



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologia em Saúde

IEDA SILVA CARVALHO

CUSTO-UTILIDADE DA VACINAÇÃO CONTRA O PAPILOMAVIRUS HUMANO NO
BRASIL.

SALVADOR, BA

2012

IEDA SILVA CARVALHO

CUSTO-UTILIDADE DA VACINAÇÃO CONTRA O PAPILOMAVIRUS HUMANO NO
BRASIL.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva na área de concentração: Avaliação de Tecnologia em Saúde.

Orientadora: Susan Martins Pereira

Coorientadora: Patrícia Barber Pérez

Salvador, Bahia

2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de
Saúde, SIBI – UFBA.

C331 Carvalho, Iêda Silva.
Custo-utilidade da vacinação contra Papilomavírus Humano
no Brasil / Iêda Silva Carvalho. – Salvador, 2013.
28 f.

Orientadora: Prof^a Dr^a Susan Martins Pereira.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia.
Instituto de Saúde Coletiva, 2013.

1. Vacina. 2. HPV. 3. Papiloma. I. Pereira, Susan Martins.
II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 618.1



**Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva – ISC
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva**

Iêda Silva Carvalho

“Custo-utilidade da vacina contra Papiloma Vírus Humano (HPV) no Brasil”

A Comissão Examinadora abaixo assinada, aprova a Dissertação, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 14 de Março de 2013

Banca Examinadora:

Susan M. Pereira

**Profa. Susan Martins Pereira - Orientadora
Instituto de Saúde Coletiva / Universidade Federal da Bahia**

**NOMBRE BARBER
PEREZ PATRICIA LUCIA
- NIF 43649723R**

Firmado digitalmente por NOMBRE BARBER
PEREZ PATRICIA LUCIA - NIF 43649723R
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,
ou=FNMT, ou=FNMT Clase 2 CA,
ou=500210103, cn=NOMBRE BARBER PEREZ
PATRICIA LUCIA - NIF 43649723R
Fecha: 2013.05.06 13:03:19 +01'00'

**Profa. Patrícia Barber Pérez
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria / Espanha**

Fernando Antônio Ribeiro de Gusmão-filho

**Prof. Fernando Antônio Ribeiro de Gusmão-filho
Universidade de Pernambuco**

Érika Araújo dos Santos

**Profa Érika Araújo dos Santos
Programa de Economia, Tecnologia e Inovação em Saúde do Instituto de Saúde Coletiva /
Universidade Federal da Bahia**

**Salvador
2013**

Aos meus pais, exemplo de coragem e determinação e ao meu filho Miguel, estímulo para esta caminhada.

AGRADECIMENTOS

A professora Patrícia Barber pelos ensinamentos, paciência, confiança em mim depositada e pelo acolhimento na ULPGC na Espanha, fazendo desta co-orientação um caminho seguro e sereno para realização deste trabalho.

A professora Fabiana Raynal Floriano pelo incentivo, apoio, disponibilidade, generosidade, valiosas contribuições tornando a construção deste artigo uma tarefa mais suave. Acima de tudo, muito obrigada pela acolhida, carinho, compreensão, paciência e companheirismo durante a estadia em Las Palmas, fortalecendo nossos laços de amizade.

A professora Susan Pereira pela disponibilidade, interesse e pelas orientações, auxiliando na construção desta dissertação.

Ao professor Luís Eugênio Portela por ter tido a sensibilidade e compreensão, me oportunizando o estudo sobre o modelo de Markov.

A Gimena Melo, bolsista do PECS, pela disponibilidade e auxílio na coleta de dados.

Aos profissionais do Programa de Economia da Saúde pelo apoio e atenção durante o mestrado em especial a Lucileide secretária do PCS, Mariana Adeodato e Claudia Canabrava.

Aos professores do curso de pós-graduação do Instituto de Saúde Coletiva que direta ou indiretamente auxiliaram na construção deste estudo.

Aos colegas de pós-graduação pela vivência solidária e amiga, em especial a Danielli Costa.

A Secretaria Municipal de Saúde de São Francisco do Conde, na pessoa de Reinaldo Silva, coordenador da Vigilância epidemiológica, pela atenção, disponibilidade e confiança.

Aos meus familiares pela confiança no meu crescimento intelectual, em especial a minha mãe que sempre me incentivou, sendo exemplo de determinação. A minha irmã Márcia e a prima Orleide pelo apoio e assistência ao meu filho na minha ausência. Ao meu filho que, dentro dos seus limites, compreendeu minha ausência durante o período do mestrado.

A Pompéia, colega, amiga e mestra por sempre acreditar e incentivar o meu desenvolvimento intelectual e a Annete Vargas pelo apoio incondicional.

Sou grata também, a Aldacy Gonçalves, diretora de Enfermagem do Hospital Roberto Santos pela compreensão e liberação parcial das atividades laborais durante o mestrado e as colegas de trabalho Edilene e Viviane pelo apoio, incentivo e disponibilidade.

RESUMO

CARVALHO, Iêda Silva. *Custo-utilidade da vacinação contra Papilomavírus humano no Brasil* [Dissertação]. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia; 2013. 28p.

O câncer de colo de útero (CCU) é um importante problema de saúde em todo o mundo. O HPV é o principal fator associado a esta doença. Para a prevenção primária da infecção foi desenvolvido a vacina quadrivalente que protege contra os tipos HPV 16, 18, 11 e 6. Objetivo: este estudo analisou a relação custo-efetividade e custo-utilidade da adição da vacina contra HPV para Sistema Único de Saúde brasileiro, em comparação ao rastreamento pelo exame citopatológico, programa existente. Método: foi adaptado um modelo de Markov da história natural da infecção por HPV para estimar custo e qualidade de vida para uma coorte hipotética de meninas de 10 anos de idade acompanhadas por 70 anos. Duas estratégias foram comparadas: vacinar e rastrear (estratégia alternativa) em relação ao rastreamento (estratégia base). No modelo a cobertura para o rastreamento foi de 77,1% e para a vacina 95%. A taxa de desconto aplicada para calcular custos e efeitos futuros de saúde foi de 5%. A análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas quanto à cobertura vacinal, a sensibilidade do exame citopatológico e o valor da vacinação. Resultados: o modelo simulou que a adição da vacina poderia reduzir em 76,18% o risco de morrer por CCU, evitando 12.072 óbitos por esta doença a um custo médio de US\$ 633.559,32/óbitos evitados, com um ganho de 1.389.478 anos de vida ajustado por qualidade. Quanto aos anos de vida ganhos ajustado por qualidade (AVAQ), a estratégia base (rastreamento) representaria um custo médio de US\$ 11,62/AVAQ enquanto a estratégia teste (vacina e rastreamento) teria um custo médio de 241,66 US\$/ AVAQ. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) desta estimativa foi de US\$ 5.504,46/AVAQ. Conclusão: Esta análise, apesar das limitações metodológicas, demonstra que a incorporação, pelo SUS, da vacina quadrivalente ao programa de rastreamento pode ser uma alternativa custo-efetiva para reduzir a mortalidade por CCU.

Palavras chave: custo-efetividade; HPV; vacina.

ABSTRACT

CARVALHO, Iêda Silva. *Cost-utility of human papillomavirus vaccination in Brazil* [Dissertation]. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia; 2013. 28p.

