

**Custo-efetividade no rastreamento do câncer cérvico-uterino no Brasil:**

**Um Estudo Exploratório**

**Equipe Técnica:**

Rosângela Caetano

Cid Manso de Mello Caetano

**Rio de Janeiro**

**2005**

## **Custo-efetividade no rastreamento do câncer cérvico-uterino no Brasil: Um Estudo Exploratório**

### **Resumo**

O prognóstico no câncer de colo uterino depende grandemente da extensão da doença no momento do diagnóstico, estando sua mortalidade fortemente associada ao diagnóstico tardio e em fases avançadas. Em adição ao teste de Papanicolaou, tradicionalmente usado há mais de 30 anos, novas tecnologias têm se juntado ao arsenal diagnóstico disponível para a detecção precoce deste tipo de neoplasia, entre as quais se incluem a citologia em meio líquido e os testes para detecção do HPV por captura híbrida. Estas diversas tecnologias de rastreamento têm sensibilidade, especificidade e custos bastante diversos e, na atualidade, apenas o teste de Papanicolaou faz parte do conjunto de procedimentos cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Decisões a cerca da cobertura e uso destes procedimentos podem ser grandemente auxiliadas por estudos voltados para a eficiência comparativa destes métodos, em termos de sua custo-efetividade medido sob a perspectiva societal.

Este estudo comparou a eficiência de um conjunto de tecnologias utilizadas no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino, mediante a realização de uma análise de custo-efetividade que incluiu as seguintes estratégias de rastreamento: (a) citologia convencional (teste de Papanicolaou); (b) citologia em meio líquido; (c) teste de captura híbrida para HPV com coleta por profissional de saúde; (d) teste de captura híbrida para HPV com autocoleta pela própria paciente; (e) combinação de citologia convencional e teste de captura híbrida para HPV; e (f) combinação de citologia em meio líquido e teste de captura híbrida para HPV. O trabalho complementa uma pesquisa realizada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2003 (Girianelli et al, 2003) que investigou a acurácia diagnóstica das estratégias mencionadas, em uma população de 1777 mulheres entre 25 e 59 anos de idade, que nunca haviam realizado o exame citopatológico ou que o haviam feito há mais de 3 anos.

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. O universo temporal analítico restringiu-se ao período de um ano. A perspectiva adotada no estudo foi a do sistema de saúde, de modo que apenas os custos médicos diretos de rastreamento dos casos detectados foram contabilizados, usando-se para tal os valores propostos pela tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – AMB, 2004.

Como a citologia em meio líquido e a captura híbrida para HPV não fazem parte dos procedimentos reembolsados pelo SUS, procedeu-se ainda a uma estimativa dos preços que essas tecnologias precisariam assumir no sistema público, de modo a atingirem uma razão de custo-efetividade equivalente à do teste de Papanicolaou.

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

Na análise de sensibilidade realizada com vistas a testar a robustez dos resultados, 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 captura híbrida para HPV colhida por profissional de saúde, com a redução em 20% dos valores dos itens de custo e uma elevação em igual proporção dos valores praticados para a estratégia do teste de Papanicolaou, assume a posição de melhor razão custo-efetividade incremental.

As estimativas dos preços dos testes de rastreamento ainda não cobertos pelo reembolso do sistema público de saúde assumiram os seguintes valores por estratégia: captura híbrida para HPV com coleta por profissional, R\$ 19,12; captura híbrida com coleta por profissional, na estratégia de associação deste teste com o exame de Papanicolaou, R\$ 11,82; citologia em meio líquido, R\$ 8,22.

## 1. Câncer de Colo Uterino: Contextualizando o problema e as tecnologias disponíveis para sua detecção precoce

O carcinoma de colo uterino é uma das neoplasias mais comuns em mulheres em todo o mundo. No Brasil, esta neoplasia 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 sobre a incidência e a mortalidade por câncer, divulgados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), a taxa de mortalidade por essa neoplasia no país tem apresentado um contínuo e sustentado aumento desde 1979, passando de 3,44 casos/100.000 mulheres nesse ano, para 5,03/100.000 em 2002, o que representa um aumento de 30% em 23 anos. Para 2005, a estimativa de incidência para este câncer é de 20.690 novos casos, com um risco estimado de 22 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2004).

Estudos epidemiológicos mostram que o maior fator de risco para o desenvolvimento de carcinomas do colo pré-invasivos e invasivos é a infecção pelo papilomavírus (HPV), com o agente sendo identificado em até 99,7% dos espécimes de câncer cervical (Munoz, 2000). A infecção pelo HPV apresenta uma prevalência em torno de 20 a 40% entre as mulheres jovens, estando a carcinogênese associada ao tipo viral (alto risco oncogênico), à sua persistência e integração no genoma da célula hospedeira, bem como à carga viral (Santos et al, 2003; Myers et al, 2000). Apenas certos tipos de HPV estão associados com câncer cervical e 4 tipos (16, 18, 31 e 45) respondem por 80% de todos os casos (Bosch et al, 1995).

A lesão precursora do câncer cervical é a displasia ou carcinoma *in situ* que pode se transformar em tumor invasivo. Esse processo, em geral, é muito lento. Estudos demonstraram que, em pacientes com carcinoma *in situ* não tratados, de 30 a 70% vão desenvolver câncer invasivo em um período de 10 a 12 anos. Em cerca de 10% dos casos, no entanto, a evolução pode se restringir a um ano. O prognóstico depende muito da extensão da doença no momento do diagnóstico. Com base em dados coletados em 96 centros oncológicos brasileiros, concluiu-se que entre 1995 e 2002 45,5% das pacientes com câncer de colo uterino encontravam-se nos estádios III ou IV no momento do diagnóstico inicial (Thuler & Azevedo, 2005).

Comparado a outras neoplasias, o câncer cérvico-uterino apresenta uma característica importante: há longo tempo já está disponível um exame para o rastreamento da doença — o **teste de Papanicolaou** — capaz de detectá-la em fase pré-maligna ou incipiente. A grande redução da incidência e da mortalidade, observada desde o início

dos anos 60 na maioria dos países desenvolvidos, tem sido atribuída à prática de rastreamento periódico com o teste de Papanicolaou.

O Inquérito Domiciliar realizado pelo Ministério da Saúde, nos anos 2002 e 2003, mostrou que, para as 16 capitais analisadas, a cobertura estimada do exame de Papanicolaou variou entre 74% e 93% (INCA, 2003a). Contudo, o percentual desses exames que foi realizado pelo SUS variou entre 33% e 64%, o que pode, em parte, explicar o diagnóstico tardio e a manutenção das taxas de mortalidade, bem como as altas taxas de incidência observadas no Brasil.

Além disso, ainda que o teste de Papanicolaou seja um exame não invasivo, rápido, de custo relativamente baixo e efetivo para detecção precoce do câncer do colo do útero, sua técnica de realização é vulnerável a erros de coleta e de preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados. Diante disso, os estudos têm apresentado 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 et al, 1995).

Quando displasias, lesões pré-malignas ou malignas da cérvix deixam de ser detectadas (isto é, testes falso-negativos), o resultante retardo no diagnóstico pode acompanhar-se de progressão da doença e necessidade de tratamento mais agressivo. Hutchinson et al (2000) estimam que cerca de  $\frac{1}{4}$  dos cânceres de colo uterino ocorrem em mulheres que são regularmente examinadas (pelo menos a cada 3 anos) e que foram perdidas devido a sensibilidade subótima do teste de Papanicolaou. Isso tem motivado o desenvolvimento de um conjunto de novas técnicas, com o objetivo de superar os potenciais problemas mencionados e, conseqüentemente, melhorar a acurácia do exame citopatológico. Entre elas, merecem destaque o acondicionamento de material coletado em meio líquido e sua leitura automatizada.

A **citologia em meio líquido** é um método onde as células cervicais são imersas em um líquido conservante antes da fixação da lâmina. Usando este método, evita-se o possível ressecamento provocado pelo ar, que pode comprometer a preservação morfológica, com redução na quantidade de artefatos pela remoção de sangue, células inflamatórias e muco que obscurecem a leitura, produzindo uma taxa mais reduzida de exames insatisfatórios que aquela observada com o teste de Papanicolaou. Revisão realizada pelo *National Centre for Health Technology Assessment* da Inglaterra (Karnon et al, 2004) encontrou que a citologia em meio líquido mostrava taxas de espécimes inadequados ou insatisfatórios menores que a citologia convencional em 24 dos 38 trabalhos analisados que traziam informação a esse respeito (variação de 0% a

8,5%, com média ponderada pela população dos estudos de 1,63%, enquanto a variação da citologia convencional foi de 0% a 27,5%, com média ponderada de 7,64%). No Brasil, estudo realizado por pesquisadores de São Paulo (Longatto et al, 2004) encontrou taxas de exames insatisfatórios com a citologia em meio líquido de 1,4%, comparada a 10,4% dos espécimes avaliados pelo método de Papanicolaou.

A melhor qualidade dos resultados da citologia em meio líquido resulta em uma sensibilidade potencialmente maior que a do teste de Papanicolaou para a detecção de doença pré-invasiva e câncer cervical. A mesma revisão acima mencionada assinala que os valores de sensibilidade, nos 16 estudos incluídos, foram maiores ou iguais aos da citologia convencional em todos os estudos, ainda que com variações que dependeram do produto comercial examinado e da definição de positividade utilizada ( $\geq$  ASCUS,  $\geq$  lesão de baixo grau,  $\geq$  lesão de alto grau). Outra vantagem é que o material residual da citologia em meio líquido pode ser utilizado para o diagnóstico, por meio de métodos biomoleculares, de infecções sexualmente transmissíveis como clamídia, gonococcia e HPV (Sherman et al, 1997).

Existem vários métodos de citologia em meio líquido disponíveis, tais como *ThinPrep*® e *Autocyte*®. Mais recentemente, foi desenvolvido por pesquisadores brasileiros o *Dnacitoliq*®, utilizando o “*Universal Collection Medium*” (UCM) como solução conservante. Estudos utilizando os dois primeiros métodos têm mostrado que a citologia em meio líquido tem sensibilidade similar ou superior à da citologia convencional (Hutchison et al, 1999; Bolick and Hellman, 1998; Austin & Ramzy, 1998; Bishop et al, 1998; Carpenter e Davey, 1999; Dupree et al, 1998; Ferenczy et al, 1996). Especificamente sobre o *Dnacitoliq*®, há poucos estudos científicos publicados, mas pesquisa recente realizada em três laboratórios, localizados nos Estados Unidos, Portugal e Brasil, demonstrou que o *ThinPrep*®, o *Autocyte*® e o *Dnacitoliq*® preservam adequadamente as estruturas celulares para avaliação morfológica (Alves et al, 2004).

Outras tecnologias recentemente introduzidas foram os **testes para detecção do HPV** por hibridização (captura híbrida) ou reação em cadeia da polimerase (PCR), propostos como estratégia complementar ou como substitutiva da citologia oncótica na detecção precoce do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras, na triagem mais imediata de pacientes com células escamosas atípicas de significado indeterminado ou em mulheres com mais de 35 anos com lesão de baixo grau. Pacientes com estes achados podem ser testadas para os subtipos de alto risco oncogênico ao invés de repetir a citologia. O teste serviria também para a vigilância pós-tratamento (Rohan, 2003).

Um teste que emprega anticorpos monoclonais na captura de híbridos, que está em sua segunda geração (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). Esse teste também fornece uma medida semi-quantitativa para carga viral. Vários estudos têm mostrado que a sensibilidade do teste de CH II é superior à do exame citopatológico convencional na identificação do câncer do colo do útero ou suas lesões precursoras (Clavel et al, 1999; Cuzick et al, 1999; Flores et al, 2003; MSAC, 2003) e, mais recentemente, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso desta tecnologia para o rastreamento do câncer do colo do útero em conjunto com o exame citopatológico (FDA, 2003).

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. Estudo realizado na Filadélfia mostrou um índice de concordância de aproximadamente 80% entre a autocoleta e aquela realizada por profissionais de saúde (Harper et al, 2000). Por sua vez, Flores et al (2003), comparando o teste de captura híbrida para HPV por autocoleta com o teste de Papanicolaou, encontraram uma maior aceitabilidade e uma melhor relação custo-efetividade do exame que para a citologia convencional.

As Tabelas 1 e 2 trazem uma síntese das medidas de acurácia relativas aos testes de Papanicolaou, citologia em meio líquido, captura híbrida para HPV e combinação do teste de Papanicolaou com o teste para HPV em um conjunto de estudos selecionados.

**Tabela 1: Sensibilidade e Especificidade das Tecnologias de Rastreamento do Câncer Cervical em Estudos Seleccionados**

Fonte	Papanicolaou		HPV		Papanicolaou + HPV		Citologia em Meio Líquido	
	Sens	Esp	Sens	Esp	Sens	Esp	Sens	Esp
Belinson et al, 2002	≥ NIC II 94%	≥ NIC II 77,8%	≥ NIC II 97,6%	≥ NIC II 84,8%	≥ NIC II 100,0%	≥ NIC II 69,5%	—	—
Bolick et al, 1998	85,1%	36,4%	—	—	—	—	95,2%	58,3%
Dannecker et al, 2004	—	—	autocoleta NIC I, II, III 73,8% NIC II e III 100%	autocoleta NIC I, II, III 74,0% NIC II e III 71,4%	—	—	—	—
Fabey et al, 1995	LBG 50,4% LAG 55,2%	—	—	—	—	—	—	—
Ferenczy et al, 1996	70,10%	74,70%	—	—	—	—	78%	73,6%
Flores et al, 2003	59,4%	98,3%	autocoleta 71,3% coleta profissional 93,1%	autocoleta 89,2% coleta profissional 91,8%	—	—	—	—
Hutchinson et al, 1999	68,7%	—	—	—	—	—	87,9%	—
Hutchinson et al 2000	51,2-80%	—	—	—	—	—	—	—
Mandelblatt et al, 2002	LBG 19,6% LAG 46,2%	94,50%	LBG 55,6% LAG 78,7%	79,0%	—	—	—	—
Marle 2002	NIC pré- invasivo 80% Ca estádios IA/IB 85%	—	—	—	—	—	—	—
Maxwell et al, 2002	≥ASCUS 51%	≥ASCUS 97%	≥ASCUS 98%	—	—	—	≥ASCUS 60%	≥ASCUS 92%
Meyers et al, 2000	51%	97	—	—	—	—	—	—
Petry et al, 2003	≥NIC II 33,8%	≥NIC II 98,7%	≥NIC II 85,7%	≥NIC II 96,7%	≥NIC II 93,5%	≥NIC II 95,7%	—	—
Salmeron et al, 2003	≥NIC II 57,0%	≥NIC II 98,8%	≥NIC II 94,2%	≥NIC II 94,0%	≥NIC II 97,7%	≥NIC II 93,5%	—	—
Sherman et al, 1998	68,10%	—	—	—	—	—	80,70%	—
Tuon et al, 2002 (BR)	41%	77%	—	—	—	—	—	—
Wright et al, 2000	≥NIC II 74%	≥NIC II 87,9%	≥NIC II 84,9%	≥NIC II 81,8%	≥NIC II 87%	≥NIC II 78,1%	—	—

Legenda: HPV – teste de Captura Híbrida para HPV; Sens — Sensibilidade; Esp — Especificidade; NIC — neoplasia intra-epitelial; LBG – lesão de baixo grau; LAG — lesão de alto grau; ASCUS — Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

Especificamente no Brasil, foram identificados os seguintes trabalhos que estudaram a acurácia diagnóstica das tecnologias de rastreamento do câncer cérvico-uterino abordadas neste estudo:

**Tabela 2: Sensibilidade e especificidade das Tecnologias de Rastreamento do Câncer Cervical em Estudos Seleccionados.**

Fonte	Teste de Papanicolaou		HPV		Citologia em Meio Líquido	
	Sens	Esp	Sens	Esp	Sens	Esp
Santos et al, 2003	57%-79%	82%-84%	100%	43%		
Logatto et al, 2004	49,8% apenas LAG 72,8%	—	—	—	70% apenas LAG 91,3%	—
Girianelli et al, 2004	≥NIC I 71,4%	≥NIC I 91,6%	91,4%	90,2%	≥NIC I 66,7%	≥NIC I 84,8%
Gontijo et al, 2005	67%	66%	67%	31%	—	—

Legenda: HPV – teste de Captura Híbrida para HPV; Sens — Sensibilidade; Esp — Especificidade; NIC — neoplasia intra-epitelial; LBG – lesão de baixo grau; LAG — lesão de alto grau.

