

ARTIGO ORIGINAL

Custo-efetividade das estratégias de prevenção primária e secundária do câncer de colo de útero para o Brasil

Cost-effectiveness of primary and secondary prevention strategies of cervical cancer in Brazil

Allex Jardim da Fonseca¹; Cibelli Navarro Roldan Martin²; Luiz Carlos de Lima Ferreira³; Giacomo Balbinotto Neto⁴

¹Membro Titular da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Médico Oncologista e Pesquisador em Medicina Tropical pela Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado – Universidade do Estado do Amazonas – Brasil. Mestre em Ciências Econômicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Brasil. Professor de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Roraima. – Participou da concepção do projeto, coleta de dados e redação do manuscrito.

²Médica Hematologista. Pesquisadora do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde – Universidade Federal de Roraima. Participou da coleta de dados e redação do manuscrito.

³ Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado – Universidade do Estado do Amazonas. Doutor em Patologia pela Universidade Federal de Minas Gerais. Participou da redação e revisão do manuscrito.

⁴ Professor do Programa de Pós-Graduação em Economia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde. Doutor em Ciências Econômicas pela Universidade de São Paulo. Participou da concepção do projeto, redação e revisão do manuscrito.

➤ PALAVRAS CHAVE

Neoplasias do colo de útero, prevenção primária, prevenção secundária, prevenção do câncer de colo uterino, avaliação de custo efetividade

■ RESUMO

Apesar de ser o câncer com maior potencial de prevenção, o câncer de colo de útero (CCU) permanece sendo um grave problema de saúde pública especialmente em países em desenvolvimento, onde as políticas preventivas baseadas no teste de Papanicolaou vêm apresentando sucesso parcial. Novas estratégias preventivas secundárias (como o teste de HPV-DNA) e primárias (vacinação contra HPV) foram desenvolvidas, porém implicam em elevados custos para sua aplicação em massa, limitando sua incorporação nos países que mais se beneficiariam. Frente à escassez de recursos financeiros, estudos sobre implicações econômicas das novas tecnologias preventivas do CCU têm recebido atenção especial na literatura mundial, por poder subsidiar tomadores de decisão em saúde pública, primando pela racionalidade e pela decisão baseada em evidência. Este artigo revisa sistematicamente a literatura sobre as implicações clínicas e econômicas das estratégias preventivas do CCU para o caso do Brasil, à luz das análises de custo-efetividade.

➤ KEYWORDS

Uterine cervical neoplasm, primary prevention, secondary prevention, cervix neoplasms prevention, cost effectiveness evaluation, Brazil

■ ABSTRACT

Although cervical cancer (CC) is the one with greater potential for prevention, it remains an important public health problem especially in developing countries, where preventive strategies based on Pap smears have presented partial success. Novelties in secondary preventive strategies (such as HPV-DNA testing) and primary (HPV vaccination) have been developed, but involve high cost for wide application, limiting their incorporation in the countries that would most benefit. Due to the scarcity of financial resources, studies on economic implications of new preventive technologies of the CC have received special attention in the literature, since they may subsidize decision makers in public health, striving for rationality and evidence-based decision. This article reviews the literature on the clinical and economic implications of preventive strategies of the CC to Brazilian scenario, addressing cost-effectiveness analysis.

■ INTRODUÇÃO

Apesar do câncer de colo de útero (CCU) ser o câncer com maior potencial de prevenção, quase 500 mil casos novos são diagnosticados a cada ano no mundo¹. A redução em sua

incidência e mortalidade observada globalmente nas últimas quatro décadas não ocorreu de forma homogênea, mas sobretudo em países desenvolvidos, que conseguiram implementar programas sólidos e efetivos de rastreamento populacional².

No Brasil dificuldades de organização e financiamento têm comprometido a qualidade dos programas preventivos base-

➤ ENVIADO: 27/02/2013 | APROVADO: 04/07/2013

ados em citologia oncológica (CO) e não permitiram o controle desta doença^{3,4}, ao passo que são estimados aproximadamente 17.500 casos novos de CCU em 2012⁵. Trata-se da segunda neoplasia mais incidente em mulheres (excluídos o câncer de pele-não-melanoma), e a que mais leva mulheres jovens à morte (15 a 44 anos)¹

Tais dificuldades, associadas às limitações inerentes à própria técnica de CO, levaram muitos pesquisadores a buscar técnicas alternativas ou suplementares à CO para o rastreamento do CCU, como o teste de captura híbrida (HPV-DNA), e mais recentemente, a elaborar vacinas contra os genótipos mais carcinogênicos do HPV. Estas novas tecnologias apresentam melhor desempenho e/ou eficácia, porém agregariam elevados custos para incorporação ao programa preventivo brasileiro. Em virtude da elevação universal nos gastos em saúde e dos crescentes estrangulamentos decorrentes da escassez de recursos, as demandas têm imposto cada vez mais a necessidade de justificar a incorporação de uma nova técnica pela sua relação de custo-efetividade⁶. Para lidar com essa crescente demanda, ferramentas de análises econômicas de novas tecnologias em saúde foram propostas para auxiliar na tomada de decisão em saúde pública, primando pela racionalidade e uso eficiente dos recursos disponíveis^{7,8}.

