

**ANÁLISE DO CUSTO-BENEFÍCIO DA PESQUISA DE
HPV DE ALTO RISCO NAS CITOLOGIAS
INDETERMINADAS NO CONTEXTO DO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE (SUS)**

MARYANE CAROLINE DE TOLEDO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Victor Piana de Andrade

Coorientadora: Dra. Louise De'Brot Andrade

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Toledo, Maryane Caroline de

Análise do custo-benefício da pesquisa de HPV de alto risco nas citologias indeterminadas no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) / Maryane Caroline de Toledo- São Paulo, 2019.

62p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Victor Piana de Andrade

Descritores: 1. Análise Custo-Benefício/Cost-Benefit Analysis. 2. Infecções por Papillomavirus/Papillomavirus Infections. 3. Biologia Celular/métodos/Cell Biology/methods. 4. Sistema Único de Saúde/ Unified Health System

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Moises Aloisio de Toledo
e Ana Paula D. de Toledo e meus queridos
irmãos Jean Aloisio de Toledo
e Heuler Aloisio de Toledo*

AGRADECIMENTOS

Ao meu querido orientador Dr. Victor Piana de Andrade, por ter me construído por meio dos ensinamentos, pelo exemplo de pessoa e profissional e pelas oportunidades de aprendizado no mestrado e no trabalho no departamento de anatomia patológica do A.C.Camargo Cancer Center. Sou muito grata ao senhor.

À minha co-orientadora Dra. Louise De'Brot Andrade, por toda atenção.

Aos colegas de trabalho do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center, pelo apoio e por me aguentar nos momentos de estresse.

Ao pessoal do Centro Internacional de Pesquisa (CIPE), pelo apoio durante todo trabalho.

À equipe da biblioteca e, principalmente, à Suely pelo auxílio na formatação do texto final da dissertação e pelo apoio nos momentos em que precisei.

À equipe da pós-graduação, por todo incentivo e colaboração.

Ao Paulo, coordenador de logística, pela paciência e ensinamento em Excel.

Aos colegas de turma da pós-graduação, em especial a Claudia Rosolia, que sempre me ajudou muito. Sou muito grata a você.

Aos residentes do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center, que se tornaram meus grandes amigos, sendo minha família de São Paulo.

À Fadia Basile, ex-residente e amiga, que me deu forças em momentos de tristeza.

Ao Dr. José Eduardo Levi, membro da minha banca de qualificação que me desafiou com sua criteriosa correção, fazendo com que eu aperfeiçoasse meus resultados.

À minha querida avó Maria de Lourdes, que não está mais presente entre nós, mas que foi essencial na minha criação, sendo sempre presente e carinhosa, desde quando eu era pequenina. À senhora dou o meu amor e tu és minha eterna saudade.

Ao meu avô Nelson, pelas orações e pelo carinho incondicional que sempre me proporcionou.

Ao meu namorado Vitor, que manteve todo carinho e paciência durante os momentos nos quais estive ausente por estar escrevendo minha tese.

Ao Vinicius, estatístico do CIPE, por toda paciência e dedicação nos momentos em que precisei.

À Adrianly, minha amiga-irmã de infância, por todo carinho e tolerância.

A todos os professores da pós-graduação pelos ensinamentos.

À Sandra, do Comitê de Ética, que me ajudou inúmeras vezes e acabamos nos tornando amigas, foi um prazer.

RESUMO

Toledo MC. **Análise do custo-benefício da pesquisa de HPV de alto risco nas citologias indeterminadas no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS)**. São Paulo; 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: No Brasil o método de rastreamento populacional do câncer do colo uterino é o exame citológico. Embora este método tenha mostrado sucesso na redução da mortalidade pelo câncer do colo uterino no mundo, existem vários fatores que limitam o desempenho deste teste, como a complexidade logística da investigação dos casos indeterminados e positivos. O A.C.Camargo Cancer Center utiliza desde 2012 a pesquisa molecular de HPV de alto risco como método complementar para casos de citologia indeterminada na sua campanha de prevenção e detecção precoce de tumores para pacientes do sistema único de saúde - SUS. **Objetivo:** Analisar o custo-efetividade do uso do teste molecular para detecção de HPV de alto risco em casos de pacientes com citologia indeterminada no âmbito do SUS. **Método:** Estudo retrospectivo que avaliou a contribuição do teste molecular para detecção do HPV de alto risco (HR-HPV) nas pacientes com diagnóstico citológico indeterminado no A.C.Camargo Cancer Center, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), entre 2012 a 2015. Calculamos a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) do teste de HPV em relação às lesões de alto grau/carcinomas detectadas nos anatomopatológicos subsequentes. Utilizamos a metodologia de árvore de decisão para comparar os custos das 3 alternativas frente a uma citologia indeterminada no período de 5 anos: a) repetição da citologia em 6 meses, b) colposcopia com biópsia e c) teste molecular para HR-HPV. **Resultados:** Sensibilidade: 0,43; Especificidade: 0,78; VPP: 0,08, VPN:0,96 e Acurácia: 0,76. Para a análise de custo-efetividade obtivemos os seguintes resultados ponderados frente a cada

seguimento no período de 5 anos: A) Seguimento de citologia em 6 meses= R\$ 1.265,82 B) Colposcopia com biópsia= R\$ 4.894,00 C) Teste de HPV= R\$ 658,36. O valor que seria investido nos casos negativos para carcinoma ou lesão de alto grau (n=117) em cada seguimento seria: A) Seguimento de citologia em 6 meses= R\$ 148.100,94 B) Colposcopia com biópsia=R\$ 572.598,00 C) Teste de HPV= R\$77.028,12. A análise exploratória destes resultados aplicado na mostra expandida de 529 casos indeterminados pareado com teste de HPV (mas sem biópsia pareada) teríamos as seguintes estimativas de gastos com estas pacientes caso elas tivessem sido submetidas ao HR-HPV no início: seguimento de 6 meses com um custo de R\$ 669.618,78; Colposcopia + biópsia R\$ 2.588.926,00; Teste de HPV de alto risco R\$ 348.272,44. **Conclusão:** O teste molecular para detecção de HPV de alto risco é a alternativa de melhor custo-efetividade frente a casos de citologia indeterminada e sua incorporação pode trazer benefícios ao paciente e ao sistema na rotina de rastreamento do câncer do colo uterino no cenário do Sistema Único de Saúde.

Descritores: Análise Custo-Benefício Infecções por Papillomavirus. Biologia Celular/métodos. Sistema Único de Saúde

SUMMARY

Toledo MC. [Cost-effectiveness of High-risk HPV detection in indeterminate cervical cytology in the context of the Public Health System]. 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: In Brazil, the population screening method for cervical cancer is cytological examination. The example has been successful in reducing cervical cancer mortality in the world, there are several factors that limit the performance of this test, such as the investigation of indeterminate and positive cases. Since 2012, AC.Camargo Cancer Center has used high-risk molecular research as a complementary therapy for cases of undetermined cytology in its campaign for the prevention and early detection of tumors for patients of the single health system - SUS. Objective: To analyze the effectiveness of molecular testing for high risk HPV in patients with undetermined cytology under SUS. **Methods:** We performed a retrospective study to detect high risk HPV in patients with an undetermined cytologic diagnosis at AC Camargo Cancer Center, in the SUS context, between 2012 and 2015. We calculated the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of high-risk HPV test to detect high grade lesions / carcinomas. A decision tree methodology was used to compare the costs of the three alternatives to indeterminate cytology over the period of 5 years: a) repeat of cytology in 6 months, b) colposcopy with biopsy and c) molecular test for high risk HPV. **Results:** Sensitivity: 0.43; Specificity: 0.78; VPP: 0.08, VPN: 0.96 and Accuracy: 0.76. The cost-effectiveness analysis showed the cost per patient in the 5-year period: A) Cytology follow-up in 6 months = R \$ 1,265.82 B) Colposcopy with biopsy = R \$ 4,894.00 C) High risk HPV test = R\$ 658.36. The value spent with the negative cases (n = 117) was in each subgroup would be: A) Cytology follow-up in 6 months = R \$ 148.100,94 B) Colposcopy with biopsy = R \$ 572.598,00 C) HPV test = R \$ 77.028,12. The extrapolation of this statistics to all indeterminate cases in our original cohort

(N = 529), would have cost: a) 6-month follow-up with a cost of R\$ 669,618.78; b) Colposcopy + biopsy R\$ 2,588,926.00; c) high risk HPV test R\$ 348,272.44. **Conclusion:** The high-risk HPV test showed cost-effectiveness advantage compared to other alternatives to investigate indeterminate cytology and its adoption to the current cervical cancer screening protocol can benefit patients and payers.

Key-words: Cost-Benefit Analysis. Papillomavirus Infections. Cell Biology/methods. Unified Health System

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição proporcional dos principais tipos de câncer mais incidentes em 2018 no Brasil.....	1
Figura 2	Taxas de incidência estimadas para 2018 por sexo, segundo estado e capital.....	2
Figura 3	Diagrama simplificado mostrando infecção viral pelo HPV no colo do útero. Grau 1	4
Figura 4	História natural da infecção pelo HPV. Probabilidades de progressão das lesões pré-malignas do colo de útero e de regressão para a normalidade	5
Figura 5	Estimativa dos números de novos casos e mortes por câncer do colo uterino em 2018.....	7
Figura 6	Células com atipias de significado indeterminado (ASC-US). Papanicolau, 400x	10
Figura 7	Citologias em meio líquido com atipias compatíveis com lesão escamosa de baixo grau. Papanicolau, 400x	11
Figura 8	Citologia em meio líquido com atipias compatíveis com lesão escamosa de alto grau. Papanicolau, 400x	12
Figura 9	Condutas sugeridas pela Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical nos casos de ASC-US.	13
Figura 10	Condutas sugeridas pela Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical nos casos de ASC-H.....	14
Figura 11	Lâmina de exame citológico preparada pelo método da citologia em meio líquido.	24
Figura 12	Tabela utilizada para cálculo estatístico	27
Figura 13	Esquema da árvore de decisão utilizado para comparação de custos em cada uma das alternativas.....	30

Figura 14	Frequência dos tipos de HPV presentes em casos de citologia com diagnóstico indeterminado pareadas com biópsia (n= 57).	35
Figura 15	Linha cronológica de uma paciente onde em um determinado momento apresentando o diagnóstico citológico ASC-US com teste de HPV negativo.....	36
Figura 16	Árvore com solução mostrando o seguimento ao qual é seguido frente à categoria diagnóstica LSIL e Indeterminado e os valores de cada procedimento no contexto do SUS no A.C.Camargo, comparando teste citológico com o teste molecular para HPV	41
Figura 17	Custo x efetividade do método convencional o teste citológico x o custo e efetividade do teste molecular para HPV no rastreio do câncer do colo uterino no contexto do SUS.....	43

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1	Valores dos procedimentos pagos pelo SUS e valores dos procedimentos do A.C.Camargo Cancer Center	28
Tabela 1	Frequência diagnóstica de ASC-US e ASC-H por ano no período de 2012 a 2015 no Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center	31
Tabela 2	Frequência das categorias citológicas das 758 pacientes que possuem teste molecular para HPV pareadas.....	32
Tabela 3	Correlação do teste molecular para HPV e anatomopatológico nos casos com diagnóstico indeterminado pela citologia.	34
Tabela 4	Tabela utilizada para cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN), valor preditivo positivo (VPP) e acurácia do teste molecular para HPV em casos com diagnóstico citológico Indeterminado (ASC-US ou AG), pareados com anatomopatológico e colposcopia negativa.	38
Tabela 5	Tabela mostrando o custo das estratégias de diagnóstico de colposcopia com biópsia comparada com custo do teste molecular e seguimento de 6 meses	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACG-H	Células glandulares de significado indeterminado em que não se pode afastar lesão de alto grau
ACG-US	Células glandulares de significado indeterminado de e provável origem não neoplásica
AGC	Células glandulares atípicas
ALTS	<i>ASCUS-LSIL Traige Study</i>
ASC	Células escamosas atípicas
ASC-H	Células escamosas atípicas de significado indeterminado em que não se pode excluir lesão de alto grau
ASC-US	Células escamosas de atipias de significado indeterminado
ATHENA	<i>Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics</i>
CIN	Neoplasia subjacente intraepitelial cervical
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papiloma Vírus Humano
HSIL	Lesão escamosa intraepitelial de alto grau
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LCR	Área reguladora (<i>Long control region</i>)
LSIL	Lesão escamosa intraepitelial de baixo grau
ORF	<i>Open reading frames</i>
SEER	National Cancer Institute
SUS	Sistema Único de Saúde
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia	1
1.2	Fatores de Risco	2
1.3	Método de Diagnóstico e Rastreamento	6
1.4	Teste Molecular Realizado como Teste Complementar a Citologia para Câncer Cervical	15
1.5	Aspecto do Custo-Efetividade do Teste Citológico X Teste Molecular para HPV	17
1.6	Justificativa	19
2	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo Geral.....	21
3.2	Objetivos Específicos	21
3	METODOLOGIA	22
3.1	Teste Citológico.....	23
3.2	Teste Molecular para HPV.....	24
3.3	Estatística Descritiva	25
3.4	Análise de Custo-Efetividade.....	27
4	RESULTADOS.....	31
4.1	Quantidade de Diagnóstico Citológico ASC-Us E ASC-H por ano no A.C.Camargo Cancer Center.....	31
4.1.1	Frequência das categorias citológicas que possuem teste molecular para HPV pareadas	32
4.2	Correlação entre o Resultado Citológico, Teste Molecular para HPV e Anatomopatológico nos casos com Diagnóstico Indeterminado pela Citologia e Positivos.....	33
4.3	Avaliação do Teste Molecular para HPV em casos de Citologia	

	com Diagnóstico Indeterminado	37
4.4	Custo e Eficácia do Teste Citológico X Custo e Eficácia do Teste Molecular	38
5	DISCUSSÃO	44
6	CONCLUSÕES	55
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Diretrizes brasileiras para rastreamento do câncer do colo uterino

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer do colo uterino é o quarto tipo de câncer mais frequente entre as mulheres no mundo, excluindo os casos de pele não melanoma (Ministério da Saúde 2018a). Em termos globais, a maioria dos casos (70%) ocorre em áreas com menores níveis de desenvolvimento humano (FERLAY et al. 2013). No Brasil, em 2018 foram estimadas 16.370 ocorrências, havendo uma probabilidade de 15,85 eventos em cada 100 mil mulheres. Este câncer fica em terceiro lugar nas mortes por câncer em mulheres no país, perdendo apenas para neoplasias da mama e do colorretal (Ministério da Saúde 2018a).