O exame das duas tabelas deixa evidente a enorme variedade nas medidas de acurácia entre os diversos trabalhos e mesmo para uma dada tecnologia. Cuidados devem ser tomados em relação à valorização dessas medidas. Comparações precisam ser melhor balizadas por informações sobre o tamanho das populações dos estudos; tipo de população estudada, em termos de risco de adoecimento; características demográficas em estudos de coortes históricas; método de avaliar a variabilidade inter e intra-observador; forma de avaliação dos resultados falso-negativos e resultados histológicos em uma significativa proporção de pacientes examinados. Esses itens não foram objeto do estudo aqui proposto.

Além disso, quando se avaliam e comparam tecnologias, alguns outros pontos precisam ser levados em conta, entre os quais está a sensibilidade das mesmas. Dados de sensibilidade são geralmente derivados de pesquisas com condições de testagem otimizadas; os mesmos resultados podem não ser obtidos na prática cotidiana. Certos desenhos de pesquisa, por sua natureza, podem sub ou superestimar a sensibilidade dos testes. Além disso, a sensibilidade dos testes deve ser diferenciada da efetividade de um programa de rastreamento. A sensibilidade de um teste é a probabilidade de um único teste, em um ponto específico no tempo, detectar a presença de doença subjacente. Já a efetividade de um programa de rastreamento é a probabilidade que testes repetidos a intervalos específicos possam detectar a doença subjacente ao longo de um intervalo de tempo. Repetidos exames de rastreamento a intervalos regulares podem desse modo compensar limitações da sensibilidade de uma técnica.

Em parte em função dessas variações, os papéis da citologia em meio líquido e da testagem para HPV permanecem ainda controversos (Hartman et al, 2001; Kaufman 2001), também persistindo sob discussão o intervalo ótimo entre cada testagem.

## 2. Estudos de Custo-efetividade: revisão da literatura

A elevação quase universal dos gastos em saúde e os crescentes constrangimentos decorrentes da escassez de recursos vis-à-vis às demandas têm imposto a necessidade de se justificar a incorporação de 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 do testes, como por exemplo, quando a sensibilidade do novo teste torna possível aumentar o intervalo entre exames, desse modo reduzindo os custos totais (Hutchinson et al, 2000). 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 anos. Entretanto, intervalos menores de tempo entre os exames de detecção são necessários devido ao número de testes falso-negativos, ou seja, as mulheres necessitam ser retestadas um a três anos após um exame anormal para reduzir a chance de se perder anormalidades existentes<sup>1</sup>.

De forma bastante consistente, estudos de análises econômicas dos programas de rastreamento cervical têm mostrado que a relação de custo-efetividade do rastreamento, independente 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 (Goldie et al, 2001). Testes de rastreamento mais sensíveis, porque garantem que a maior proporção de indivíduos com doença serão 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 re-exame decorrente de amostras inadequadas. Além disso, melhorias na acurácia envolvem a identificação de um número aumentado de

---

<sup>1</sup> No Brasil, o protocolo do Programa Viva Mulher, do Ministério da Saúde, recomenda que o exame citopatológico deveria ser realizado em mulheres de 25 a 60 anos, ou que já tivessem tido atividade sexual mesmo antes desta faixa de idade, uma vez por ano e, após 2 exames anuais consecutivos negativos, a cada 3 anos (Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama - Viva Mulher. In: <http://www.inca.gov.br/> ).

pacientes com lesões intra-epiteliais de baixo risco, 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 (Fahs et al, 1996; Mandelblatt et al, 2002; Marle et al, 2002; Flores et al, 2003), em particular por agências internacionais de avaliação tecnológica, responsáveis em seus países por auxiliar as decisões relativas a cobertura e reembolso destes procedimentos pelos sistemas de saúde, público e privados.

Em 1998, o *Australian Health Technology Advisors Committee* revisou a literatura publicada entre 1990 e 1997, buscando avaliar a efetividade e custo-efetividade de duas novas técnicas de citologia em meio líquido — *Thin Prep*® e *SurePath*®. Chamando atenção para ao pequeno número de estudos de base comunitária e para a carência de testes clínicos controlados, bem como para outros problemas metodológicos relativamente freqüentes na literatura pesquisada (entre os quais destaca-se a variedade do que era classificado como exame positivo, o pequeno número de confirmações por biópsia dos resultados positivos e não definição de um padrão ouro para os resultados negativos), esta Agência concluiu em seu relatório que as novas técnicas examinadas de citologia em meio líquido podiam aumentar a detecção de anormalidades cervicais de alto grau em 5 a 6%, bem como reduziam as taxas de exames insatisfatórios. Ainda que a substituição da citologia convencional ou a associação desta com as novas técnicas parecesse levar à economia de recursos (foi estimado que o custo adicional por caso detectado seria da ordem de £400.000, em valores de 1997), a agência recomendava que seriam necessários mais estudos de base populacional porque as melhorias relativas de sensibilidade por si só não justificavam sua introdução universal no programa australiano de rastreamento do câncer cervical.

Em 1999, a *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR) americana elaborou um estudo que comparava as novas tecnologias de citologia cervical — citologia em meio líquido (*ThinPrep*®) e técnicas de leitura automatizada (re-screening computadorizado utilizando tecnologia de rede neural (*Papnet*®) ou classificação algorítmica (*AutoPap*®) — com o teste de Papanicolaou, em termos de sua acurácia diagnóstica, custos, efetividade e custo-efetividade.

O relatório considerou que os modelos comparando a citologia convencional a nenhuma ação de rastreamento usavam parâmetros que superestimavam a acurácia do teste e que as estimativas de sensibilidade da citologia convencional, baseadas em

estudos de melhor qualidade metodológica e com menos vieses, apontavam para uma sensibilidade de cerca de 50% (IC 95%= 37-66%), significativamente menor do que habitualmente considerado. Já os resultados encontrados para as novas tecnologias de detecção apontavam para uma melhor sensibilidade que a citologia convencional, ainda que não tivessem sido possíveis estimativas precisas dos seus efeitos sobre a especificidade.

Usando um modelo de Markov que simulava o seguimento de uma coorte de mulheres de 15 a 85 anos, foram comparadas as seguintes estratégias: nenhum rastreamento; Teste de Papanicolaou, citologia em base líquida e 100% de re-*screening* computadorizado, todos a intervalos de um, dois e três anos. A relação custo-efetividade das novas tecnologias esteve diretamente relacionada com a frequência de realização dos exames — intervalos maiores resultavam em menores estimativas de custo por ano de vida salva. Estimativas do custo-efetividade incremental da citologia convencional a cada 3 anos comparada a nenhum rastreamento foram de US\$ 4.097,00 por ano de vida salva. Uma tecnologia aplicada ao estágio inicial do rastreamento pelo Papanicolaou, que reduzisse a taxa de resultados falso-negativos em 60% a um custo incremental por lâmina de US\$ 10,00, tinha um custo incremental de US\$ 22.010,00 por ano de vida salva quando realizada a cada 3 anos. Com intervalos de exame mais frequentes, o custo por ano de vida salva era maior que US\$ 50.000,00. Estratégias que incluíam 100% de re-*screening* das lâminas inicialmente avaliadas como normais pela citologia convencional, com uma taxa de redução nos resultados falso-negativos de 85% ou mais, eram mais efetivas que aquelas que melhoravam o rastreamento inicial em 60%. Com estas mesmas taxas de redução dos resultados falso-negativos, custos incrementais idênticos de US\$ 10,00 por lâmina e intervalos de rastreamento de 3 anos, o custo por vida salva das tecnologias de re-*screening* comparado ao das tecnologias que melhoravam o rastreamento inicial era de US\$ 45.375,00. Os achados foram relativamente insensíveis a pressupostos sobre a incidência de câncer cervical, custo das tecnologias diagnósticas, estratégias diagnósticas para resultados anormais e idade de início do rastreamento, mas foram sensíveis tanto a melhorias na sensibilidade (isto é, redução na taxa de falso-negativos) quanto na especificidade das tecnologias, comparadas às do teste de Papanicolaou. O relatório da AH CPR concluiu que, embora as duas novas tecnologias parecessem resultar em um custo por ano de vida salva aceitável para intervalos de rastreamento trienais, a imprecisão de estimativas sobre a efetividade e custo-efetividade das mesmas não permitiu conclusões mais afirmativas.

Do mesmo ano, é o estudo de Brown e Garber (1999), que também comparou a relação custo-efetividade do teste de Papanicolaou com a citologia em meio líquido (*ThinPrep*®) e de duas técnicas de microscopia automatizada e análise computadorizada para reduzir erros de rastreamento (*AutoPap*® e *Papnet*®). Tomando por base a perspectiva da sociedade e trabalhando apenas com os custos diretos associados às estratégias de rastreamento, os autores utilizaram um modelo de estados de transição que calculava os custos ao longo da vida e os efeitos em saúde associados com as diferentes técnicas em uma coorte teórica de mulheres que iniciaram suas práticas de detecção precoce aos 20 anos. Os resultados do estudo mostraram que as novas tecnologias aumentavam a expectativa de vida mas também aumentavam o custo por mulher examinada (de US\$ 30 a 257, valores de 1996). O *AutoPap*® dominava a citologia em meio líquido e, para cada intervalo de rastreamento, esta técnica aumentava a sobrevivência a um menor custo. Quando usados com intervalo trienal, todos os três métodos produziam mais anos de vida salvos a um menor custo que o teste de Papanicolaou realizado a cada dois anos.

Em 2002, agência de avaliação tecnológica que subsidia as decisões do *Medicare* australiano — *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) — também publicou em um relatório utilizando um modelo de análise de decisão para simular a relação custo-efetividade da citologia em meio líquido em comparação ao teste de Papanicolaou. A população no modelo era de uma coorte de mulheres representativa da população que poderia participar de um programa de rastreamento e ele foi utilizado para calcular o custo incremental da citologia em meio líquido em relação ao teste de Papanicolaou por caso detectado de lesões de alto grau. Os resultados foram extrapolados para custos adicionais por caso de câncer evitado e, posteriormente, para custo por ano de vida salva. A revisão sistemática executada para avaliar a efetividade das duas tecnologias não demonstrou que a citologia em meio líquido fosse superior na detecção de câncer invasivo ou lesões de alto grau, mas que ela esteve associada a maiores custos. Considerando estes custos adicionais, a sensibilidade mínima para que a nova técnica de citologia pudesse produzir uma relação custo-efetiva de 40.000 dólares australianos ou menos por ano de vida ganho era de 90%, comparada a 80% para a citologia convencional, assumindo uma especificidade constante de 99,4%. O trabalho considerou que não existiam evidências que sugerissem que diferenças na sensibilidade desta magnitude fossem prováveis, concluindo que a citologia em meio líquido não se mostrava mais custo-efetiva que o método rotineiramente utilizado.

Em 2004, o *NHS R&D Health Technology Assessment* (HTA) *Program*, que subsidia as decisões do sistema inglês de Saúde, publicou uma avaliação tecnológica que teve

como foco a efetividade e custo-efetividade da citologia em meio líquido (Karnon et al, 2004). As evidências encontradas e as análises de modelagem levaram os autores a concluir que esta tecnologia poderia reduzir o número de resultados falso-negativos e também a incidência de câncer invasivo. O custo anual bruto estimado com o equipamento e insumos e os outros custos de conversão associados à introdução da nova tecnologia no Reino Unido foram estimados como variando entre £17 e 38 milhões. Análises baseadas na história natural da doença mostraram que a citologia convencional era extensivamente dominada pela citologia em meio líquido, com esta sendo sempre mais custo-efetiva que o Teste de Papanicolaou convencional para o mesmo intervalo de rastreamento. Comparações variando os intervalos mostraram uma relação custo-efetividade inferior a £10.000 por ano de vida salva quando o exame era realizado a cada 3 anos e que o rastreamento com citologia em meio líquido a cada 5 anos se mostrava a opção mais custo-efetiva. Por fim, os autores consideraram que ainda existe incerteza sobre a efetividade relativa e a custo-efetividade entre as duas principais técnicas de citologia líquida — Auto-Cite Prep® e Thin Prep®.

Sobre as tecnologias voltadas à detecção de HPV, o mesmo Programa do sistema de saúde inglês empreendeu, em 1999, uma avaliação tecnológica sobre o tema (Cuzick et al, 1999). O estudo considerou que, das várias técnicas disponíveis na época, a captura híbrida de segunda geração (CH II) parecia ser o método de escolha, possuindo uma sensibilidade absoluta elevada e potencial para automação, elemento importante para redução dos custos. Embora o teste para HPV se mostrasse mais sensível para neoplasias intra-epiteliais que a citologia, sua especificidade era menor, especialmente na mulher jovem, de modo que o relatório apenas recomendava o uso mais disseminado da tecnologia para o manuseio de casos *borderline* ou para mulheres mais velhas, quando o rastreamento regular era problemático e uma alta sensibilidade era necessária.

Em 2003, a agência australiana MSAC, já mencionada anteriormente, também reviu a detecção por teste de captura híbrida de subtipos de HPV com alto risco oncogênico, tanto usado de forma isolada no rastreamento do câncer cervical como associado à citologia convencional e à citologia líquida (MSAC, 2003). A revisão identificou apenas dois estudos relevantes, um deles conduzido na França (Clavel et al, 2001) e o outro nos EUA (Kulasingam et al, 2002) sobre esta tecnologia. Os estudos, contudo, não permitiam o cálculo das propriedades dos testes devido à grande heterogeneidade clínica entre eles. Ambos relatavam uma melhor acurácia na detecção de lesões de alto risco de malignidade com o teste de captura híbrida, quando utilizado de forma

isolada como em combinação com a citologia, mas especificidade diminuída. Considerações metodológicas em ambos os casos limitavam as conclusões que poderiam ser retiradas sobre a precisão e aplicabilidade da tecnologia. Em virtude da evidência insuficiente de que o teste de captura híbrida adicionasse vantagens sobre rastreamento pela citologia e ausência de informação confiável sobre parâmetros dos testes, tais como sensibilidade e especificidade, a Agência considerou não ser possível a realização de uma análise econômica.

Do mesmo ano, data uma avaliação tecnológica empreendida pelo *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (CCOHTA), que teve como objetivo avaliar a acurácia diagnóstica da citologia em meio líquido e da testagem para HPV em detectar lesões cervicais pré-cancerosas ou malignas e avaliar comparativamente o custo e o custo-efetividade das duas tecnologias (Noorani et al, 2003). As principais conclusões da revisão sistemática e da modelagem empreendida foram que a citologia em meio líquido produzia uma menor proporção de espécimes inadequados de células cervicais e que, para mulheres com um risco normal de câncer cervical, mas não para mulheres de alto risco, ela era mais sensível que a citologia convencional. A testagem para HPV mostrou-se mais sensível que a citologia convencional, mas menos específica para detecção precoce primária e triagem. Determinação da relação custo-efetividade incremental das duas tecnologias mostrou-se mais problemática devido à incerteza sobre certos parâmetros-chaves dos testes em relação aos programas de rastreamento baseados no exame com Papanicolaou. Apesar disso, a revisão da CCOHTA considerou que o rastreamento a cada 3 anos ou mais empregando a citologia em meio líquido era tão custo-efetivo quanto o teste de Papanicolaou, embora não o fosse a intervalos de 1 a 2 anos. Para o HPV, os resultados foram menos conclusivos. Ainda que alguns estudos obtidos dos EUA sugerissem que, para a testagem primária com intervalos de 3 anos ou mais, a técnica fosse tão custo-efetiva quanto a citologia convencional, outro grande estudo proveniente da Austrália mostrava que, para mulheres com anormalidades citológicas de baixo grau, a testagem para HPV era mais cara e menos efetiva (MSAC, 2002b).