Entre os métodos de avaliação econômica, as análises de custo-efetividade têm recebido atenção especial⁷. Os modelos de Markov têm sido amplamente utilizados para avaliar novas tecnologias e comparar estratégias em saúde em todo o mundo. Ao comparar duas estratégias, o modelo markoviano tem como principal resultado a razão incremental de custo-efetividade (ICER)⁸. Esta razão revela o custo adicional que uma estratégia exige para poupar 1 ano de vida (ajustado ou não pela qualidade de vida) em comparação a uma estratégia basal. A Organização Mundial de Saúde convencionou que um estratégia seja considerada custo-efetiva caso o valor da ICER seja inferior ao valor de 1 a 3 vezes o PIB *per capita* do país (para o Brasil, aproximadamente de US\$ 10 mil a US\$ 30 mil em 2011)⁹.

O objetivo deste artigo é revisar sistematicamente a literatura sobre estudos que avaliaram as implicações clínicas e econômicas das estratégias de prevenção primária (vacinação contra o HPV) e secundária (estratégias de rastreamento populacional) do CCU para o caso do Brasil, à luz de análises de custo-efetividade e custo-utilidade.

■ MÉTODOS

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura de 1970 a 2012 para busca de artigos em MEDLINE (Ovid

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Allex Jardim da Fonseca - Av. Pedro Teixeira, 25, Bairro Dom Pedro, Manaus - AM. Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical. CEP 69040-000; Tel.: (95) 8112-6172; E-mail: allex.jardim@bol.com.br

system), EMBASE, Cochrane Collaboration of Systematic Reviews, e LILACS. Os alvos foram artigos originais publicados em periódicos indexados que avaliaram a custo-efetividade de estratégias preventivas primárias e/ou secundárias de câncer de colo de útero para o Brasil. Ostermos utilizados para a busca desta revisão foram: "human papillomavirus", "HPV", "vaccine", "vaccination", "prevention", "screening", "cost", "cost-effectiveness", "cost-utility", "economic evaluation", "economic models", "pharmacoeconomics", "brazilian" e "Brazil".

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos artigos em língua inglesa ou portuguesa que avaliaram a custo-efetividade de estratégias preventivas do CCU para o Brasil, baseados em modelos matemáticos de custo-efetividade.

Os critérios de avaliação de qualidade dos artigos foram: utilização de modelo matemático de Markov ou dinâmico, clareza de ponto de vista, comparação econômica plena e clara entre pelo menos 2 estratégias, estratégia basal de comparação compatível com a vigente no Brasil, mensuração apropriada de desfechos clínicos e econômicos, inclusão da análise de incertezas de variáveis (sensibilidade) e segurança das fontes utilizadas para fomentar variáveis do modelo, de acordo com as recomendações de Drummond et al⁹ para validação de estudo de custo-efetividade em saúde.

INFORMAÇÕES EXTRAÍDAS

As informações extraídas de cada artigo foram: tipo de modelo, tempo de análise, perspectiva, estratégia basal, estimativa de cobertura da estratégia, necessidade de revacinação, número de exames preventivos na vida, idades de início da prevenção, eficácia da estratégia, custos, redução da mortalidade por CCU, redução da incidência de CCU, razão incremental de custo efetividade da estratégia utilizada, anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) ganhos com a estratégia.

■ RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na literatura resultou em 13 artigos originais, dos quais 3 eram repetidos e 5 não preenchiam os critérios do estudo, e portanto foram excluídos. Um total de 5 artigos foram incluídos na revisão sistemática. Dois artigos realizaram análises econômicas sobre estratégias de rastreamento populacional, em comparação à estratégia basal vigente no Brasil (citologia oncológica). Três artigos avaliaram a adição da vacina contra os genótipos 16 e 18 do HPV para o Brasil, em comparação ao rastreio populacional. A descrição dos artigos selecionados e suas fontes são ilustrados na tabela 1.