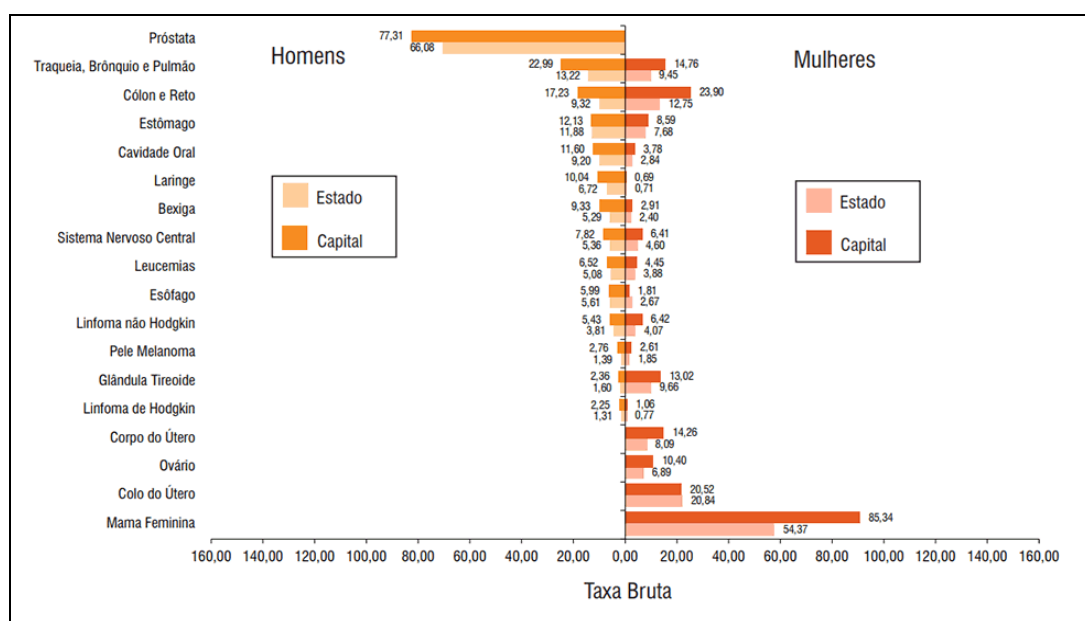
Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma*											
Homens			Mulheres			Homens			Mulheres		
Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%				
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%				
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%				
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%				
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%				
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%				
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%				
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%				
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%				
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%				
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%				

*Números arredondados para múltiplos de 10.

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Ministério da Saúde (2018a).

Figura 1 - Distribuição proporcional dos principais tipos de câncer mais incidentes em 2018 no Brasil.



Fonte: Ministério da Saúde (2018a).

Figura 2 - Taxas de incidência estimadas para 2018 por sexo, segundo estado e capital.

As taxas de mortalidade por câncer do colo uterino no Brasil são semelhantes a outros países em desenvolvimento, mas muito elevadas comparadas a países desenvolvidos como os Estados Unidos (EUA), Canadá, Japão e Austrália. Os EUA possuem uma taxa de 12.170 novas ocorrências por ano, com 4.220 óbitos por ano (HOWLADER et al. 2009).

1.2 FATORES DE RISCO

Segundo o Ministério da Saúde (2018b), existem vários fatores de risco para a neoplasia do colo uterino, como alimentação, tabagismo, sedentarismo, uso de contraceptivos orais e pré-disposição genética. Contudo, o Papiloma Vírus Humano (HPV) é o fator central para o

desenvolvimento da neoplasia cervical e pode ser detectada em 99,7% dos casos (FRUMOVITZ 2018). O vírus é transmitido por contato sexual, com maior ocorrência na terceira década. As lesões pré-malignas se desenvolvem na quarta década e o pico de câncer está entre a quinta e sétima décadas de vida (LETO et al. 2011).

O Vírus do Papiloma Humano (HPV):

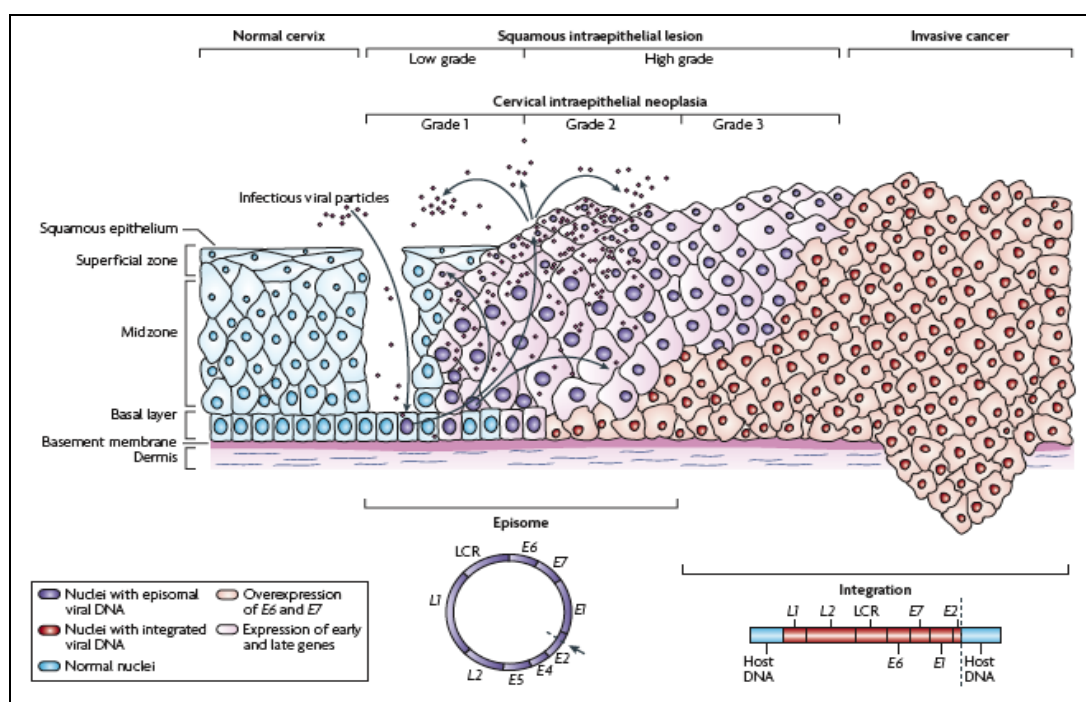
ZUR HAUSEN (1988), um médico infectologista alemão, verificou que o vírus do HPV tinha relação com as verrugas e condilomas genitais, contudo, somente após alguns anos o vírus foi relacionado com desenvolvimento do câncer cervical. Durante estudos realizados ainda na década de 1970 foi possível comprovar que o desenvolvimento de lesões malignas estava associado com a presença de um vírus ao qual a transmissão ocorria através da relação sexual. ZUR HAUSEN (2002), ganhou parte do prêmio Nobel de Medicina em 2008 após 11 anos de contribuições envolvendo a relação de causa e efeito entre o HPV e o câncer cervical, juntamente com o entendimento da epidemiologia e história natural da infecção, que deram origem a um novo modelo de carcinogênese cervical, no qual são necessários quatro passos para o desenvolvimento do câncer cervical:

- Infecção por HPV do epitélio metaplásico na zona de transformação do colo do útero (a junção entre o epitélio escamoso do ectocérvix e do epitélio glandular do canal endocervical).
- Persistência da infecção por HPV. Geralmente a infecção por HPV é transitória e autolimitada, sem maiores consequências para as

mulheres. A persistência do genoma viral no interior das células é que causa as transformações celulares capazes de induzir o câncer.

- Progressão de um clone de células epiteliais transformadas geneticamente pela infecção viral em uma lesão displásica do colo uterino.
- Desenvolvimento do carcinoma e invasão através da membrana basal.

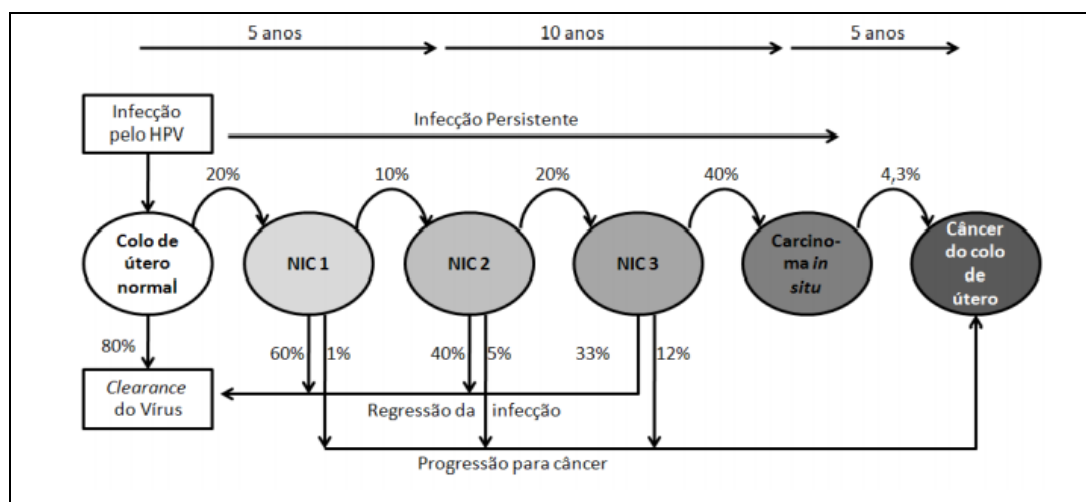
Segue abaixo, como exemplo, a Figura 3 mostrando as etapas da infecção viral do HPV na célula.



Fonte: WOODMAN et al. (2007).

Figura 3 - Diagrama simplificado mostrando infecção viral pelo HPV no colo do útero. Grau 1: O vírus do HPV infectando células normais e invadindo seu núcleo. Grau 2: Após a invasão celular, o vírus começa a se replicar invadindo outras células. Grau 3: Ocorre uma proliferação celular desordenada, onde as células normais são transformadas em células malignas

A Figura 4 exemplifica a porcentagem de regressão e progressão do HPV em casos de infecção persistente.



Fonte: MCINDOE et al. (1984), OSTÖR (1993) e ZEFERINO et al. (1998).

Figura 4 - História natural da infecção pelo HPV. Probabilidades de progressão das lesões pré-malignas do colo de útero e de regressão para a normalidade

O papiloma vírus humano representa um conjunto de microrganismos icosaédricos de 52 nm a 55 nm de diâmetro, não envelopados, epiteliotrópicos. Estes invadem o núcleo das células epiteliais escamosas e começam a se replicar. Existem vários tipos de HPV atualmente que são classificados como de baixo e alto risco de acordo com a associação com o câncer do colo uterino. Os tipos de HPV de baixo risco, são aqueles que causam lesões benignas como por exemplo os condilomas acuminados, (HPV 6 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e 89), sendo os tipos 6 e 11 encontrados em cerca de 90% das verrugas genitais. Já os tipos de HPV classificados como de alto risco (HPV 16 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68,73 e 82) estão mais associados aos casos de lesões de alto grau e carcinomas. Os tipos de HPV de alto risco mais prevalentes são os tipos

16 e 18, que são encontrados em cerca de 70% dos casos de câncer cervical (JASTREBOFF e CYMET 2002; MUÑOZ et al. 2003).

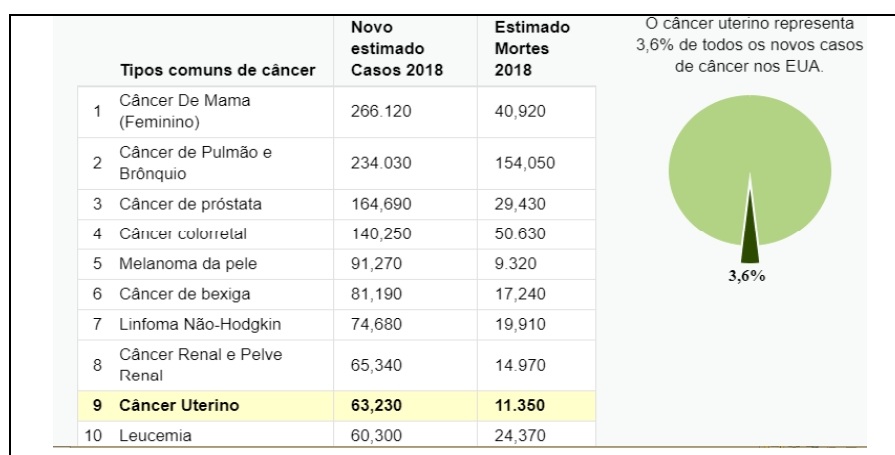
O pico de prevalência de infecção por Papiloma Vírus Humano ocorre alguns anos após a idade média de iniciação sexual, no período de 13 a 17 anos. Por isto a estratégia de prevenção primaria do câncer do colo uterino mira imunização através da vacina antes do primeiro contato sexual, para meninas de 9 a 13 anos de idade. Duas vacinas contra o HPV foram licenciadas nos EUA, ambos são altamente eficazes na prevenção de infecção dos dois tipos de HPV mais cancerígenos, que são o HPV16 e HPV18. Mesmo com baixas taxas de vacinação nos EUA, verificou-se uma diminuição na incidência de displasia cervical de alto grau. Em países como a Austrália, que atingiram as taxas de vacinação > 70%, já houve uma redução de 38% em displasia de alto grau. Em Connecticut - EUA, entre 2008 e 2011 a taxa de vacinação aumentou de 45% a 61% com uma correspondente diminuição na displasia cervical de alto grau de 18%. Por algumas estimativas, se as taxas de vacinação de 70% em todo o mundo fossem alcançadas, poderíamos esperar uma diminuição anual de cerca de 344,520 novos casos e 178,182 mortes globalmente.