Como visto em várias das revisões mencionadas acima, um elemento importante na avaliação custo-efetividade refere-se ao intervalo entre os exames. Estudos têm demonstrado que a citologia em meio líquido possa ser custo-efetiva a uma frequência trienal (AHRQ, 1999; Nuovo et al, 2001; Montz, 2001). Devido à maior sensibilidade da técnica, a maioria das lesões detectadas pode ser de baixo grau, mais provável de regredir espontaneamente. Rastreamento com frequência menor que 3 anos podem elevar os custos, sem aumentar a expectativa de vida ou diminuir os custos de tratar

doença invasiva. Relações custo-efetividade foram consistentemente inadequadas (maior que US\$ 50.000,00 por ano de vida ganho, com intervalos de 1 a 2 anos), caindo a valores menores que este com testagem trienal.

### 3. Metodologia

Este estudo 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 (CITOLIQ®); (c) teste de captura híbrida para HPV, com coleta por profissional de saúde (doravante chamado HPV por profissional); (d) teste de captura híbrida para HPV, com autocoleta (doravante HPV autocoleta); (e) combinação de citologia convencional com teste de captura híbrida para HPV, com coleta por profissional de saúde (doravante Papanicolaou + HPV); (f) combinação de citologia em meio líquido com teste de captura híbrida para HPV, com coleta por profissional de saúde (doravante citologia em meio líquido + HPV).

Adicionalmente, um segundo objetivo deste estudo foi a estimativa dos preços que as tecnologias de rastreamento não presentes na tabela de reembolso do Sistema Único de Saúde precisariam ter para que as relações de custo-efetividade fossem, no mínimo, equivalentes às do teste de Papanicolaou, única tecnologia de rastreamento coberta na atualidade pelo SUS.

Um modelo analítico de decisão foi usado para simular os impactos econômicos e em saúde das novas tecnologias de rastreamento acima mencionadas *versus* citologia convencional. Esse modelo foi adaptado a partir de modelagens desenvolvidas pelo *Medical Services Advisory Committee* australiano (MSAC 2002 e 2003).

As eficiências comparativas das estratégias alternativas de rastreamento foram medidas pela relação incremental de custo-efetividade. Esta foi definida, para uma estratégia específica, como o custo adicional de cada modalidade de rastreamento dividido pelo benefício adicional em saúde alcançado.

O benefício em saúde foi expresso em número de casos detectados de lesões precursoras de alto grau ou de câncer do colo do útero, calculados a partir da matriz de probabilidades derivadas do modelo e que está mais abaixo apresentada.

Embora os resultados da análise pudessem ser extrapolados para o custo extra por caso de câncer evitado e, posteriormente, para o custo por ano de vida adicional salvo, isto não foi realizado no presente estudo.

A população utilizada no modelo foi uma 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<sup>2</sup>.

A perspectiva de análise utilizada no estudo foi a do Sistema de Saúde, o que significa que apenas foram considerados aqueles custos diretamente envolvidos no cuidado prestado, qual seja, aqueles gerados pela utilização de recursos no rastreamento do câncer cérvico-uterino. Dada a opção por utilizar como unidade de análise o número de casos detectados, não foram considerados os custos envolvidos com o tratamento das lesões ou dos casos de câncer detectados.

### **Testes de Rastreamento e Medidas de Efetividade**

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

O referido estudo incluiu 1777 mulheres entre 25 e 59 anos de idade, que nunca haviam realizado o exame citopatológico (13,5%) ou o haviam realizado há mais de 3 anos. Em uma única visita, foi colhida uma amostra de esfregaço cérvico-vaginal para a realização de citologia convencional, seguida de uma amostra para a realização de citologia em meio líquido e do teste de DNA do 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, daquelas mulheres com todos os resultados negativos. Todos os exames citopatológicos e de DNA do HPV foram realizados na Seção Integrada de Tecnologia em Citopatologia (SITEC) do INCA. As lâminas foram analisadas por citotécnicos experientes, sendo que as amostras alteradas, as amostras insatisfatórias e 10% das amostras normais foram reexaminadas por médicos citopatologistas.

Das 1777 mulheres, 585 (33%) apresentaram alteração em pelo menos um dos exames realizados. A positividade foi 2,2% para a citologia convencional e 4,6% para a citologia em meio líquido. Em relação ao teste de DNA do HPV, mostraram-se

---

<sup>2</sup> O modelo poderia ser estendido para além desse horizonte temporal por modificação a um processo de Markov e isto poderia permitir comparações do custo-efetividade das várias técnicas em uma variedade de horizontes de tempo. Modificar a estrutura do modelo para levar em conta o passado aumentaria grandemente a complexidade do modelo. Adicionalmente, os dados que permitiriam a derivação das probabilidades de transição necessários para preencher um modelo com horizonte de tempo mais ampliado inexistem de forma facilmente disponível hoje, para o Brasil. Dadas estas limitações, os resultados apresentados neste trabalho estão limitados a um horizonte de tempo de 1 ano.

positivos para vírus 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 ao exame anatomo-patológico 35 casos de lesões precursoras de alta malignidade / câncer cervical, 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, para mulheres entre 25 e 59 anos de idade, encontram-se sintetizados na Tabela 3.

**Tabela 3: Medidas de Acurácia das Estratégias de Rastreamento do Câncer Cérvico-Uterino**

Estratégia de rastreamento	Sensibilidade	Especificidade
	(IC 95% <sup>†</sup> )	(IC 95% <sup>†</sup> )
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)
DNA do HPV colhido por profissional	91,4% (75,8-97,8)	90,2% (88,7-91,5)
DNA do HPV autocoleta	77,1% (59,4-89,0)	87,3% (85,6-88,8)
Citologia convencional + DNA do HPV colhido por profissional*	97,1% (83,4-99,9)	84,9% (83,1-86,5)
Citologia em meio líquido + DNA do HPV colhido por profissional*	90,9% (74,5-97,6)	78,3% (76,3-80,2)

Obs.: \* Critérios de positividade dos testes: citologia convencional e citologia em meio líquido  $\geq$  ASCUS; DNA do HPV: positivo para vírus com alto risco oncogênico; † IC 95% = Intervalo com 95% de confiança.

Fonte: Girianelli et al, 2003.

A citologia convencional apresentou 2,2% de amostras insatisfatórias. Já a citologia em meio líquido apresentou um percentual de 3,4%, influenciado basicamente pela ocorrência de esfregaço hemorrágico (90,2% das amostras insatisfatórias). No entanto, quando foram excluídas as amostras que apresentaram sangramento após a primeira coleta, ocorreu uma queda significativa no percentual de amostras insatisfatórias, passando para 1,6% ( $p < 0,001$ ), sugerindo que a citologia em meio líquido poderia ter apresentado melhor desempenho se fosse baseada na primeira coleta.

### Estrutura do Modelo

A estrutura fundamental do modelo está baseada na prática clínica consistente com as condutas clínicas preconizadas pelo Programa *VIVA MULHER*, do Ministério da Saúde (MS/INCA, 2002), de acordo com as quais uma mulher submetida a um teste de

rastreamento tanto por citologia convencional quanto por citologia em meio líquido pode ter uma das seguintes predições citológicas da condição verdadeira:

- Dentro dos limites da normalidade;
- Alterações celulares benignas;
- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS):
  - Possivelmente não neoplásicas;
  - Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau;
- Lesão intra-epitelial de baixo grau — compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I (NIC I);
- Lesão Intra-epitelial de alto grau — compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III (NIC II e NIC III);
- Carcinoma epidermóide invasor;
- Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS):
  - Possivelmente não neoplásicas;
  - Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau;
- Adenocarcinoma “*in situ*”;
- Adenocarcinoma invasor.

Para os propósitos de modelagem, estas predições citológicas estiveram associadas às seguintes condutas, no que se refere aos testes de Papanicolaou e Citologia em meio líquido:

- Normal (inclui dentro dos limites da normalidade e alterações celulares benignas) — todas as mulheres assim classificadas foram assumidas como repetindo o exame no espaço de 1 ano;
- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) de origem possivelmente não neoplásica — repetição dos testes em 6 meses;
- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) onde não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau — colposcopia imediata;
- Lesão intra-epitelial de baixo grau (NIC I e HPV) — repetição dos testes em 6 meses;
- Lesão intra-epitelial de alto grau (NIC II e NIC III) — colposcopia imediata;

- Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS) — colposcopia imediata;
- Carcinoma epidermóide invasor e adenocarcinoma — colposcopia imediata.

Também se fez necessário no processo de modelagem prever a categoria de insatisfatórios, que incluiu os espécimes que se mostraram inadequados à avaliação oncológica 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. Nessa situação, foi assumido que os testes seriam repetidos imediatamente.

No caso das estratégias de rastreamento que incluíam teste de captura híbrida para HPV, com coleta por profissional de saúde ou por auto-coleta, os resultados foram classificados em:

- Normal — ausência de positividade para qualquer dos tipos virais de HPV abaixo listados;
- Baixo risco oncogênico — positividade para os tipos virais de número 6, 11, 42, 43 e 44;
- Alto risco oncogênico — positividade para os tipos virais de número 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68.

No Brasil, não há condutas clínicas padronizadas para rastreamento de câncer cérvico-uterino com testes para o HPV, visto que estes não estão ainda incorporados às tabelas de reembolso do sistema público de saúde. Em outros países, o teste de captura híbrida para HPV não é usualmente utilizado como único teste de rastreamento, dado que ainda não existem evidências suficientes para suportar este uso (ICIS, 2001, Saslow et al, 2002). Embora os testes de captura híbrida para HPV venham sendo considerados como uma forma de se aumentar a detecção do câncer de colo uterino bem como um elemento para justificar a ampliação de intervalos de rastreamento, apenas estratégias que combinam citologia com os testes específicos para HPV têm condutas mais discutidas, embora ainda sem consenso (Saslow et al, 2002).

Considerando, contudo, que apenas os tipos de alto risco oncológico estão associados ao câncer cérvico-uterino e que, embora a infecção por HPV tenha uma alta prevalência na população feminina, ela pode negativar sem tratamento em até 70% das mulheres (Moscicki et al, 1998 *apud* MSAC, 2002b), assumiu-se, tomando por

base diretrizes da *American Cancer Society* (Saslow et al, 2002) e do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (Whight et al, 2004), as seguintes condutas clínicas em relação aos resultados isolados dos testes de HPV, tanto realizados por profissionais de saúde como por autocoleta:

- Normal e positividade para tipos de baixo risco oncológico (tipos virais 6, 11, 42, 43 e 44) — repetição do teste de captura híbrida para HPV dentro de 3 anos;
- Positividade para tipos de alto risco oncológico (tipos virais de número 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) — colposcopia imediata.

No caso da combinação de métodos de rastreamento (citologia convencional com captura híbrida para HPV e citologia em meio líquido associada à captura para HPV), também não há condutas padronizadas em nosso meio. Assim, tomando por base a literatura internacional (Saslow et al, 2002; MSAC, 2002; Fey et al, 2004), assumiu-se as seguintes condutas:

- Citologia (convencional ou em meio líquido) insatisfatória — repetição imediata;
- Citologia negativa com HPV negativo ou de baixo risco oncológico — repetição de ambos os testes em 3 anos;
- Citologia negativa com resultado de HPV positivo para tipos virais de alto risco oncológico — colposcopia imediata;
- Citologia positiva e HPV negativo para alto risco oncogênico — colposcopia imediata;
- Citologia positiva e HPV positivo — colposcopia imediata.

Em relação à colposcopia, as seguintes possibilidades de resultados demandaram as respectivas condutas:

- Positiva — biópsia da lesão visualizada;
- Negativa — nas citologias, repetição do teste de rastreamento em 6 meses; na captura híbrida para HPV, repetição do teste de rastreamento em 3 anos; na combinação da citologia com o HPV, repetição dos testes de rastreamento (citologia e HPV) em 3 anos.

Tomando por base os resultados histopatológicos procedentes da biópsia, adotaram-se as seguintes condutas:



Figura 2 — Citologia em Meio Líquido

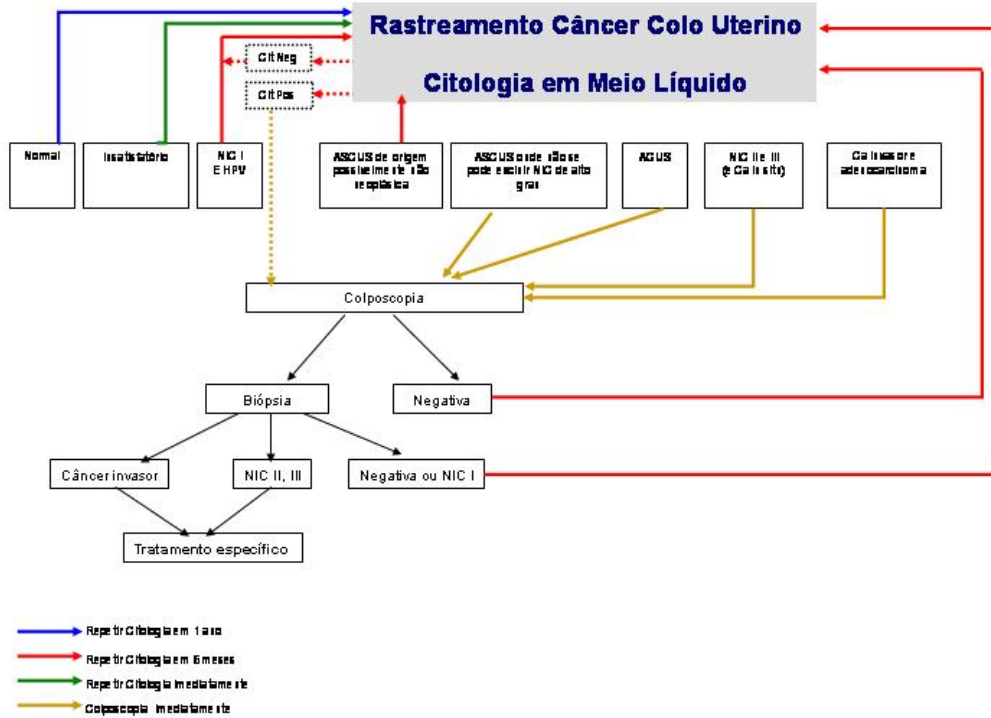


Figura 3 — Teste de Captura Híbrida para HPV com Coleta por Profissional de Saúde