Background: Cervical cancer is a worldwide health problem with a high burden. HPV is associated with the development of this cancer. The quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine was developed to prevent against the infection of HPV 16, 18, 11 and 6. This study assessed the cost-effectiveness of adding a quadrivalent HPV vaccine to the current cervical cancer screening programme in the Brazil compared to screening alone. **Method:** a Markov model of the natural history of HPV infection incorporating screening and vaccination was simulated for a cohort of girls with 10 years old, comparing the vaccination added to the cervical cancer screening programme with screening alone. The model included screening coverage 77, 1%, vaccination coverage 95% and 5% discount rate on future cost and health effects. Sensitive analyses were performed to address parameter uncertainties. **Results:** Vaccination with screening were responsible for reduced risk of death from cervical cancer by 76,18%, avoided 12.072 deaths at an average cost of US\$ 633.559,32 per death avoided and an increase of 1.389.478 quality-adjusted life years. The screening had an average cost of US\$ 11,62 per quality adjusted life year (QALY) while the vaccination with the screening had US\$ 241,66 per QALY. Vaccination with screening, compared to screening alone, was associated with an incremental cost-effectiveness ratio of US\$ 5.504,46 per QALY. **Conclusion:** This analysis suggest that adding the quadrivalent HPV vaccine to current screening in the SUS could be a cost-effective method for further reducing the deaths of cervical cancer.

Keywords: cost-effectiveness; HPV, vaccine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES (FIGURAS E TABELAS)

Figura 1- Diagrama esquemático da infecção por HPV e das possíveis transições do estado da doença até o óbito	12
Tabela 1- Valores aplicados à árvore de Markov para simular a probabilidade de evoluir ou regredir com a infecção por HPV antes e após as intervenções do rastreamento e vacinação. 13	13
Tabela 2- Medidas de utilidade (AVAQ), custos da vacinação e do tratamento e valores testados na análise de sensibilidade, 2010.....	15
Tabela 3- Número de mulheres sadias, óbitos por câncer de colo de útero, casos de câncer local (CCU Local) e câncer invasivo (CCU), estimados pela estratégia de rastreamento (base) e pela estratégia de vacinação e rastreamento (alternativa) após os 70 anos de acompanhamento das 1.712.070 meninas brasileiras.....	16
Tabela 4 - Análise de Sensibilidade apresentando custo, efetividade, Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre a estratégia base e alternativa para a coorte de 1.712.070 meninas brasileiras de 10 anos acompanhadas por 70 anos.	18

LISTA DE SIGLAS

AIS – Adenocarcinoma “*In Situ*”

AVAQ – Anos de Vida Ajustado por Qualidade

CCU – Câncer de Colo de Útero

CCU LOCAL – Câncer de Colo de Útero Local

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

DATASUS – Departamento de Informática do SUS

HPV – Papilomavírus Humano

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IPC – Índice de Preço ao Consumidor

NIC – Lesão Intraepitelial Cervical

PNI – Programa Nacional de Imunização

RCEI – Razão de Custo Efetividade Incremental

SFC – São Francisco do Conde

SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses,

Próteses e Materiais Especiais do SUS

SMS – Secretaria Municipal de Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	MATERIAL E METODOS	11
2.1	MODELO.....	11
2.2	ESTRATÉGIA BASE E ESTRATÉGIA ALTERNATIVA	13
2.3	PERSPECTIVA DA ANÁLISE, ANÁLISE DE CUSTO, MEDIDA DE RESULTADO E TAXA DE DESCONTO.	14
2.4	ANALISE DE SENSIBILIDADE	15
3	RESULTADOS	16
3.1	RESULTADOS DE SAÚDE.....	16
3.2	RESULTADOS DE CUSTOS E DE CUSTO-EFETIVIDADE	17
3.3	RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	17
4	DISCUSSÃO	18
5	CONCLUSÃO.....	23
6	REFERÊNCIAS.....	23

1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero (CCU) é um grave problema de saúde pública no mundo, é o terceiro câncer mais incidente entre as mulheres, com mais de meio milhão de novos casos e 275 mil mortes por ano. Sua maior incidência ocorre em países em desenvolvimento a exemplo da América Latina, África Subsaariana e sudoeste Asiático, nos quais, registram 80% dos casos e 90% dos óbitos¹. No Brasil, este câncer é o segundo mais frequente na população feminina, representando em 2010 a quarta causa de óbito por câncer em mulheres. Este problema se agrava nas regiões menos desenvolvidas, sobretudo na região Norte do país, onde registram as maiores taxas de mortalidade².

O impacto do CCU pode ser reduzido com a implantação de um programa de rastreamento eficiente, bem organizado e com cobertura superior a 80%³. No Brasil, o programa de rastreamento está instituído no Sistema Único de Saúde desde os anos 90, prioritariamente para mulheres com idade entre 25 a 64 anos⁴, contudo, não se verificou uma redução significativa na mortalidade por este câncer, visto que a taxa padrão no Brasil em 2000 foi de 4,39 e, dez anos depois ainda estava em 4,04⁵. Esses valores são elevados, considerando a existência no país de um programa com alto potencial de prevenção para esta doença.

O controle do câncer de colo de útero é possível pelas características da evolução da doença, que precede de lesões insipientes que podem ser diagnosticadas e tratadas a partir do exame citopatológico do colo de útero¹. Estas lesões são definidas como displasias intraepiteliais cervicais (NIC) classificadas de acordo com o percentual de comprometimento do tecido epitelial. São denominadas NIC 1 quando afetam camadas mais basais, sendo lesões leves ou de baixo grau, enquanto que NIC 2 e NIC 3 comprometem mais de três quartos do epitélio, sendo considerada displasia acentuada ou de alto grau. Quando a lesão invade o tecido conjuntivo do colo do útero, é classificada como carcinoma *in situ*⁶ que, para este estudo, será nomeada como câncer de colo de útero local (CCUL).

Estas lesões estão associadas à presença da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) classificado como oncogênico ou de alto grau⁷. Existem aproximadamente 45 tipos de HPV que infectam a região genital, destes, os tipos HPV 16 e 18 respondem por 70% dos casos de câncer enquanto que, os tipos 6 e 11 estão presentes em 90% das lesões benignas, como as verrugas genitais⁸. O conhecimento da relação entre o HPV e o câncer, incentivou o desenvolvimento de técnicas alternativas para melhoria do diagnóstico e prevenção desta

infecção. Neste sentido, foram desenvolvidas duas vacinas: a bivalente e a quadrivalente, ambas demonstrando excelente papel profilático contra os tipos HPV 16 e 18⁹, sendo que a quadrivalente adiciona proteção contra os tipos HPV 6 e 11¹⁰. A comercialização de ambas foi autorizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2008 e 2006 respectivamente¹¹.

Estas vacinas não atuam sobre as infecções pré-existentes, estando indicada para mulheres que ainda não iniciaram a atividade sexual, ou seja, que não foram contaminadas pelo Papilomavirus Humano, assim, a população a fazer uso da mesma é prioritariamente pré-adolescentes⁹. Sua ação preventiva limita aos tipos de vírus específicos, ou seja, HPV 16, 18, 11 e 6¹⁰, sendo assim, sua incorporação no sistema de saúde não deve ser substitutiva ao programa de prevenção e controle do CCU¹¹, quando existente.

As ações de prevenção e controle do câncer de colo de útero comprometem uma boa parcela dos recursos do Sistema Único de Saúde (SUS). Quando analisados os gastos referentes a esta estratégia nos anos de 2000 e 2006, observa-se um investimento de mais de 300 milhões de reais com o programa de rastreamento enquanto que os procedimentos hospitalares relacionados a este câncer somaram cerca de 23 milhões de reais apenas em 2006¹². Esses valores podem variar a depender do estágio de desenvolvimento da doença que, quanto mais avançado, maiores serão os recursos gastos¹³. O impacto econômico desta doença não afeta apenas o sistema de saúde, mas também a sociedade, pois retira do mercado de trabalho mulheres em fase produtiva, afetando a economia do país¹⁴.