Caetano et al⁶ e Vanni et al¹⁰ publicaram estudos avaliando as implicações clínicas e econômicas de novas tecnologias de rastreamento do CCU no Brasil em substituição à citologia oncológica tradicional. Caetano et al⁶ elaboraram um modelo analítico de decisão para simular a história natural da infecção por HPV. Uma coorte hipotética de mulheres apre-

Tabela 1. Resumo dos 5 artigos selecionados pela a revisão sistemática da literatura médica

Estudo (autor, ano)	Fonte (base de dados)	Método de modelagem	Principal Estratégia testada	Estratégia basal	Desfecho clínico	Desfecho econômico	Perspectiva da fonte pagadora	Resultado principal ^ε
Caetano et al ⁶ (2006)	LILACS	Modelo analítico de decisão	Rastreamento populacional com captura híbrida	Rastreamento populacional com CO	Número de casos detectados	R\$/AVAQ	SUS	Estratégia basal dominante
Vanni et al ¹⁰ (2007)	MEDLINE	Modelo de Markov	Realizar captura híbrida frente à paciente com ASC-US	Repetir CO em 6 meses frente à paciente com ASC-US	Anos de vida poupados	US\$/anos de vida poupados	SUS	\$ 1.914/ano de vida poupado
Goldie et al ¹⁹ (2007)	MEDLINE	Modelo analítico dinâmico	Vacinação em massa de pré adolescentes contra HPV	Rastreamento populacional com CO	Anos de vida poupados	US\$/anos de vida poupados	SUS	\$ 1.100/ano de vida poupado
Kim et al ²⁸ (2007)	MEDLINE	Modelo analítico dinâmico	Vacinação em massa de meninas e meninos pré-adolescentes contra HPV	Vacinação em massa de apenas meninas pré-adolescentes contra HPV	Anos de vida poupados	US\$/anos de vida poupados	SUS	\$ 37.720/ano de vida poupado
Colantônio et al ²⁰ (2009)	MEDLINE	Modelo de Markov	Vacinação em massa de pré adolescentes contra HPV	Rastreamento populacional com CO	AVAQ	US\$/AVAQ	SUS	\$ 10.181/AVAQ

^ε O resultado principal refere-se à razão incremental de custo efetividade da principal estratégia testada em relação à estratégia basal, considerando o caso base descrito no artigo. Legenda: CO: citologia oncótica do colo de útero; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; SUS: sistema único de saúde do Brasil; ASC-US: atipia celular escamosa de significado desconhecido.

sentavam risco de infecção por HPV, resolução espontânea ou progressão para o CCU, de acordo dados epidemiológicos nacionais. O modelo avaliou os impactos econômicos e clínicos de novas tecnologias de rastreamento populacional, em termos de custo-efetividade, em comparação com o preconizado pelo governo brasileiro. O benefício em saúde foi expresso em número de casos detectados de lesões precursoras com alto grau de malignidade ou de câncer do colo do útero e a população utilizada no modelo (coorte teórica) foi de 10.000 mulheres representativas da população que poderia participar de tais programas.

Resultados apontaram a CO como o método com a melhor razão incremental de custo-efetividade entre todas as estratégias de rastreamento analisadas (tabela 2). O valor negativo da ICER encontrada neste estudo para o rastreamento pela

técnica de CO significa que esta estratégia domina fortemente a estratégia de não rastrear o CCU no Brasil. Ou seja, a estratégia de rastreamento com CO é mais barata e mais efetiva. Ainda no estudo de Caetano et al⁶, as estratégias de captura híbrida (HPV), citologia em meio líquido e a combinação desta com o teste de CH-HPV são dominadas pelo teste de Papanicolaou, quando tomado este último como base. Os autores apontaram o baixo custo da CO como o principal fator responsável pelo seu desempenho favorável na análise de custo-efetividade (10 vezes mais barato que o HPV-DNA), suplantando a influência negativa de sua menor acurácia relativa. Como análise de sensibilidade, os autores realizaram novamente as análises econômicas considerando um aumento no custo da CO em 20% concomitante a uma redução de 20% nos custos dos outros testes. Nessa simulação, o rastreamento

Tabela 2. Desempenho, custo e análise de custo-efetividade dos exames de rastreamento do CCU no Brasil em comparação à história natural do HPV

Exame de rastreamento	Sensibilidade (%)	Acurácia	Custo por exame (R\$)	Custo por caso (R\$/caso)	ICER (R\$)
Citologia Oncótica	71,4	0,654	27,85	14.586	- 1.575.012,58
Citologia meio líquido	66,7	0,565	44,75	19.315	23.918,50
Captura híbrida (HPV DNA)	91,4	0,824	228,13	18.254	146.638,56
Papanicolaou + HPV DNA	97,1	0,823	255,98	20.101	47.805,30
CML + HPV	90,9	0,711	272,88	23.722	84.434,48

ICER: Razão incremental de custo efetividade (Δ custo / Δ caso detectado) para implementação da técnica no rastreamento do CCU no Brasil em comparação ao não rastreamento populacional; HPV DNA: captura híbrida para o papilomavírus humano; CML: citologia em meio líquido.