1.3 MÉTODO DE DIAGNÓSTICO E RASTREAMENTO

A prevenção secundaria é realizado quando a pessoa já possui a doença e a finalidade é detectar precocemente para evitar a progressão desta doença. O reconhecimento precoce da displasia ou do câncer do colo uterino em

fase passível de cura por meio do exame citológico, biópsia, teste molecular representam a prevenção secundária no câncer do colo uterino. O exame citológico do colo uterino é a forma proposta pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2016 para a realização do rastreio de lesões pré-neoplásicas do colo uterino. O Anexo 2 mostra as diretrizes brasileiras para rastreio do câncer do colo uterino.

A citologia cervical reduziu de 80% a 90% da mortalidade causada por câncer do colo uterino no mundo devido ao aumento na detecção de câncer invasivo em estágios iniciais e à detecção e tratamento de lesões pré-invasivas (SASLOW et al. 2012). Desde sua introdução em meados do século XX como método de rastreio nos Estados Unidos, o câncer cervical deixou de ocupar o lugar do câncer mais comum e com maior mortalidade entre as mulheres. A Figura 5 mostra os números de novos casos e mortes por câncer do colo uterino em 2018 nos EUA:



Fonte: National Cancer Institute-NCI (2018)

Figura 5 - Estimativa dos números de novos casos e mortes por câncer do colo uterino em 2018.

Contudo, existem vários fatores que limitam o sucesso da citologia convencional, como: resposta do paciente ao chamado para exame, qualidade da coleta e leitura microscópica, logística de reconvocação das mulheres com resultados alterados, necessidade das biópsias, escassez de profissionais para diagnóstico e por fim reconvocação e infraestrutura adequada para o tratamento. Cada um destes pontos tem suas dificuldades próprias e em conjunto fazem com que nem mesmo países de primeiro mundo tenham obtido sucesso em erradicar o câncer cervical. Estudos mostraram que a citologia possui uma taxa de falso-negativo para câncer de pelo menos 20% (PATANWALA et al. 2013), baixa sensibilidade para detectar as lesões pré-malignas (50% a 75%) (RUNOWICZ 2007) e não consegue prever quais lesões displásicas poderiam ter uma evolução para o câncer do colo uterino, principalmente quando se trata de lesões de baixo grau e atipias de significado indeterminado (RUNOWICZ 2007).

O resultado da citologia do colo uterino é descrito através da classificação de Bethesda (Ministério da Saúde 2012), onde possui as categorias de resultados descritos abaixo:

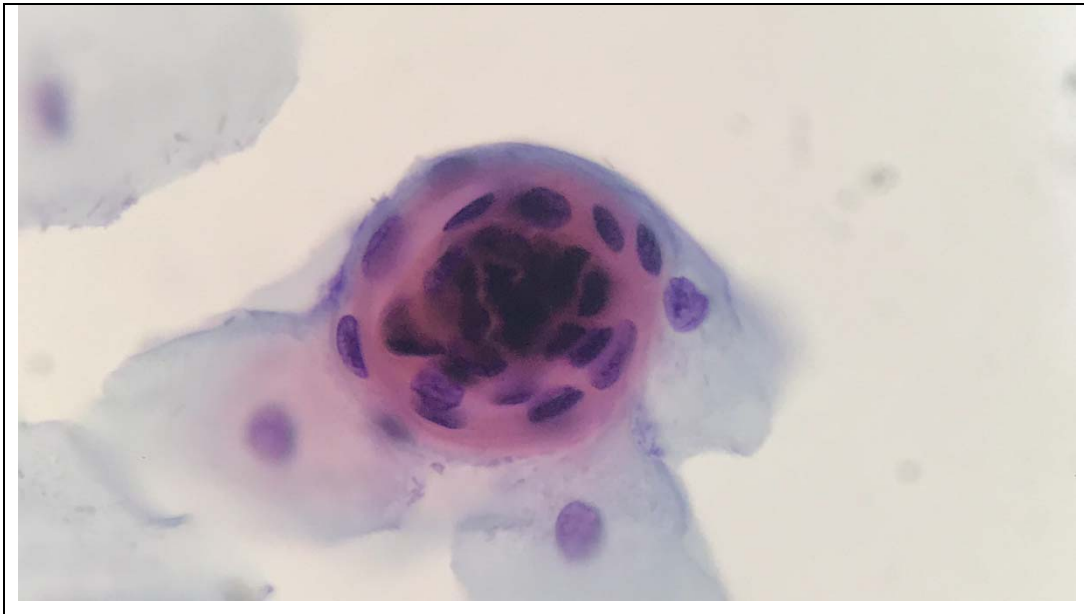
- a) Dentro dos limites da normalidade.
- b) Atipias de significado indeterminado.
- c) Lesão intraepitelial de baixo grau.
- d) Lesões intraepitelial de alto grau e Adenocarcinoma *in situ*.
- e) Carcinoma invasor.

Em casos de citologias indeterminadas (ASC) o patologista e ou citologista deve especificar como ASC-US e ASC-H. Os exames citológicos

com diagnóstico de significado indeterminado são de extrema importância por apresentarem uma grande chance de esconder uma lesão clinicamente significativa. Com o aumento do entendimento da relação da infecção pelo HPV com o câncer cervical, foram desenvolvidos ensaios moleculares para o HPV, que ofertam o aumento da sensibilidade, embora tenha especificidade mais baixa se comparado à citologia. Os testes moleculares podem prever melhor quais mulheres irão desenvolver câncer do colo uterino durante um período de 5 a 15 anos (SASLOW et al. 2012). E um teste molecular negativo para HPV tem alto valor preditivo negativo para o câncer do colo uterino.

A seguir são mostradas as categorias diagnósticas indeterminadas e positivas da classificação de Bethesda 2012.

- Atipias de significado indeterminado: São lesões onde não é possível distinguir se atipia nuclear, citoplasmática ou arquitetural observada se trata de algo resultante de um processo inflamatório ou de um processo neoplásico. Nas ASC-US, as alterações celulares são observadas em células escamosas maduras, já nos casos de ASC-H, essas alterações são vistas em células imaturas e são, portanto, mais preocupantes porque não se pode afastar uma lesão de alto grau. Quando essas alterações são detectadas em células glandulares é chamado de células glandulares atípicas. O diagnóstico destes tipos de lesões citados surge quando durante a rotina são observadas alterações relacionadas com atrofia, inflamação ou metaplasia escamosa imatura parecida com alterações citológicas que são vistas nas displasias de alto e baixo grau (DEMAY 1996; KOSS e MELAMED 2006).

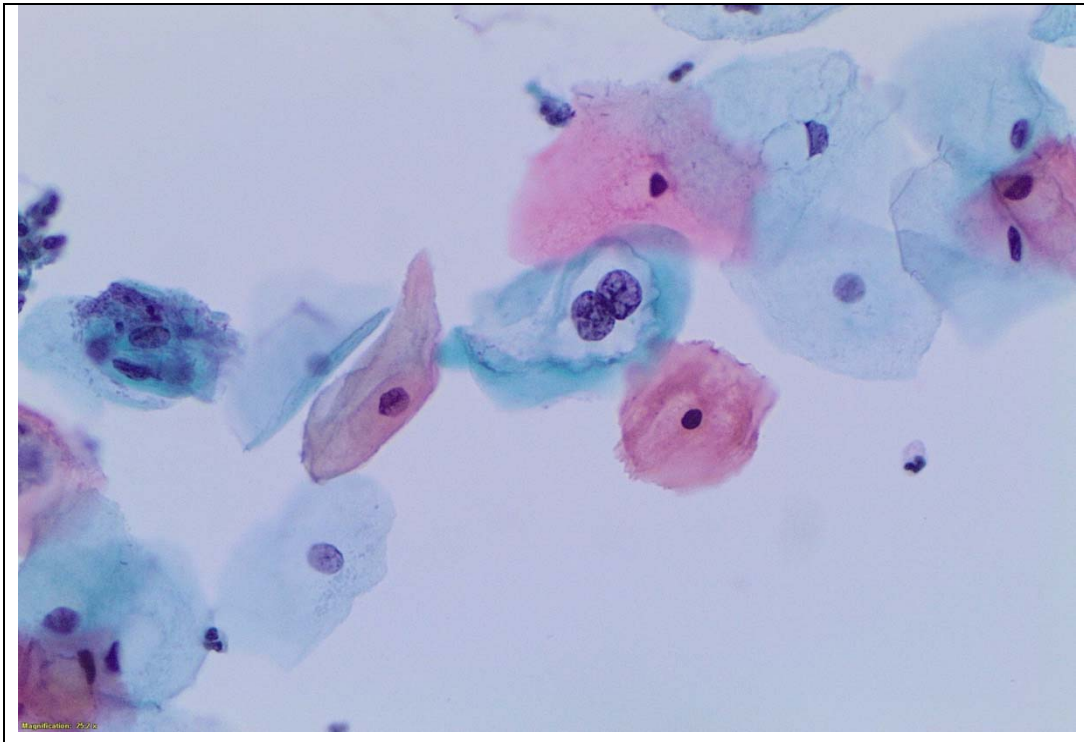


Fonte: Acervo do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center.

Figura 6 - Células com atipias de significado indeterminado (ASC-US).

Papanicolau, 400x

- Lesão intraepitelial de baixo grau: Este tipo de lesão é observado nas células intermediárias e superficiais e se caracterizam pelo aumento do tamanho do núcleo, irregularidade no contorno nuclear, hipercromasia e alterações citoplasmáticas como halos claros perinucleares - coilocitose. (MELNIKOW et al. 1998; BOYLE e LEVIN 2007).



Fonte: Acervo do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center

Figura 7 - Citologias em meio líquido com atipias compatíveis com lesão escamosa de baixo grau. Papanicolau, 400x

- Lesão intraepitelial de alto grau: Nesta lesão, as alterações descritas acima como hiperchromasia, cromatina grosseira e irregularidade nucleares são observadas nas células escamosas imaturas, com alta relação núcleo citoplasma. Na maioria das vezes essas lesões desaparecem espontaneamente e somente 1,4% progridem para neoplasia cervical (MELNIKOW et al. 1998; BOYLE e LEVIN 2007).



Fonte: Acervo do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center.

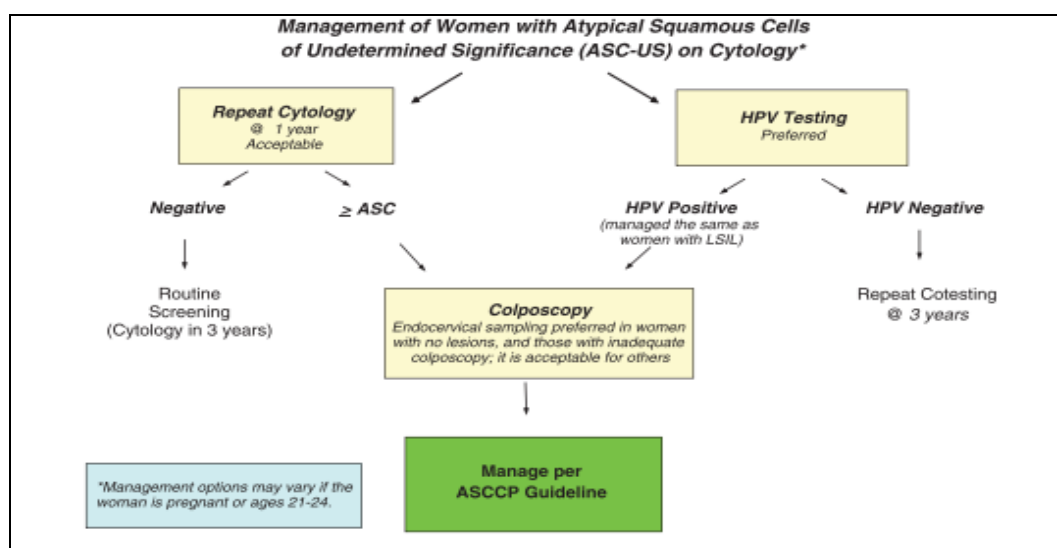
Figura 8 - Citologia em meio líquido com atipias compatíveis com lesão escamosa de alto grau. Papanicolau, 400x

As diretrizes de 2011 da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical definem as condutas abaixo nos casos de citologias indeterminadas: Pacientes diagnosticadas com ASC-US podem ser tratadas das seguintes formas:

- a) Refazer o exame citopatológico após 1 ano.
- b) Fazer colposcopia e eventualmente biópsia quando se detecta alguma lesão.
- c) Teste para pesquisa de HPV de alto risco.