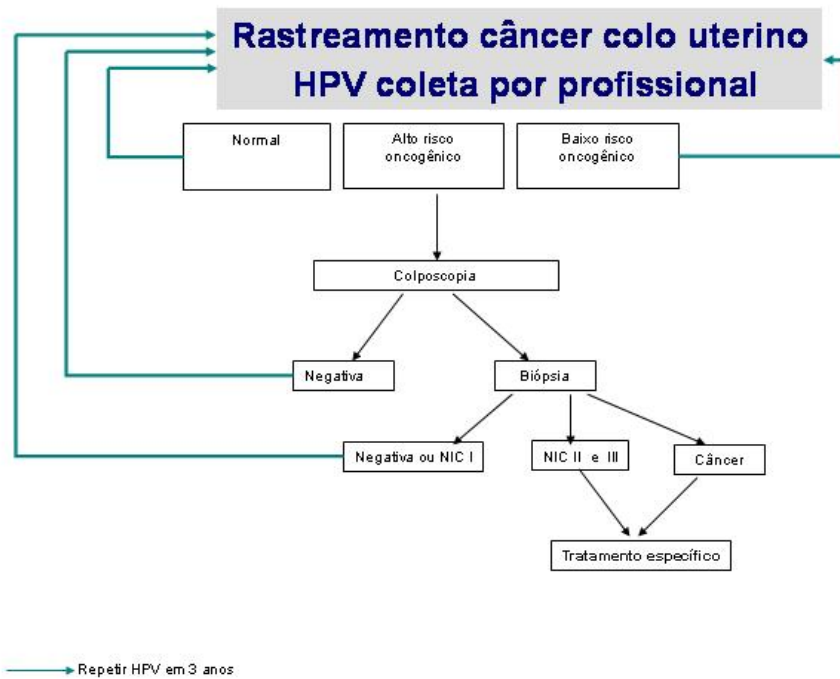


Figura 4 — Teste de Captura Híbrida para HPV com Auto-coleta

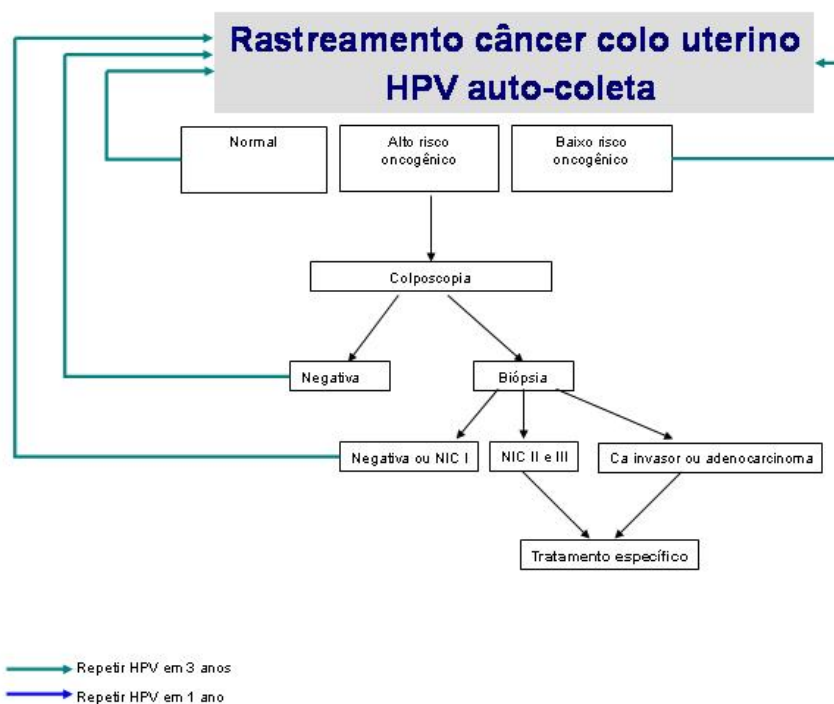
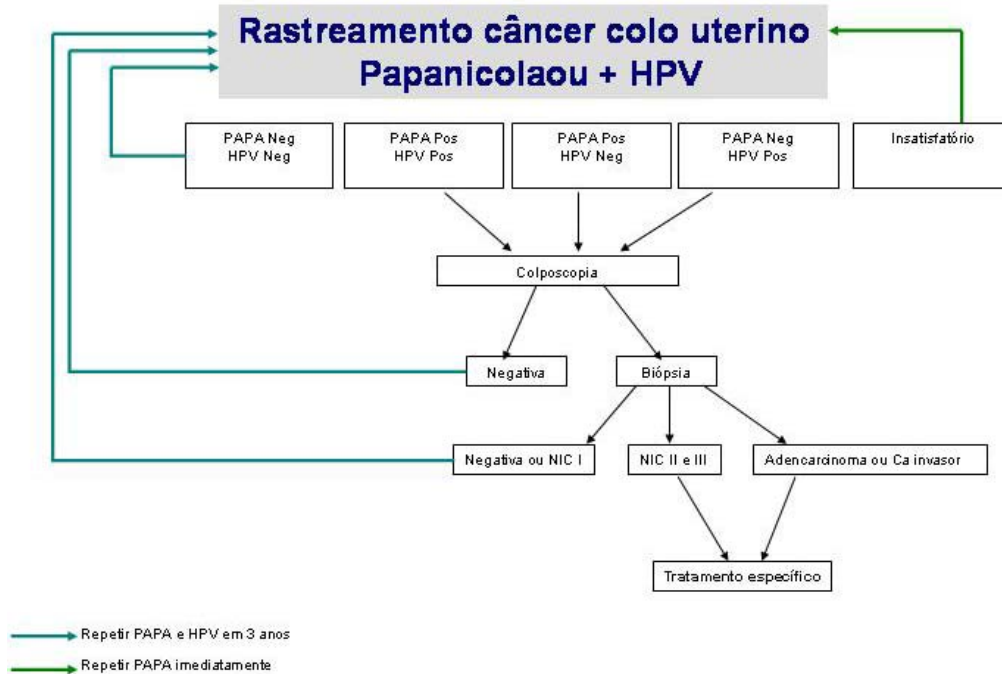
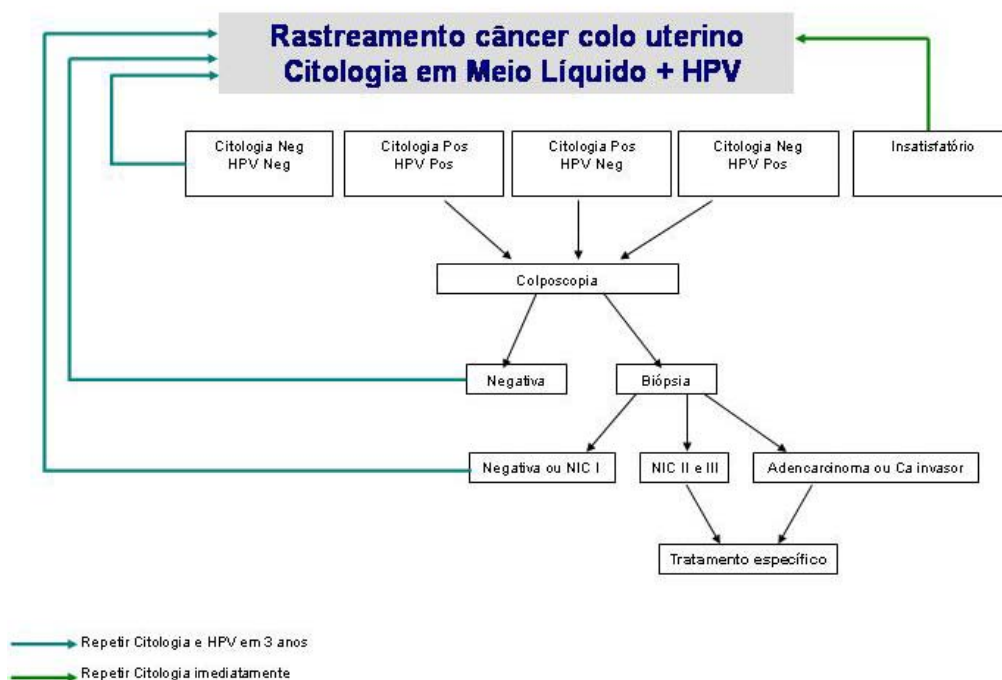


Figura 5 — Teste de Papanicolaou + Teste de Captura Híbrida para HPV



**Figura 6 — Citologia em Meio Líquido + Teste de Captura Híbrida para HPV**



### Probabilidades de Transição

As probabilidades de transição correspondentes a cada uma das estratégias de rastreamento encontram-se dispostas nos anexos 1,2 e 3, ao final deste relatório.

A fonte principal utilizada para os referidas probabilidades foi o estudo do INCA (Giranielli et al, 2003). Para as repetições dos testes Papanicolaou e citologia em meio líquido, que não foram abordadas naquele trabalho, buscou-se informação da literatura especializada referente ao tema e as fontes encontram-se mencionadas ao final de cada tabela. Por fim, quando não foram encontradas informações na literatura relevante, trabalhou-se com a hipótese de que a repetição obedeceria às probabilidades de resultado imediato do trabalho do INCA.

### Custos

Dada a opção, neste trabalho, pela ótica do Sistema de Saúde, não foram considerados outros itens de custo que seriam relevantes sob perspectivas diferentes.

Utilizaram-se, como medida dos custos, os valores de reembolso constantes na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2004. Esta tabela foi elaborada pela Associação Médica Brasileira (AMB) e suas Sociedades de Especialidades, juntamente com o Conselho Federal de Medicina (CFM), utilizando a metodologia proposta pela Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas da

Universidade de São Paulo (FIPE). Esta última estabelece faixas de valoração dos atos médicos conforme o porte, complexidade técnica, tempo de execução, atenção requerida e grau de treinamento necessário. Ela contempla a unidade de custo operacional que incorpora depreciação de equipamento, manutenção, mobiliário, imóvel, aluguéis, folha de pagamento, etc. Resolução do Conselho Federal de Medicina de 2003 (Resolução CFM Nº 1.673/03) define que a CBHPM seja adotada como padrão mínimo e ético de remuneração dos procedimentos médicos para o sistema de saúde Suplementar.

Os itens presentes na Tabela 4 foram utilizados para estimar os custos das estratégias de rastreamento.

**Tabela 4: Itens de Custo, códigos e respectivos valores em reais na Tabela de Reembolso de Procedimentos da AMB**

Item de Custo	Código	Valor (R\$)
Consulta	1.01.01.001-0	42,00
Exame de Papanicolaou	4.06.01.013-7	27,85
Revisão de lâminas	4.06.01.015-3	166,50
Exame DNA do HPV	4.06.01.029-3	228,13
Citologia em meio líquido	4.06.01.032-3	44,75
Colposcopia	4.13.01.010-4	24,00
Biópsia de colo uterino	3.13.03.002-2	368,00
Anatomopatologia	4.06.01.019-6	120,75

Fonte: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – AMB, 2004

Vale ressaltar que 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. Estas variações serão posteriormente testadas na análise de sensibilidade.

O consumo de recursos de cada uma das estratégias de rastreamento examinadas encontra-se discriminado nos anexos 4, 5 e 6 ao final deste relatório.

### **Análise de Sensibilidade**

Como os resultados de todos os modelos econômicos estão sujeitos a incertezas e imprecisões, é essencial testar a extensão em que os resultados diferem de acordo com variações nas estimativas e pressupostos. Foi realizada uma análise de sensibilidade com vistas a avaliar o grau de influência que alguns parâmetros chaves (valoração dos itens de custos, sensibilidade dos testes de rastreamento e índice de exames insatisfatórios) poderiam ter nos resultados do estudo.

## 4. Resultados

### 4.1. Custo-efetividade das Tecnologias de Rastreamento

Relações de custo-efetividade incrementais (CEI) são utilizadas quando se fazem necessárias escolhas entre diferentes intervenções para uma mesma situação em que as escolhas são mutuamente exclusivas. Diferenças nos custos são calculadas da seguinte maneira:

$$CEI = \frac{\text{diferenças nos custos entre alternativas A1 e A2}}{\text{diferenças nos efeitos em saúde entre alternativas A1 e A2}}$$

As alternativas são hierarquizadas de acordo com sua efetividade, para assegurar o efeito máximo, independente do custo. Tomando por base os valores presentes na tabela CBHPM (AMB, 2004) e as medidas de efetividade provenientes do estudo do INCA (Girianelli et al, 2003), os resultados de custo-efetividade para cada uma das tecnologias de rastreamento abordadas neste estudo encontram-se presentes na Tabela 5.

**Tabela 5: Custo-efetividade das Estratégias usadas no Rastreamento do Câncer Cérvico-Uterino**

Procedimento	Custo	Efetividade	Casos/10.000 mulheres	Custo/caso detectado	CEI
HPV autocoleta	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 + 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	<b>-1.575.012,58</b>
HPV coleta por profissional	3.285.823,07	0,0180	180	18.254,57	146.638,86
Teste Papanicolaou + HPV	3.859.486,72	0,0192	192	20.101,49	47.805,30

Obs.: CEI =  $\Delta$  Custo /  $\Delta$  caso

Conforme se observa na Tabela 5, os testes de HPV colhido por profissional de saúde e de Papanicolaou combinado com o teste de HPV colhido por profissional de saúde têm a maior efetividade (0,0192 e 0,0180, respectivamente). Entretanto, a estratégia combinada (Papanicolaou + HPV colhido por profissional de saúde) tem um custo por caso detectado maior que aquele do teste de Papanicolaou. A CEI negativa para o

Papanicolaou significa que, ao adotá-lo, há um ganho no número de casos detectados e uma redução nos custos.

Para que se proceda a um novo cálculo da razão incremental de custo-efetividade, as alternativas que são mais caras e menos efetivas devem ser excluídas. Assim, excluindo-se as estratégias que são dominadas pelo teste de Papanicolaou<sup>3</sup> e a alternativa do HPV com coleta por profissional, por ser menos efetiva que HPV com coleta por profissional combinado com o Papanicolaou, obtém-se os resultados mostrados na Tabela 6. O resultado final é que a estratégia combinada, comparada à citologia convencional, revela-se menos custo-efetiva e o teste de Papanicolaou é o que possui a melhor relação de custo por caso de câncer de colo uterino ou lesões precursoras detectadas.

**Tabela 6: Custo-efetividade do teste de Papanicolaou e da combinação do teste de Papanicolaou e do teste de captura híbrida do HPV com coleta por profissional no Rastreamento do Câncer Cérvico-Uterino**

Procedimento	Custo	Efetividade	Casos / 10.000 mulheres	Custo caso detectado	CEI
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	<b>14.586,45</b>
Teste Papanicolaou + HPV	3.859.486,72	0,0192	192	20.101,49	76.874,00

Obs.: CEI =  $\Delta$  Custo /  $\Delta$  caso

#### 4.2 Análise de Sensibilidade

Como o teste de Papanicolaou se revelou a opção mais custo-efetiva, foi realizada uma análise de sensibilidade que incluiu mudanças em alguns dos parâmetros que pudessem influenciar a relação custo-efetividade calculada para as várias opções de rastreamento.

A própria tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (AMB, 2004) admite que existem variações regionais nos valores de reembolso praticado, assumindo variações de 20% para mais ou menos.

Além disso, os valores de sensibilidade dos testes de rastreamento têm implicações diretas tanto na efetividade — número de casos detectados de lesões precursoras ou câncer — como nos custos, dado que algumas categorias de resultados serão re-examinados dentro dos intervalos de tempo já mencionados nas condutas clínicas.

<sup>3</sup> As razões de incremento, por estratégia, foram classificadas como “dominante”, uma vez que a intervenção tenha mostrado uma eficácia superior à outra, a um custo inferior ou semelhante, ou “dominada”, quando a efetividade foi inferior com um custo comparável ou superior.

Por fim, também a taxa de exames insatisfatórios pode alterar a relação custo-efetividade das estratégias de rastreamento em questão porque implica em nova coleta e reexame dos casos.

Desse modo, as seguintes situações foram consideradas nas análises de sensibilidade:

- Redução em 20% dos itens de custo relacionados às outras estratégias de rastreamento, mantendo valor da estratégia do teste de Papanicolaou inalterada;
- Redução em 20% dos itens de custo relacionados às outras estratégias de rastreamento, com o valor da estratégia do teste de Papanicolaou elevado também em 20%;
- Sensibilidade do teste de Papanicolaou no limite inferior do intervalo com 95% de confiança encontrado no estudo do INCA (Girianelli et al, 2003), qual seja, sensibilidade igual a 53,4%;
- Sensibilidade da citologia em meio líquido no limite superior do intervalo com 95% de confiança encontrado no estudo do INCA (Girianelli et al, 2003), qual seja, sensibilidade igual a 81,4%;
- Taxa de exames insatisfatórios relacionados com a citologia em meio líquido para um valor de 1,6%, obtido após excluídas as amostras referentes às pacientes com história de sangramento após a coleta para citologia convencional (Girianelli et al, 2003). No estudo tomado por base, a citologia em meio líquido foi colhida após a coleta da citologia convencional, o que não se repete na rotina, quando apenas um desses exames é colhido.