Fonte: Caetano et al.⁴

com captura híbrida – HPV assumira a posição de melhor razão de custo-efetividade incremental, ressaltando a influência dos preços praticados no mercado sobre a análise.

Em virtude dos elevados custos para a incorporação do teste de HPV-DNA em massa, alguns autores elaboraram estratégias baseada em seleção de grupos populacionais para o uso de técnicas mais caras e sofisticadas, objetivando a melhor alocação dos recursos disponíveis da sociedade. Vanni *et al*¹⁰ elaboraram um modelo de Markov para simular a carcinogênese cervical baseado em estudos brasileiros ou latino americanos, e calibrados satisfatoriamente. O modelo seguiu rigorosamente o protocolo brasileiro de rastreamento com uma exceção: a conduta perante o resultado de atipia celular escamosa de significado desconhecido (ASC-US). O objetivo dos autores foi avaliar o impacto de outras estratégias diagnósticas nestes subgrupos de mulheres cujo diagnóstico e prognóstico é incerto.

Frente a uma paciente com ASC-US na citologia oncótica, o modelo considerou a possibilidade de repetir a CO em 6 meses (preconizado no Brasil), realizar o teste de captura híbrida-HPV para todas as mulheres ou para as com mais de 30 anos, ou realizar colposcopia imediata para todas as mulheres ou somente para as com mais de 30 anos (tabela 3).

No caso de resultado de ASC-US, o modelo desenvolvido revelou que a estratégia expectante (repetir CO em 6 meses) seria a mais barata e menos efetiva. A adoção da captura híbrida para mulheres com mais de 30 anos, que apresetaram ASC-US na citologia oncótica, foi mais cara e mais efetiva,

Tabela 3. Análise de custo efetividade para a estratégia frente a um exame de CO com alteração leve (ASCUS) no Brasil

Estratégia frente a citologia com ASC-US	Custos por mulher (US\$)	ICER (US\$/Anos poupados)
Repetir a CO [#]	140,9	-
CH- HPV para > 30 anos	141,9	1.914,87
CH-HPV para todas	144,1	10.303,54
Colposcopia > 30 anos	142,9	dominado
Colposcopia para todas	145,9	30.211,19

[#] a estratégia de repetir a CO não possui análises comparativa por se tratar da estratégia basal, à qual as outras são comparadas; CH – HPV: captura híbrida para HPV.

Fonte: Vanni *et al.*⁴²

com a maior probabilidade de ser custo-efetiva (US\$ 1.914 por ano de vida poupado), quando comparada à conduta expectante (vigente). Se essa estratégia fosse expandida para todas as pacientes que apresentassem citologia com alteração leve, a ICER superaria discretamente o valor de 1 PIB *per capita* no Brasil, mas ainda custo-efetiva segundo os autores. As estratégias envolvendo colposcopia imediata foram dominadas ou consideradas não custo-efetivas para

este cenário. Os resultados foram expressos em custo por ano de vida poupado e a avaliação de sensibilidade revelou que variações dos parâmetros não alteraram os resultados do caso base, ratificando a robustez das conclusões.

Vanni *et al*¹⁰ concluíram que apesar da CO apresentar o melhor perfil de custo-efetividade para o rastreio da população geral, a seleção de subgrupos para a utilização de métodos diagnósticos mais modernos pode ser uma estratégia que garanta um perfil aceitável de custo-efetividade em países de renda intermediária como o Brasil.