O resultado da citologia e/ou teste de HPV definem quais condutas serão aplicadas às pacientes. Frente a um resultado de ASC-US com teste

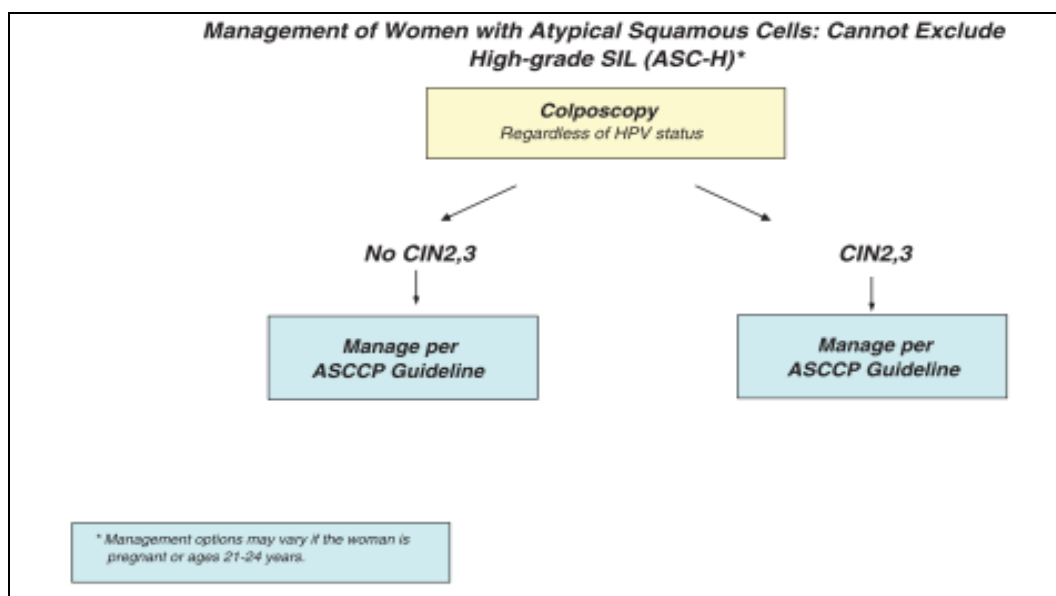
de HPV negativo ou sem teste de HPV recomenda-se repetir o citopatológico em 1 ano pelo alto valor preditivo negativo deste teste e baixa probabilidade de carcinoma ou lesão de alto grau. Se na repetição da citologia o resultado for negativo e teste de HPV negativo, a paciente pode retornar para a rotina do citopatológico em 3 anos. Caso a citologia exiba resultado de ASC-US ou positivo as pacientes devem ser encaminhadas para colposcopia, e caso não sejam identificadas lesões na colposcopia, devem repetir o exame em 12 meses. Já as mulheres que realizaram o exame molecular e obtiveram resultado com testes de HPV positivo, são tratadas como pacientes diagnosticadas com lesão escamosa de baixo grau (Figura 9). Em casos de pacientes com ASC-H deve-se fazer a colposcopia independente do resultado do teste de HPV (Figura 10).



CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia, ASC = Cytology with atypias in squamous cells of significance Undetermined, ASCCP = American Society of Colposcopy and Cervical Pathology.

Fonte: MASSAD et al. (2013).

Figura 9 - Condutas sugeridas pela Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical nos casos de ASC-US.



ASC-H = cytology with atypias in squamous cells of significance indeterminate in which one cannot avoid high-grade lesions, ASC= Cytology with atypias in squamous cells of significance Undetermined, ASCCP= American Society of Colposcopy and Cervical Pathology.

Fonte: MASSAD et al. (2013).

Figura 10 - Condutas sugeridas pela Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical nos casos de ASC-H.

- Condutas realizadas nas citologias com LSIL: Neste diagnóstico está indicada a colposcopia quando o teste para HPV foi positivo ou quando não foi realizado. Em caso de LSIL com HPV negativo, está indicada a repetição do teste de HPV e colposcopia em 1 ano. Se o resultado em 1 ano for de citologia negativa e teste de HPV negativo, a mulher deverá voltar a fazer o exame de rastreio normal com intervalos de 3 anos.
- Condutas realizadas nas citologias com HSIL: Realização da colposcopia com biópsia ou conização. Em casos de colposcopia negativa, será repetida a colposcopia e citologia no período de 6 a 12 meses ou tem-se a opção de fazer a conização.

1.4 TESTE MOLECULAR REALIZADO COMO TESTE COMPLEMENTAR A CITOLOGIA PARA CÂNCER CERVICAL

Por toda compreensão sobre o vírus do HPV na patogênese do câncer do colo uterino faz sentido a pesquisa do vírus ou do produto da sua interferência nas células como um refinamento diagnóstico ou prognóstico (DEHN et al. 2007). A eficácia e a segurança do rastreio primário do câncer uterino baseadas no teste de HPV, foram avaliadas em grande escala por meio de ensaios clínicos randomizados realizados em vários países europeus, além de Canadá e Índia, e na triagem de coortes com dados longitudinais de acompanhamento da Europa e dos Estados Unidos. De acordo com os resultados, o teste de HPV como um teste independente ou em combinação com a citologia (coensaio) aumenta a sensibilidade para a detecção de mulheres com neoplasia subjacente intraepitelial cervical (CIN) de grau 2 e de grau 3; proporciona uma melhor e maior proteção contra o câncer cervical invasivo; e reduz a mortalidade por câncer do colo do útero em comparação com testes de citologia isolado (POLJAK et al. 2016). Em uma análise comparando o teste de detecção de HPV com o exame citológico descobriram que o teste de HPV foi mais sensível na detecção de neoplasia epitelial cervical de grau 2 ou superior. Já a especificidade, no entanto, foi menor, mesmo em mulheres com mais de 30 anos de idade, onde a infecção por HPV tende a ser menos frequente (GIRIANELLI et al. 2016). O teste molecular para HPV complementando o exame citológico também aumentaria a identificação das mulheres com adenocarcinoma do

colo do útero e os seus precursores. O adenocarcinoma representa um problema diagnóstico maior pelo menor tempo para se desenvolver, maior dificuldade de amostragem epitélio glandular dentro do canal endocervical e dificuldade na visualização colposcópica. (TEIXEIRA et al. 2012).

Um estudo clínico chamado *Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics* (ATHENA), que foi realizado nos EUA, analisou o teste de HPV de alto risco (HPV-HR) utilizado como método de triagem em casos de ASC-US e o rastreamento primário de neoplasia cervical. Já outro estudo, denominado *ASCUS-LSIL Triage Study* (ALTS), analisou a maneira mais efetiva de lidar com os casos de atipias mínimas, como por meio de colposcopia, refazer o exame citológico ou através do teste de HPV de alto risco. Assim, diretrizes recentes nos EUA recomendam que, em mulheres com mais de 30 anos, o rastreio do câncer do colo do útero seja realizado por meio do exame citológico a cada três anos ou o teste para HPV a cada 5 anos. Nos casos HPV-HR positivo e com citologia é normal, é recomendado repetir ambos os ensaios em 12 meses. No âmbito da avaliação de outras estratégias, além do coteste utilizado nos Estados Unidos, são considerados, globalmente, o teste de HPV-HR isolado e o teste de HPV como screening primário, seguido por triagem por citologia nos casos HPV-HR positivo (PATANWALA et al. 2013). Um dos testes utilizados para a detecção molecular para HPV é o Cobas 4800 (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ), que foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2014 para utilização no rastreio primário. Esse sistema permite a detecção de tipos de HPV de alto risco por meio da reação em cadeia de

polimerase (PCR). Além disso, discrimina os genótipos 16 e 18, que estão associados a 70% dos carcinomas invasivos do colo do útero (POSSATI-RESENDE et al. 2015).

No A.C.Camargo Cancer Center, a campanha de prevenção do câncer do colo uterino foi desenhada entre os anos de 2012 e 2018 para o Sistema Único de Saúde (SUS) e incluía o exame citológico e o teste molecular para HPV (este sendo restrito aos casos morfológicamente indeterminados para displasia/carcinoma).

Essa análise une importantes e benéficas características dos dois métodos e pode auxiliar no aumento da detecção de lesões pré-neoplásicas/carcinomas em estágio precoce.

1.5 ASPECTO DO CUSTO-EFETIVIDADE DO TESTE CITOLOGICO X TESTE MOLECULAR PARA HPV

Infecções persistentes com tipos de alto risco de HPV estão associadas ao desenvolvimento do câncer do colo uterino. Em comparação com a citologia, o teste do HPV é mais sensível na detecção de precursores de alto grau do câncer cervical, mas com menor especificidade (SROCZYNSKI et al. 2010). Os vários métodos utilizados atualmente possuem além de pontos diferentes na sua metodologia e eficácia no rastreio do câncer do colo uterino, uma diferença de custos para realização de cada técnica.

No Brasil, foi realizado um estudo simulando o custo e a efetividade de vários testes para o rastreio do câncer cervical. O tempo utilizado

restringiu-se em 1 ano e foi utilizada a perspectiva do sistema de saúde, da forma em que apenas os custos médicos diretos de rastreamento dos casos encontrados foram calculados (Ministério da Saúde 2016). Foi visto através desta análise que o exame citológico apresentou um valor melhor de custo-efetividade em relação a outras estratégias de rastreamentos que foram utilizadas. Com base nas informações descritas, os valores designados para cada teste individualmente foram: Papanicolau: R\$: 14.586,86, Papanicolau juntamente com o teste de HPV com coleta por profissional R\$: 47.805,30. Teste de HPV com coleta por profissional R\$: 146.638,86 (Ministério da Saúde 2016).

Na Alemanha um modelo de análise de decisão previamente publicado e validado para o contexto de saúde foi ampliado e adaptado à história natural da infecção pelo HPV no colo uterino, a fim de avaliar diferentes estratégias de rastreio que diferem por intervalo de triagem e testes. Dados clínicos, epidemiológicos e econômicos alemães foram utilizados (SROCZYNSKI et al. 2010). Os dados de precisão dos testes foram recuperados de metanálises internacionais e os desfechos previstos incluíram redução no risco de mortes por câncer do colo do útero, expectativa de vida, custos vitalícios e taxas descontadas de custo-efetividade. A perspectiva do terceiro pagador e a taxa de desconto anual de 3% foi adotada. Extensas análises de sensibilidade foram realizadas para avaliar a robustez dos resultados e identificar áreas de pesquisas futuras (SROCZYNSKI et al. 2010). Foi visto que o rastreio do câncer do colo do útero baseado no HPV é mais eficaz do que a citologia e poderá ser rentável

se for realizado em intervalos de dois anos ou mais. Aumentar a idade de início da triagem para 25 anos não causa perda relevante na eficácia, mas economiza recursos. No contexto alemão, uma estratégia de rastreamento ideal poderia ser o teste bianual do HPV aos 30 anos de idade ou mais com citologia bienal aos 25 a 29 anos de idade. Uma extensão para um intervalo de triagem de três anos requer uma melhoria substancial da aderência à triagem ou um aumento relativo maior na sensibilidade dos testes de HPV em comparação com a citologia (SROCZYNSKI et al. 2010).

Percebe-se que o custo-efetividade do teste molecular para HPV quando comparado com o teste citológico é um assunto bem discutido e que para saber qual teste é mais custo-efetivo é necessário analisar também a região de estudo e sua amostra, pois a probabilidade pré-teste pode mudar a sensibilidade e especificidade de cada contexto.

1.6 JUSTIFICATIVA

O câncer do colo uterino ainda é muito frequente, em especial no Brasil, onde o teste de Papanicolau é a forma mais utilizada de *screening* populacional. Virtualmente, todos os casos de carcinoma do colo uterino têm etiologia viral e a pesquisa do vírus é uma alternativa ao exame citológico para selecionar pacientes que requeiram uma avaliação mais cuidadosa pelo médico especialista. Recentemente, o exame citológico tem sido substituído em países de primeiro mundo. No Brasil, o teste molecular para pesquisa de HPV não faz parte do atendimento aos pacientes do SUS. Os desafios de

redução de mortalidade do câncer cervical no Brasil sofrem desde a baixa frequência de coleta regular das pacientes, variabilidade das coletas e falta de mão de obra especializada para leitura microscópica, dificuldade na reconvocação das pacientes, disponibilidade de ginecologistas com equipamentos de colposcopia e patologistas com laboratórios com cobertura nacional e por fim, acesso as modalidades terapêuticas das lesões pré-neoplásicas ou carcinomas. O uso do teste molecular pode eliminar algumas destas etapas e contribuir para um melhor cuidado. No A.C.Camargo Cancer Center, entre 2012 e 2015, o teste molecular para pesquisa de HPV adicional foi oferecido às pacientes com citologia indeterminada e esta casuística pode contribuir para entendermos o valor de alternativas de rastreamento para as pacientes do SUS. Nossa hipótese é que este teste tem o potencial de otimizar o uso dos recursos financeiros e de mão de obra especializada do SUS por meio da melhora da indicação dos exames de colposcopia e biópsias e consultas com médicos especialistas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a adição rotineira do teste molecular para HPV em casos de pacientes com citologia indeterminada na detecção de lesões pré-neoplásicas de alto grau e carcinomas em estágio inicial no contexto do Sistema Único de Saúde.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar a frequência das categorias diagnósticas do exame de Papanicolau no âmbito do SUS dentro do A.C.Camargo Cancer Center.
- b) Correlacionar os resultados dos exames indeterminados e positivos para malignidade com aqueles obtidos de eventuais biópsias subsequentes.
- c) Avaliar a frequência e valor preditivo positivo e negativo da presença de HPV de alto risco em pacientes com citologia indeterminada e biópsia pareada.
- d) Análise do custo-benefício do teste molecular para HPV no auxílio à indicação da colposcopia + biópsia, expresso por número de testes moleculares realizados para identificação de cada lesão de alto grau/carcinoma e número de consulta + colposcopia + biópsia + consulta evitáveis nos casos de teste molecular para HPV negativo.