#### **4. 2.1. Mudanças na valoração dos itens de custo da tabela da AMB-2004**

Levando em conta as variações regionais mencionadas, foi recalculada a razão de custo-efetividade considerando duas possibilidades:

a) Redução em 20% dos valores dos itens de custo relacionados às outras estratégias de rastreamento, mantendo o valor do teste de Papanicolaou inalterado. Nessa situação, o teste de Papanicolaou persiste sendo a estratégia mais custo-efetiva, conforme pode ser visto na Tabela 7.

**Tabela 7: Redução em 20% nos valores dos itens de custo relacionados às outras estratégias de rastreamento, mantendo valor da estratégia do Papanicolaou inalterada**

Procedimento	Custo	Efetividade	Casos/10.000 mulheres	Custo/caso detectado	CEI
HPV autocoleta	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 + HPV	3.302.113,10	0,0174	174	18.977,66	67.547,58
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	<b>-749.484,30</b>
HPV coleta por profissional	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	15.205,93
Teste Papanicolaou + HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	49.432,69
<b>Comparação entre as alternativas mais custo-efetivas</b>					
HPV autocoleta	2.311.077,14	0,0152	152	15.204,45	15.204,45
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	<b>10.502,25</b>
HPV coleta por profissional	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	15.205,93
Teste Papanicolaou + HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	49.432,69

Obs.: CEI =  $\Delta$  Custo /  $\Delta$  caso

b) Redução em 20% dos itens de custo relacionados às outras estratégias de rastreamento, com o valor dos itens correspondentes ao teste de Papanicolaou elevado em 20%. Nessa situação, observa-se que o teste de Papanicolaou deixa de ser a mais custo-efetivo. A estratégia de captura híbrida para o HPV com coleta por profissional torna-se a melhor opção, com um custo incremental por cada caso adicional detectado de lesão precursora de alto grau ou câncer cérvico-uterino da ordem de R\$ 16.008,96, conforme pode ser visto na Tabela 8.

**Tabela 8: 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 caso detectado	CEI
HPV autocoleta	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 + 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	<b>-238.958,55</b>
HPV coleta por profissional	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	-86.899,22
Teste Papanicolaou + HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	49.432,69
<b>Comparação entre as alternativas mais custo-efetivas</b>					
Teste de Papanicolaou	3.063.154,55	0,0175	175	17.503,74	17.503,74
HPV coleta por profissional	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	<b>-86.899,22</b>
Teste Papanicolaou + HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	49.432,69
<b>Comparação entre as alternativas mais custo-efetivas</b>					
HPV coleta por profissional	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	14.603,66
Teste Papanicolaou + HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	49.432,69

Obs.: CEI =  $\Delta$  Custo /  $\Delta$  caso

#### 4.2.2. Mudança nas Medidas de Acurácia dos Testes

Existe uma grande variabilidade da acurácia dos testes utilizados no rastreamento do câncer cérvico-uterino na literatura. Em relação ao teste de Papanicolaou, a sensibilidade referida na literatura varia entre 11-97% (Fahey et al, 1995). Já no caso da citologia em meio líquido, esta variação situa-se entre 53-95,2% (Noorani et al, 2003).

Assim, realizaram-se análises de sensibilidade considerando duas situações: (a) uma redução da efetividade do teste de Papanicolaou, por meio de uma diminuição da sensibilidade do teste para o limite inferior do intervalo com 95% de confiança encontrado para essa medida no estudo do INCA (Girianelli et al, 2003), qual seja, sensibilidade igual a 53,4%<sup>4</sup>; e (b) um aumento na efetividade da citologia em meio líquido, por meio de uma elevação da sensibilidade do teste para o limite superior

<sup>4</sup> Valor próximo do referido como sensibilidade do teste nos estudos incluídos na meta-análise realizada por Fahey et al, 1995.

do intervalo com 95% de confiança encontrado para essa medida no estudo do INCA já referido, qual seja, sensibilidade igual a 81,4%<sup>5</sup>.

A análise de sensibilidade da primeira alternativa testada mostra, conforme pode ser visto na Tabela 9, que a redução na sensibilidade não altera o papel do teste de Papanicolaou como a opção mais custo-efetiva. Isso porque, ainda que a efetividade tenha se reduzido de 175 para 152 casos detectados em 10.000 mulheres, o impacto nos custos é pouco significativo, com a razão incremental se elevando de R\$ 14.586,45 para R\$ 16.757,06, permanecendo melhor que a da segunda alternativa mais custo-efetiva (R\$ 26.383,94).

**Tabela 9: Custo-efetividade das tecnologias de rastreamento do câncer cérvico-uterino com o teste de Papanicolaou apresentando sensibilidade igual a 53,4%.**

Procedimento	Custo	Efetividade	Casos / 10.000 mulheres	Custo caso detectado	CEI
HPV autocoleta	2.888.846,43	0,0152	152	19.005,57	19.005,57
Teste de Papanicolaou	2.547.072,72	0,0152	152	16.757,06	16.757,06
Citologia em Meio Líquido	3.292.367,10	0,0162	162	20.323,25	74.529,44
Citologia em Meio Líquido + HPV	4.127.641,37	0,0174	174	23.722,08	69.606,19
HPV coleta por profissional	3.285.823,07	0,0180	180	18.254,57	<b>-140.303,05</b>
Teste Papanicolaou + HPV	3.859.486,72	0,0192	192	20.101,49	47.805,30
<b>Comparação entre alternativas mais custo-efetivas</b>					
Teste de Papanicolaou	2.547.072,72	0,0158	152	16.757,06	<b>16.757,06</b>
HPV coleta por profissional	3.285.823,07	0,0180	180	18.254,57	26.383,94
Teste Papanicolaou + HPV	3.859.486,72	0,0192	192	20.101,49	47.805,30

Obs.: CEI =  $\Delta$  Custo /  $\Delta$  caso

Aplicando-se, contudo, uma redução de 20% nos itens de custo de todas as estratégias de rastreamento, com a exceção do teste de Papanicolaou, esta situação se modifica e este modo de rastreamento deixa de ser a opção mais custo-efetiva, papel que é assumido pelo teste de HPV com coleta por profissional de saúde (Tabela 10).

<sup>5</sup> Valor também próximo da sensibilidade descrita da citologia em meio líquido nos estudos examinados pela revisão do MSAC, 2002.

**Tabela 10: Redução em 20% nos valores dos itens de custo relacionados às outras estratégias de rastreamento, mantendo valor da estratégia do Papanicolaou inalterada mas com exame apresentando sensibilidade igual a 53,4%.**

Procedimento	Custo	Efetividade	Casos / 10.000 mulheres	Custo caso detectado	CEI
HPV autocoleta	2.311.077,14	0,0152	152	15.204,45	15.204,45
Teste de Papanicolaou	2.547.072,72	0,0158	152	16.757,06	
Citologia em Meio Líquido	2.545.913,61	0,0162	162	15.715,52	-115,91
Citologia em Meio Líquido + HPV	3.302.113,10	0,0174	174	18.977,66	63.016,62
HPV coleta por profissional	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	<b>-112.242,44</b>
Teste Papanicolaou + HPV	3.087.589,38	0,0192	192	16.081,19	38.244,24
<b>Comparação entre alternativas mais custo-efetivas</b>					
HPV autocoleta	2.311.077,14	0,0152	152	15.204,45	15.204,45
Citologia em Meio Líquido	2.633.893,68	0,0162	162	16.258,60	32.281,65
HPV coleta por profissional	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	<b>-290,85</b>
Teste Papanicolaou + HPV	3.087.589,38	0,0192	192	16.081,19	38.244,24

Obs.: CEI =  $\Delta$  Custo /  $\Delta$  caso

Já a análise de sensibilidade considerando uma maior efetividade da citologia em meio líquido não altera o resultado inicialmente encontrado: o teste de Papanicolaou ainda se mantém, com preços normais, como a tecnologia de rastreamento mais custo efetiva, conforme se mostra na Tabela 11.

**Tabela 11: Custo-efetividade das tecnologias de rastreamento do câncer cérvico-uterino com citologia em meio líquido apresentando sensibilidade aumentada para 81,4%**

Procedimento	Custo	Efetividade	Casos / 10.000 mulheres	Custo caso detectado	CEI
HPV autocoleta	2.888.846,43	0,0152	152	19.005,57	19.005,57
Citologia em Meio Líquido + HPV	4.127.641,37	0,0174	174	23.722,08	56.308,86
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	<b>-1.575.012,58</b>
HPV coleta por profissional	3.182.392,01	0,01796	180	17.718,74	136.725,95
Citologia em Meio Líquido	3.285.823,07	0,01801	180	18.246,59	218.781,81
Teste Papanicolaou + HPV	3.859.486,72	0,0192	192	20.101,49	48.121,24
<b>Comparação entre alternativas mais custo-efetivas</b>					
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	<b>14.586,45</b>
Citologia em Meio Líquido	3.182.392,01	0,0180	180	17.679,96	125.952,64
Teste Papanicolaou + HPV	3.859.486,72	0,0192	192	20.101,49	76.874,00

Obs.: CEI =  $\Delta$  Custo /  $\Delta$  caso

Entretanto, aplicando-se ao mesmo critério de redução nos valores dos itens de custo já realizado acima (20% para menos no valor dos itens da tabela da AMB, 2004), a citologia em meio líquido passa a ser mais custo-efetiva que o teste de Papanicolaou e que todas as demais (Tabela 12).

**Tabela 12: Custo-efetividade das tecnologias de rastreamento do câncer cérvico-uterino com aumento da sensibilidade da citologia em meio líquido e com a redução dos valores dos itens de custo da tabela da AMB 2004**

Procedimento	Custo	Efetividade	Casos / 10.000 mulheres	Custo caso detectado	CEI
HPV autocoleta	2.311.077,14	0,0152	152	15.204,45	15.204,45
Citologia em Meio Líquido + HPV	3.302.113,10	0,0174	174	18.977,66	45.047,09
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	<b>-749.484,30</b>
HPV coleta por profissional	2.545.913,61	0,0180	180	14.174,99	-1.457,91
Citologia em Meio Líquido	2.628.658,46	0,0180	180	14.597,27	175.025,45
Teste Papanicolaou + HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	49.759,38
<b>Comparação entre as alternativas mais custo-efetivas</b>					
HPV autocoleta	2.311.077,14	0,0152	152	15.204,45	15.204,45
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	10.502,25
Citologia em Meio Líquido	2.545.913,61	0,0180	180	14.143,96	<b>-1.343,04</b>
Teste Papanicolaou + HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	56.328,09
<b>Comparação entre as alternativas mais custo-efetivas</b>					
Citologia em Meio Líquido	2.545.913,61	0,0180	180	14.143,96	<b>14.143,96</b>
Teste Papanicolaou + HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	56.328,09

Obs.: CEI =  $\Delta$  Custo /  $\Delta$  caso

#### 4.2.3. Redução na taxa de exames insatisfatórios da citologia em meio líquido

Considerando que o percentual de exames insatisfatórios relativos à citologia em meio líquido presente no estudo do INCA (Girianelli et al, 2003) pudesse ter sido elevado pelo processo de coleta do exame utilizado na pesquisa (2,9%), procedeu-se a uma análise de sensibilidade onde se reduziu esta proporção para 1,6% (média nas taxas de insatisfatórios presentes na literatura). Esta análise não modificou significativamente os resultados finais observados acima, com o teste de Papanicolaou ainda se mostrando mais custo-efetivo (Tabela 13).

A redução em 20% dos valores dos itens de custo das várias estratégias de rastreamento a exceção do teste de Papanicolaou (tabela 14) mantém os resultados já apresentados anteriormente, isto é, o teste de papanicolaou ainda se mantém a opção mais custo-efetiva, mesmo considerando a redução na proporção de insatisfatórios da citologia em meio líquido.

**Tabela 13: Custo-efetividade das tecnologias de rastreamento do câncer cérvico-uterino com redução na taxa de exames insatisfatórios pela citologia em meio líquido para 1,6%.**

Procedimento	Custo	Efetividade	Casos / 10.000 mulheres	Custo caso detectado	CEI
HPV autocoleta	2.888.846,43	0,0152	152	19.005,57	19.005,57
Citologia em Meio Líquido	3.090.899,26	0,0160	160	19.318,12	25.256,60
Citologia em Meio Líquido + HPV	4.127.641,37	0,0174	174	23.722,08	74.053,01
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	<b>-1.575.012,58</b>
HPV coleta por profissional	3.285.823,07	0,0180	180	18.254,57	146.638,86
Teste Papanicolaou + HPV	3.859.486,72	0,0192	192	20.101,49	47.805,30
<b>Comparação entre as alternativas mais custo-efetivas</b>					
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	<b>14.586,45</b>
Teste Papanicolaou + HPV	3.859.486,72	0,0192	192	20.101,49	76.874,00

Obs.: CEI =  $\Delta$  Custo /  $\Delta$  caso

**Tabela 14: Custo-efetividade das tecnologias de rastreamento do câncer cérvico-uterino com redução na taxa de exames insatisfatórios pela citologia em meio líquido e nos valores dos itens de custo relacionados às outras estratégias de rastreamento em 20%, mantendo valor da estratégia do Papanicolaou inalterada.**

Procedimento	Custo	Efetividade	Casos / 10.000 mulheres	Custo caso detectado	CEI
HPV autocoleta	2.311.077,14	0,0152	152	15.204,45	15.204,45
Citologia em Meio Líquido	2.472.719,41	0,0160	160	15.454,50	20.205,28
Citologia em Meio Líquido + HPV	3.302.113,10	0,0174	174	18.977,66	59.242,41
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	<b>-749.484,30</b>
HPV coleta por profissional	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	15.205,93
Teste Papanicolaou + HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	49.432,69
<b>Comparação entre as alternativas mais custo-efetivas</b>					
HPV autocoleta	2.311.077,14	0,0152	152	15.204,45	15.204,45
Teste de Papanicolaou	2.552.628,79	0,0175	175	14.586,45	<b>10.502,25</b>
HPV coleta por profissional	2.628.658,46	0,0180	180	14.603,66	15.205,93
Teste Papanicolaou + HPV	3.221.850,72	0,0192	192	16.780,47	49.432,69

Obs.: CEI =  $\Delta$  Custo /  $\Delta$  caso

#### 4.3 Estimativa de preços para as novas tecnologias de rastreamento

As duas novas tecnologias examinadas nesse estudo, de forma isolada ou em combinação com o teste de Papanicolaou — citologia em meio líquido e captura híbrida para HPV — não se encontram dentro dos procedimentos aprovados para reembolso no Sistema Único de Saúde, impedindo que se possa comparar as várias estratégias de rastreamento sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

Na ótica da avaliação econômica, para se considerar que essas estratégias fossem equivalentes ao teste de Papanicolaou, elas deveriam ter no mínimo a mesma relação custo-efetividade deste último teste. Para isso, procedeu-se então uma estimativa de qual deveria ser o preço máximo destes testes de rastreamento para o SUS, de modo a garantir o acima pretendido.

Para o cálculo da razão de custo-efetividade na perspectiva do SUS, utilizaram-se os valores dos itens de custo já existentes na tabela de reembolso do sistema público de saúde brasileiro (Tabela 15).