De forma semelhante, um estudo¹¹ canadense que avaliou diversas estratégias preventivas concluiu que a inclusão do teste de HPV-DNA para um grupo selecionado de mulheres (acima de 30 anos, com resultado de ASC-US) é menos custosa e mais efetiva, sob custo de US\$ 16.078 para poupar 1 AVAQ. Apesar das diferenças metodológicas entre os estudos apresentados nesta revisão, estes nos dão subsídios para afirmar que o rastreamento organizado, por meio da CO, ainda é a com melhor perfil de custo-efetividade para o controle da CCU. Alguns autores declaram sua convicção nesta estratégia e sugerem que antes de se avançar consistentemente em direção a outras técnicas de rastreamento, é necessário extrair da CO o máximo que ela ainda pode nos oferecer¹². Entretanto, os dados apontam que o uso de técnicas mais caras e mais efetivas pode se destacar em termos de custo-efetividade selecionando subgrupos de maior risco para a utilização dos mesmos, e na dependência da redução dos preços praticados no setor saúde¹³⁻¹⁴.

Deve-se levar em consideração que o advento da vacinação contra o HPV pode gerar uma redução significativa da magnitude do CCU nas próximas décadas em países que adotarem a vacinação em massa de adolescentes e mulheres jovens¹⁵. Nesse sentido, o perfil de custo-efetividade das estratégias de prevenção secundária do CCU sofreria alterações significativas. Ou seja, o sucesso dos programas de prevenção primária (vacina) tenderia a tornar menos custo-efetivos os programas de rastreamento. Portanto, o futuro das estratégias que utilizem métodos sofisticados (e caros) para detecção do HPV, em termos de custo-efetividade é de certa forma incerto, e novos estudos serão necessários após a documentação dos efeitos da vacina.

Os primeiros resultados de eficácia de vacinas profiláticas foram publicados em 2004. Referem-se a 2 vacinas: uma bivalente (com partículas virais dos sorotipos 16 e 18) e uma tetravalente (sorotipos 6, 11, 16 e 18)¹⁶⁻¹⁷. Os resultados preliminares dos estudos vacinais, junto com as evidências de que as vacinas contra o HPV induzem anticorpos de alta eficácia sugerindo que a imunidade seja duradoura¹⁸, foram suficientes para o licenciamento das vacinas pelas agências reguladoras dos Estados Unidos (Food and Drug Administration) em junho de 2006, atitude esta que foi seguida por diversos outros países, inclusive o Brasil.

Goldie et al¹⁹ realizaram estudo de custo-efetividade da vacina contra o HPV específico para o Brasil. Um modelo dinâmico foi desenvolvido, assumindo a entrada de meninas pré-adolescentes de 9 anos, baseado em dados nacionais de morbidade e mortalidade do CCU. A estratégia basal de rastreamento foi dividida em duas: 1) rastreamento de mulheres acima de 30 anos com teste de captura híbrida para HPV; 2) citologia colpovaginal 3 vezes ao longo da vida. Ambas foram combinadas ou não com a estratégia vacinal (anterior à iniciação sexual – de 9 a 12 anos). O modelo assumiu a perspectiva da sociedade como fonte pagadora, e uma taxa de desconto anual de 3%. Como o preço da vacina para vacinação em massa no Brasil ainda não está estabelecido, os autores realizaram análises variando o preço da vacinação entre US\$ 25 e US\$ 450.

Considerando uma cobertura vacinal de 70% da população alvo, a vacinação resultaria na redução do risco de CCU ao longo da vida de 42% (isoladamente, deconsiderando a estratégia de rastreamento). Se associada à estratégia basal de 3 exames de citologia oncológica na vida, a redução do risco seria de 55%, e se associada a estratégia basal de 3 exames de captura híbrida para HPV, a redução de risco seria de aproximadamente 61%.

Ao custo de cada mulher vacinada de US\$ 25, a estratégia vacinal isoladamente seria mais efetiva e menos custosa que as estratégias de rastreamento, e portanto considerada dominante. Se concomitante ao rastreamento populacional, a vacinação implicaria em ICER de 200 a 700 US\$/ano de vida poupado, dependendo da estratégia basal de rastreamento. No caso do custo vacinal de US\$ 50, a ICER chegaria a 1.000 US\$/ano de vida poupado. Ao custo vacinal de US\$ 75, o rastreamento isolado com captura híbrida não mais seria dominada pela vacinação isoladamente (com ICER = 500 US\$/ano de vida poupado). Considerando o custo da vacinação acima de US\$ 75, a combinação de vacina e rastreamento passa a ser dominante, ao passo que a ICER da adição da vacina à estratégia de rastreamento com captura híbrida varia de 1.100 a 9.600 US\$/ano de vida poupado, dependendo do custo da vacina (tabela 4).

