunto $\mathcal{C}$.
- (e) Com os novos valores calculados para as probabilidades de transição, as equações (2), (3) e (4) são empregadas para avaliar novamente o desvio médio $\bar{\rho}$, que agora corresponde a uma nova tentativa de ajuste do modelo.
- (f) Se o novo valor de $\bar{\rho}$ for inferior ao valor referente à tentativa inicial, então os novos valores dos subconjuntos $\mathcal{S}$ e $\mathcal{C}$ representam um melhor ajuste do modelo. Como consequência, estes novos valores substituem a tentativa inicial e serão utilizados no sorteio de novas tentativas de ajuste. Além disto, o novo valor do desvio $\bar{\rho}$ torna-se a nova referência para a avaliação das próximas tentativas de ajuste.
- (g) Se o valor de $\bar{\rho}$ para a nova tentativa de ajuste for superior ao valor referente à tentativa inicial, então os novos valores dos subconjuntos $\mathcal{S}$ e $\mathcal{C}$ são descartados e um novo sorteio é realizado tomando novamente como base a tentativa inicial.
- (h) O procedimento de sorteio do subconjunto $\mathcal{S}$, juntamente com os cálculos de $\mathcal{C}$ e $\bar{\rho}$, é repetido N vezes. Para um número N suficientemente grande, podemos supor que valores encontrados para as probabilidades de transição, referentes ao menor valor obtido do desvio $\bar{\rho}$, constituem um ajuste adequado do modelo em relação às populações $P_j^a(t)$.