

Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil

*ROSÂNGELA CAETANO**

*CID MANSO DE MELLO VIANNA***

*LUIZ CLÁUDIO SANTOS THULER**

*VANIA REIS GIRIANELLI***

RESUMO

Trata-se de estudo de custo-efetividade comparando o teste de Papanicolaou com as novas tecnologias de rastreamento do câncer cérvico-uterino. Foi utilizado um modelo analítico de decisão para simular os impactos econômicos e em saúde das tecnologias de rastreamento, tendo como unidade de desfecho os casos detectados de câncer de colo uterino ou lesões precursoras de alta malignidade. As estratégias de rastreamento examinadas foram: teste de Papanicolaou; citologia em meio líquido; captura híbrida para Papilomavirus (CH-HPV); CH-HPV com autocoleta; associação do teste de Papanicolaou com CH-HPV; e associação de citologia em meio líquido com CH-HPV. O universo temporal restringiu-se a um ano. A perspectiva adotada no estudo foi a do sistema de saúde, contabilizando-se apenas os custos médicos diretos de rastreamento dos casos detectados e utilizando os valores propostos pela tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Estimaram-se também os preços que as tecnologias não presentes na tabela de reembolso do SUS precisariam ter para que as relações de custo-efetividade fossem, no mínimo, equivalentes ao teste de Papanicolaou. Concluiu-se que, embora o teste de Papanicolaou possa ser mais custo-efetivo, as novas estratégias de rastreamento do câncer cérvico-uterino podem vir a mostrar melhor razão de custo-efetividade na dependência dos preços praticados no setor de saúde.

Palavras-chave: Diagnóstico precoce; câncer de colo uterino; custo-efetividade; teste de Papanicolaou; papilomavirus.

Recebido em: 03/05/2006.

Aprovado em: 31/05/2006.

Introdução

O carcinoma de colo uterino é uma das neoplasias mais comuns em mulheres em todo o mundo. No Brasil, é a quarta causa de morte por câncer em mulheres, sendo o tipo mais comum em algumas áreas menos desenvolvidas do país. Sua ocorrência se concentra principalmente em mulheres acima dos 35 anos de idade. De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a taxa de mortalidade por essa neoplasia tem apresentado um contínuo e sustentado aumento desde 1979, passando de 3,44 casos/100.000 mulheres nesse ano, para 4,45/100.000 em 1998 (aumento de 23% em 10 anos). Para 2006, as estimativas de incidência são de 19.260 novos casos, com um risco estimado de 20 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2005).

O prognóstico no câncer de colo uterino depende muito da extensão da doença no momento do diagnóstico, estando sua mortalidade fortemente associada ao diagnóstico tardio e em fases avançadas. Segundo os registros hospitalares brasileiros de câncer, em média, a metade das pacientes tem diagnóstico inicial em estágio III ou IV (BRASIL, 2004b). Segundo estudo executado por Thuler e Azevedo (2005), com base em dados coletados em 96 centros oncológicos brasileiros, entre 1995 e 2002, 45,5% das pacientes já se encontravam nos estádios III-IV no momento do diagnóstico da neoplasia.

O teste de Papanicolaou é capaz de detectá-lo em fase pré-maligna ou incipiente, quando é curável com medidas relativamente simples. Ainda que seja um exame rápido, de baixo custo e efetivo para detecção precoce, sua técnica de realização é vulnerável a erros de coleta e de preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados. Contudo, há grande variabilidade nas estimativas de sensibilidade e especificidade do exame, com uma média de 58% (variação de 11% a 99%) e 68% (variação de 14% a 97%), respectivamente (FAHEY, IRWIG e MASCASKILL, 1995).

Adicionalmente, existe uma baixa cobertura nacional das ações de rastreamento dessa neoplasia: embora o Inquérito Domiciliar realizado pelo Ministério da Saúde tenha mostrado que, para as 16 localidades analisadas, a cobertura estimada do exame Papanicolaou variou entre 74% e 93%, o percentual desses exames realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) variou entre 33% e 64% do total. Isso explica, em parte, o diagnóstico tardio e a manutenção das taxas de mortalidade, bem como as altas taxas de incidência observadas no Brasil (BRASIL, 2003a).

Além do teste de Papanicolaou, tradicionalmente usado há mais de 30 anos, novas tecnologias têm-se juntado ao arsenal diagnóstico disponível para a detecção precoce desse tipo de neoplasia, entre as quais se incluem a citologia em meio líquido e os testes para detecção do HPV por captura híbrida. A citologia em meio líquido é um método segundo o qual as células cervicais são imersas em líquido conservante antes da fixação da lâmina, o que evita o ressecamento do material e reduz a quantidade de artefatos, produzindo menor taxa de exames insatisfatórios.

A melhor qualidade dos resultados resultaria em uma sensibilidade potencialmente maior que a do teste de Papanicolaou, permitindo, ainda, que o material residual seja utilizado para o diagnóstico, por meio de métodos biomoleculares, de infecções sexualmente transmissíveis (como clamídia e gonococcia) e também para o HPV (SHERMAN *et al.*, 1997; BOLICK; HELLMAN, 1998; ALVES *et al.*, 2004).