Colantonio et al²⁰ realizaram estudo semelhante de custo-utilidade da adição da vacina para HPV aos programas de rastreamento do CCU em 5 países da América Latina, a saber: Brasil, Argentina, Peru, México e Chile. Foram desenvolvidos modelos de Markov para simular a história natural do HPV até a gênese do CCU para cada país. O modelo também considerou a perspectiva da sociedade como fonte pagadora, adotou taxa de desconto de 3% ao ano para desfechos clínicos e econômicos, e simulou uma coorte onde meninas pré-adolescentes de 11 anos eram ou não submetidas à vacinação. A estratégia foi comparada os desfechos clínicos e econômicos da adição da vacinação à estratégia basal (rastreamento) versus a estratégia basal isoladamente.

Considerando o cenário vigente de cada país, a adição da vacinação induziria substancial redução de risco de CCU ao longo a vida em comparação à estratégia de rastreamento isoladamente (tabela 3). No caso do Brasil, o custo para cada mulher vacinada foi estimado em US\$ 210. A vacinação reduziria o incidência de lesão intraepitelial de alto grau em 62,8%, de CCU em 62,7%, e a mortalidade por CCU em 62% em relação à estratégia de rastreamento isoladamente no Brasil. Isso se traduziriam em 643 casos de CCU e de 309 mortes por CCU evitados para cada 100.000 mulheres vacinadas, e o ganho de 29.460 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs).

Segundo Colantônio, do ponto de vista econômico, a adição vacinação em massa de meninas brasileiras elevaria o custo anual do programa preventivo de US\$ 85 milhões (estratégia atual) para US\$ 385 milhões (aumento de 251%). A análise de custo-utilidade revelou que a vacinação implicaria no investimento de aproximadamente US\$ 10 mil/AVAQ poupado.

Para se entender melhor as implicações clínicas e econômicas da vacinação em massa contra o HPV no Brasil, deve-se atentar para o perfil de custo efetividade da vacina em países com características econômicas e sociais opostas, disponíveis na literatura. Um estudo que avaliou a custo-efetividade da vacina contra o HPV para 72 países subdesenvolvidos de baixa ou baixíssima renda traz resultados interessantes²¹. A maioria dos países analisados eram africanos e caracterizados por elevada incidência de CCU (>40 casos por 100.000

Tabela 4. Análise de custo-efetividade dos métodos preventivos e combinações para o Brasil.

Estratégias estimadas para 70% da população

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

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

Fonte: Goldie et al.¹⁶

mulheres/ano). A ACE foi baseada em dados epidemiológicos de cada país, e revelou que a ICER da adição da vacina não superou 200 US\$/AVAQ para 59 dos 72 países, com grande impacto na redução de mortalidade e incidência do CCU. O estudo ressalta o perfil de custo-efetividade substancialmente favorável da vacina em regiões onde o CCU não foi controlado por programas convencionais de rastreamento.

Por outro lado, em países desenvolvidos que conseguiram controlar a incidência e a mortalidade relacionadas ao CCU com sólidos programas de rastreio ginecológico, a vacina contra o HPV não se apresenta tão favorável do ponto de vista de custo-efetividade. Irlanda²², Suíça²³, Reino Unido²⁴ e Finlândia²⁵ apresentam taxas de incidência bruta de CCU menores de 10 casos por 100 mil mulheres por ano. Nestes países, estudos de custo efetividade demonstraram um custo adicional de mais de US\$ 20 mil para poupar um AVAQ. Nos Estados Unidos a ICER da adição da vacina superou 43 mil US\$/AVAQ²⁶. Chama a atenção o caso da Holanda. Com uma taxa de incidência anual de CCU menor que 6 casos por 100 mil mulheres, a ICER da adição vacina para HPV ao programa preventivo holandês já existente foi maior que 70 mil US\$/AVAQ, classificando a estratégia vacinal, segundo os autores, como não custo-efetiva²⁷.

Os estudos de custo-efetividade são baseados em representações simplificadas da realidade. Logo devem ser interpretados de forma conservadora. Entretanto, as evidências hoje são consistentes ao classificar a vacina contra o HPV como custo-efetiva e benéfica para o Brasil. A estratégia vacinal tem o potencial de oportunizar a prevenção a mulheres em regiões e áreas do país onde os programas preventivos tradicionais têm falhado em controlar a incidência e a mortalidade do CCU. Ressalta-se que a estratégia vacinal não prescinde o rastreamento populacional, mas sim o complementa.

Atento às diferenças de gênero, Kim et al²⁸ avaliaram a custo-utilidade da estratégia vacinal incluindo meninos e meninas versus meninas apenas para a prevenção do CCU no Brasil. O racional desta proposta se baseia no fato do HPV ser de transmissão sexual, e que a imunização de meninos/homens reduziria o risco de infecção em mulheres vacinadas. Para isso, um modelo dinâmico foi elaborado para simular a história natural da infecção por HPV em ambos os sexos. O modelo assumiu a vacinação de ambos os sexos antes da sexarca.