Atualmente, no Brasil, apenas o rastreamento está disponível na rede pública de saúde, apesar da existência de outras estratégias para o enfrentamento do CCU, a exemplo da vacina¹⁰. A incorporação de novas tecnologias ao SUS precede de um processo racional que avalia critérios técnicos, epidemiológicos e financeiros, aspectos observados habitualmente pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC), órgão que assessora o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à inclusão ou exclusão de tecnologias em saúde¹⁵. Entretanto, a introdução da vacina em questão na rotina do Programa Nacional de Imunização (PNI) seguiu um caminho incomum e, recentemente foi aprovada pela Comissão de Assuntos Sociais (CAS) do Senado, mediante decreto lei¹⁶, independente do parecer técnico da CONITEC. Baseada nesta decisão, sua adição no calendário de rotina tem data prevista para acontecer em 2014.

Considerando a introdução dessa vacina na rotina do PNI, é importante analisar aspectos técnicos, operacionais e os recursos necessários para iniciar e manter a vacina sem interrupção. Assim, sua incorporação requer a realização de estudos de avaliação econômica¹⁷ para quantificar os custos e os resultados obtidos com a sua adição e compará-los com os

benefícios da estratégia vigente, que é o rastreamento pelo exame citopatológico. Nesse sentido, este estudo realizou uma análise de custo-efetividade comparando a introdução da vacina quadrivalente contra Papilomavírus Humano em combinação com o Programa de rastreamento pelo exame citopatológico (estratégia alternativa), com o rastreamento (estratégia base), no Sistema Único de Saúde brasileiro.

2. MATERIAL E MÉTODO

2.1. Modelo

Para simular os efeitos da incorporação da vacina contra HPV sobre a saúde populacional, adaptou-se um modelo matemático com finalidade de extrapolar os resultados do impacto desta intervenção para além do horizonte temporal dos ensaios clínicos. Neste sentido, foi aplicado o modelo de estado de transição de Markov para infecção por HPV e câncer cervical previamente publicado e validado, tendo como valores de referência dados epidemiológicos do Brasil¹⁸.

Markov é um modelo de decisão probabilístico que simula a vida real, apropriado para avaliar doenças crônicas que apresentem repetidos estados de saúde ao longo do tempo¹⁹. Este modelo simulou a história da infecção pelo HPV até o óbito, considerando o surgimento das diferentes classificações de displasias intraepiteliais (NIC) e do câncer de colo de útero pelos possíveis tipos de HPV, segundo potencial oncogênico de cada tipo. Os estados de saúde dentro do modelo estão representados esquematicamente na Figura 1.

Foram assumidos ciclos anuais para determinar a probabilidade de transição entre os estados de saúde apresentados no modelo. Desta forma, as mulheres, ao serem infectadas pelo HPV, podiam, a cada ano, evoluir, regredir ou permanecer nos estados de NIC 1, 2 e 3 até desenvolverem câncer, incluindo a probabilidade de óbito por outras causas, segundo faixa etária. Ao desenvolver câncer, considerou-se a possibilidade de permanência com a doença, óbito por câncer ou por outras causas.

O modelo foi montado para reproduzir curvas de incidência e dos óbitos por câncer de colo de útero de acordo com a realidade brasileira². As probabilidades para todas as possíveis transições entre os estados, ao longo do tempo, dentro do modelo, foram extraídas da literatura, considerando as diferentes chances de progressão ou regressão da doença¹⁸, exceto para os óbitos. A medida de probabilidade de óbito por câncer utilizada foi o indicador de mortalidade proporcional por câncer de colo de útero e de mortalidade por outras causas foi a

taxa de mortalidade por outras causas²⁰. Ambas foram determinadas segundo faixa etária e estimadas usando os dados do Sistema de Informação do SUS.

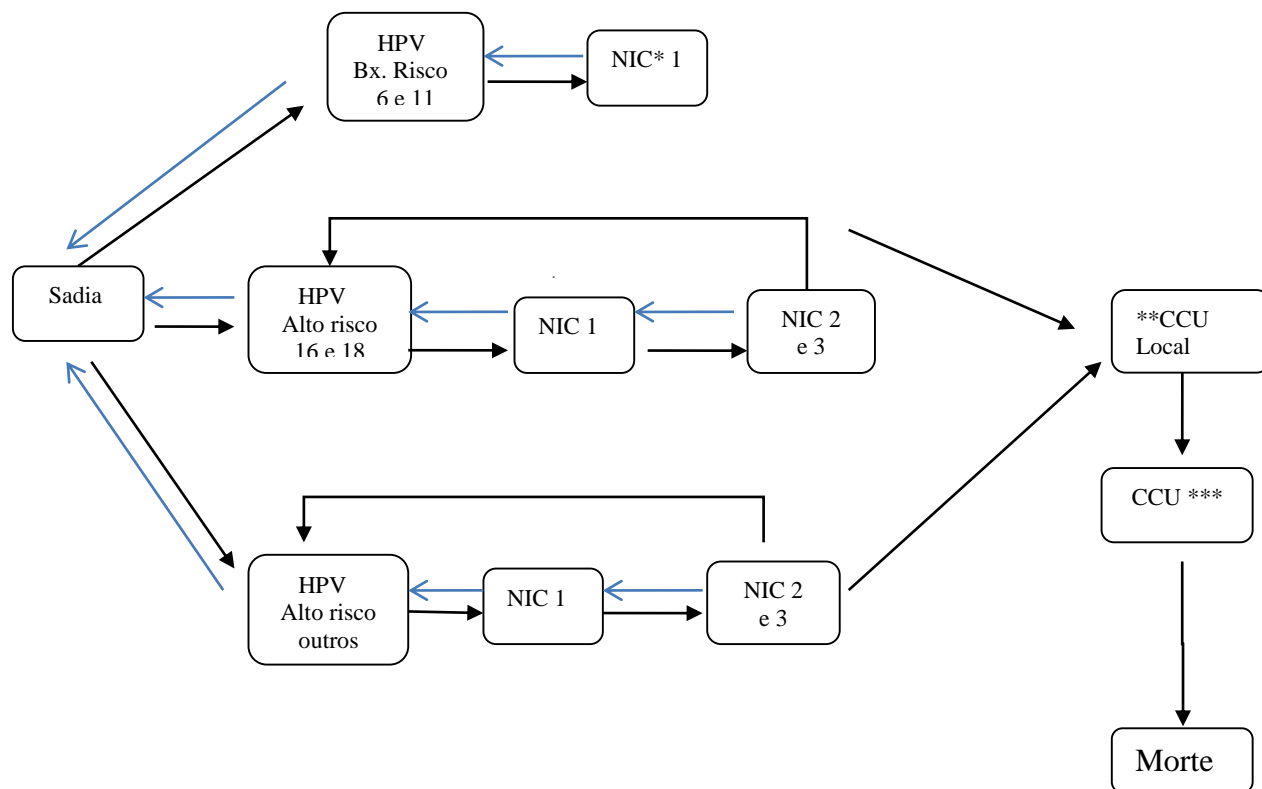


Figura 1- Diagrama esquemático da infecção por HPV e das possíveis transições do estado da doença até o óbito.

*NIC neoplasia intraepitelial

**CCU Local câncer de colo de útero local

***CCU câncer de colo de útero invasivo

Fonte: adaptado de Kim et al (2007)¹⁸.

A análise dos custos e da efetividade foi processada pelo programa de computador *TreeAge Health Care* version 2012, (TreeAge Software, Inc).