Os testes para detecção do HPV têm sido propostos como estratégia complementar ou substitutiva da citologia oncológica na detecção precoce do câncer cérvico-uterino e de suas lesões precursoras, na triagem mais imediata de pacientes com células escamosas atípicas de significado indeterminado ou em mulheres de mais de 35 anos com neoplasia intra-epitelial escamosa de baixo grau. O teste de captura de híbridos (CH II) identifica 13 tipos de vírus considerados de alto risco oncogênico (subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) e 5 tipos de vírus de baixo risco oncogênico (6, 11, 42, 43 e 44), com uma sensibilidade superior à do exame citopatológico convencional na identificação do câncer do colo do útero ou suas lesões precursoras (FLORES *et al.*, 2003; MSAC, 2003). Ademais, o teste CH II também oferece a possibilidade de autocoleta, uma alternativa que permite aumentar a cobertura do exame em regiões de difícil acesso ou com características culturais que levem à resistência ao exame ginecológico (FLORES *et al.*, 2003; WRIGHT *et al.*, 2000).

Apenas o teste de Papanicolaou faz parte do rol atual de procedimentos cobertos pelo SUS. Decisões acerca da cobertura e uso desses procedimentos podem ser muito auxiliadas por estudos voltados para a eficiência comparativa desses métodos, em termos da custo-efetividade medida sob a perspectiva societal.

O presente trabalho¹ teve como objetivo principal avaliar a custo-efetividade comparativa das seguintes estratégias diagnósticas utilizadas na

detecção precoce do câncer de colo uterino: (a) citologia convencional/teste de Papanicolaou; (b) citologia em meio líquido; (c) teste de CH-HPV; (d) teste de CH-HPV, com autocoleta; (e) combinação de citologia convencional com teste de CH-HPV; (f) combinação de citologia em meio líquido com teste de CH-HPV². Um segundo objetivo foi estimar os preços que as tecnologias de rastreamento não presentes na tabela de reembolso do SUS precisariam ter para que as relações de custo-efetividade fossem, no mínimo, equivalentes ao teste de Papanicolaou.

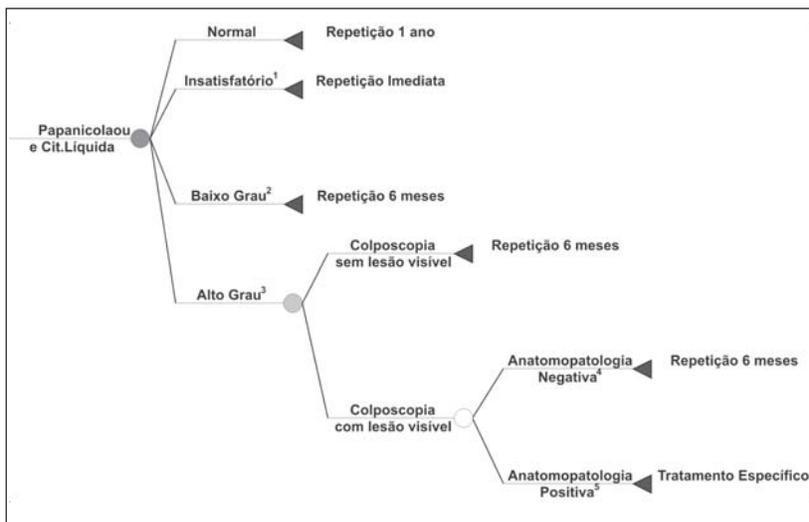
Métodos

Um modelo analítico de decisão, tomando por base modelagens desenvolvidas pelo *Medical Services Advisory Committee* australiano (MSAC, 2002a; MSAC, 2002b; MSAC, 2003), foi usado para simular os impactos econômicos e em saúde das novas tecnologias de rastreamento. A estrutura do modelo está baseada na prática clínica consistente com as condutas clínicas preconizadas pelo Programa *Viva Mulher*, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2003b) para as citologias convencional e em meio líquido (figura 1); no caso do teste de captura híbrida para papilomavirus (CH-HPV) e da associação entre as citologias e CH-HPV (figuras 2 e 3, respectivamente), tomou-se por base as diretrizes da *American Cancer Society* (SASLOW *et al.*, 2002) e do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (WRIGHT *et al.*, 2002 e 2004).

As eficiências comparativas das estratégias foram medidas pela relação incremental de custo-efetividade. 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, calculados a partir da matriz de probabilidades derivadas do modelo.