3 METODOLOGIA

Por meio de um levantamento de exames citológicos e testes moleculares para HPV, foi realizado um estudo retrospectivo utilizando dados de vida real que avaliou a utilidade do teste para detecção do HPV nas pacientes com diagnóstico citológico indeterminado no hospital A.C.Camargo Cancer Center no contexto do SUS, entre 2012 a 2015.

O volume médio de testes de Papanicolaou no departamento de Anatomia Patológica neste período foi de 2.200 testes por mês e analisamos uma subpopulação de exames citológicos de uma da campanha de prevenção oncológica realizada pela instituição para o SUS. O estudo compreende um total de 38.699 exames citológicos realizados neste intervalo, dos quais 5% foram indeterminados. Neste universo de 38.699 exames estão incluídas as recoletas anuais de pacientes negativas e sobre investigação de lesões indeterminadas ou positivas, sendo inclusive possível verificar a frequência da persistência da infecção viral e observar sua relação com o desenvolvimento de lesões de alto grau neste curto período. Apenas como ilustração os pacientes com citologias/exames moleculares consecutivos foram analisados de forma temporal, por meio do levantamento dos resultados de exames que foram realizados entre 2012 a 2015.

A partir da amostra inicial de um total de 38.699 pacientes que fizeram exames citológicos foi observada a frequência de diagnóstico de ASC-US e ASC-H por ano no A.C.Camargo Cancer Center. Seleccionamos desta

população 758 casos que continham teste molecular para HPV pareadas com a citologia indeterminada e desta população vimos a frequência de cada categoria citológica. Também foram correlacionados os casos com citologia indeterminada e casos positivos com o teste molecular para HPV e exame anatomopatológico e colposcopia.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center, sendo o número de aprovação: 2113/15. (Anexo 1)

3.1 TESTE CITOLÓGICO

O método que foi utilizado para a realização dos exames citológicos no A.C.Camargo Cancer Center foi a citologia em meio líquido ThinPrep® (Hologic Inc). Trata-se de uma técnica de citologia em meio líquido na qual durante um exame ginecológico são coletadas células da região ectocervical e zona de transição com uma escova apropriada para a técnica e este material coletado é depositado em um frasco contendo líquido conservante. Após as amostras são encaminhadas ao laboratório, onde são preparadas em um processador T2000 ou T5000, que homogeniza, filtra, imprime uma camada de células da amostra na lâmina de forma automatizada. Após esse processamento, a lâmina é corada e encaminhada ao patologista. As vantagens deste método sobre o esfregaço convencional são melhor qualidade do material a ser examinado, automação e segurança na

identificação das amostras, menor dependência da experiência do profissional que executa a coleta, a existência de material excedente para repetição da lâmina ou uso para testes complementares sem reconvocação da paciente. A desvantagem é o custo direto dos frascos e kits de coleta e necessidade de investimento no equipamento de processamento. Abaixo segue imagem de uma lâmina pronta:



Fonte: Arquivo de casos do departamento de patologia do A.C.Camargo Cancer Center.

Figura 11 - Lâmina de exame citológico preparada pelo método da citologia em meio líquido.

3.2 TESTE MOLECULAR PARA HPV

O teste utilizado para a pesquisa de HPV foi o Cobas 480®, Roche, que utiliza a tecnologia de PCR em tempo real para detecção de ácidos nucleicos dos HPV tipo 16, 18 e outros HPVs de alto risco menos comuns. Segundo o método descrito pelo fabricante, cada sonda oligonucleotídica da reação está marcada com um corante fluorescente, que atua como um sinalizador, e com um supressor que extingue as emissões fluorescentes do corante de uma sonda intacta. À medida que a amplificação progride na

reação, as sondas que são complementares do amplicon ligam-se as sequências de DNA de cadeia simples específicas e são clivadas pela atividade da nuclease 5' a 3' da polimerase do DNA EagleZ05. Assim que o corante de sinalização é separado do supressor por esta atividade da nuclease, emite fluorescência de um comprimento de onda característico quando excitado pelo espectro de luz adequado. Este comprimento de onda característico de cada corante permite que o amplicon HPV16, o amplicon HPV18, outros amplicons de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) e o controle da β -globina sejam medidos independentemente, porque as sondas específicas para estas sequências estão marcadas com corantes diferentes.

O teste foi realizado de forma reflexa, sem a necessidade de reconvocação das pacientes, utilizando o excedente da amostra usada para preparo da lâmina citológica. O frasco foi armazenado em geladeira a 4°C e o teste realizado até 4 semanas do início do armazenamento.

3.3 ESTATÍSTICA DESCRITIVA

Foram descritas as frequências globais dos resultados do teste de Papanicolau, as frequências de positividade do teste molecular e os achados histológicos das biópsias subsequentes (quando disponíveis), incluindo a incidência de lesão escamosa intraepitelial de baixo grau (LSIL), lesão escamosa intraepitelial de alto grau (HSIL) e carcinoma. Foram calculadas a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e negativo da

presença do HPV nas citologias indeterminadas, bem como o risco relativo específico para os subtipos HPV 16, HPV 18 e de outros HPVs de alto risco e suas associações. O nível de significância foi considerado em 5%.

Os cálculos da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Acurácia foram realizados em uma tabela 2x2, na qual a colposcopia negativa e exames anatomopatológicos foram considerados como padrão ouro. Para a análise do teste molecular do HPV foram considerados como positivo os testes de HPV com diagnóstico positivo para qualquer tipo de HPV (16, 18 ou outros). Na biópsia foram considerados positivos os casos com diagnóstico NIC I, NIC II e NIC III + e negativo os verdadeiramente negativos. Segue abaixo exemplo de tabela utilizada para cálculo. Nos casos em que as pacientes tinham biópsia e espécime cirúrgico, consideramos o diagnóstico de maior gravidade clínica. Analisamos ainda o teste molecular para HPV na população ASC e na população ASC sem a categoria diagnóstica ASC-H, vimos a frequência dos tipos de HPV também nesta categoria diagnóstica e foi analisado o custo e benefício do teste molecular para HPV como método de rastreio quando comparado com o método tradicional (Papanicolau).

Padrão Ouro Anatomopatológico/Colposcopia -

		+	-	Total
TESTE HPV	+	A	B	A + B
	-	C	D	C + D
Total				

Sensibilidade = $A/A+C$; Especificidade = $D/D+B$;
 VPP = $A/A+B$; VPN = $D/C+D$ e Acurácia = $A+D/N$.

Figura 12 - Tabela utilizada para cálculo estatístico

Para as características qualitativas, foi realizada uma análise descritiva na qual foram apresentadas as distribuições de frequência absoluta e relativa, além de teste de independência entre as variáveis qualitativas, como o de qui-quadrado. O nível de significância foi considerado em 5% e os softwares SPSS versão 20 e o software livre R versão 3.2.0 foram utilizados nas análises.

3.4 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Avaliamos o custo x efetividade do teste molecular para HPV comparado às alternativas convencionais de investigação de lesões indeterminadas ou suspeitas do câncer do colo uterino de acordo com a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil. Para estes cálculos foi utilizado o software TreeAge Pro, construído um modelo estatístico de árvore de decisão, onde são atribuídas probabilidades condicionadas a cada uma

das estratégias nos diferentes momentos decisórios, de acordo com desfechos conhecidos da literatura. Neste caso, os desfechos foram custos e número de exames em 5 anos (O número de exames no desfecho foi caracterizado como: 1/ número de exames; para caracterizar os ganhos como diretamente proporcionais). No modelo estatístico de árvore as estratégias avaliadas foram: A) Seguimento de citologia de 6 meses B) Colposcopia com biópsia C) Teste molecular para HPV. Estas três estratégias foram analisadas de acordo com o valor unitário de cada procedimento pagos pelo SUS e os valores de custo total do A.C.Camargo Cancer Center por procedimento incluindo custos diretos e indiretos. No Quadro 1 pode-se observar os valores.

Quadro 2 - Valores dos procedimentos pagos pelo SUS e valores dos procedimentos do A.C.Camargo Cancer Center

Procedimentos (SUS)	Valor Unitário (R\$)	Procedimentos (A.C.Camargo)	Valor Unitário Indireto (R\$)
Citopatológico	6,97	Citopatológico	31,91
Colposcopia	3,38	Colposcopia	51,05
Biópsia	24,00	Biópsia	99,67
Teste Mol. HPV	Não é oferecido pelo SUS	Teste Mol. HPV	150,00

Fonte: Dados retirados da tabela do SUS e da tabela de preços do A.C.Camargo Cancer Center.

Também foi utilizado para realização do cálculo o valor pago pelo A.C.Camargo Cancer Center os valores dos honorários médicos para atendimento na campanha de prevenção que é oferecida as pacientes do SUS. O valor fixo do período de atendimento resulta em uma média por paciente para realização de colposcopia de R\$ 57,52. Para realização da

consulta referente ao exame de prevenção o valor fixo pago resultou em uma média por paciente de R\$ 36,75. Calculamos o valor total investido em cada estratégia e o valor investido nos casos negativos. Na figura abaixo podemos observar a árvore de decisão utilizada.

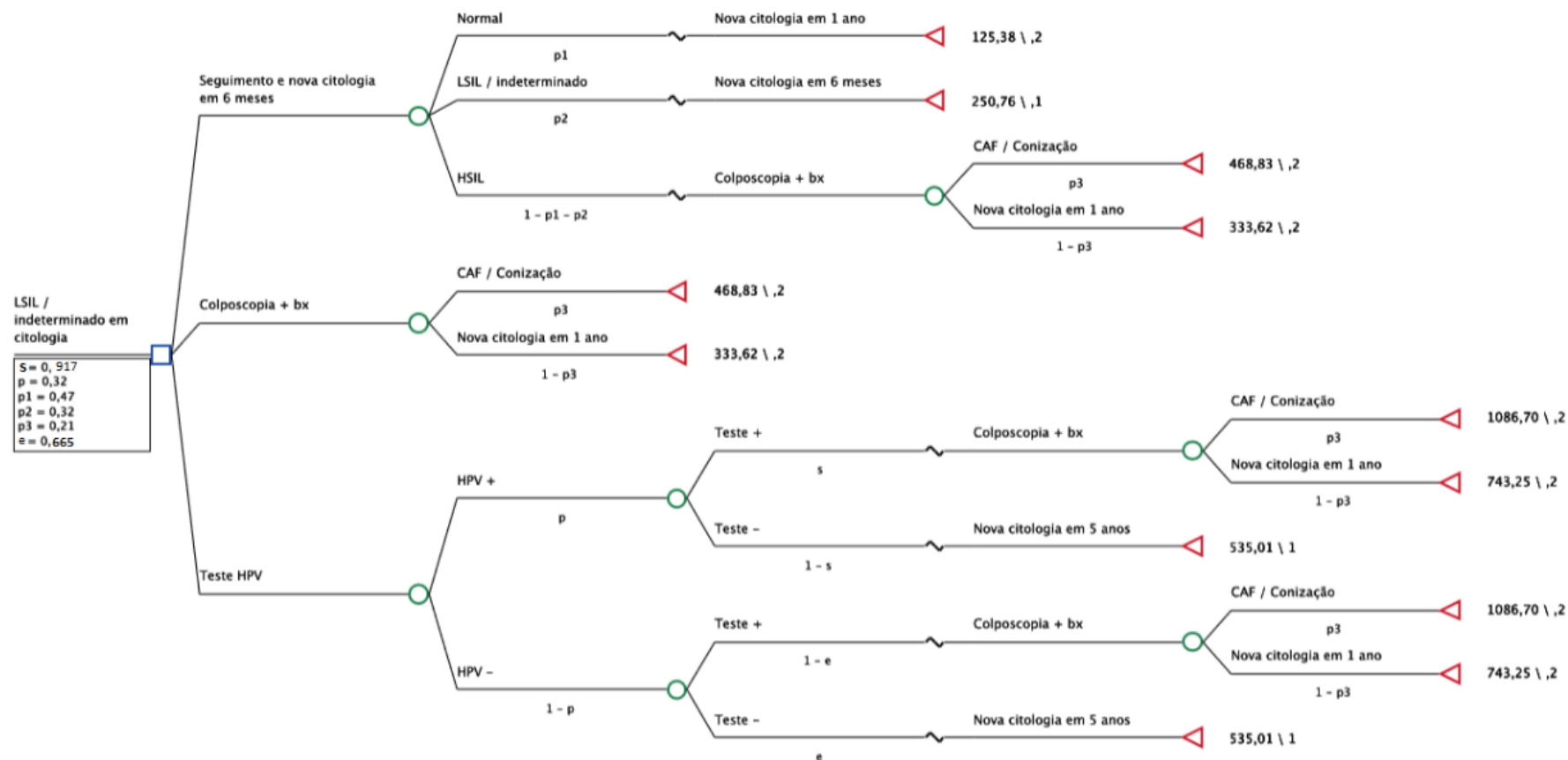


Figura 13 - Esquema da árvore de decisão utilizado para comparação de custos em cada uma das alternativas. A (repetição da citologia em 6 meses), B (coloposcopia e biópsia) e C (teste molecular para HPV). Os cenários consideraram o resultado final de custos em um período de 5 anos, com as repetições dos exames nas frequências indicadas em cada opção. Os valores indicados no fim de cada ramificação da árvore representam o custo unitário do exame (custos diretos + indiretos) da opção no A.C.Camargo Cancer Center e a fração que este exame unitário representa da quantidade de testes realizados na mesma alternativa em 5 anos. As probabilidades ($p1$, $p2$, $p3$), a especificidade (e) e a sensibilidade (s) foram retiradas da população geral do estudo, pois estava se analisando as medidas diagnosticas do teste de HPV em si e não da população específica.