Os valores utilizados para simular as probabilidades de transição entre um estado de saúde e outro, considerando a possibilidade do indivíduo progredir com a infecção até o câncer ou regredir até a condição de infectado ou sadio, para cada estratégia (base e alternativa) estão apresentados na tabela 1. Os diferentes percentuais referem-se à capacidade de cada intervenção para reduzir a ocorrência do evento, assim, os valores base sofrem a influencia da ação diagnóstica do exame citopatológico e da resposta imunológica da vacina.

Tabela 1- Valores aplicados à árvore de Markov para simular a probabilidade de evoluir ou regredir com a infecção por HPV antes e após as intervenções do rastreamento e vacinação.

Variáveis	Valores			
	Referência	Rastreamento	Vacina	Referências
Progressão				
Normal para HPV	0.0858	-	0.0151	18, 23
HPV para NIC1	0.0301	-	-	18
NIC 1 para NIC 2 ou 3	0.0713	0.0204	-	18, 14
NIC 2 ou 3 para câncer local	0.0642	0.0184	-	18, 14
Câncer local para câncer invasivo	0.020	0.0057	-	18, 14
Regressão				
NIC1 para HPV	0.0863			18
NIC2 para NIC1	0.0396			18
NIC3 para NIC2	0.0530			18

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

2.2. Estratégia base e estratégia alternativa

As estratégias comparadas foram o rastreamento (estratégia base) com a combinação do rastreamento com a vacinação para prevenir os HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (estratégia alternativa). Para cada uma das estratégias foram identificados os possíveis desfechos mutuamente excludentes pelos quais as mulheres pudessem transitar. Todos os eventos de saúde e seus custos foram monitorados durante o tempo de vida da mulher. Para realizar a análise, os modelos foram executados separadamente para cada estratégia de intervenção. Foi simulada uma coorte de 1.712.070 meninas de 10 anos, acompanhadas até os 80 anos, considerando a expectativa de vida da mulher brasileira e o número de meninas nesta faixa etária em 2010²¹.

Para a análise do modelo com rastreamento, estratégia padrão do SUS², considerou-se que a idade inicial para realização do exame seria aos 10 anos, com coleta anual e cobertura de 77,1%². Assumiu-se que a sensibilidade desse exame é de 71,4%¹³. Considerou-se que as mulheres com resultados alterados NIC 1 repetiram o exame no intervalo de 6 meses, sendo encaminhadas para colposcopia quando apresentaram dois resultados consecutivos alterados, as mulheres com NIC 2 ou em estágio mais avançado foram encaminhadas para colposcopia e biópsia conforme protocolo do SUS⁴. Nesta análise, todas as mulheres diagnosticadas com NIC foram tratadas, tendo o tratamento 100% de efetividade.

No Brasil a vacina contra HPV, ainda não faz parte do calendário do Programa Nacional de Imunização (PNI). Para este estudo, os dados referentes à vacinação foram

obtidos do programa de vacinação de São Francisco do Conde, município brasileiro que teve a vacina implantada em 2011. A vacina adotada neste município foi a quadrivalente, que previne contra o HPV 6, 11, 16 e 18, administrada para pré-adolescentes femininas de 10 anos, com base no programa de vacinação na escola, atingindo uma cobertura vacinal de 95%²². Considerou-se a eficácia da vacina de 95%²³ e a duração da imunidade ocorreu por toda a vida²⁴. Foi desenvolvido um modelo específico para o rastreamento em combinação com a vacinação considerando que o impacto da vacinação ocorre diretamente na redução da infecção pelos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18, levando em conta a progressão e regressão entre os diferentes NIC e estágios do câncer por esses tipos.

2.3. Perspectiva da análise, Análise de Custo, Medida de resultado e taxa de desconto.

Tanto a estratégia base como a estratégia alternativa foi analisada a partir da perspectiva do SUS como prestador de serviço, sendo considerados apenas os custos sanitários diretos, cujos valores foram extraídos dos Sistemas de Informações Ambulatoriais e Hospitalares do SUS (DATASUS, 2010) e do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS-SIGTAP²⁵. Estes valores representam o repasse do SUS para cada procedimento, entretanto, vale ressaltar que a tabela SUS nem sempre representa os gastos contabilizados pelo serviço prestado.

O custo do rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras do câncer foi contabilizado considerando o fluxograma do protocolo de rastreamento do INCA/MS⁴. O custo do tratamento do câncer de colo de útero foi obtido a partir da literatura²⁶ sendo atualizado pelo Índice de Preços ao Consumidor (IPC) para o ano de 2010.

Os custos da vacinação incluem o custo da dose, da entrega, do armazenamento e de desperdício, logística e profissional vacinador²⁷. O valor da vacina por administração e por mulher vacinada foi calculado a partir do valor da dose da vacina adquirida pela Secretaria Municipal de Saúde de São Francisco do Conde em 2011.

A medida de resultado usada nesse estudo foi anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ), calculada a partir de dados da literatura²⁸. Para cada estado de evolução da infecção até chegar ao câncer de colo de útero se estabeleceu um valor distinto de utilidade, sendo que o valor assumido para mulher saudável é 1,0 e para a morte 0²⁹.

Visto que o horizonte temporal de acompanhamento dessa coorte foi de 70 anos, tanto os custos quanto os resultados de saúde tiveram uma taxa de desconto de 5% ao ano, como recomendado pelo Governo brasileiro para estudos de avaliação de tecnologias em saúde³⁰. Os resultados foram apresentados através do custo médio de um ano de vida ganho ajustado

por qualidade (AVAQ), custo médio por óbito de CCU evitado, casos evitados, óbitos evitados e razão de custo-efetividade incremental (RCEI). As medidas de utilidade, os custos da vacinação e do tratamento estão apresentados na Tabela 2.

2.4. Análise de sensibilidade

Devido à incerteza e à imprecisão das estimativas, realizou-se uma análise de sensibilidade para avaliar o efeito da mudança de alguns parâmetros sobre o resultado econômico e de saúde. Assim, testou-se os dados de custo da vacina, o percentual de cobertura vacinal e a capacidade diagnóstica do exame citopatológico, considerando valores inferiores ao utilizados neste estudo, conforme dados apresentados na Tabela 2.

Tabela 2- Medidas de utilidade (AVAQ), custos da vacinação e do tratamento e valores testados na análise de sensibilidade, 2010.

Parâmetros	Valores	Referências
Medida de Utilidade		
	(AVAQ)	
Infecção por HPV	1.0	28
NIC 1	0.98	28
NIC 2 ou 3	0.87	28
Câncer local	0.76	28
Câncer invasivo	0.67	28
Custos*		
	US\$	
Citopatologia	8,68	25
Tratamento NIC 1	32,38	25
Tratamento NIC 2 ou 3	90,69	25
Tratamento Câncer local	1554,45	26
Tratamento Câncer invasivo	5610,61	26
Análise de Sensibilidade		
<i>Custos da dose e administração da vacina*</i>		
	US\$	
Valor da vacina - no modelo	267,19	22
Valor da vacina - análise sensibilidade	125,00	31
Valor da vacina - análise sensibilidade	55,00	31
<i>Cobertura Vacinal</i>		
	%	
Cobertura – no modelo	95%	22
Cobertura - análise sensibilidade	60%	32
Cobertura - análise sensibilidade	75%	32
<i>Sensibilidade do Exame Citopatológico</i>		
Sensibilidade - no modelo	71,4%	13
Sensibilidade - análise sensibilidade	53,4%	13

* custos em dólares no ano de referência 2010, atualizado pelo Índice de Preços ao Consumidor (IPC) quando necessário.