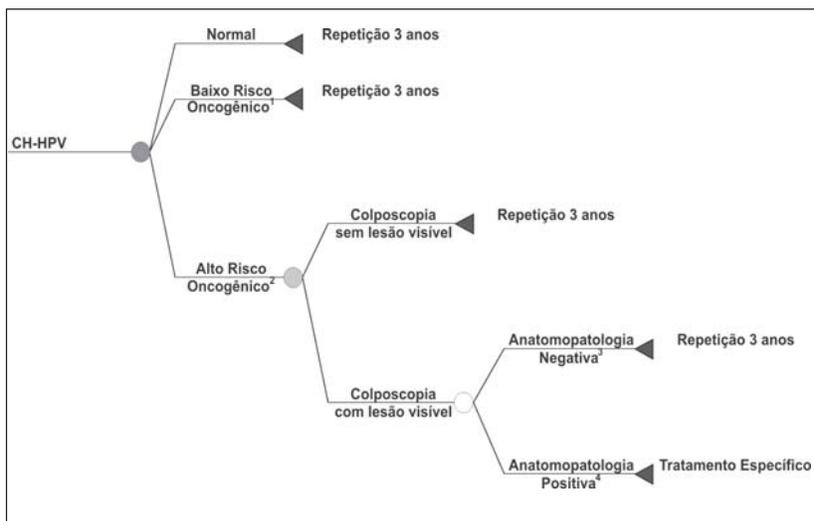
A população utilizada no modelo foi de coorte teórica de 10.000 mulheres representativas da população que poderia participar de tais programas e o horizonte de tempo trabalhado no modelo restringiu-se a um ano.

Figura 1 — Árvore de decisão de condutas clínicas relacionadas com citologia convencional (Papanicolaou) ou citologia líquida



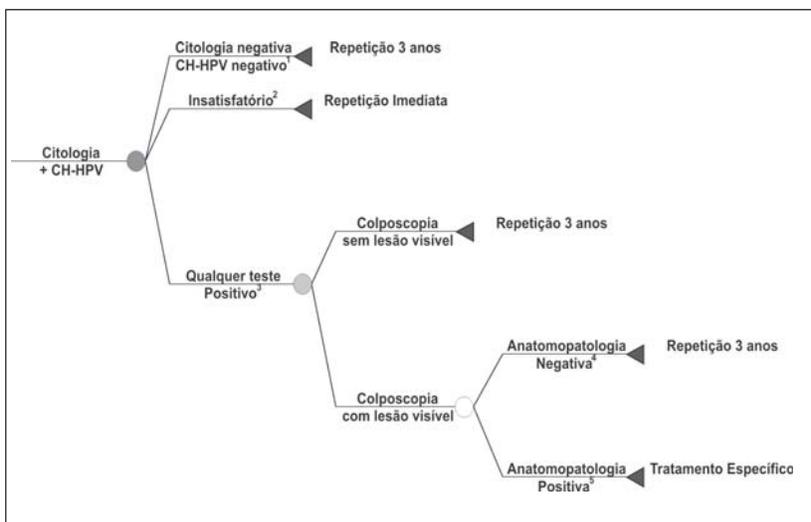
Legenda: 1 – espécimes que se mostraram inadequados à avaliação oncótica devido a material acelular ou hipocelular (< 10% do esfregaço) ou leitura prejudicada (> 75% do esfregaço) por presença de sangue, piócitos, artefatos de dessecação, contaminantes externos, intensa superposição celular ou outros. 2 - Lesão intra-epitelial de baixo grau (efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I - NIC I) e células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) de origem possivelmente não-neoplásica; 3 - Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) onde não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau, células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS), lesão intra-epitelial de alto grau (neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III - NIC II e NIC III), carcinoma epidermóide invasor e adenocarcinoma); 4 - normal, ASCUS de origem possivelmente não-neoplásica, NIC I e HPV; 5 - NIC II, III, e carcinoma escamoso ou adenocarcinoma invasor.

Figura 2 — Árvore de decisão de condutas clínicas relacionadas com o teste de captura híbrida para Papilomavirus (CH-HPV) por autocoleta ou coleta por profissional de saúde



Legenda: 1 – baixo risco oncológico (tipos virais 6, 11, 42, 43 e 44). 2 - alto risco oncológico (tipos virais de número 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68); 3 - normal, ASCUS de origem possivelmente não-neoplásica, NIC I e HPV; 4 - NIC II, III, e carcinoma escamoso ou adenocarcinoma invasor.

Figura 3 — Árvore de decisão de condutas clínicas relacionadas com as associações da citologia (convencional ou citologia líquida) e do teste de captura híbrida para Papilomavirus (CH-HPV)



Legenda: 1 – citologia negativa - lesão intra-epitelial de baixo grau (efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I - NIC I) e células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) de origem possivelmente não-neoplásica e CH-HPV negativo (normal ou positividade para tipos virais de baixo risco oncogênicos); 2 – espécimes que se mostraram inadequados à avaliação oncótica devido a material acelular ou hipocelular (< 10% do esfregaço) ou leitura prejudicada (> 75% do esfregaço) por presença de sangue, piócitos, artefatos de dessecação, contaminantes externos, intensa superposição celular ou outros. 3 – citologia positiva - células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) onde não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau, células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS), lesão intra-epitelial de alto grau (neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III - NIC II e NIC III), carcinoma epidermóide invasor e adenocarcinoma ou CH-HPV positivo (positividade para tipos virais de alto risco oncogênico); 4 - normal, ASCUS de origem possivelmente não-neoplásica, NIC I e HPV; 5 - NIC II, III, e carcinoma escamoso ou adenocarcinoma invasor.