**Tabela 15: Item de Custo, código e respectivo valor em reais na Tabela de Reembolso de Procedimentos do SUS (valores para 2005).**

Item de custo	Código	R\$ total
Consulta	02.012.06-5	2,04
Exame de Papanicolaou	12.011.01-0	5,37
Coleta do exame de Papanicolaou	07.051.01-8	1,00
Revisão de lâminas	12.011.02-9	5,37
Colposcopia	17.051.01-0	1,69
Biópsia de colo uterino	08.031.01-0	14,66
Anatomopatologia	12.012.03-3	20,87

Fonte: [http://www.calcmmed.com.br/tabelasnet/tabelas\\_sus.asp](http://www.calcmmed.com.br/tabelasnet/tabelas_sus.asp)

A partir dos valores destes itens de custo para o SUS e usando-se as probabilidades presentes no anexo 1, foi estimado o custo da estratégia de Papanicolaou como sendo de 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. Levando em conta este valor e as probabilidades presentes nos anexos 1, 2 e 3, estimou-se o preço que cada uma das outras tecnologias precisaria atingir para igualar a razão de custo-efetividade do teste de Papanicolaou no reembolso público, qual seja, de R\$ 1.404,36. Estes valores encontram-se presentes na tabela 16.

**Tabela 16: Preços Estimados das Novas Tecnologias de Rastreamento para o SUS**

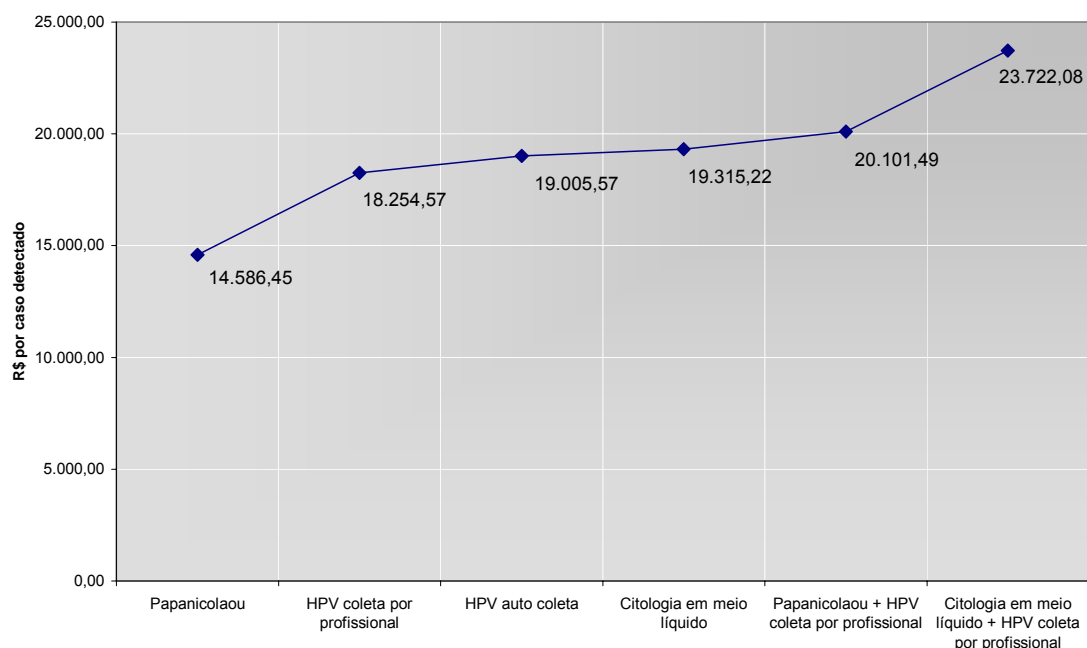
Teste de Rastreamento	Preço SUS estimado (a)	Preço AMB (b)	Preço 20% AMB (c)	a/b	a/c
Captura Híbrida para HPV	19,12	228,13	182,50	8,38%	10,48%
Citologia em Meio Líquido	8,22	44,75	35,80	18,37%	22,96%
Captura Híbrida para HPV combinado com Papanicolaou	11,82	228,13	182,50	5,18%	6,48%

## 5. Discussão

Este estudo pretendeu comparar a relação custo-efetividade de um conjunto de testes no rastreamento do câncer de colo cérvico-uterino. Para tal foi desenvolvido um modelo que tinha como unidade de efetividade o número de casos detectados de câncer de colo de útero ou de lesões precursoras de alto grau em uma coorte hipotética de 10.000 mulheres com idade variando entre 25 e 59 anos, que nunca tivessem realizado o exame citopatológico ou o exame tivesse ocorrido com intervalo maior que de três anos. A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde, e as estimativas foram feitas para um horizonte analítico temporal de um ano.

Tomando por base os valores atualmente praticados no sistema privado de saúde, o custo médio por caso detectado de câncer cérvico-uterino ou de lesão precursora variou entre R\$ 14.586,45 para o teste de Papanicolaou e R\$ 23.722,08 para a combinação da citologia em meio líquido com o teste de captura híbrida para HPV colhido por profissional de saúde, conforme se evidencia na Figura 1.

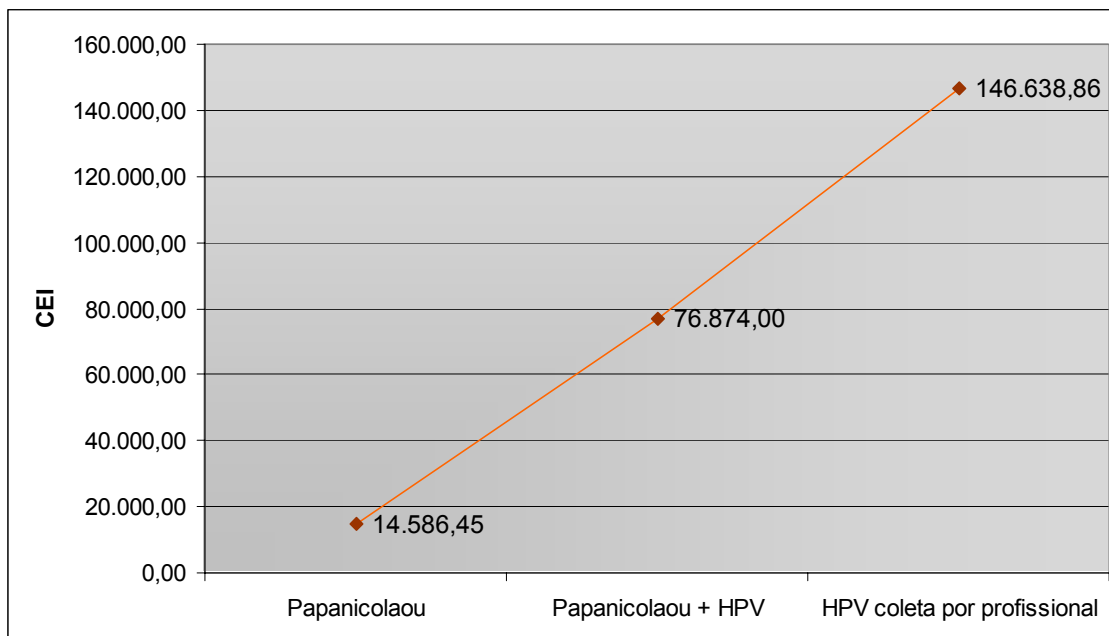
**Figura 1: Valor do custo médio por caso detectado segundo estratégia de rastreamento**



Conforme descrito anteriormente, o teste de Papanicolaou foi o que apresentou a melhor razão incremental de custo-efetividade entre todas as estratégias de rastreamento analisadas. Tomando por base o teste de Papanicolaou, o custo de cada caso adicional detectado pelas estratégias analisadas que não foram dominadas por este método de rastreamento foi de: teste de Papanicolaou associado ao de HPV com

coleta por profissional, R\$ 76.874,00 e teste de HPV com coleta por profissional de saúde, R\$ 146.638,86 (gráfico 2)

**Gráfico 2: Razão de Custo-efetividade incremental dos testes de rastreamento do câncer cérvico-uterino**



Na análise de sensibilidade realizada com vistas a testar a robustez dos resultados, as simulações voltadas a avaliar o impacto da redução da sensibilidade do teste de Papanicolaou não mostraram influência significativa sobre o resultado inicial. Do mesmo modo, o aumento da sensibilidade da citologia em meio líquido também não alterou a sua posição relativa nas estratégias de rastreamento analisadas, considerando-se os valores normais de reembolso da tabela AMB.

O mesmo pode ser dito em relação às taxas de exames insatisfatórios presentes na estratégia de rastreamento com a citologia em meio líquido. Apesar dos valores encontrados serem usualmente maiores do que o descrito na literatura, esta variável também não mostrou impacto importante nos resultados finais do estudo.

Entretanto, os preços dos itens de custo agregados a cada estratégia se revelaram uma variável com impacto nos resultados. Tanto é assim que quando a captura híbrida para HPV colhida por profissional de saúde sofreu uma redução de 20% no seu custo e o teste de Papanicolaou uma elevação em igual proporção, a primeira passa a apresentar a melhor razão custo-efetividade incremental.

A redução na sensibilidade do teste de Papanicolaou para valores mais próximos daqueles detectados por estudos nacionais, por sua vez, acentua o observado nos cenários de mudança de valores acima relatados. Mudanças menores nos custos

podem fazer com que o rastreamento pelo teste de Papanicolaou se torne menos custo-efetivo frente às outras estratégias.

Isto significa que nem sempre, tomando por base os preços propostos para o setor privado de saúde, o teste de Papanicolaou se revelará a estratégia de rastreamento de câncer cérvico-uterino de melhor relação custo-efetividade.

No caso da citologia líquida, a elevação em sua sensibilidade para 81,4% só assume importância quando são mantidos inalterados os valores da estratégia do Papanicolaou e reduzidos os valores da tabela da AMB das demais estratégias em 20%. Nessa situação, esta tecnologia de rastreamento torna-se a opção mais custo-efetiva, reforçando a conclusão do parágrafo imediatamente anterior.

Outro objetivo desse estudo foi de estimar o preço para o Sistema Único de Saúde dos testes de rastreamento — captura híbrida para HPV por profissional de saúde e citologia em meio líquido — que ainda não são cobertos pelo Ministério da Saúde. A não existência de reembolso obrigou que fossem feitas estimativas buscando identificar os preços que essas tecnologias precisariam assumir no sistema público de modo a atingirem uma razão de custo-efetividade equivalente ao do teste de Papanicolaou. Os cálculos realizados para a consecução dessa equivalência mostram que, 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 captura híbrida para HPV com coleta por profissional de saúde e de citologia em meio líquido deveriam ser, no máximo, de R\$ 19,12 e R\$ 8,22, respectivamente. Uma vez que não há consenso sobre o uso isolado dos testes de captura híbrida para HPV e a maioria dos estudos propõe o uso dessa tecnologia de rastreamento combinada ao teste de Papanicolaou, procedeu também a uma estimativa dos valores de reembolso pelo SUS para essa associação de testes de rastreamento. Para igualar a razão custo-efetividade apresentada pelo teste de Papanicolaou esta associação precisaria ter um valor de reembolso no SUS que não excedesse a R\$ 11,82.

É importante deixar claro, entretanto, que nesses 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 são expressão de 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 desse estudo merecem ser mencionadas. Primeiro, como a perspectiva adotada foi a do sistema de saúde não foram incluídos os custos indiretos. Na ótica da sociedade, por exemplo, além dos custos diretamente relacionados à detecção dos casos, se precisaria agregar os custos relativos a deslocamento dos pacientes e acompanhantes, perda de produtividade decorrentes de absenteísmo, aposentadoria e morte precoce, etc.

Por sua vez, em função da medida de efetividade escolhida, também não foram considerados nas estimativas realizadas os custos do tratamento dos casos detectados. Como este é um item importante de custo, dado que os valores referentes à investigação adicional e ao tratamento são muito mais elevados que aqueles relacionados ao diagnóstico precoce, a sua inclusão poderia modificar os resultados de custo-efetividade aqui encontrados.

Outra limitação desse estudo é a utilização de valores de reembolso e não o levantamento dos custos atribuíveis a cada uma das opções de rastreamento. Isto porque o sistema de custeio é uma forma correta de mensurar o consumo de recursos em qualquer atividade econômica. Particularmente na área da saúde tem-se uma grande dificuldade de se conseguir dados precisos, na medida em que estes sistemas não existem ou se encontram, na maioria das vezes, ainda em construção, não permitindo o seu aproveitamento em análises gerenciais e econômicas.

No Brasil, esta situação é mais complexa, principalmente no sistema público de saúde, onde a maioria das unidades de saúde não tem sistemas de custeio operante, e onde se desconhece o consumo preciso de recursos vinculados a 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. Com isso, os valores de reembolso pagos por exame de Papanicolaou não têm correspondência estrita com o consumo de recursos envolvidos com o 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.

A opção por se utilizar como medida de efetividade os casos detectados de câncer cérvico-uterino e de lesões de alto grau se fundamentou em duas razões principais: (1)

este é o desfecho mais imediato a um processo de rastreamento; (2) é uma medida intermediária para outros desfechos, como anos de vida ganhos ou anos de vida salvos ajustados por alguma medida de qualidade.

Assim, de maneira semelhante ao proposto nos modelos do *Medical Services Advisory Committee* australiano (MSAC 2002 e 2003), essa pesquisa pretende ser uma etapa inicial para 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 markovianos de universo temporal mais longo.

## 6. Referências Bibliográficas

AGENCY FOR HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH (AHCPR). *Evaluation of Cervical Cytology*. Evidence Report/Technology Assessment. Number 5, February 1999. AHCPR Publication No. 99-E010. URL:<http://www.nlm.nih.gov>.

ALVES, VAF; BIBBO, M; SCHMITT, FCL; MILANEZI, F; LONGATTO-FILHO, A. Comparison of manual and automated methods of liquid-based cytology: a morphologic study. *Acta Cytologica*, 2004; 48(2): 187-93.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Câmara Brasileira do Livro, SP. Brasil. 2004, 3ª edição, 193 p.

AUSTIN, M.R. & RAMZY, I. Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations: A review of accumulated data. *Acta Cytologica*, 1998; 42:178-184.

AUSTRALIAN HEALTH TECHNOLOGY ADVISORY COMMITTEE. *Review of Automated and Semi-automated Cervical Screening Devices*. Camberra: Australian Department of Health and Aging, 1998, 86 p.

BELINSON, J; QIAO, YL; PRETORIUS, R; ZHANG, WH; ELSON, P; LI, L et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplásica. *Gynecology Oncology*, 2001, 83: 439-44.

BISHOP, J.W., BIGNER, S.H., COLGAN, T.J., et al. Multicenter masked evaluation of AutCyte PREP thin layers with matched conventional smears: Including initial biopsy results. *Acta Cytologica*, 1998; 42:189-197

BOLICK, DR; HELLMAN, D. Laboratory implementation and efficacy assessment of the Thin Prep cervical cancer screening system. *Acta Cytologica*, 1998;42:209-13.

BOSCH, F.X., MANOS, M.M., MUNOZ, N., SHERMAN, M., JANSEN, A.M., PETO, J., SCHIFFMAN, M.H., MORENO, V., KURMAN, R. & SHAH, K.V. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 1995, 87 (11), 796-802.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. SIA-SUS. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS, 2004. Disponível URL:[http://www.calcmed.com.br/tabelasnet/tabelas\\_sus.asp](http://www.calcmed.com.br/tabelasnet/tabelas_sus.asp)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Condutas do INCA/MS: Câncer do Colo do Útero. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2000, 46(4): 351-4.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis*. Rio de Janeiro: INCA; 2003 (a). Disponível em: [http://www.inca.gov.br/publicacoes/publicacao\\_inquerito22\\_06.pdf](http://www.inca.gov.br/publicacoes/publicacao_inquerito22_06.pdf).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. *Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais e Condutas Clínicas Preconizadas*. Rio de Janeiro: INCA, 2003 (b), 21 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. *Viva Mulher. Câncer de Colo de Útero: informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas..* Rio de Janeiro: INCA, 2002, 78 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Estimativa 2005: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA - Coordenação de Prevenção e Vigilância, 2004, 94p.

BROWN, AD; GARBER, AM. Cost-effectiveness of 3 Methods to Enhance the Sensitivity of Papanicolaou Testing. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 281(4): 347-353.

CARPENTER, B.; DAVEY, D. ThinPrep Pap Test: performance and biopsy follow-up in a University Hospital. *Cancer*, 1999, 87: 105-12.