4 RESULTADOS

4.1 FREQUÊNCIA DE DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO ASC-US E ASC-H POR ANO NO A.C.CAMARGO CANCER CENTER

Foi analisada no período de 2012 a 2015 na população total do estudo (38.699) a frequência de diagnóstico de ASC-US e ASC-H por ano no departamento de Anatomia patológica do A.C.Camargo Cancer Center. A

Tabela 1 mostra a quantidade/porcentagem dos diagnósticos ASC-US e ASC-H no período entre 2012 a 2015.

Tabela 1 - Frequência diagnóstica de ASC-US e ASC-H por ano no período de 2012 a 2015 no Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center

Categoria diagnóstica	Frequência de diagnóstico por ano			
	2012	2013	2014	2015
ASC-US	552	970	977	1025
ASC-H	52	59	125	38
TOTAL	604	1029	1102	1163
(%)	4,23%	5,27%	5,41%	4,97%

Fonte: Dados retirados do arquivo do departamento de anatomia patológica do A.C.Camargo Cancer Center.

Os valores observados estão dentro dos limites esperado (3 e 10%), se comparados à quantidade indicada pelo Sistema Bethesda em programas de rastreamento do câncer do coo uterino. Fica evidente também que houve um aumento crescente dos casos no período de 2012 a 2015.

4.1.1 Frequência das categorias citológicas que possuem teste molecular para HPV pareadas

Da amostra total do estudo, foram selecionados 758 casos de citologias cérvico-vaginais com teste molecular para HPV pareadas. Sendo 529 casos com diagnóstico indeterminado (ASC-US, ASC-H, células glandulares de significado indeterminado de e provável origem não neoplásica [ACG-US], células glandulares de significado indeterminado em que não se pode afastar lesão de alto grau [ACG-H]) 163 casos positivos (LSIL, HSIL, Carcinoma) e 66 casos negativos. Estes casos negativos podem ter sido solicitados devido a algum exame indeterminado ou positivo prévio. A Tabela 2 demonstra a frequência das categorias diagnosticas nesta população.

Tabela 2 - Frequência das categorias citológicas das 758 pacientes que possuem teste molecular para HPV pareadas

	Nº casos	Frequência %	Frequência cumulativa %
Diagnóstico citológico			
Indeterminados	529	69,7	
ASC-US	421	55,5%	55,5%
ASC-H	63	8,3%	63,8%
AG-US	39	5,1%	68,9%
AG-H	6	0,8%	69,7%
Positivos	163	21,5	
LSIL	119	15,6%	85,3%
HSIL	42	5,6%	90,9%
Carcinoma	2	0,3%	91,2%
Negativos	66	8,7%	100%

Fonte: Todos estes dados foram retirados do arquivo de dados do departamento de anatomia patológica do A.C.Camargo Cancer Center. *ASC-US indica atipias de células escamosas de significado indeterminado de provável origem não neoplásica; ASC-H indica atipias de células escamosas de significado indeterminado e não se pode afastar lesão de alto grau; ASG-US indica atipias em células glandulares de significado indeterminado; ACG-H indica atipias em células glandulares em que não se pode afastar lesão de alto grau. LSIL indica lesão intraepitelial cervical de baixo grau; HSIL indica lesão intraepitelial cervical de alto grau.

4.2 CORRELAÇÃO ENTRE O RESULTADO DO TESTE MOLECULAR PARA HPV E ANATOMOPATOLOGICO NOS CASOS COM DIAGNÓSTICO INDETERMINADO PELA CITOLOGIA

Da população do estudo das pacientes que possuem apenas diagnostico indeterminado (ASC-US, AG-H e ASC-H) e teste molecular para HPV pareadas, 58 casos possuíam anatomopatológico pareado com o teste de HPV. Desta forma, foi realizada uma análise entre o resultado da citologia de acordo com sua categoria diagnostica relacionando com resultado do teste molecular para HPV, e o resultado do anatomopatológico. A Tabela 3 mostra cada categoria diagnostica da citologia, relacionada com o resultado do teste molecular para HPV e o resultado do anatomopatológico.

Tabela 3 - Correlação do teste molecular para HPV e anatomopatológico nos casos com diagnóstico indeterminado pela citologia.

Diagnóstico Citológico/HPV		Anatomopatológico	
Indeterminado ASC-US (n = 421; 41 com anatomopatológico)		Negativo/NIC 1	NIC 2/3+
Resultado do Teste Molecular	Negativo	33	0
	HPV 16+	0	1*
	HPV 18+	1	0
	HPV alto risco outros+	6	2
	TOTAL	53	5
Indeterminado AG & AG-H e ASC-H (n = 108; n = 14 com anatomopatológico)		Negativo/NIC 1	NIC 2/3+
Resultado do Teste Molecular	Negativo	11	1
	HPV 16+	0	0
	HPV 18+	0	0
	HPV alto risco outros+	2	1
	TOTAL	53	5

Fonte: Todos estes dados foram retirados do arquivo de dados do departamento de anatomia patológica do A.C.Camargo Cancer Center. *ASC-US indica atipias de células escamosas de significado indeterminado de provável origem não neoplásica; ASC-H indica atipias de células escamosas de significado indeterminado e não se pode afastar lesão de alto grau; AG-US indica atipias em células glandulares de significado indeterminado; AG-H indica atipias em células glandulares em que não se pode afastar lesão de alto grau; NIC1 lesão intraepitelial de baixo grau; NIC2/3+ lesão intraepitelial de alto grau/carcinoma. Onde apresentar ‘ * ’significa que o caso era positivo para mais de um tipo de HPV,no caso HPV-Outros.

A Tabela 3 revela que dentre os 529 exames de diagnóstico citológico indeterminado, 58 (11%) foram realizados os exames anatomopatológico e teste de HPV pareados. Em apenas 1 (1,7%) caso observamos um falso negativo do teste molecular do HPV, com anatomopatológico comprovando a existência da NIC III.

4.2.1 Frequência dos tipos de HPV presente nos casos de citologia com diagnóstico indeterminado pareadas com biópsia

Os casos de ASC pareadas com anatomopatológico restringem-se a 58 casos da população total do estudo. Encontramos um caso com displasia de alto grau positivo simultaneamente para dois tipos de HPV (tipo 16 e HPV-outros). Na Figura 14 mostramos a frequência dos tipos de HPV presente nos casos com citologia indeterminada de acordo com resultado do anatomopatológico, excluindo o caso citado acima que é positivo para mais de 1 tipo de HPV.

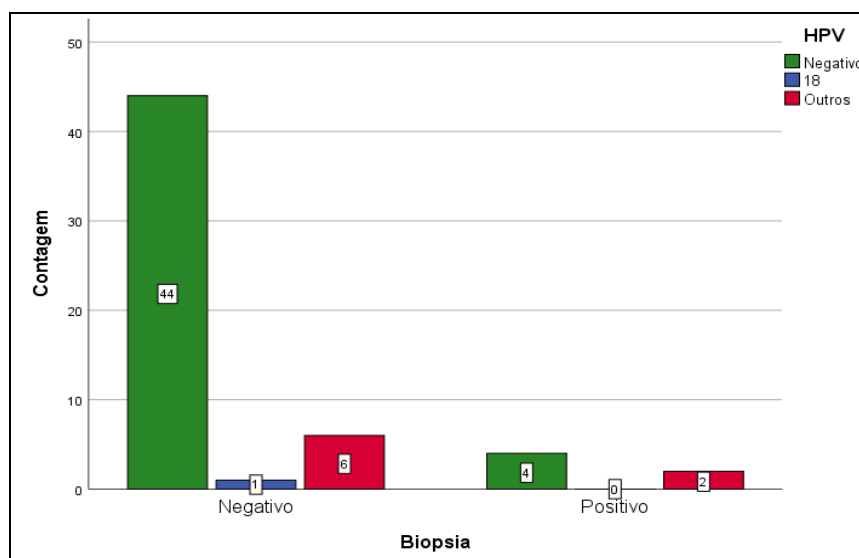
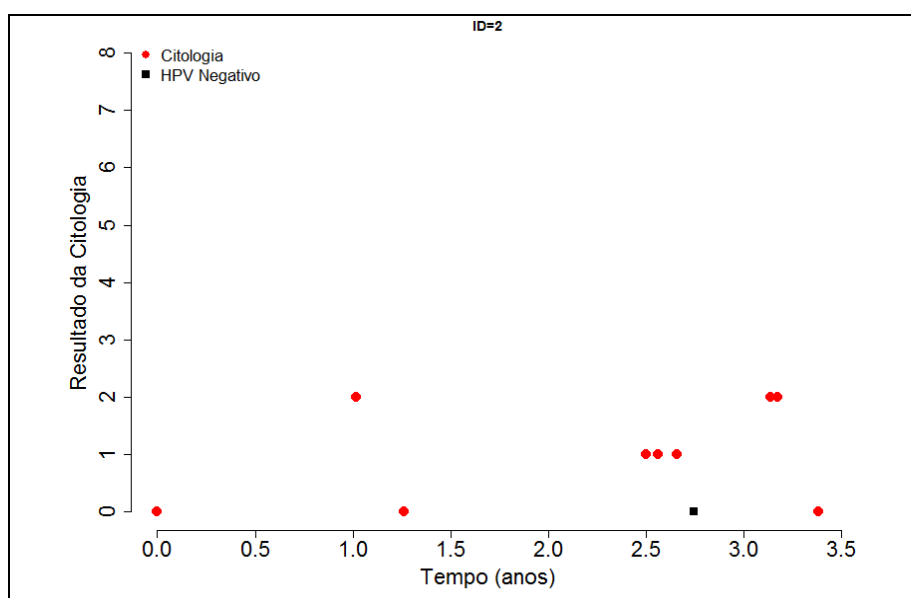


Figura 14 - Frequência dos tipos de HPV presentes em casos de citologia com diagnóstico indeterminado pareadas com biópsia (n= 57).

Nos casos de citologia indeterminada estudados o tipo de HPV mais frequente foram outros tipos que não o HPV16 e HPV18 (Figura 14). A grande proporção de mulheres com resultado negativo, pelos protocolos atuais pode ser poupada de qualquer reconvocação ou qualquer exame adicional, uma vez que o teste molecular é realizado no excedente da amostra utilizada para o preparo da lâmina de citologia em meio líquido.

O gráfico abaixo exemplifica na linha do tempo a complexidade do cenário da citologia cérvico-vaginal no Brasil. A paciente foi submetida a 9 coletas em um período de 3,5 anos (razão desconhecida), com resultados que variaram entre negativo para displasia, indeterminados e lesão intraepitelial de baixo grau. Um teste molecular para HPV de alto risco foi solicitado uma única vez após a sequência de exames indeterminados e resultou negativo. Esta paciente estaria poupada de 5 reconvocações para novas coletas caso o teste de HPV fosse solicitado após a primeira citologia indeterminada. Possivelmente esta paciente apresentou episódios de infecção por HPV de baixo risco, com lesões epiteliais que se curaram espontaneamente. O teste molecular, ao pesquisar os tipos de HPV de alto risco, evita a repetição de exames em situações com alta probabilidade de cura espontânea/baixo risco de evolução para câncer.



Os valores para interpretação do resultado da citologia são: 0= negativo; 1= ASC-US; 2=LSIL; 3=ASC-H; 4=HSIL; 5= CEC; 6= AG-US; 7=AG-H; 8= Adenocarcinoma

Figura 15 - Linha cronológica de uma paciente onde em um determinado momento apresentando o diagnóstico citológico ASC-US com teste de HPV negativo.

4.3 AVALIAÇÃO DO TESTE MOLECULAR PARA HPV EM CASOS DE CITOLOGIA COM DIAGNÓSTICO INDETERMINADO

Para avaliação do teste molecular para HPV nos casos com resultados indeterminados pelo teste citológico a população utilizada foi composta por amostras de testes citológicos com diagnóstico ASC-US ou AG (excluimos ASC-H porque a colposcopia é a conduta padrão), e que continham teste molecular para HPV pareado com anatomopatológico ou colposcopia negativa sem biópsia. Esta seleção representou 157 casos da população total do estudo. Foram considerados casos de HPV positivos os que continham infecção por HPV 16 18 ou outros HPV, e como HPV negativos, os verdadeiramente negativos. O padrão ouro foi o resultado anatomopatológico/colposcopia negativa (quando biopsias, conização ou histerectomias coexistiram consideramos a lesão pré-neoplásica/neoplásica biologicamente mais avançada). O teste molecular para HPV apresentou uma sensibilidade 0,43 (43%), especificidade 0,78 (78%), VPP 0,08 (8,3%), VPN 0,97 (97%) e acurácia de 0,76 (76%). As Tabelas 4 e 5 demonstram os resultados.

Tabela 4 - Tabela utilizada para cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN), valor preditivo positivo (VPP) e acurácia do teste molecular para HPV em casos com diagnóstico citológico Indeterminado (ASC-US ou AG), pareados com anatomopatológico e colposcopia negativa.