Testes de rastreamento e medidas de efetividade

As estimativas de efetividade dos métodos de rastreamento tomaram por base estudo de acurácia recentemente realizado pelo INCA (GIRIANELLI *et al.*, 2003 e 2004), além de pesquisa bibliográfica específica sobre o tema.

O referido estudo incluiu 1.777 mulheres, entre 25 e 59 anos de idade, que nunca haviam realizado o exame citopatológico (13,5%) ou o haviam realizado há mais de três anos. Em uma única visita, foram colhidas uma amostra de esfregaço cérvico-vaginal, para a realização de citologia convencional, e uma amostra para a realização de citologia em base líquida e do teste de captura híbrida para HPV. Uma terceira amostra, para a realização do teste de DNA do HPV, foi colhida pela própria paciente.

Foram encaminhadas para colposcopia todas as mulheres que apresentaram pelo menos um exame alterado e uma amostra sistemática, com início aleatório, das mulheres com todos os resultados negativos. Todos os exames citopatológicos e de captura híbrida para HPV foram realizados na Seção Integrada de Tecnologia em Citopatologia (SITEC) do INCA. Do total, 585 mulheres (33%) apresentaram alteração em pelo menos um dos exames realizados, com uma positividade de 2,2% para a citologia convencional e 4,6% para a citologia em meio líquido.

Mostraram-se positivas para HPV de alto risco oncogênico 11,4% e 14,0% das amostras, conforme tivessem sido colhidas por profissional de saúde ou pela própria paciente, respectivamente. Foram detectados 35 casos de lesões precursoras de alto grau / câncer cervical, ao exame anatomopatológico, assim distribuídos: neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II: 16 casos; NIC III: 14 casos; carcinoma *in situ*: 3 casos; carcinoma invasor: 1 caso; adenocarcinoma invasor: 1 caso. Os resultados de sensibilidade e especificidade dos diferentes testes encontram-se sintetizados na tabela 1.

Tabela 1: Medidas de acurácia das estratégias de rastreamento do câncer cérvico-uterino

Estratégia de rastreamento	Sensibilidade	Especificidade
	(IC 95% [†])	(IC 95% [†])
Citologia convencional	71,4% (53,4-84,8)	91,6% (90,2-92,8)
Citologia em meio líquido	66,7% (48,1-81,4)	84,8% (83,0-86,5)
CH-HPV	91,4% (75,8-97,8)	90,2% (88,7-91,5)
CH-HPV (AC)	77,1% (59,4-89,0)	87,3% (85,6-88,8)
Citologia convencional + CH-HPV*	97,1% (83,4-99,9)	84,9% (83,1-86,5)
Citologia em meio líquido + CH-HPV*	90,9% (74,5-97,6)	78,3% (76,3-80,2)

Legenda: CH-HPV – teste de captura híbrida para papilomavírus; AC - autocoleta; † IC 95% = Intervalo com 95% de confiança.

Obs.: * Critérios de positividade dos testes em paralelo: citologia convencional e citologia em meio líquido³ ASCUS e/ou CH-HPV positiva para subtipos com alto risco oncogênico.

Custos das estratégias de rastreamento

A perspectiva de análise utilizada foi a do sistema de saúde, sendo considerados apenas aqueles custos diretamente envolvidos no cuidado prestado. Não foram considerados os custos envolvidos com o tratamento das lesões ou casos de câncer detectados. Utilizaram-se, como medida de valoração dos custos, os valores de reembolso constantes na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (AMB, 2004), elaborada pela Associação Médica Brasileira, Sociedades de Especialidades e Conselho Federal de Medicina. Esta tabela apresenta diferenças entre os vários estados da federação, de modo que se admite uma banda de 20%, para mais ou para menos, para fins de regionalização, sendo essas variações testadas na análise de sensibilidade. Os seguintes itens foram utilizados para estimar os custos das estratégias de rastreamento: consulta; exame Papanicolaou; revisão de lâminas; exame CH-HPV; citologia em meio líquido; colposcopia; biópsia de colo uterino e anatomopatologia.

A citologia em meio líquido e captura híbrida para HPV não se encontram dentro dos procedimentos aprovados para reembolso no SUS, impedindo que as várias estratégias de rastreamento sejam comparadas sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro. Procedeu-se a uma estimativa de qual deveria ser o preço máximo desses testes de rastreamento para o SUS, de modo a garantir a equivalência em custo-efetividade ao teste de Papanico-

laou. Para esse cálculo foram utilizados os valores dos itens de custo presentes na tabela de reembolso do SUS (BRASIL, 2004a).