Na análise de sensibilidade cada parâmetro foi testado separadamente, ou seja, um por vez. Os custos referentes à vacina foram simulados em dois valores, tendo como referência a publicação de Goldie et al (2005)³¹, a cobertura vacinal variou considerando-se o cenário histórico de cobertura vacinal do PNI para os primeiros anos da incorporação de novas vacinas com mais de uma dose, assim, usou-se os valores referentes aos dois primeiros anos da introdução da vacina contra Rotavírus³⁰ e a sensibilidade do exame citopatológico foi testada considerando o limite inferior do intervalo de confiança do estudo do INCA¹³.

3. RESULTADOS

3.1. Resultados de Saúde

O modelo foi calibrado para a estratégia de rastreamento apresentando resultados que reproduzem a realidade brasileira.

Considerando a coorte hipotética de 1.712.070 meninas brasileiras em 2010, ano em que foi simulada a adição da vacina ao programa de rastreamento, a partir do modelo da estratégia base, o risco de morrer por CCU ao longo dos 70 anos reduziria em 76,18%, com ganho para a população feminina de 1.389.478 anos de vida ajustado por qualidade. Comparando as duas estratégias, a simulação previu o aumento de 694.014 mulheres sadias e uma redução de 12.072 óbitos por CCU durante este acompanhamento. Quando avaliado os dois modelos, nas mulheres aos 80 anos, observou-se que a estratégia alternativa prever uma menor ocorrência dos casos de CCU local assim como, do câncer invasivo (Tabela 3).

Tabela 3- Número de mulheres sadias, óbitos por câncer de colo de útero, casos de câncer local (CCU Local) e câncer invasivo (CCU), estimados pela estratégia de rastreamento (base) e pela estratégia de vacinação e rastreamento (alternativa) após os 70 anos de acompanhamento das 1.712.070 meninas brasileiras.

Estratégias	Mulheres sadias	Óbitos por CCU	CCU Local	CCU invasivo
Rastreamento (Estratégia base)	123.674	15.848	4.819	2.074
Vacinação e Rastreamento (Estratégia alternativa)	817.688	3.776	4.174	1.515
Diferença entre estratégias (alternativa - base)	694.014	- 12.072	- 645	- 559

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

3.2. Resultados de Custos e de Custo-Efetividade

O custo estimado para a manutenção da estratégia alternativa (vacinar e rastrear) foi de US\$ 8.014.667.943,00 enquanto que apenas rastrear custou US\$ 366.339.763,00 ao longo dos 70 anos, desta forma, a introdução da vacinação produziu um custo 21,8 vezes maior do que o existente para a manutenção da estratégia base no sistema único de saúde. Isto representa um custo médio de US\$ 633.559,32 para todos os óbitos evitados por CCU e um acréscimo de US\$ 7.648.328.180,00 para o sistema de saúde, ao longo da coorte, atualizado para o ano de 2010 com uma taxa de desconto de 5%.

O rastreamento ao final da coorte representaria um custo médio de US\$ 11,62/AVAQ enquanto a estratégia de vacinar combinada com o rastreamento teria um custo médio de US\$ 241,66/AVAQ. Nesta simulação, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de US\$ 5.504,46/AVAQ (Tabela 4).

3.3. Resultados da Análise de Sensibilidade

Ao variar o valor da vacina, observou-se que o custo por mulher vacinada quando reduzido para US\$ 125,00 ou US\$ 55,00, tornou a estratégia alternativa muito mais atrativa, apresentando um custo médio de US\$ 120,72/AVAQ e US\$ 61,21/AVAQ respectivamente. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi 53% menor (US\$ 2.617,27/AVAQ) quando o custo por mulher vacinada foi de US\$ 125,00 e reduziu em 79% (US\$ 1.195,91/AVAQ) quando o valor da vacina foi US\$ 55,00. Os resultados da análise de sensibilidade estão apresentados na Tabela 4.

Para estimar o efeito da variação da cobertura vacinal sobre a relação custo efetividade, aplicou-se inicialmente o percentual de adesão em 60%, este valor simula um custo médio de US\$ 157,47 AVAQ, ao ampliar a cobertura para 75%, foi estimada uma maior proteção contra o CCU a um custo médio de US\$ 193,53/AVAQ. Quando comparados ao modelo referência, o percentual de cobertura de 60% e 75%, prever uma redução da razão de custo efetividade incremental (RCEI) de 35% e 20% respectivamente, passando de US\$ 5.504,46/AVAQ (modelo referência) para US\$ 3.562,17/AVAQ (60%) e US\$4.404,31/AVAQ (75%).

Ao testar a sensibilidade do exame citopatológico diminuindo a sua capacidade diagnóstica de 71,4% para 53,4%¹³, observou-se um aumento no numero de casos de câncer e uma redução no custo médio das duas estratégias quando comparados aos modelos de referência. Ao final do acompanhamento de 70 anos, na análise de sensibilidade, o rastreamento simulou um custo médio de US\$ 12,43/AVAQ, enquanto que na estratégia

alternativa foi de US\$ 237,42/AVAQ. A RCEI foi estimada em US\$ 5.367,02/AVAQ, com este percentual, a vacinação combinada ao rastreamento prever evitar 57,6 % dos óbitos por CCU se comparada à estratégia base.

Tabela 4 - Análise de Sensibilidade apresentando custo, efetividade, Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre a estratégia base e alternativa para a coorte de 1.712.070 meninas brasileiras de 10 anos acompanhadas por 70 anos.

Parâmetros	Custo¹ (US\$)	Efetividade (AVAQ)	RCEI (US\$/AVAQ)
Modelo Referência			
Rastreamento (base)	216,00	18,58	5.504,46
Vacinação e Rastreamento (alternativa)	4.710,00	19,49	
Valor da Vacinação			
US\$125	2.353,00	19,49	2.617,27
US\$ 55	1.193,00	19,49	1.195,91
Cobertura vacinal			
75%	3.770,00	19,48	4.404,31
60%	3.067,00	19,47	3.562,17
Sensibilidade do Exame Citopatológico			
53,4%			
Rastreamento (base)	231,00	18,57	5.367,02
Vacinação e Rastreamento (alternativa)	4.625,00	19,48	

¹ Custos em dólares ano referência 2010 e atualizado pelo Índice de Preços ao Consumidor (IPC) quando necessário.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

4. DISCUSSÃO

Os resultados estimados no presente estudo demonstraram que a introdução da vacinação em meninas de 10 anos, combinada com a estratégia de rastreamento do câncer de colo de útero pelo exame citopatológico, mostrou ser uma alternativa custo-efetiva para o controle da infecção pelo HPV 16 e 18, estimando a redução de 76,18% dos óbitos por câncer de colo de útero.

No Brasil, ainda não existem parâmetros que estabelecem valores aceitáveis para a incorporação de novas tecnologias, que respalde os estudos de avaliação econômica, como acontece na Europa, cujo valor da RCEI está limitado a até 30 mil euros²⁸. Diante disto, utilizou-se a recomendação da OMS que considera uma intervenção rentável quando

apresenta uma razão de custo efetividade incremental inferior a até três vezes o valor do produto interno bruto (PIB) per capita³³. Assim, visto que o RCEI estimado foi de US\$ 5.504,46/AVAQ, valor menor que o PIB per capita brasileiro em 2010 (US\$ 10.946,68)²⁰ a estratégia analisada, seguindo este critério, ou o parâmetro europeu, pode ser considerada como favorável.