		Anatomopatológico/Colposcopia-		Total
		Positivo	Negativo	
HPV	Positivo	3	33	36
	Negativo	4	117	121
Total		7	150	157

4.4 CUSTO E EFICÁCIA DO TESTE CITOLÓGICO X CUSTO E EFICÁCIA DO TESTE MOLECULAR

A realização do rastreamento do câncer do colo uterino depende realizadas de diversas etapas para o seu sucesso, desde a convocação e comparecimento da paciente ao ambulatório até a análise da amostra e testes necessários, comunicação do resultado à paciente em nova consulta e nos casos indeterminados ou positivos, prosseguir na investigação. No Brasil, o teste molecular para pesquisa de HPV não faz parte do atendimento às pacientes do SUS, entretanto, no A.C.Camargo Cancer Center, este teste adicional foi oferecido entre 2012 e 2015 às pacientes com citologia indeterminada que participam da campanha de prevenção ao câncer a pacientes do Sistema Único de Saúde. A campanha de prevenção de câncer do colo uterino do AC Camargo Cancer Center oferecida a pacientes do SUS neste período recebia pacientes convocadas em palestras feitas na comunidade, onde as mulheres consideradas candidatas para prevenção do colo uterino eram convidadas a comparecer para uma consulta e coleta da

amostra em meio líquido. Este programa envolveu um custo diretos e indiretos de atendimento ambulatorial dos pacientes, incluindo recepcionistas, médico, enfermeira e/ou técnica que auxilia no procedimento; kit de coleta, preparo e análise do exame citopatológico cérvico-vaginal por citotécnico e/ou patologistas; colposcopia; biópsia; e teste molecular para HPV nos casos indeterminados. Realizamos uma análise do custo efetividade do método convencional utilizado para o rastreo do câncer do colo uterino (exame citológico) x teste molecular para HPV, através do modelo de arvore de decisão. Para esta análise foi realizado um levantamento dos valores reembolsados (pagos) pelo SUS por procedimentos realizados na campanha oferecida pelo AC.Camargo Cancer Center, sendo os procedimentos e valores: A) Leitura exame citopatológico R\$6,97; B) Colposcopia R\$ 3,38; C) Biópsia R\$24,00; D) Teste molecular para HPV R\$ 0,00. Os reembolsos do SUS cobriram parcialmente os custos do programa de prevenção do colo uterino do A.C.Camargo Cancer Center. O Valor investido pelo A.C.Camargo Cancer Center por cada exame citológico de prevenção é R\$ 68,66 (custo direto+indireto) e para cada exame de colposcopia realizada é de R\$ 108,57 (custo direto+indireto), para o exame de biópsia é aproximadamente de R\$ 150,72 (custo direto+indireto) e o custo aproximado de um teste molecular para HPV é de R\$ R\$85,00 para o valor unitário do kit de reagentes, além dos custos indiretos estimados de R\$ 150,00. Não foram incluídos os valores com deslocamento dos pacientes para o AC Camargo Cancer Center e os custos diretos e indiretos da reconvocação dos pacientes com exames alterados.

Construímos um modelo estatístico de árvore de decisão com o software TreeAge Pro considerando o custo total ao fim de 5 anos em cada alternativa.

A Figura 16 demonstra a árvore de decisão baseada nos valores dos procedimentos que são investidos pelo A.C.Camargo Cancer Center comparando 3 alternativas: a) o seguimento do exame indeterminado com a repetição do teste citológico em 6 meses; b) realização de colposcopia com biopsia para esclarecimento dos casos indeterminados; c) teste molecular para HPV de alto risco para os casos indeterminados. A Tabela 4 mostra o valor acumulado em 5 anos em cada estratégia e a razão de custo-efetividade em cada uma.

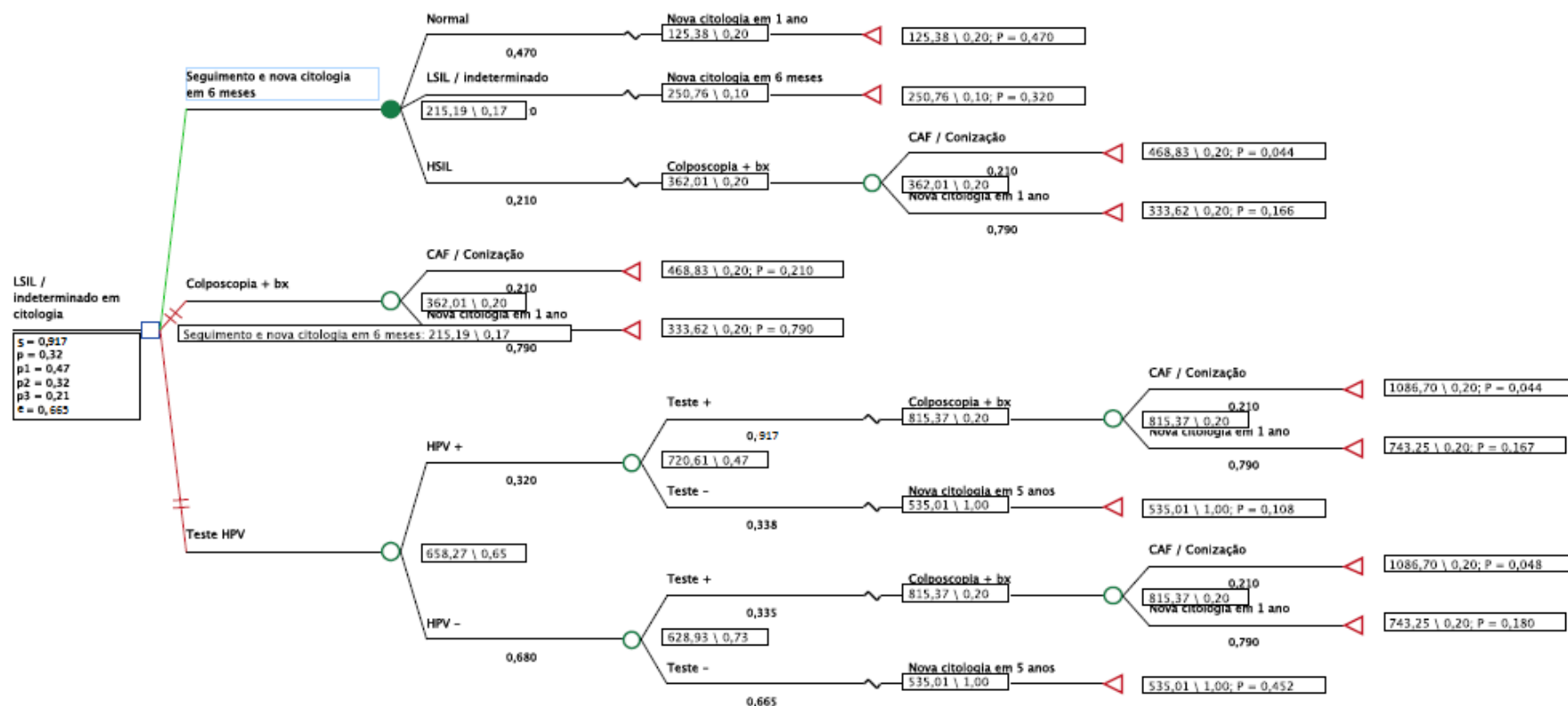


Figura 16 - Árvore com solução mostrando o seguimento ao qual é seguido frente à categoria diagnóstica LSIL e Indeterminado e os valores de cada procedimento no contexto do SUS no A.C.Camargo, comparando teste citológico com o teste molecular para HPV

Tabela 5 - Tabela mostrando o custo das estratégias de diagnóstico de colposcopia com biópsia comparada com custo do teste molecular e seguimento de 6 meses

Estratégia	Custo	Número de exames úteis em 5 anos	Razão de custo / efetividade (custo por exame)	Incremento em custo	Incremento em Número de exames	Incremento na razão de custo / exame (ICER)
Seguimento em 6 meses	215,19	0,17	1.265,82	215,19	0,17	1.265,82
Colposcopia + Bx	362,01	0,2	1.810,05	146,82	0,03	4.894,00
Teste de HPV	658,27	0,65	1.012,72	296,26	0,45	658,36

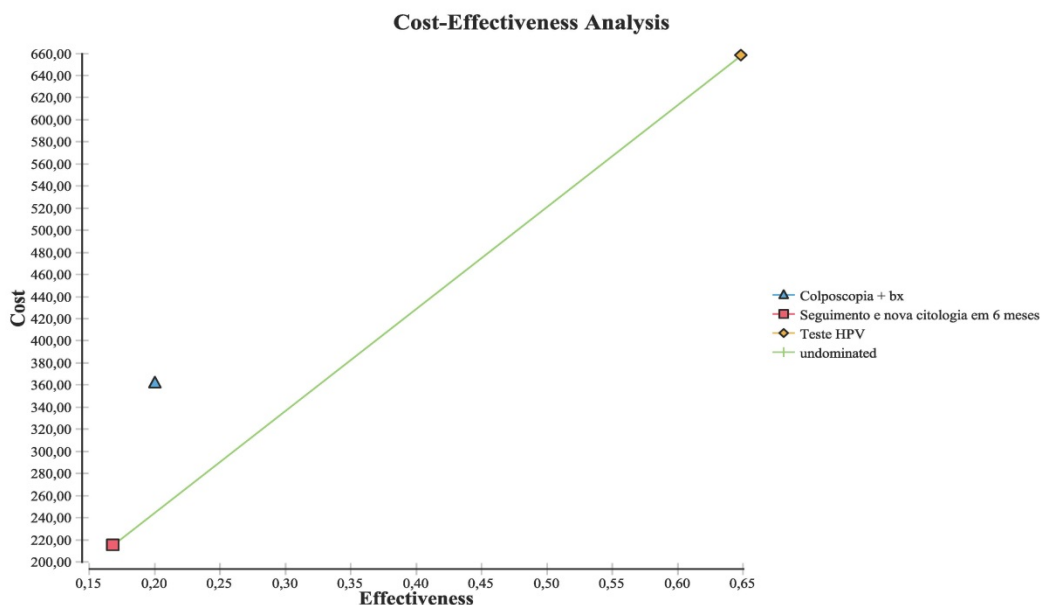


Figura 17 - Custo x efetividade do método convencional o teste citológico x o custo e efetividade do teste molecular para HPV no rastreo do câncer do colo uterino no contexto do SUS.

Examinamos a população de casos indeterminados (ASC-US e AG) que continham teste molecular para HPV, anatomopatológico e colposcopia negativa (n=157) e estimamos o valor aplicado na investigação de casos que ao fim mostraram-se negativos ao anatomopatológico ou colposcopia. (n=117) e encontramos o seguinte resultado: a) Seguimento de citologia em 6 meses= R\$ 148.100,94 B) Colposcopia com biópsia=R\$ 572.598,00 C) Teste de HPV= R\$77.028,12. Caso extrapolássemos estes valores para os 529 casos de citologia indeterminados teríamos as seguintes estimativas com investimentos para casos livres de displasia de alto grau/câncer: seguimento de 6 meses: R\$ 669.618,78; Colposcopia com biópsia: R\$ 2.588.926,00; Teste de HPV: R\$ 348.272,44.

5 DISCUSSÃO

Os casos de diagnósticos indeterminados podem representar desde uma neoplasia invasiva até uma reação inflamatória (STOLER et al. 2007; ŠEKORANJA e REPŠE FOKTER 2017). O diagnóstico citológico com atipias de significado indeterminado representa cerca de 5% dos exames citológicos de prevenção do câncer do colo uterino, mas acabam por custar muito mais do que este percentual pela dificuldade da investigação complementar. A quantidade de resultados de ASC de um laboratório é de grande importância. No período de 2002 e 2005, observou um aumento de 8,6 % nos índices de diagnósticos de atipias de significado indeterminado no Brasil. No A.C.Camargo Cancer Center obtivemos no ano de 2012 uma porcentagem total de 4,23% de diagnostico indeterminado (ASC-US e ASC-H) 2013 uma porcentagem total de 5,27% 2014 uma porcentagem total de 5.41% e 2015 uma porcentagem total de 4,79%. Um dos parâmetros utilizados como método de medida de qualidade dentro de um laboratório nos dias atuais é através da quantidade de diagnóstico de ASC. O sistema Bethesda, mostra que grande quantidade de resultados de atipias de significado indeterminado, pode estar indicando problemas na amostra, processo laboratorial ou nas duas fases (FERNANDES et al. 2012). Sobretudo, fica claro que atualmente o diagnóstico de ASC-US é um dos resultados mais observados nas rotinas laboratoriais. Porém, por causa da ausência de protocolos específicos para estes casos, nota-se uma diferença

na incidência desta categoria diagnóstica em trabalhos (WAXMAN et al. 2012). O estudo ALTS sugeriu que a repetição do teste citológico, colposcopia e a detecção do HPV de risco eram formas alternativas frente a um diagnóstico citológico de ASC-US (FERNANDES et al. 2012). Analisando a literatura e comparando com o serviço do departamento de anatomia do A.C.Camargo Cancer Center, conseguimos ver que o laboratório se encontra dentro dos padrões mostrados pelo Sistema Bethesda na literatura em relação à quantidade de diagnóstico de ASC anual dentro de um laboratório que é de 5% a 8%.

O teste molecular para HPV é utilizado como método de rastreio do câncer do colo uterino em alguns países, mas não no Brasil. Em uma pesquisa realizada no Rio de Janeiro para análise do teste molecular para HPV foram analisadas um total de 1440 mulheres que possuíam ao menos um teste de HPV no período de seguimento, e foi verificado nesta população que o teste molecular para HPV apresenta uma sensibilidade maior do que o teste citológico convencional (88,7% e 73,6%, respectivamente, $p < 0,05$) e apresentou uma melhor razão de verossimilhança negativa (0,13 e 0,30, respectivamente). A especificidade e razão de verossimilhança positiva dos testes foram semelhantes (GIRIANELLI et al. 2016).