Resultados

O teste de Papanicolaou foi aquele que apresentou a melhor razão incremental de custo-efetividade entre todas as estratégias de rastreamento analisadas. As estratégias de CH-HPV por autocoleta, citologia em meio líquido e a combinação desta com o teste de CH-HPV são dominadas pelo teste de Papanicolaou. Tomando este último como base, os valores para o teste de Papanicolaou, combinação do teste de Papanicolaou com teste de CH-HPV e teste de CH-HPV aplicado de forma isolada foram, respectivamente, de R\$ 14.586,86, R\$ 47.805,30 e R\$ 146.638,86 por caso adicional detectado (tabela 2).

Tabela 2: Custo-efetividade das estratégias usadas no rastreamento do câncer cérvico-uterino

Procedimento	Custo	Efetividade	Casos / 10.000 mulheres	Custo caso detectado	CEI
CH-HPV (AC)	2.888.846,43	0,0152	152	19.005,57	19.005,57
Citologia em Meio Líquido	3.133.408,29	0,0162	162	19.315,22	23.918,50
Citologia em Meio Líquido + CH-HPV	4.127.641,37	0,0174	174	23.722,08	84.434,48
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	-1.575.012,58
CH-HPV	3.285.823,07	0,0180	180	18.254,57	146.638,86
Teste Papanicolaou + CH-HPV	3.859.486,72	0,0192	192	20.101,49	47.805,30
Comparação entre as alternativas mais custo-efetivas					
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	14.586,45
Teste Papanicolaou + CH-HPV	3.859.486,72	0,0192	192	20.101,49	76.874,00

Legenda: CEI = Δ Custo / Δ caso; CH-HPV – teste de captura híbrida para papilomavírus; AC - autocoleta.

Análise de sensibilidade

Com vistas testar a robustez dos resultados, foi realizada análise de sensibilidade que incluiu mudanças em alguns dos parâmetros que pudessem influenciar as relações de custo-efetividade calculadas para as várias opções de rastreamento: (a) redução em 20% dos itens de custo relacionados às outras

estratégias de rastreamento, mantendo o valor da estratégia do teste de Papanicolaou inalterada; (b) redução em 20% dos itens de custo relacionados às outras estratégias de rastreamento, com o valor da estratégia do teste de Papanicolaou elevada também em 20%; (c) sensibilidade do teste de Papanicolaou no limite inferior do intervalo de confiança encontrado para essa medida de acurácia no estudo do INCA (AMB, 2004; GIRIANELLI *et al.*, 2004), qual seja, sensibilidade igual a 53,4%; (d) sensibilidade da citologia em meio líquido no limite superior do intervalo de confiança (81,4%) do mencionado estudo; (e) redução na taxa de exames insatisfatórios relacionados com a citologia em meio líquido para um valor de 1,6%.

As simulações não mostraram influência significativa sobre o resultado inicial de alterações na sensibilidade dos testes de Papanicolaou ou de citologia em meio líquido, bem como nas taxas de exames insatisfatórios. Os preços dos itens de custo agregados a cada estratégia, contudo, se revelaram uma variável com impacto nos resultados iniciais. A estratégia de CH-HPV, com a redução em 20% dos valores dos itens de custo e uma elevação em igual proporção dos valores praticados para o teste de Papanicolaou, assume a posição de melhor razão custo-efetividade incremental, conforme se evidencia na tabela 3.

Tabela 3: Redução em 20% nos valores dos itens de custo relacionados às outras estratégias de rastreamento, com o valor da estratégia do Papanicolaou elevado em 20%

Procedimento	Custo	Efetividade	Casos / 10.000 mulheres	Custo por caso detectado	CEI
CH-HPV (AC)	2.311.077,14	0,0152	152	15.204,45	15.204,45
Citologia em Meio Líquido	2.506.726,63	0,0162	162	15.452,18	19.134,80
Citologia em Meio Líquido + CH-HPV	3.302.113,10	0,0174	174	18.977,66	67.547,58
Teste de Papanicolaou	3.063.154,55	0,0175	175	17.503,74	-238.958,55
CH-HPV	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	-86.899,22
Teste Papanicolaou + CH-HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	49.432,69
Comparação entre as alternativas mais custo-efetivas					
Teste de Papanicolaou	3.063.154,55	0,0175	175	17.503,74	17.503,74
CH-HPV	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	-86.899,22
Teste Papanicolaou + CH-HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	49.432,69
Comparação entre as alternativas mais custo-efetivas					
CH-HPV	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	14.603,66
Teste Papanicolaou + CH-HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	49.432,69

Legenda: CEI = Δ Custo / Δ caso; CH-HPV – teste de captura híbrida para papilomavírus; AC - autocoleta.