Para este estudo, o valor da dose da vacina foi estimado em US\$ 267,19, obtido de um município do estado da Bahia, em que a vacina foi implantada em 2011. A este custo, a inclusão da vacinação junto com o rastreamento produziu um incremento de US\$ 7.648.328.180,00 para o SUS ao longo dos 70 anos. Um estudo sobre impacto orçamentário desta vacina³⁴ simulando o valor por dose em US\$ 25,00 concluiu que, a este custo, sua incorporação ao Programa Nacional de Imunização iria comprometer mais de 25% dos recursos destinados a todo programa de vacinação do país. Desta forma, o valor utilizado no presente estudo, (de US\$ 267,19 por dose), por apresentar-se superior ao encontrado em outros estudos brasileiros^{31,35-38}, produziria um grande impacto aos cofres públicos. Tendo em vista que a introdução de uma nova tecnologia não deve comprometer a assistência à saúde já instituída, a viabilidade da incorporação da vacina quadrivalente pelo SUS, depende da captação de novos recursos para a ampliação dos investimentos no programa de imunização.

A RCEI deste estudo foi de 5.504,46 US\$/AVAQ, valor superior ao encontrados em outros estudos^{31,35-38}, tais como os desenvolvidos para a realidade brasileira por Goldie et al³¹ (2007), Vanni et al³⁵ (2012) e Kawai et al³⁶ (2012) que encontraram faixas de valores de RCEI variando de 180 a 820 US\$/AVAQ. Entretanto, Colantonio et al³⁷ (2009) apresentou um valor estimado de RCEI (10.181 US\$/AVAQ) muito maior ao encontrado no presente estudo. A divergência entre os resultados pode estar relacionada aos diferentes valores estimados por dose da vacina. Apesar da heterogeneidade destes valores, assim como, do método de modelagem entre os estudos, todos encontraram resultados favoráveis à adição da vacina, corroborando com os resultados desta simulação^{31,35-38}.

Os custos estimados para o rastreamento, extraídos do SIGTAP/DATASUS, refletem apenas o valor de reembolso do SUS para a leitura da lâmina²⁵, não incluindo gastos com profissionais, insumos necessários à coleta do exame, infraestrutura, entre outros custos. Apesar da similaridade deste valor (US\$ 8,68) com os encontrados em outros estudos brasileiros^{31,35,37}, os custos estimados para o rastreamento no Brasil são, em média, três vezes menores aos de estudo em outros países latino³⁷, sugerindo que esse valor possa estar subestimado.

Há mais de 30 anos o rastreamento está instituído no Brasil, entretanto tem apresentado pouco impacto na redução da incidência e mortalidade do CCU^{2,4}. Esta limitação pode estar relacionada à baixa qualidade dos exames, à acessibilidade³⁹ e a questões de equidade⁴⁰. Ao comparar as duas estratégias, através de simulação de modelos, observou-se que a inclusão da vacina previu um ganho de mais de 1 milhão de anos de vida ajustado por qualidade e simulou uma redução em mais de 70% o risco de morrer por CCU, sugerindo, que a incorporação da vacina é mais efetiva na redução da mortalidade por CCU. Entretanto, tendo a vacina quadrivalente proteção vírus específica¹⁰, na possibilidade de sua incorporação ao SUS, o programa de rastreamento deverá ser mantido⁹, atendendo aos mesmos critérios de idade e intervalo de tempo, objetivando o diagnóstico das lesões precursoras do CCU³⁴ pelos vírus não incluídos neste imunobiológico.

Mesmo o calendário vacinal tendo um amplo elenco de imunobiológicos, no Brasil, não há registro de vacinas específicas para adolescentes na rotina do PNI³². Para atender a esta parcela da população, serão necessárias adoção de novas estratégias, visto este grupo etário apresentar perfil diferenciado. Neste sentido, se faz necessário à busca por modelos alternativos⁴¹. A vacinação na escola, utilizada como referência para este e outros estudos^{31,35-38} parece ser a alternativa mais viável, quando associado ao modelo já instituída de aplicação nas unidades de saúde⁴², principalmente pela facilidade do acesso a este público que é prioritariamente escolar. Entretanto, a estratégia de vacinação na escola requer investimentos para além da aquisição do imunobiológico, assim, a sua implantação incorrerá em reorganização operacional com custos adicionais, o que significaria criar estruturas específicas, ainda não disponíveis na rede pública⁴¹, podendo representar um desafio para o SUS.

Os resultados deste estudo foram mensurados por AVAQ, que são medidas capazes de registrar os sentimentos em relação a um estado de saúde, como medo, insegurança e ansiedade²⁹. Visto que a medida AVAQ contempla questões subjetivas, quando seus valores são medidos em uma população e utilizados para outra, pode haver distorção nos resultados encontrados, tendo em vista que, essas populações, nem sempre são comparáveis, podendo existir diferenças socioculturais que interfiram na mensuração do AVAQ. Na ausência de dados de utilidade para a população brasileira, foi utilizado para este estudo dados de utilidade da população dos EUA²⁸, assumindo que esta medida possa causar viés nos resultados encontrados.

Como limitação do estudo, não foi considerado para este modelo, a probabilidade de transição entre os estados de saúde determinadas segundo a idade, apesar dos resultados

encontrados, se aproximarem dos resultados dos estudos que consideraram as diferentes probabilidades de acordo com as idades^{31,35-38}. Também não foi avaliada a imunidade de grupo ou rebanho, que se reflete na menor probabilidade de contágio, reduzindo a prevalência da infecção por HPV³⁶. Caso tivesse sido avaliada, poderia melhorar a relação de custo-benefício da estratégia alternativa (vacinação em combinação com rastreamento), como vem sendo observado nos estudos com modelagem de transição que consideram este tipo de imunidade^{35,36}. Devido à ausência de dados sobre as verrugas genitais na população brasileira, não foi possível avaliar os efeitos da vacina sobre esta doença.

Apesar do protocolo de rastreamento indicar 25 anos como a idade inicial para a realização do exame Papanicolau⁴, este estudo considerou que as meninas de 10 anos já estariam submetidas a este procedimento, tendo em vista que, no Brasil, estudos mostram que as meninas iniciam a atividade sexual precocemente⁴³. Ressalta-se que, se a escolha deste parâmetro causasse alguma distorção aos resultados do estudo, por não refletir a realidade, essa distorção não resultaria em prejuízo a interpretação do resultado em relação à realidade, pois este parâmetro está incorporado tanto no modelo da estratégia base, como no da alternativa, o que causaria uma compensação na medida do resultado final.

É importante ressaltar que neste estudo não foi considerado o impacto social e econômico causado pelos anos de vida ganhos com a incorporação da vacina. Visto que o CCU registra maior incidência em mulheres na fase produtiva da vida, com um importante papel para a economia do país¹⁴ e, para a estrutura familiar. Caso a mensuração deste impacto fosse considerada neste estudo, os resultados poderiam ser mais favoráveis à incorporação da vacina. Assim, sugere-se que estes custos sejam posteriormente analisados em estudos que trabalhem sob a perspectiva da sociedade.

Estudos indicam que a vacina, além de imunizar para os tipos específicos, que estão associados aos cânceres de vulva, vagina, ânus, pênis, cabeça e pescoço¹⁰, doenças não consideradas na análise do presente estudo, também pode produzir uma proteção cruzada, ampliando a capacidade de prevenção⁴⁴. Desta forma, pode-se sugerir que os resultados desse estudo estejam subestimados quanto aos benefícios da vacina, visto que não foi avaliada a capacidade de proteção cruzada.