A comparação dos resultados foi realizada em relação à estratégia basal de rastreamento com teste de Papanicolaou. O custo da vacinação variou de US\$ 25 a 400. O tempo de coorte foi de toda a vida, e a imunidade estimada da vacina foi de longo prazo. Considerando o cenário de vacinação exclusiva de meninas, o modelo estimou uma redução de risco de CCU ao longo da vida de 63% dada uma cobertura vacinal de 90% da população alvo. Se os meninos fossem acrescentados, com mesma cobertura vacinal, uma redução adicional de 4% foi estimada (67% de risco de CCU ao longo da vida). O modelo também simulou os resultados dada uma cobertura vacinal mais baixa. Com 50% de cobertura,

a inclusão de meninos na vacinação aumentaria a redução no risco de CCU de 29 para 40% (Tabela 5).

A análise econômica revela que para o custo da vacinação mais baixo, a estratégia vacinal domina a estratégia de não vacinar (exclusivamente para o sexo feminino). Isso significa que os custos para prevenção secundária e tratamento do CCU seriam superiores aos custos da vacinação de meninas. Não se observou dominância da vacinação se houver inclusão de meninos na estratégia. Para o custo da vacina a partir de US\$ 50, a estratégia vacinal não é mais dominante, e a ICER varia de acordo com a cobertura vacinal. Como exemplo, assumindo o custo da vacinação de US\$ 100, a ICER da estratégia vacinal de meninas apenas variou de 610 a 810 US\$/ano de vida poupado, enquanto que a inclusão de meninos elevaria esta ICER para 2.190 a 37.720 US\$/ano de vida poupado, ultrapassando o limite convencionado para considerar uma estratégia custo-efetiva.

A inclusão de meninos brasileiros na vacinação contra o HPV refletiu em pequeno ganho adicional de benefício clínico (em torno de 4% de redução de risco), porém em elevado custo adicional, tornando a estratégia não custo efetiva. O modelo sugere que os esforços sejam focados na expansão da cobertura vacinal de meninas apenas.

Ressalta-se que a vacina contra o HPV também pode ser eficaz na prevenção de cânceres masculinos (como de pênis e ânus), outros cânceres femininos (como vagin e vulva), além de doenças benignas como as verrugas genitais e papilomatose laringea juvenil. Deve-se levar em consideração que o estudo de Kim et al²⁸, não levou em consideração em suas análises os benefícios clínicos da vacinação para os homens (câncer de pênis e de canal anal). Dependendo da incidência destes agravos, a custo-efetividade da vacinação pode se tornar mais favorável, com uma redução adicional da ICER de 18 a 31% quando comparada aos efeitos sobre o CCU exclusivamente²⁹.

O maior impedimento à incorporação da vacina contra o HPV atualmente é, sem dúvida, seu elevado preço. Trata-se de uma tecnologia que requer alto investimento, pois se apresenta como a vacina mais cara proposta para uso em massa. Estima-se um custo entre U\$ 300 e US\$ 400 para aquisição das três doses³⁰. Segundo a lição aprendida com a vacina contra o vírus da hepatite B, que hoje está disponível para crianças de 89% dos países do mundo, inclusive os mais pobres, somente após uma drástica redução no preço da vacina foi possível uma vacinação em massa de proporções globais³¹.

■ CONCLUSÃO

O CCU continua sendo um grave problema de saúde pública no Brasil, ceifando a vida de mulheres jovens, em idade produtiva. Fechar os olhos para novas tecnologias preventivas do CCU pode levar a conseqüências equivocadas e perversas em países onde historicamente os programas baseados na técnica de Papanicolaou apresentam êxito parcial. As evi-

Tabela 5. Benefício clínico e razão incremental de custo-efetividade por cobertura vacinal e por custo da vacinação^a

Estratégia	Redução no risco de CCU (%) ^b	Custo por indivíduo vacinado			
		US\$ 25	US\$ 50	US\$ 100	US\$ 400
Cobertura de 25%					
Meninas apenas	14	DOMINA ^c	30	610	3450
Ambos sexos	21	110	810	2.190	9.370
Cobertura de 25%					
Meninas apenas	29	DOMINA ^c	70	540	3210
Ambos sexos	40	660	1.740	3.900	15.120
Cobertura de 25%					
Meninas apenas	45	DOMINA ^c	130	740	3940
Ambos sexos	57	2.440	2.180	4.860	18.820
Cobertura de 25%					
Meninas apenas	63	DOMINA ^c	170	810	4.180
Ambos sexos	67	9.110	18.650	37.720	136.910

a valores representam o custo adicional dividido pelo benefício clínico em termos de anos de vida poupado, comparados a estratégia basal de não vacinar (US\$/AVAQ). bRedução percentual no risco de CCU ao longo da vida. cDOMINA significa que a estratégia vacinal é mais eficiente e menos custosa que a alternativa.