Estimativa de preços para as novas tecnologias de rastreamento

Para as estimativas do custo que as tecnologias de rastreamento não constantes na atualidade na tabela de reembolso do SUS, partiu-se da hipótese de que a razão de custo incremental dessas novas tecnologias deveria ser pelo menos igual a da citologia convencional, única que é reembolsada pelo sistema público no presente. Ou seja:

$$\frac{C_T - C_P}{E_T - E_P} = \frac{C_P}{E_P}$$

$$C_T - C_P = \frac{C_P}{E_P} (E_T - E_P)$$

$$C_T = \frac{E_T C_P}{E_P} - \frac{E_P C_P}{E_P} + C_P$$

$$C_T = \frac{E_T C_P}{E_P}$$

Onde:

C_T = Custo da nova tecnologia

C_P = Custo do Papanicolau

E_T = Efetividade da nova tecnologia

E_P = Efetividade do Papanicolau

A partir dos valores pagos pelo SUS pelos diversos itens de custo relacionados com as intervenções de rastreamento e confirmação diagnóstica, e levando em consideração as probabilidades de transição correspondentes a cada uma das estratégias, estimou-se o custo da estratégia de Papanicolau para o sistema público: R\$ 245.762,79.

Tomando por base uma efetividade de 175 casos detectados em 10.000 mulheres, a razão de custo foi de R\$ 1.404,36 por caso detectado de câncer ou lesão precursora de alto grau. Para essa razão, os custos estimados das estratégias foram os seguintes: CH-HPV, R\$ 252.784,58; citologia em meio líquido, R\$ 227.506,12; e associação da CH-HPV com teste de Papanicolaou, R\$ 269.636,89. Calculou-se, então, o preço que cada uma das outras tecnologias precisaria atingir para igualar a razão de custo-efetividade do teste de Papanicolaou no reembolso público, obtendo-se os valores constantes da tabela 4.

Tabela 4: Preços estimados das novas tecnologias de rastreamento para o SUS

Teste de Rastreamento	Preço SUS estimado (a)	Preço AMB (b)	Preço 20% AMB (c)	a/b	a/c
Captura Híbrida para HPV	19,12	228,13	182,50	8,38%	10,48%
Citologia em Meio Líquido	8,22	44,75	35,80	18,37%	22,96%
Captura Híbrida para HPV na combinação com Papanicolaou	11,82	228,13	182,50	5,18%	6,48%

Discussão

A elevação quase universal dos gastos em saúde e os crescentes constrangimentos decorrentes da escassez de recursos *vis-à-vis* as demandas têm imposto a necessidade de se justificar as novas técnicas em termos de seu custo-efetividade. Assim, tão importante quanto os diferenciais de efetividade entre os vários métodos, é a sua eficiência comparativa em termos da utilização dos recursos médicos e sociais. Em alguns casos, a introdução de uma nova tecnologia pode produzir economia de recursos do programa de rastreamento que suplantam o custo aumentado dos testes, como por exemplo, quando a sensibilidade do novo teste torna possível aumentar o intervalo entre exames, desse modo reduzindo os custos totais dos programas (FAHS; PLICHTA; MANDELBLATT, 1996).

No caso do câncer de colo uterino, o tempo médio entre o aparecimento de anormalidades detectáveis e o desenvolvimento de doença invasiva é de cerca de 10 a 15 anos. Entretanto, intervalos menores de tempo entre os exames de detecção são necessários, devido ao número de testes falso-negativos - ou

seja, as mulheres precisam ser retestadas um a três anos após um exame normal para reduzir a chance de se perder anormalidades existentes e não devido ao rápido desenvolvimento da doença.

De forma bastante consistente, estudos de análises econômicas dos programas de rastreamento cervical têm mostrado que a relação de custo-efetividade do rastreamento, independentemente da tecnologia utilizada, aumenta exponencialmente à medida que os intervalos entre os exames de rastreamento diminuem, efeito que é ampliado pelo aumento da sensibilidade do teste (MANDELBLATT *et al.*, 2002). Testes de rastreamento mais sensíveis, porque garantem que uma maior proporção de indivíduos com doença sejam captados no rastreamento, podem permitir um espaçamento dos intervalos sem prejuízo da segurança e com implicações importantes para os custos e a eficiência comparativa entre os métodos.

A avaliação das novas tecnologias propostas precisa também considerar os custos associados com a obtenção, processamento e interpretação dos exames, bem como aqueles referentes ao reexame decorrente de amostras inadequadas. Além disso, melhorias na acurácia envolvem a identificação de um número aumentado de pacientes com lesões intra-epiteliais de baixo grau, e os custos de investigar e tratar mulheres com testes falso-positivos ou anormais devem também ser avaliados.

Os novos métodos introduzidos para o rastreamento do câncer cérvico-uterino têm sido objeto de diversos estudos de custo-efetividade (FLORES *et al.*, 2003; AHCPR, 1999; ICSI, 2003; CUZICK, 1999) em particular por agências internacionais de avaliação tecnológica (MSAC, 2003; MSAC 2002a; MSAC, 2002b), responsáveis, em seus países, por auxiliar nas decisões relativas à cobertura e ao reembolso desses procedimentos pelos sistemas de saúde, público e privados. Em geral, os estudos e revisões parecem apontar que, embora esses testes mostrem melhor acurácia diagnóstica, com sensibilidade igual ou maior que a do teste de Papanicolaou, as incertezas presentes nos modelos empregados ainda não permitem concluir por maior custo-efetividade, tanto da citologia em meio líquido quanto dos testes de captura para HPV.