A análise de sensibilidade foi aplicada para testar o impacto na redução dos valores da vacina, considerando que o custo desta tecnologia é um critério importante na decisão da incorporação e, afeta diretamente a relação de custo-efetividade³⁰. O presente estudo utilizou um valor superior (US\$ 267,19) ao de outros estudos^{31,35-38}, ao testar valores inferiores (US\$125 e US\$55) observou-se uma redução no custo médio por anos de vida ganho ajustado

por qualidade e na razão de custo-efetividade incremental (RCEI), corroborando com os achados de estudos que estimaram valores menores^{31,35,36}. Neste sentido, para que a incorporação da vacina tenha uma melhor relação custo-efetiva, sugere-se a aquisição desta tecnologia por um valor menor ao simulado neste estudo. A redução do valor pode ser viável, tendo em vista que a quantidade de doses a ser negociada para imunização em todo território nacional é muito superior à adquirida pelo município de São Francisco do Conde, local referência para este estudo.

Uma ampla cobertura vacinal deverá refletir na redução dos vírus HPV circulante no meio ambiente, sendo assim, a aceitabilidade desta, pelo público pré-adolescente é um critério importante a ser avaliado^{31,32}. Ao testar esta variável na análise de sensibilidade, observou-se que, com uma cobertura vacinal de até 60%, é possível atingir resultados favoráveis, ou seja, uma redução estimada em mais de 50% de óbitos por CCU. Estes dados sugerem que, mesmo com uma aceitação regular por parte da população alvo, este imunobiológico demonstra ser custo-efetivo.

A capacidade diagnóstica do exame citopatológico também é um aspecto importante a ser considerado, pois falhas no rastreamento contribuem para o desenvolvimento do câncer¹³, sendo assim, ao simular a redução do percentual diagnóstico do exame, o modelo produziu um efeito negativo sobre os resultados de saúde, independente das estratégias avaliadas (base ou alternativa). Desta forma, mesmo com a adição da vacina quadrivalente de proteção vírus específica¹⁰, como medida de controle e prevenção do CCU^{10,11}, se faz necessário o fortalecimento das ações de prevenção pelo programa de rastreamento⁴⁵, visto que, esta estratégia contempla o diagnóstico precoce, independente dos tipos HPV envolvidos. Esta medida poderá reduzir significativamente a mortalidade pelo CCU^{3,45}, como já é percebido em outros países a exemplo do Canadá³, podendo até tornar a incorporação da vacina uma alternativa desnecessária e desvantajosa quanto a relação custo-efetividade.

Apesar das limitações metodológicas, apresentadas pelo modelo desenvolvido neste estudo, os resultados sugerem que a adição da vacina é uma estratégia favorável, considerando como desfecho a redução de óbitos por câncer de colo de útero, corroborando com outros estudos^{31,35-38}, entretanto, ainda serão necessários anos de acompanhamento dos ensaios clínicos para que este efeito possa ser confirmado na vida real^{9,11,23,28,41}. Além disso, ainda existem dúvidas sobre algumas questões clínicas e epidemiológicas desta tecnologia, como, por exemplo: o tempo de duração da imunidade e necessidade de doses de reforços^{9,28}, a possibilidade de imunização cruzada para outros tipos de HPV⁸, possíveis reações na interação com outros imunobiológicos⁹ e potencial mudança da ecologia viral alterando a

prevalência dos tipos HPV menos virulentos⁴¹. As respostas a estas incertezas poderão interferir nos resultados das avaliações de custo-efetividade da vacina.

Aspectos éticos também podem implicar na relação custo-efetividade deste imunobiológico, visto que, a vacinação de massa é recomendada, mas não pode ser obrigatória⁴⁶, havendo a necessidade de consentimento informado dos pais⁴⁷ para imunizar pré-adolescentes contra um vírus sexualmente transmissível, o que pode gerar comportamentos contrários a sua aceitação⁴⁶. Assim, na possibilidade de implantação da vacina, medidas educativas devem ser adotadas, com investimento em estratégias de comunicação^{9, 46,47} tanto em meios de grande circulação como em atividades locais, o que implicará em custos adicionais na inclusão desta tecnologia.

5. CONCLUSÃO

Os resultados encontrados sugerem que a incorporação da vacina quadrivalente concomitante ao programa de rastreamento do colo de útero no Brasil é uma estratégia rentável e custo-efetiva segundo critérios da OMS³³. Entretanto, apesar da vacinação juntamente com o exame citopatológico reduzir o risco de morrer por câncer de colo de útero e aumentar os anos de vida ganhos ajustado por qualidade, ainda se faz necessário, considerar outros aspectos, tais como, ações e investimentos para melhorar os resultados do programa de rastreamento e questões do financiamento da saúde no Brasil, para avaliar a incorporação e manutenção desta vacina ao PNI.

Vale ressaltar, que a interpretação destes resultados deve ser feita com cautela, visto se tratar de um estudo que apesar de simular a história natural da infecção por HPV, apresenta limitações metodológicas e utiliza dados teóricos e medidas de ocorrência da doença com parâmetros de transição estáticos ou fixos, que podem divergir daqueles existentes na população devido as alterações provocadas pela dinâmica da vida, logo, não conseguem refletir nem reproduzir com fidelidade situações biológicas, comportamentais, assim como, diferenças regionais. Neste sentido, a confirmação destes resultados se faz necessária através de estudos validados empiricamente.

6. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan. [internet]. 2008[acesso em: 02 maio 2012]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>.

2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2012. Incidência do Câncer no Brasil. [internet]. 2011[acesso em: 06 maio 2012]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>.
3. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2.ed. Geneva: WHO, 2002.
4. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. [internet] 2011[acesso em: 06 abr. 2012]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf
5. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Atlas de mortalidade. [internet] 2011[acesso em: 05 maio 2012]. Disponível em: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>.
6. Siqueira PLF, Leite AS, Toledo TY, Furtado TRP. Prevalência de carcinoma *in situ* em mulheres com neoplasia cervical intra-epitelial assistidas no município de Cacoal – RO. Revista Eletrônica da Facimed, v.3, n.3 p.344 - 352, jan/jul.2011. ISSN 1982-5285
7. Walboomers, JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J. Pathol [internet] sep. 1999 [acesso em: 06 maio 2012]189(1):12-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10451482>.
8. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl. J. Med. [internet] 2003 [acesso em: 12 jun. 2012] 348:518–27. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571259>.
9. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. CMAJ [internet] 2007 [acesso em: 15 maio 2012] 28; 177(5): 469-792007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671238>.
10. The Future I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. BMJ [internet] 2010 [acesso em: 15 jun. 2012]. 340:c3493. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3493>.
11. Giraldo PC, Silva MJPMA, Fedrizzi EN, Gonçalves AKS, Amaral RLG, Eleutério Júnior J, et al. Prevenção da infecção por HPV e lesões associadas com o uso de vacinas. DST j. Bras. Doenças sex. transm. [internet] 2008 [acesso em: 15 jun. 2012]. 20(2): 132-140 ISSN:01003-4065. Disponível em <http://www.dst.uff.br/revista20-2-2008/2008/9.pdf>.