CLAVEL C., MASURE, M., BORY J.-P., PUTAUD, I., MANGEONJEAN, C., LORENZATO, M., NAZEYROLLAS, P., GABRIEL, R., QUEREUX, C., BIREMBAUT, P. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: A study of 7932 women. *British Journal of Cancer*, 2001, 84 (12), 1616-23.

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 1518 women. *British Journal of Cancer*, 1999, 80(9): 1306-1311.

CONFORTINI M, BULGARESI P, CARIAGGI M, CAROZZI F, CECCHINI S. Conventional Pap Smear and Liquid-Based Cervical Cytology Smear: Comparison From The Same Patient. *Tumori*, 2002, 88: 288–90.

CRONJE, HS. Screening for cervical cancer in developing countries. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2004, 84: 101–108.

CUZICK, J., SZAREWSKI, A., TERRY, G., HO, L., HANBY, A., MADDOX, P., ANDERSON, M., KOCZAN, G., STEELE, S.T., GUILLEBAUD, J.. Human Papilloma Virus Testing in Primary Cervical Screening. *Lancet*, 1995, 345: 1533-1536

CUZICK, J; SASIENI, P; DAVIES, P; ADAMS, J; NORMAND, C; FRATER, A et al. A systematic review of the role the human papillomavirus testing with a cervical screening program. *Health Technology Assessment*, 1999, 3(14), 214 p.

DANNECKER, C; SIEBERT, U; THALER, CJ; KIERMEIR, D; HEPP, H; HILLEMANN, P. Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics. *Annals of Oncology*, 2004, 15: 863–869.

DUPREE, W.B., SUPRUN, H.Z., BECKWITH, D.G., LUCENTE, V. The promise and risk of a new technology: the Lehigh Valley Hospital's experience with liquid-based cervical cytology. *Cancer*, 1998, 84: 202-207.

FAHEY, MT; IRWIG, L; MASCASKILL, P. Meta-analysis of Pap Test Accuracy. *American Journal of Epidemiology*, 1995, 141: 680-9.

FAHS, MC; PLICHTA, SB; MANDELBLATT, JS. Cost-effective policies for cervical cancer screening: An international review. *Pharmacoeconomics*, 1996, 9: 211-30.

FDA. FDA Approves Expanded Use of HPV Test. P03-26. March 31, 2003. URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00890.html>

FERENCZY, A., ROBITAILLE, J., FRANCO, E. L., et al. Convencional Cervical Cytologic Smears vs. ThinPrep Smears. A paired Comparison Study on Cervical Cytology. *Acta Cytologica*, 1996, 40(6): 1136-42.

FLORES, Y; BISHAI, D; LAZCANO, E; SHAH, K; LÖRINCZ, A et al. Improving cervical cancer screening in Mexico: Results from the Morelos HPV Study. *Revista de Salud Pública de México*, 2003, 45 (Supl. 3): S388-398

GIRIANELLI, VR; THULER, LC; SZKLO, M; DONATO, A; ZARDO, LMG, et al. 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 realizada pelo Instituto Nacional de Câncer, 2003, 49p (*mimeo*).

GIRIANELLI, VR; THULER, LC; SZKLO, M; DONATO, A; ZARDO, LMG, et al. Comparação do desempenho do teste de captura híbrida II para HPV, citologia em meio líquido e citologia convencional na detecção precoce do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras no Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2004, 50(3): 225-226

GOLDIE SJ, KUHN L, DENNY L, POLLACK A, WRIGHT TC. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: Clinical benefits and cost-effectiveness. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285: 3107–15.

GOLDIE, S; KUNTZ, KM. A Potential Error in Evaluating Cancer Screening: A Comparison of 2 Approaches for Modeling Underlying Disease Progression. *Medical Decision Making*, 2003, 23: 232-41.

GONTIJO, RC; DERCHAIN, SFM; MONTEMOR, EBL; SARIAN, LOZ; SERRA, MMP; ZEFERINO, LC; SYRJANEM. Citologia oncótica, captura de híbridos e inspeção visual de lesões cervicais. *Cadernos de Saúde Pública*, 2005, 21(1): 141-9.

HARPER, DM; HILDESHEIM, A; COBB, JL et al. Collection devices for human papillomavirus. *J Fam Pract*, 1999, 48 (7): 531-5.

HARTMANN, KE; NANDA, K; HALL, S; MYERS, ER. Technologic advances for evaluation of cervical cytology: Is newer better? *Obstet Gynecol Surv*, 2001, 56: 765–74.

HUTCHISON, ML; BERGER, BM; FARBER, FL. Clinical and Cost Implications of New Technologies for Cervical Cancer Screening: The Impact of Test Sensitivity. *American Journal of Managed Care*, 2000, 6: 766-80.

HUTCHISON, ML; ZAHNISER, DJ; SHERMAN, ME; et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer*, 1999, 87: 48-55.

INSTITUTE FOR CLINICAL SYSTEMS IMPROVEMENT. *Liquid-Based Cervical Cytology*. Technology Assessment Committee, Technology Assessment Report #76, 2003, 25 p. Disponível URL: [www.icsi.org](http://www.icsi.org).

KARNON, J; PETERS, J; PLATT, J; CHILCOTT, J; MCGOOGAN, E; BREWER, N. Liquid-based cytology in screening: an update rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment*, 2004, 8 (20), 103 p.

KAUFMAN RH. Is there a role for human papillomavirus testing in clinical practice? *Obstetric & Gynecology*, 2001, 98: 724–5.

KULASINGAM, SL; HUGHES, JP; KIVIAT, NB; MAO, C; WEISS, NS; KUYPERS, JM; KOUTSKY, LA. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *Journal of the American Medical Association*, 2002, 288 (14): 1749-57.

LONGATTO FILHO, A; PEREIRA, S; LORETO, S; UTAGAWA, M; MAKABE, S; MAEDA, M; MARQUES, J; SANTORO, J; CASTELO FILHO, A; DORE, G. DNA-CITOLIQ Systems is more effective than conventional smears in detecting cervical Cancer Precursors. Anais do EUROGIN 2004 International Expert Meeting, p. 35.

MANDELBLATT, JS; LAWRENCE, WF; GAFFIKIN ET AL, L; LIMPAHAYOM, KK; LUMBIGANON, P, et al. Costs and Benefits of Different Strategies to Screen for Cervical Cancer in Less-Developed Countries. *Journal of the National Cancer Institute*, 2002, 94(19): 1469-83.

MARLE, MEA; von BALLEGOOINJEN, M; van OORTMARSEN, GJ; BOER, R; HABBEMA, JDF. Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Screening: Comparison of Screening Policies. *Journal of the National Cancer Institute*, 2002, 94(3): 193-204.

MAXWELL, GL; CARLSON, JW; OCHOA, M; KRIVAK, T; ROSE, GS; MYERS, ER. Costs and Effectiveness of Alternative Strategies for Cervical Cancer Screening in Military Beneficiaries. *Obstetrics & Gynecology*, 2002, 100(4): 740-8.

McCRORY D, MATCHER DB, BASTIAN L, DATTA S, HASSELBLAD V, HICKEY JD, et al. *Evaluation of cervical cytology*. Evidence Report/Technology Assessment no. 5. AHCPR publication no. 99-E010. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1999, 248 p.

MEDICAL SERVICES ADVISORY COMMITTEE (MSAC). *Human papillomavirus testing for cervical screening*. Assessment report, MSAC, Austrália, May 2003, 75 p.. In: <http://www.msac.gov.au/>

MEDICAL SERVICES ADVISORY COMMITTEE. (MSACb). *Human papillomavirus testing in women with cytological prediction of low-grade abnormality*. Canberra: Medical Services Advisory Committee, MSAC, Austrália, 2002. In: <http://www.msac.gov.au/pdfs/msacref12b.pdf>

MEDICAL SERVICES ADVISORY COMMITTEE (MSACa). *Liquid based cytology for cervical screening*. Assessment report, MSAC, Austrália, August 2002, 108 p. In: <http://www.msac.gov.au/>

MONTZ FJ, FARBER FL, BRISTOW RE, COMELISON T. Impact of increasing Papanicolaou test sensitivity and compliance: a modeled cost and outcomes analysis. *Obstetric & Gynecology*, 2001, 97: 781–8.

MUNOZ, N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *Journal of Clinical Virology*, 2000, 19 (1-2): 1-5.

MYERS, ER; MC CRORY, DC; NANDA, K; BASTIAN, L; MATCHAR, DB. Mathematical Model for the Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Carcinogenesis. *American Journal of Epidemiology*, 2000, 151 (12) 1158-71.

MYERS, ER; McCRORY, DG; SUBRAMANIAN, S; McCALL, N; NANDA, K; DATA, S, MATCHAR, DB. Setting the Target for a Better Cervical Screening Test: Characteristics of a Cost-Effective Test for Cervical Neoplasia Screening. *Obstetrics & Gynecology*, 2000, 96: 645-52.

NOORANI HZ, BROWN A, SKIDMORE B, STUART GCE. *Liquid-based cytology and human Papillomavirus testing in cervical cancer screening*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health. Technology assessment. Technology report no 40, 2003, 98 p.

NUOVO, J; MELNIKOW, J; HOWELL, LP. Clinical Opinion: New tests for cervical cancer screening. *Am Fam Phy*, 2001, 64: 780-6.

PETRY, KU; MENTON, S; MENTON, M; VAN LOENEN-FROSCH, F; DE CARVALHO GOMES, H; HOLMES, B et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *British Journal of Cancer*, 2003, 88: 1570-7.

PEYTON, CL; SCHIFFMAN, M; LÖRINCZ, AT; et al. Comparison of PCR and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, 36: 3248-3254.

RATMAN, S; FRANCO, EL; FERENCZY, A. Human Papillomavirus Testing for Primary Screening of Cervical Cancer Precursors. *Cancer Epidemiological, Biomarkers & Prevention*. 2000, 9: 945-951.

ROHAN, TE; BURK, RD; FRANCO, EL. Toward a reduction of the global burden of cervical cancer. *American journal of Obstetric and Gynecology*, 2003; 189(4 Suppl): S37-9.

SALMERON, J; LAZCANO-PONCE, E; LORINCZ, A; HERNANDEZ, M; HERNANDEZ, P; LEYVA, A et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes Control*, 2003, 14: 502-12.

SALOW, D; RUNOWICZ, CD; SOLOMON, D; MOSCICKI, AB; SMITH, RA; EYRE, HJ; COHEN, C. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *Ca Cancer Journal for Clinicians*, 2002, 52: 342-362.

SANTOS, ALF; DERCHAIN, SFM; CALVERT, EB; MARTINS, MR; DUFLOTH, RM; MARTINEZ, EZ. Desempenho do exame colpocitológico com revisão por diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico da neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 e 3. *Cadernos de Saúde Pública*, 2003, 19(4): 1029-1037.

SAWAYA, GF; MCCONNELL, KJ; KULASINGAM, SL; LAWSON, HW; KERLIKOWSKA, K; MELNIKOW, J; LEE, NC; GILDENGORIN, G; MYERS, ER; WASHINGTON, AE. Risk of Cervical Cancer Associated with Extending the Interval between Cervical-Cancer Screenings. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349(16): 1501-1509.

SHERMAN, ME; CHIFFMAN, MH; LORINCZ, AT; HERRERO, R; HUTCHINSON, ML; BRATTI, C, et al. Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer*, 1997, 81: 89 – 95.

SMITH, JC; GREER, NL. *HPV DNA Testing for Cervical Cancer*. Technology Assessment Report # 56. Institute for Clinical Systems Improvement, 2001, 23 p. Disponível URL: [www.icsi.org](http://www.icsi.org).

SOLOMON, D; DAVEY, D; KURMAN, R; MORIARTY, A; O'CONNOR, D et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA*, 2004, 287(16): 2114-9.

STEIN, SR. Thin Prep versus the Conventional Papanicolaou Test: A Review of Specimen Adequacy, Sensitivity, and Cost-effectiveness. *Prim Care Update Obstetrics*, 2003, 10 (6): 310–313.

TAYLOR, LA; SORENSEN, SV; RAY, NF; HALPERN, MT; HARPER, DM. Cost-effectiveness of the Conventional papanicolaou Test with a New Adjunct to Cytologic Screening for Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix and its Precursors. *Archives of Family Medicine*, 2000, 9: 713-21.

THULER LCS, MENDONÇA GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005. *In press*.

TUON, FFB; BITTENCOURT, MS; PANICHI, MA; PINTO, AP. Avaliação da Sensibilidade e Especificidade dos Exames Citopatológicos e Colposcópico em relação ao Exame Histopatológico na Identificação de Lesões Intra-epiteliais Cervicais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2002, 48(2): 140-4.

WRIGHT JR, TC; COX, JT; MASSAD, LS; TWIGGS, LB; WILKINSON, EJ. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Human with Cervical Cytological Abnormalities. *JAMA*, 2002, 287(16): 2120-9.

WRIGHT Jr, TC; DENNY, L; KUHN, L et al. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA*, 2000, 283 (5):1, 81-6.

WRIGHT JR, TC; SCHIFFMAN, M; SOLOMON, D; COX, JT; GOLDIE, S; HATCH, K; NOLLER, KL; et al. Interim Guidance for the Use of Human Papillomavirus DNA Testing as an Adjunct to Cervical Cytology for Screening. *Obstetric & Gynecology*, 2004, 103: 304-9.

**Anexo 1: Probabilidades de transição utilizadas nos modelos referentes ao Teste de Papanicolaou e a Citologia em Meio Líquido**

<b>Probabilidades</b>	<b>Teste de Papanicolaou</b>	<b>Citologia em Meio Líquido</b>
<b>Resultado Imediato</b>		
Normal	90,366%	83,835%
Insatisfatório	2,195%	4,052%
NIC I ou HPV	1,916%	1,448%
ASCUS de origem possivelmente não neoplásica	4,056%	7,010%
ASCUS onde não se pode excluir lesão de alto grau	0,169%	0,869%
AGUS	1,296%	2,202%
NIC II e III	1,972%	4,461%
Câncer invasor	0,225%	0,174%
Colposcopia imediata após teste imediato positivo <sup>1</sup>	3,662%	7,706%
Colposcopia imediata negativa após teste imediato positivo <sup>1</sup>	1,296%	3,244%
Colposcopia imediata positiva após teste imediato positivo <sup>1</sup> fazer biópsia	2,366%	4,461%
Colposcopia imediata positiva após teste imediato positivo <sup>1</sup> fazer biópsia negativa	1,183%	2,202%
Colposcopia imediata positiva após teste imediato positivo <sup>1</sup> fazer biópsia positiva (com NIC II, III e câncer invasor)	1,183%	1,043%
<b>Seis meses</b>		
repetição-6m da citologia de NIC I / HPV com resultado insatisfatório	0,042%	0,059%
repetição-6m da citologia de NIC I / HPV com resultado positivo <sup>4</sup>	1,236% <sup>2</sup>	0,966% <sup>5</sup>
repetição-6m da citologia de NIC I / HPV com resultado negativo	0,680% <sup>2</sup>	0,482% <sup>5</sup>
repetição-6m de citologia de NIC I e HPV com resultado positivo <sup>4</sup> e colposcopia negativa/sem lesão	0,909%	0,696%
repetição-6m de citologia NIC I e HPV com resultado positivo <sup>4</sup> e colposcopia com lesão	0,327%	0,271%
repetição-6m de citologia NIC I e HPV com resultado positivo <sup>4</sup> , colposcopia com lesão e anatomia patológica da biópsia negativa	0,291%	0,193%
repetição-6m de citologia NIC I e HPV com resultado positivo <sup>4</sup> , colposcopia com lesão e anatomia patológica da biópsia positiva (NIC II, III ou câncer)	0,036%	0,077%
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente não neoplásica com resultado insatisfatório	0,089%	0,284%
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente não neoplásica com resultado positivo <sup>4</sup>	3,083% <sup>3</sup>	4,676% <sup>5</sup>
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente não neoplásica com resultado negativo	0,974% <sup>3</sup>	2,334% <sup>5</sup>
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente não neoplásica com resultado positivo <sup>4</sup> e colposcopia negativa/sem lesão	1,970%	3,362%
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente não neoplásica com resultado positivo <sup>4</sup> e colposcopia com lesão	1,113%	1,314%
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente neoplásica com resultado positivo <sup>4</sup> , colposcopia com lesão e anatomia patológica da biópsia negativa	0,985%	1,237%
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente neoplásica com resultado positivo <sup>4</sup> , colposcopia com lesão e anatomia patológica da biópsia positiva (NIC II, III ou Câncer)	0,129%	0,077%
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m insatisfatório	0,028%	0,131%
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m negativo	1,171%	2,720%
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m positivo <sup>4</sup>	0,125%	0,524%
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m positivo <sup>4</sup> e 2ªcolposcopia-6m negativa	0,069%	0,342%
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m positivo <sup>4</sup> e 2ªcolposcopia-6m positiva	0,056%	0,182%
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m positivo <sup>4</sup> , 2ªcolposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa	0,038%	0,141%
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m positivo <sup>4</sup> , 2ªcolposcopia-6m positiva e biópsia-6m positiva	0,018%	0,041%
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m insatisfatório	0,026%	0,089%