Neste estudo, o teste de Papanicolaou apresentou a melhor razão incremental de custo-efetividade entre todas as estratégias de rastreamento analisadas. Entretanto, as análises de sensibilidade demonstraram que o resultado depende dos custos das estratégias empregadas. Tanto é assim que a estratégia de CH-HPV, com a redução em 20% dos valores dos itens de custo e uma

elevação em igual proporção dos valores praticados para o teste de Papanicolaou, assume a posição de melhor razão de custo-efetividade incremental. Nem a redução na sensibilidade do teste de Papanicolaou, nem o aumento da sensibilidade da citologia em meio líquido alteram os resultados acima relatados, exceto quando se alteram os custos das estratégias de rastreamento.

As estimativas realizadas buscaram identificar os preços que as novas tecnologias precisariam assumir no sistema público, de modo a atingirem razão de custo-efetividade equivalente a do teste de Papanicolaou. Tomando por base o valor de reembolso atualmente praticado para o teste de Papanicolaou, de R\$ 5,37, os valores reembolsados pelo SUS para os testes de CH-HPV, da citologia em meio líquido e da combinação do CH-HPV com a citologia convencional, deveriam ser, no máximo, R\$ 19,12, R\$ 8,22, e R\$ 11,82, respectivamente.

Vale ser ressaltado, entretanto, que nos valores de reembolso estimados não estão incluídos os custos relacionados à adoção de uma nova tecnologia pelo sistema de saúde. Usualmente, a modificação de rotinas já estabelecidas implica, entre outros, em custos não previstos, perda de produtividade transitória e necessidade de treinamento e capacitação de recursos humanos para a reorganização da assistência nos novos moldes. Outrossim, deve-se observar também que os cálculos efetuados expressam um exercício preliminar, que não deve ser tomado como valor proposto de reembolso para o SUS, para o qual seriam necessários estudos de custos mais detalhados, que não estiveram presentes no escopo deste projeto.

Algumas limitações do estudo merecem ser mencionadas. Primeiro, como a perspectiva adotada foi a do sistema de saúde, não foram incluídos os custos indiretos. Por sua vez, em função da medida de efetividade escolhida, também não foram considerados nas estimativas realizadas os custos dos tratamentos dos casos detectados. Como os valores referentes à investigação adicional e ao tratamento são muito mais elevados que aqueles relacionados ao diagnóstico precoce, sua inclusão poderia modificar os resultados aqui encontrados.

Outra limitação foi a utilização de valores de reembolso e não o levantamento dos custos atribuíveis a cada uma das opções de rastreamento. No Brasil, a maioria das unidades de saúde não tem sistemas de custeio operante e desconhece o consumo preciso de recursos vinculados à prestação de cada intervenção ou serviço. Os valores pagos por um dado procedimento pelo SUS dizem respeito aos gastos contabilizados pelo sistema e não ao consumo dos

recursos empregados em uma função de produção relativa àquele procedimento. Embora o uso dos fatores envolvidos na função de produção de cada intervenção seja um custo na perspectiva do Estado brasileiro, na medida em que o valor da tabela de reembolso de procedimento do SUS não venha a cobri-los, esse uso não corresponde ao que é custo para SUS, que se restringe ao valor efetivamente pago por este sistema.

Conclusões

A principal conclusão do estudo é que, embora o teste de Papanicolaou possa ser mais custo-efetivo, outras tecnologias e estratégias de rastreamento do câncer de colo uterino mais recentemente introduzidas podem vir a mostrar melhor razão de custo-efetividade na dependência dos preços praticados no setor de saúde. Dadas as incertezas existentes em vários parâmetros-chave, faz-se necessário realizar estudos mais completos que contemplem os vários estágios da evolução natural do câncer de colo de útero em nosso meio e os efeitos das transições entre esses estados, a serem explorados por meio de modelos de universo temporal mais longo.

Referências

AGENCY FOR HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH (AHCPR). *Evaluation of cervical cytology*. Evidence Report. Technology Assessment, n. 5, February 1999 (AHCPR Publication 99-E010).

ALVES, V. A. F. et al. Comparison of manual and automated methods of liquid-based cytology: a morphologic study. *Acta Cytol.*, v. 48, n. 2, p. 187-193, 2004.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. *Classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos*. São Paulo: Câmara Brasileira do Livro, 2004.

BOLICK, D. R.; HELLMAN, D. Laboratory implementation and efficacy assessment of the Thin Prep cervical cancer screening system. *Acta Cytol.*, n. 42, p. 209-213, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. *Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS)*. Brasília: Ministério da Saúde, 2004a. Disponível em: <http://www.calcmed.com.br/tabelasnet/tabelas_sus.asp>. Acesso em: fev. 2006.

CLAVEL, C. et al. Hybrid capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1,518 women. *British Journal of Cancer*, v. 80, n. 9, p. 1.306-1.311, 1999.

CUZICK, J. et al. A systematic review of the role the human papillomavirus testing with a cervical screening program. *Health Technology Assessment*, v. 3, n. 14, p. 1-214, 1999.