Fonte: Kim et al.

dências expostas nesta revisão sistemática da literatura são alinhadas em afirmar que novas tecnologias preventivas do CCU são custo-efetivas para o Brasil, em especial a vacina contra o HPV, restando aos gestores em saúde a decisão ou não de arcar com os custos destas novas tecnologias.

■ REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Information Centre on HPV and Cervical Cancer. Human Papillomavirus and Related Cancers in Brazil. Summary Report 2010. [Citado 2012 jun 14]. Disponível em: <http://www.who.int/hpvcentre>.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; 88:63-73.
- Fonseca AJ, Ferreira LP, Benetta ACD, Roldan CN, Ferreira MLS. Epidemiologia e impacto econômico do câncer de colo de útero no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32(8): 386-92.
- Zeferino LC, Derchain SF. Cervical cancer in the developing world. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20(3):339-54.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. [Internet]. Estimativa 2012: Incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2012. [Citado 2012 jun 15]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>.
- Caetano R, Vianna CMM, Thuler LCS. Custo efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo de útero no Brasil. *Rev Saúde Coletiva*. 2006; 16(1):99-118.
- Rascati KL. *Essentials of pharmacoconomics*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Sato RC, Zouain DM. Modelos de Markov aplicados à saúde. *Einstein*. 2010; 8(3):376-79.
- Sonnenberg FA, Becker JF. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making*. 1993; 13:322-39.
- Vanni T, Legood R, Franco EL. Economic evaluation of strategies for managing women with equivocal cytological results in Brazil. *Int J Cancer*. 2010; 129(3):671-9.
- Chuck A. Cost-Effectiveness of 21 Alternative Cervical Cancer Screening Strategies. *ISPOR*. 2010; 13(2):169-179.
- Sarian LO, Derchain SFM, Bastos JFB. Métodos diagnósticos para o rastreamento do câncer de colo. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32(8): 363-7.
- Levin CE, Sellors J, Shi JF. Cost-effectiveness analysis of cervical cancer prevention based on a rapid human papillomavirus screening test in a high-risk region of China. *Int J Cancer*. 2010; 127:1404-11.
- Vijayaraghavan A, Efrusy M, Lindeque G. Cost effectiveness of high-risk HPV DNA testing for cervical cancer screening in South Africa. *Gynecol Oncol*. 2009; 112:377-83.
- Huh W, Einstein MH, Herzog TJ, Franco EL. What is the role of HPV typing in the United States now and in the next five years in a vaccinated population? *Gynecol Oncol*. 2010; 117:481-5.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007; 356:1915-27.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX. Efficacy of a prophylactic bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9580):2161-70.
- Olsson SE, Villa LL, Costa RL. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007; 25(26):4931-9.
- Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*. 2007; 25:6257-70.
- Colantonio L, Gómez JA, Demarteau N. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine*. 2009; 27:5519-29.
- Goldie SJ, O'Shea AM, Campos NG. Health and economic outcomes of HPV 16, 18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine*. 2008; 26:4080-93.
- Dee A, Howell F. A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. *Eur J Public Health*. 2010; 20(2):213-219.
- Szucs TD, Largeron N, Dedes KJ, Rafia R, Bénard S. Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(5):1473-83.
- Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2008; 6(4): 345-56.
- Torvinen S, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J, Demarteau N, Hahl J. Cost effectiveness of prophylactic HPV 16/18 vaccination in Finland: results from a modelling exercise. *J Med Econ*. 2010; 13(2):284-94.
- Kim JJ, Godie SJ. Health and Economic Implications of HPV Vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2008; 359:821-32.
- Kok IMCM, Ballegooijen MV, Habbema JDF. Cost-Effectiveness Analysis of Human Papillomavirus Vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101:1083-92.
- Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer*. 2007; 97(9):1322-8.
- Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*. 2010; 28(42):6858-67.
- Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ*. 2007; 177(5):1-4.
- Kane MA. Global implementation of human papillomavirus (HPV) vaccine: Lessons from hepatitis B vaccine. *Gynecol Oncol*. 2010; 117:S32-5.