**continua**

**Anexo 1 (continuação): Probabilidades de transição utilizadas nos modelos referentes ao Teste de Papanicolaou e a Citologia em Meio Líquido**

<b>Probabilidades</b>	<b>Teste de Papanicolaou</b>	<b>Citologia em Meio Líquido</b>
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m negativo	1,069%	1,846%
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m positivo <sup>4</sup>	0,114%	0,356%
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m positivo <sup>4</sup> e 2 <sup>a</sup> colposcopia negativa	0,063%	0,232%
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m positivo <sup>4</sup> e 2 <sup>a</sup> colposcopia positiva	0,051%	0,124%
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m positivo <sup>4</sup> , 2 <sup>a</sup> colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa	0,035%	0,096%
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m positivo <sup>4</sup> , 2 <sup>a</sup> colposcopia-6m positiva e biópsia-6m positiva	0,017%	0,028%
<b>1 ano</b>		
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano insatisfatório	1,983%	3,397%
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano negativo	82,423%	70,742%
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	7,944%	13,094%
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia sem lesão	5,505%	8,656%
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia com lesão	2,439%	4,437%
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia com lesão e biópsia negativa	2,274%	4,037%
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia com lesão e biópsia positiva	0,165%	0,400%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano insatisfatório	0,015%	0,020%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano negativo	0,615%	0,404%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,066%	0,078%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano negativa	0,036%	0,051%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,030%	0,027%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	0,020%	0,021%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	0,010%	0,006%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	0,020%	0,028%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano negativo	0,821%	0,583%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,088%	0,112%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano negativa	0,048%	0,073%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,039%	0,039%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	0,027%	0,030%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	0,013%	0,009%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	0,006%	0,008%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano negativo	0,263%	0,162%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,028%	0,031%

**continua**

### Anexo 1 (continuação): Probabilidades de transição utilizadas nos modelos referentes ao Teste de Papanicolaou e a Citologia em Meio Líquido

Probabilidades	Teste de Papanicolaou	Citologia em Meio Líquido
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano negativa	0,015%	0,020%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,013%	0,011%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	0,009%	0,008%
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	0,004%	0,002%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano insatisfatório	0,021%	0,095%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano negativo	0,880%	1,957%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,094%	0,377%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano negativa	0,052%	0,246%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,042%	0,131%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	0,029%	0,101%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	0,014%	0,030%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	0,043%	0,136%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano negativo	1,778%	2,819%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,190%	0,543%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	0,104%	0,355%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,085%	0,189%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	0,058%	0,146%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	0,028%	0,043%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	0,001%	0,005%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano negativo	0,026%	0,110%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,003%	0,021%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano negativa	0,002%	0,014%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,001%	0,007%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	0,001%	0,006%
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	0,000%	0,002%

continua

**Anexo 1 (continuação): Probabilidades de transição utilizadas nos modelos referentes ao Teste de Papanicolaou e a Citologia em Meio Líquido**

<b>Probabilidades</b>	<b>Teste de Papanicolaou</b>	<b>Citologia em Meio Líquido</b>
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano insatisfatório	0,026%	0,110%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano negativo	1,058%	2,280%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,113%	0,440%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano negativa	0,062%	0,287%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,051%	0,153%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	0,034%	0,118%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	0,017%	0,035%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	0,002%	0,014%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa dar teste-1ano negativo	0,062%	0,287%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,007%	0,055%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativo	0,004%	0,036%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,003%	0,019%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	0,002%	0,015%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	0,001%	0,004%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	0,001%	0,006%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano negativo	0,034%	0,118%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,004%	0,023%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano negativa	0,002%	0,015%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,002%	0,008%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	0,001%	0,006%
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	0,001%	0,002%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano insatisfatório	0,024%	0,075%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano negativo	0,966%	1,547%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,103%	0,298%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano negativa	0,057%	0,195%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,046%	0,104%

**continua**

### Anexo 1 (continuação): Probabilidades de transição utilizadas nos modelos referentes ao Teste de Papanicolaou e a Citologia em Meio Líquido

Probabilidades	Teste de Papanicolaou	Citologia em Meio Líquido
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia negativa	0,031%	0,080%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia positiva	0,015%	0,024%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano insatisfatório	0,001%	0,009%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano negativo	0,057%	0,195%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,006%	0,038%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano negativa	0,003%	0,024%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,003%	0,013%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	0,002%	0,003%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	0,001%	0,003%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	0,001%	0,004%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano negativo	0,031%	0,080%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup>	0,003%	0,015%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano negativa	0,002%	0,010%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> e colposcopia-1ano positiva	0,002%	0,005%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	0,001%	0,004%
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo <sup>4</sup> , colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo <sup>4</sup> , colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	0,001%	0,001%

1 — Teste positivo significando ASCUS onde não se pode excluir lesão de alto grau, qualquer AGUS, NIC II e III e câncer epidermóide invasor /adenocarcinoma

2 — Sensibilidade do teste de Papanicolaou repetido para NIC I variando de 53-76%, média de 64,5% (MS/INCA, 2003b, pg. 18)

3 — Considerado como produto da probabilidade de dar ASCUS vezes sensibilidade do teste de Papanicolaou repetido para ASCUS variando de 67-85%, na média 76% (MS/INCA, 2003b, p. 14).

4 — Suposição de que toda repetição de teste de Papanicolaou diferente de normal vá para colposcopia e uso das medidas de sensibilidade (71,4%) e especificidade (91,6%), procedentes do estudo do INCA (Giranielli et al, 2003).

5 — Probabilidade tomou por base resultados do estudo do INCA, 2004, referentes à citologia em meio líquido.

**Anexo 2: Probabilidades de transição utilizadas nos modelos referentes aos Teste de Captura Híbrida para HPV com modalidades de coleta por profissional de saúde e autocoleta**

<b>Probabilidades</b>	<b>HPV coleta por profissional</b>	<b>HPV autocoleta</b>
Normal	86,33%	83,01%
Baixo risco oncogênico	2,25%	3,04%
Alto risco oncogênico	11,42%	13,96%
Alto risco oncogênico com colposcopia positiva	5,01%	5,63%
Alto risco oncogênico com colposcopia negativa	6,42%	8,33%
Alto risco oncogênico com colposcopia positiva e biópsia negativa ou com NIC I	3,21%	4,11%
Alto risco oncogênico com colposcopia positiva e biópsia positiva para NIC II e III	1,69%	1,41%
Alto risco oncogênico com colposcopia positiva e biópsia positiva para câncer	0,11%	0,11%

**Anexo 3: Probabilidades de transição utilizadas nos modelos referentes ao Teste de Papanicolaou ou Citologia em Meio Líquido combinado a Captura Híbrida para HPV com coleta por profissional de saúde**

<b>Probabilidades</b>	<b>Papanicolaou + HPV</b>	<b>Citologia em Meio Líquido + HPV</b>
Teste citológico negativo HPV negativo	83,27%	77,00%
Teste citológico positivo <sup>1</sup> HPV positivo <sup>2</sup>	4,34%	4,58%
Teste citológico positivo <sup>1</sup> HPV negativo	5,30%	11,59%
Teste citológico negativo HPV positivo <sup>2</sup>	7,10%	6,89%
Insatisfatório	2,19%	4,05%
Colposcopia	25,28%	23,00%
Colposcopia positiva	7,10%	8,23%

1 - Teste positivo significando qualquer resultado de teste citológico diferente de normal

2 - Teste positivo para subtipos de alto risco oncológico.

#### Anexo 4: Itens de Custo referentes aos Testes Citológicos (Teste de Papanicolaou ou Citologia em Meio Líquido)

Situação	Itens de Custo
<b>Resultado Imediato</b>	
Normal	Citologia+ 2 consultas
Insatisfatório	1 citologia + 1 consulta
NIC I ou HPV	Citologia+ 2 consultas
ASCUS de origem possivelmente não neoplásica	Citologia+ 2 consultas
ASCUS onde não se pode excluir lesão de alto grau	Citologia+ 2 consultas
AGUS	Citologia+ 2 consultas
NIC II e III	Citologia+ 2 consultas
Câncer invasor	Citologia+ 2 consultas
Colposcopia imediata após teste imediato positivo	—
Colposcopia imediata negativa após teste imediato positivo	colposcopia
Colposcopia imediata positiva após teste imediato positivo fazer biópsia	colposcopia
Colposcopia imediata positiva após teste imediato positivo fazer biópsia negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
Colposcopia imediata positiva após teste imediato positivo fazer biópsia positiva (com NIC II, III e câncer invasor)	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
<b>Seis meses</b>	
repetição-6m da citologia de NIC I / HPV com resultado insatisfatório	citologia + consulta
repetição-6m da citologia de NIC I / HPV com resultado positivo	citologia + 2 consultas
repetição-6m da citologia de NIC I / HPV com resultado negativo	citologia + 2 consultas
repetição-6m de citologia de NIC I e HPV com resultado positivo e colposcopia negativa/sem lesão	colposcopia
repetição-6m de citologia NIC I e HPV com resultado positivo e colposcopia com lesão	colposcopia
repetição-6m de citologia NIC I e HPV com resultado positivo, colposcopia com lesão e anatomia patológica da biópsia negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-6m de citologia NIC I e HPV com resultado positivo, colposcopia com lesão e anatomia patológica da biópsia positiva (NIC II, III ou câncer)	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente não neoplásica com resultado insatisfatório	citologia + consulta
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente não neoplásica com resultado positivo	citologia + 2 consultas
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente não neoplásica com resultado negativo	citologia + 2 consultas
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente não neoplásica com resultado positivo e colposcopia negativa/sem lesão	colposcopia
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente não neoplásica com resultado positivo e colposcopia com lesão	colposcopia
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente neoplásica com resultado positivo, colposcopia com lesão e anatomia patológica da biópsia negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-6m de citologia ASCUS de origem possivelmente neoplásica com resultado positivo, colposcopia com lesão e anatomia patológica da biópsia positiva (NIC II, III ou Câncer)	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m insatisfatório	citologia + consulta
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m negativo	citologia + 2 consultas
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m positivo	citologia + 2 consultas
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m positivo e 2ªcolposcopia-6m negativa	colposcopia
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m positivo e 2ªcolposcopia-6m positiva	colposcopia
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m positivo, 2ªcolposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta

**Continua**

### Anexo 4 (continuação): Itens de Custo referentes aos Testes Citológicos (Teste de Papanicolaou ou Citologia em Meio Líquido)

Situação	Itens de Custo
repetição-6m do teste na colposcopia imediata negativa dando teste-6m positivo, 2ªcolposcopia-6m positiva e biópsia-6m positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m insatisfatório	citologia + consulta
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m negativo	citologia + 2 consultas
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m positivo	citologia + 2 consultas
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m positivo e 2ª colposcopia negativa	colposcopia
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m positivo e 2ª colposcopia positiva	colposcopia
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m positivo, 2ª colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-6m do teste na biópsia imediata negativa dando teste-6m positivo, 2ª colposcopia-6m positiva e biópsia-6m positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
<b>1 ano</b>	
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano positivo e colposcopia sem lesão	colposcopia
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano positivo e colposcopia com lesão	colposcopia
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano positivo, colposcopia com lesão e biópsia negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano de citologia inicialmente normal dar teste-1ano positivo, colposcopia com lesão e biópsia positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	colposcopia
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	colposcopia
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta

**Continua**

#### Anexo 4 (continuação): Itens de Custo referentes aos Testes Citológicos (Teste de Papanicolaou ou Citologia em Meio Líquido)

Situação	Itens de Custo
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	colposcopia
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano NIC I e HPV com citologia-6m positiva, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	colposcopia
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia -6m negativo dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	colposcopia
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva e colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva, colposcopia-6m e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva, colposcopia-6m e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	colposcopia

**Continua**

#### Anexo 4 (continuação): Itens de Custo referentes aos Testes Citológicos (Teste de Papanicolaou ou Citologia em Meio Líquido)

Situação	Itens de Custo
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva, colposcopia-6m e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano ASCUS p. não neoplásico com citologia-6m positiva, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m negativo dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativo	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta

**Continua**

#### Anexo 4 (continuação): Itens de Custo referentes aos Testes Citológicos (Teste de Papanicolaou ou Citologia em Meio Líquido)

Situação	Itens de Custo
repetição-1ano colposcopia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva e biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m negativo, dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m negativa, dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano insatisfatório	citologia + consulta
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano negativo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo	citologia + 2 consultas
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano negativa	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo e colposcopia-1ano positiva	colposcopia
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano negativa	biópsia + anatomia patológica + 1consulta
repetição-1ano colposcopia imediata positiva, biópsia imediata negativa, teste-6m positivo, colposcopia-6m positiva, biópsia-6m negativa dar teste-1ano positivo, colposcopia-1ano positiva e biópsia-1ano positiva	biópsia + anatomia patológica + 1consulta + tratamento específico

**Anexo 5: Itens de Custo referentes aos Testes de Captura Híbrida para HPV (coleta por profissional e autocoleta)**

Situação	HPV com coleta por profissional	HPV com autocoleta
Normal	2 Consultas + DNA/HPV	1 Consulta + DNA/HPV
Baixo risco oncogênico	2 Consultas + DNA/HPV	1 Consulta + DNA/HPV
Alto risco oncogênico	2 Consultas + DNA/HPV	1 Consulta + DNA/HPV
Alto risco com Colposcopia positiva	Colposcopia + Biópsia + Anatomopatologia + 1 Consulta	Colposcopia + Biópsia + Anatomopatologia + 1 Consulta
Alto risco com Colposcopia negativa	Colposcopia	Colposcopia

**Anexo 6: Itens de Custo referentes aos Testes Citológicos (Teste de Papanicolaou ou Citologia em Meio Líquido) combinados ao Teste de Captura Híbrida para HPV com coleta por profissional de Saúde**

<b>Resultado Imediato</b>	<b>itens Custo</b>
Teste Citológico negativo HPV negativo	2 Consultas + DNA/HPV + Teste Citológico
Teste Citológico positivo HPV positivo	2 Consultas + DNA/HPV + Teste Citológico
Teste Citológico positivo HPV negativo	2 Consultas + DNA/HPV + Teste Citológico
Teste Citológico negativo HPV positivo	2 Consultas + DNA/HPV + Teste Citológico
Insatisfatório	3 Consultas + DNA/HPV + 2 Testes Citológicos
Colposcopia	Colposcopia + Consulta
Colposcopia positiva	Biópsia + Anatomopatologia + 1 Consulta