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

FAHS, M. C.; PLICHTA, S. B.; MANDELBLATT, J. S. Cost-effective policies for cervical cancer screening: an international review. *Pharmacoeconomics*, n. 9, p. 211-230, 1996.

FLORES, Y. et al. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. *Salud Pública Méx.*, n. 45 (supl. 3), p. S388-398, 2003.

GIRIANELLI, V. R. et al. Comparação do desempenho do teste de captura híbrida II para HPV, citologia em meio líquido e citologia convencional na detecção precoce do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 50, n. 3, p. 225-226, 2004.

_____. *Validade dos exames do DNA do HPV e citologia em base líquida na detecção precoce do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras*. Relatório final de pesquisa. Rio de Janeiro: INCA, 2003.

GOLDIE, S. J. et al. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *JAMA*, n. 285, p. 3.107-3.115, 2001

HUTCHISON, M. L.; BERGER, B. M.; FARBER, F.L. Clinical and cost implications of new technologies for cervical cancer screening: the impact of test sensitivity. *Am. J. Manag. Care*, n. 6, p. 766-780, 2000.

INSTITUTE FOR CLINICAL SYSTEMS IMPROVEMENT (ICSI). *Liquid-based cervical cytology*. Technology Assessment Committee, 2003 (*Technology Assessment Report* n. 76).

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (BRASIL). *Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2005.

_____. *Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não-transmissíveis*. Rio de Janeiro: INCA, 2003a.

_____. *Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais e condutas clínicas preconizadas*. Rio de Janeiro: INCA, 2003b.

_____. *Registro hospitalar de câncer: dados dos hospitais do INCA. Relatório anual 1994/1998*. Rio de Janeiro: INCA, 2004b.

MANDELBLATT, J. S. et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 94, n. 19, p. 1469-1483, 2002.

MEDICAL SERVICES ADVISORY COMMITTEE (MSAC). *Human papillomavirus testing for cervical screening: assessment report*. Canberra: MSAC, May 2003.

_____. *Human papillomavirus testing in women with cytological prediction of low-grade abnormality*. Canberra: MSAC, 2002a.

_____. *Liquid based cytology for cervical screening: assessment report*. Canberra: MSAC, 2002b.

SALOW, D. et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *Cancer Journal for Clinicians*, v. 52, p. 342-362, 2002.

SHERMAN, M. E. et al. Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer*, n. 81, p. 89-95, 1997.

THULER, L. C. S.; MENDONÇA, G. A. E. S. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, v. 27, n. 11, p. 656-661, 2005.

WRIGHT JR, T. C et al. HPV DNA testing of self collect vaginal samples compared with cytological screening to detect cervical cancer. *JAMA*, v. 283, p. 81-86, 2000.

_____. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet. Gynecol.* v. 103, p. 304-309, 2004.

_____. 2001 Consensus guidelines for the management of human with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, v. 287, n. 16, p. 2120-2129, 2002.

NOTAS

• Médica, professora adjunta no Departamento de Planejamento e Administração em Saúde do IMS-UERJ. Endereço eletrônico: caetano.r@globo.com.

•• Professor adjunto no Departamento de Planejamento e Administração em Saúde do IMS-UERJ. Endereço eletrônico: cmmv@ims.uerj.br.

* Médico. Pesquisador do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Endereço eletrônico: lthuler@inca.gov.br.

** Médica. Pesquisadora do INCA. Endereço eletrônico: vaniarg@uol.com.br.

¹ A pesquisa foi subvencionada pela Fundação Ary Frauzino de Pesquisa e Controle do Câncer e pela Digene do Brasil.

² O teste para HPV pode ser colhido tanto por profissional de saúde como por auto-coleta, pela própria paciente. Exceto quando discriminado como auto-coleta (AC), o exame para HPV foi sempre colhido por profissional.

ABSTRACT

Cost-Effectiveness of Early Screening of Cervix Neoplasms in Brazil

It is a cost-effectiveness study that compares the Papanicolaou test to new screening technologies for uterine cervix neoplasm. The decision analytical model simulated economic and health impacts of screening technologies, whose outcomes were the detected cases of uterine cervix neoplasm or high-malignant precursory lesions. The study assessed the following screening strategies: Papanicolaou smear test; liquid-based cytology; hybrid capture-based human papillomavirus detection (HC-HPV), HC-HPV self-collection; association between Pap smear and HC-HPV; and association between liquid-based cytology and HC-HPV. Temporal universe was restricted to one year. The perspective adopted in this study was the one of the health system, considering only direct medical screening costs for detected cases, and using values proposed by the Brazilian Hierarchy Classification of Medical Procedures. The study also estimated possible prices for technologies excluded from the reimbursement table of the Brazilian Public Health System, so that cost-effectiveness relations would be at least equivalent to the Pap smear. Despite the fact that the Papanicolaou smear is more cost-effective, new screening technologies for cervix neoplasm may present better cost-effectiveness ratio depending on the prices adopted by the health sector.

Key words: Early diagnosis; cervix neoplasms; cost-effectiveness; Papanicolaou smear; human Papillomavirus; cytology.