12. Silva, EN; Laranjeira, FO.; Conti, MA.; Elias. Eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina contra o Papilomavirus Humano (HPV) na prevenção do câncer de colo de útero – infecção persistente por HPV e lesões precursoras. Parecer técnico científico e impacto orçamentário. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília. [internet] jan. 2008[acesso em 04 de maio de 2012].
13. Caetano R, Vianna CNM, Thuler LCS, Girianelli VR. Custo efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. Revista de Saúde Coletiva [internet] 2006 [acesso em: 15 jun. 2012]. 16(1):99-118. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/physis/v16n1/v16n1a07.pdf>
14. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0 IARC Cancer base n° 5. Lyon, France, 2001.
15. Brasil. Portaria n° 2.009 de 13 de setembro de 2011. Aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Diário Oficial [da República federativa do Brasil]. [internet] 2012 [acesso em: 15 jun. 2012]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009_13_09_2012.html
16. Brasil, Clipping, SVS, MS, Brasília. [internet] 2012 [acesso em: 15 jan. 2013]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/13092012.pdf>.
17. Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, Oliveira L, Roper AM, Dávila M, Fitzsimmons JW. A Model for Enhancing Evidence-Based Capacity to Make Informed Policy Decisions on the Introduction of New Vaccines in the Americas: Paho's Provac Initiative. [internet] 2007 [acesso em: 15 jul. 2012] Public Health Reports. Jan-fev; 123(1) Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18051674>.
18. Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, Goldie SJ. Multiparameter Calibration of a Natural History Model of Cervical Cancer. Am J Epidemiol. [internet] jul. 2007[acesso em: 15 jun. 2012]. 15;166(2):137-150. Disponível em: <http://aje.osfordjournals.org/content/166/2/137.long>.
19. Sato, RC; Zouaim, DM. Markov models in health care. Einstein [internet] 2010 [acesso em: 15 jun. 2012]. 8(3 Pt 1): 376-9. Disponível em: http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/1567-Einsteinv8n3_pg376-9_eng.pdf.
20. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Ministério da Saúde (Brasil). Indicadores de Dados Básicos, IDB 2010. [internet] 2010 [acesso em: 25 jun. 2012]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2010/matriz.htm>.
21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brasil). Censo demográfico [internet] 2010 [acesso em: 25 maio 2012]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/>.
22. Secretaria da Saúde São Francisco do Conde. Vigilância epidemiológica, Programa Municipal de Vacinação. Documentação institucional, 2011.

23. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis.* [internet] jan. 2011 [acesso em: 03 jun. 2012]. 12;11:13. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21226933>.
24. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus type 6/11/16/18 L1-virus like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer.* [internet]. dez. 2011 [acesso em: 17 jun. 2012] 95(11): 1459-66. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117180>.
25. Sistema de Gerenciamento de Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Brasil. Ministério da Saúde. [internet]. 2012 [acesso em: 23 agosto 2012]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>.
26. Fonseca, AJ. Ensaio sobre a economia do câncer de colo de útero: teorias e evidências para o caso Roraima. Dissertação de mestrado UFRGS. Faculdade de Ciências Econômicas, Porto Alegre, 2011 p.95.
27. World Health Organization- Guidelines for estimating cost of introducing new vaccines into the national immunization system – Department of Vaccines and biologics. 44pg. Genebra, 2002.
28. Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Largeton N, Myers ER. Adding quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. *BioMed Central* [internet]. Fev. 2008 [acesso em: 13 agosto 2012]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279515>.
29. Drumond, M.F, O'brien AJ, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la Avaliação Económica de los Programas de Assistência Sanitária, Ed Dias dos Santos, 2ª edição, Madri, Espanha, 2001.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.150p.
31. Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'shea MK, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine.* [internet]. 2007 [acesso em: 13 maio 2012]. 25(33): 6257–6270. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606315>.
32. Carvalho MTB, Rocha CNV, Pinto LLS, Bulhões MM, Soto HK. O Programa Nacional de Imunização nos 20 anos do Sistema Único de Saúde. *Saúde Brasil.* [internet]. 2008 [acesso em: 13 out. 2012]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Mar/04/saudebrasil2008_parte1_cap2.pdf.

33. World Health Organization (WHO). Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the commission on macroeconomics and health. Geneva: World Health Organization: 2001.
34. Brasil Ministério da Saúde. Boletim de avaliação de tecnologia em saúde (BRATS). Câncer de colo de útero: a vacina para prevenção do HPV e o desafio para a melhoria da qualidade do rastreamento no Brasil. Ano VI, nº 17, dezembro, 2011.
35. Vanni T; Luz PM; Fross A; Mesa-Frias M; Legood R. Economic modeling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach. Vaccine. [internet] 2012 [acesso em: 13 dez. 2012]. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1200>.
36. Kawai K, Araujo GTB, Fonseca M, Pillsbury M, Singhal PK. Estimated health economic impact of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccination in Brazil using a transmission dynamic model. BMC Infectious Diseases. [internet]. Out. 2012 [acesso em: 02 dezembro 2012]12:250. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046886>.
37. Colantonio L , Gómez JA , Demarteau N , Standaert B , Pichón-Rivière A , Augustovski F L. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. Vaccine [internet]. Set. 2009 [acesso em: 02 dezembro 2012] 27(40): 5519-29. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X0900>.
38. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in a HPV vaccination program: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. Br J Cancer. [internet]. 2007 [acesso em: 02 dez. 2012]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923869>.
39. Almonte M, R Murillo, Sanchez GI, Jerônimo J, J Salmerón, Ferreccio C, et al. Novos paradigmas e desafios na prevenção e controle do câncer cervical na América Latina. Saúde Pública de México. [internet]. Nov/dez. 2010 [acesso em: 15 jul. 2012] 52 (6): 544-59. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21271014>.
40. Vani T, Legood, R, Franco EL, Villa, LL, Luz PM, Schwartzmann G. Economic evaluation of strategies for managing women with equivocal cytological results in Brazil. Int J Cancer. [internet]. Agost. 2011 [acesso em: 15 dez. 2012] 129(3):671-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886598>.
41. Andrade CJC. Avaliação econômica do uso da vacina contra o papilomavirus humano (HPV) em meninas adolescentes. Uma revisão sistemática. Dissertação de mestrado. UERJ. Instituto de Medicina Social, Rio de Janeiro. [internet]. 2010 [acesso em: 10 maio 2012]. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/>online>.
42. Ladner J, Besson M-H, Hampshire R, Tapert L, Chirenje M, Saba J. Assessment of eight vaccination programs implemented in lowest income countries. BMC Public Health. [internet]. 2012 [acesso em: 17 dez. 2012] 12:370. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/370>.

43. Roteli-Martins CM, Filho AL, Hammes LS, Derchain SFM, et al. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subseqüente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. Rev Bras Ginecol Obstet. [internet]. 2007 [acesso em: 17 jan. 2013] 29(11):580-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032007001100006&script=sci_abstract&tlng=pt
44. Murillo R, Molano M, Martínez G, Mejía JC, Gamboa O. HPV Prevalence in Colombian Women with Cervical Cancer: Implications for Vaccination in a Developing Country. Infect Dis Obstet Gynecol. [internet] Dez. 2009 [acesso em: 26 jan. 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2801009/>.
45. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Plano de ação para redução da incidência e mortalidade por câncer de colo de útero: sumário executivo/ Instituto Nacional de Câncer- Rio de Janeiro: INCA, 2010, ed. eletrônica. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>.
46. Derchain SFM, Sarian LOZ. Vacinação profilática para o HPV. Revista Brasil. Ginec. Obst. [internet] 2007 [acesso em: 06 fev. 2013]. 29(6): 281-4. Disponível: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v29n6/a01v29n6.pdf>.
47. Pietro de La Rosa, Delgado CG, Klip DF, Gonzáles GM, Whiten R. Implicaciones ética y sociales de la introdució de la vacuna contra el virus del Papailoma Humano em México: Reflexiones sobre uma Propuesta de Intervención. Actha Boethica [internet] 2008 [acesso em: 26 set. 2013] 14(2);157-165. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.phd?script=sci_artex&pid=S1726-569X2008000200005.