A pesquisa da presença de HPV de alto risco como método de investigação em pacientes com ASC é eficiente para distinguir lesões benignas de potenciais lesões de alto grau ou neoplasias invasivas. Se o resultado do vírus é negativo, é altíssima a probabilidade de não se tratar de lesão displásica ou carcinoma. A literatura tem focado mais no desafio de

identificar entre os frequentes casos com resultado positivo para o HPV de alto risco, quais pacientes são as raras portadoras de lesões displásicas/carcinomas (SOLOMON et al. 2002; MONK e BREWSTER 2003; SCHIFFMAN e SOLOMON 2003; ZUNA et al. 2005; FERRIS et al. 2006; WALKER et al. 2006; STOLER et al. 2007). O presente estudo abordou o teste de HPV, como uma das opções para o grupo de pacientes com diagnóstico citológico indeterminado. Vimos que o teste molecular para HPV nos casos que continham diagnóstico citológico ASC-US ou AG, apresentou uma sensibilidade 43%, especificidade 78%, VPP 8,3%, VPN 97% e Acurácia de 76%. Fica evidente que no nosso estudo o teste molecular para HPV apresentou-se menos sensível e mais específico, mas poderia evitar 97% das reconvocações de pacientes sem lesões de alto grau, reduzindo em muito os custos e sobrecarga do sistema de saúde pública no Brasil.

A maioria dos estudos revela alta sensibilidade e baixa especificidade do teste molecular para HPV como método de rastreio primário devido a alta prevalência do HPV na população. Essa diferença de desempenho de sensibilidade e especificidade entre o cenário deste estudo (subpopulação com citologia indeterminada) pode ser explicada pelas características específicas das pacientes envolvidas na subpopulação ASC em comparação com populações não selecionadas. Como a maioria dos casos indeterminados são negativos para displasia, o teste molecular para HPV apresenta nesta população específica um valor de especificidade mais alto do que o valor da sensibilidade. Esta população estudada no A.C.Camargo Cancer Center, possuía um total de 529 pacientes onde a maioria das

pacientes (441) apresentavam idade acima de 30 anos e a minoria (74) apresentavam idade inferior a 30 anos. Pacientes abaixo de 30 anos possuem mais infecções transitórias e acima de 30 anos mais infecções persistentes e isto pode ser um fator que contribui para o teste molecular para HPV variar na sua performance.

A identificação de pacientes portadoras de HPV16 ou 18 pode identificar pacientes com maior risco de ter uma lesão de alto grau e esta informação pode ser usada também para tomada de decisões clínicas e de gerenciamento do rastreamento (STOLER et al. 2012). Em situações em que a infecção pelo HPV persiste isto é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia cervical, principalmente quando a contaminação é pelo HPV 16 ou 18 (MARKS et al. 2011; NIELSEN et al. 2010; CASTLE e CRAMER 2013). Segundo NIELSEN et al. (2010) pacientes portadoras de HPV 16 possuem uma chance de desenvolver uma lesão de alto grau de 26,7% em 12 anos, com HPV 18 aproximadamente 19,1 %, com o 31 foi de 14,3% e de 14,9% para o 33. Pela relevância biológica e frequência o kit do teste molecular traz resultados individualizados para o HPV do tipo 16 e 18 mas agrupa os demais HPVs de alto risco. Os tipos de HPVs de baixo risco são o tipo mais detectado nos casos de diagnósticos de ASC (NIELSEN et al.2010). No nordeste do Brasil o tipo mais frequente foi o HPV 16 seguido pelos tipos 58 e 45 (FERNANDES et al. 2009). No país de estudo, os tipos 51, 52, 56 e 31 se mostraram mais frequentes que o HPV 16 em alguns estudos. No presente estudo, outros tipos de HPV que não o HPV 16 e 18 foram vistos com mais frequência. Atualmente o teste citológico é o

método utilizado como forma de rastreio de neoplasia cervical, sendo esta metodologia utilizada há mais de 50 anos. Contudo, novas tecnologias têm se juntado como método de diagnóstico complementar a citologia para detecção precoce do câncer do colo uterino ou suas lesões precursoras, sendo uma delas o teste molecular para HPV. Estas tecnologias possuem sensibilidade, especificidade e custos bem diferentes umas das outras e atualmente somente o teste citológico é realizado e coberto pelo SUS. Comparar as metodologias que podem ser custo-efetivas é de amplo interesse social (CAETANO et al. 2006). No A.C.Camargo Cancer Center oferecemos o teste molecular para HPV desde 2012 como teste adicional às pacientes com citologia indeterminada. O custo do rastreio do câncer do colo uterino envolve várias fases desde a convocação, chegada da paciente no ambulatório, coleta das amostras, análises, testes complementares, reconvocações, investigações de lesões suspeitas, biopsias e novas análises histológicas e por fim a conduta terapêutica. Todo este processo envolve custos que vão muito além do custo direto dos materiais, como honorários dos profissionais médico especialista, enfermeiro ou técnico, além da dificuldade logística de ter a paciente efetivamente comparecendo a uma reconvocação. A adoção do teste molecular reflexo na amostra excedente daquela onde a citologia indeterminada foi obtida, simplifica em muito o processo e apesar do custo maior do kit de coleta e preparo da lâmina, evita o uso de profissionais especializados e reconvocação da paciente.

O Hospital do Amor, localizado em Barretos, usa a citologia em meio líquido e teste molecular de HPV na sua rotina de *screening* do câncer do colo uterino na região que compreende 18 municípios e inclusive vem testando maneiras de promover a auto-coleta da amostra para simplificar ainda mais o *screening* populacional (POSSATI-RESENDE et al. 2018). Além disto, em 2018 foram publicadas por um grupo de universidades em conjunto com o Instituto Nacional do Câncer as recomendações técnicas para o uso do teste molecular para pesquisa de HPV no *screening* do câncer do colo uterino, a despeito de não haver recomendações oficiais do governo brasileiro (ZEFERINO et al. 2018). Este conjunto de informações mostra o avanço do teste molecular para HPV, mesmo no cenário público no Brasil.

Em 2004, Girianelli e colaboradores realizam no Rio de Janeiro um estudo onde foram comparadas o custo-efetividade de algumas das tecnologias que são utilizadas no rastreamento do câncer do colo uterino, incluindo o Teste de Papanicolau convencional, a citologia em meio líquido e o teste molecular para HPV com coleta por profissional de saúde e por autocoleta. Foi analisada também a combinação dos testes citológicos pareados com o teste molecular para HPV (GIRIANELLI et al. 2004). Através de um modelo analítico de decisão foi simulado o impacto econômico em saúde das tecnologias de rastreamento, tendo como finalização os casos diagnosticados com neoplasia cervical e lesões de alto grau (CAETANO et al. 2006). Neste estudo foi visto que o teste citológico mostrou um melhor custo-efetividade entre as estratégias analisadas (CAETANO et al. 2006). Os valores de custo-efetividade para os testes que foram estudados foram analisados em um

período de 1 ano em uma população de 10.000,00 mulheres, onde os valores foram vistos pela quantidade de casos detectados sendo os seguintes: Teste de Papanicolau R\$: 14.586,86 para 175 casos detectados, combinação do teste citológico com o teste de HPV com coleta por profissional R\$: 47.805,30 para 192 casos detectados e para o teste de HPV com coleta por profissional visto de forma isolada foi de R\$: 146.638,86 para 180 casos detectados (CAETANO et al. 2006). O teste de Papanicolau é a única estratégia ao qual é reembolsada atualmente pelo SUS, sendo assim neste estudo citado buscaram identificar os valores que os novos métodos de rastreamento deveriam assumir no Sistema Único de Saúde, de uma forma que atingiriam a razão custo-efetividade equivalente a do teste citológico. Tendo como base o valor reembolsado à época para o teste citológico de R\$ 5,37. Assim, os valores reembolsados pelo SUS sem considerar a alteração da inflação para cada estratégia deveriam ser: Teste de HPV com coleta profissional R\$: 19,12 teste de HPV em associação com o teste citológico R\$: 11,82 e citologia em meio líquido R\$: 8,22 (CAETANO et al. 2006).

No presente estudo no A.C.Camargo Cancer Center fizemos análise de custo-efetividade através de um método estatístico de árvore de decisão, frente o cenário de uma citologia indeterminada, incluindo a repetição do teste citológico, a colposcopia com biópsia e o teste molecular para HPV. Analisamos o valor de cada estratégia individualmente ao fim de 5 anos e custos médicos pagos pelo SUS somados aos valores investidos pela instituição com os profissionais envolvidos no processo e os custos indiretos de ter o paciente reconvocado. Os métodos utilizados nas estratégias

testadas foram: a) Seguimento em 6 meses através da citologia, b) colposcopia com ou sem biópsia e c) teste molecular para HPV. No contexto do SUS tivemos os seguintes valores de razão custo-efetividade (custo por exame) no período de 5 anos em cada estratégia: Seguimento de 6 meses R\$ 1265,82, Colposcopia com ou sem biópsia R\$ 4894,00 e teste molecular para HPV R\$ 658,36. Quando usamos estes valores encontrados em cada estratégia e multiplicamos pela quantidade de exames negativos para HPV e anatomopatológico (n=117) da população total com teste pareado (n=157), conseguimos estimar o investimento desnecessário com estas pacientes caso elas tivessem sido submetidas ao teste de HPV no início. O seguimento com citologia em 6 meses R\$ investiria R\$148.100,94; a Colposcopia com ou sem biópsia R\$ 572.598,00 ambos com valores acima quando comparados ao valor investido com teste de HPV R\$ 77.028,12 negativos para displasia. Se extrapolarmos a amostra para a população inicial e analisarmos os 529 casos de citologia com diagnóstico indeterminado e teste de HPV pareado presentes nesta população, teríamos as seguintes estimativas com investimentos com estas pacientes caso elas tivessem sido submetidas ao HR-HPV no início: seguimento de 6 meses com um custo de R\$ 669.618,78; Colposcopia + biópsia R\$ 2.588.926,00; comparados ao investimento de R\$ 348.272,44 para a realização dos testes de HPV nas mesmas pacientes. A grande diferença destes valores está na remuneração de profissionais de saúde para executar os procedimentos dependentes de profissionais especializados, algo não considerado no estudo de 2004 no Rio de Janeiro.

Países como Canadá, Suécia, Finlândia, Reino Unido, Itália, Holanda e Estados Unidos realizaram estudos mostrando a eficácia do teste molecular para HPV como técnica de rastreio primário do câncer do colo uterino, e aderiram ao método (BULKMANS et al. 2004; RONCO et al. 2006; RIJKAART et al. 2012; RONCO et al. 2014). O teste molecular para HPV apresenta diversas vantagens, mas também possui suas falhas, como os resultados falsos negativos e positivos por contaminação durante a coleta ou com reagentes. O teste não tem cobertura para todos os tipos de HPV de alto risco e não inclui tipos de HPV de baixo risco, mas que podem levar determinadas pacientes a desenvolver uma lesão de alto grau. A literatura mostra que as chances de um paciente infectado com HPV de baixo risco desenvolver câncer é muito baixa, porém se a infecção persistir e dependendo do estado imunológico da paciente isto pode acontecer (GALLOWAY 2003). Outro fato que pode gerar resultados falsos negativos, é a presença de lesões com pequenas quantidades de cópias do vírus (BORGES et al. 2004). Um estudo de corte transversal realizado com uma população de 110 mulheres com citologia e biópsia com diagnóstico de NIC, passaram por uma nova coleta para realização do teste molecular para HPV para avaliar a taxa de detecção do HPV de alto risco em mulheres diagnosticadas com NIC e viram que de 81 casos de diagnóstico de NIC, 71 foram diagnosticados com NIC 2 e 3, com 61 casos positivos para HPV de alto risco e 10 casos com resultados falsos-negativo (BORGES et al. 2004).

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Por se tratar de estudo retrospectivo não foi possível analisar toda população e em muitos casos não havia o pareamento perfeito da citologia com teste molecular para HPV e biópsia. Outro fator que limitou o estudo foi a falta de estrutura de custeio na instituição para o screening do câncer do colo uterino. Precisamos usar valores de venda e não de custo, alguns custos indiretos sofrem efeitos de rateio de custos fixos e usamos os valores do último ano como se fossem aqueles praticados em todos os anos durante o estudo. Sabemos que avaliar os custos no cenário SUS no A.C.Camargo Cancer Center não é o mesmo que avaliar os custos no cenários SUS no Brasil todo, pois no A.C.Camargo Cancer Center ele tem seus custos diretos, indiretos, valores de médicos, enfermeiros e técnicos diferentes das instituições públicas.

Atualmente, mesmo havendo ocorrido uma grande redução da incidência do câncer do colo uterino em todo o Brasil, o Sistema Único de Saúde enfrenta dificuldades para reduzir ainda mais esta incidência e para realizar a cobertura de rastreio de todas as mulheres em todas as regiões brasileiras e o fluxo de reconvocações também pode ser melhorado. Outro fator que impede o sucesso do rastreio atual são as próprias pacientes que não comparecem para realizar os exames e também não há médicos ginecologistas e patologistas suficientes em todas as regiões do país para atender toda a demanda de colposcopias e biópsias que o país exige.

Um estudo realizado em 2015 mostrando a necessidade anual estimada e oferta de procedimentos no cenário de rastreamento organizado com cobertura de 100% de mulheres de 25 a 64 anos de idade usuárias do

SUS, segundo sua região de residência no Brasil, mostrou uma cobertura nacional de 50% das mulheres com idade candidata a prevenção do colo uterino. Foi detectado um excesso de colposcopias em todas as regiões do Brasil estando diretamente relacionado a esta falta de rastreamento. Há ainda um déficit de 70% nas biópsias na região Norte e a região Centro-Oeste mostrou um déficit de 40,2% no tratamento. (RIBEIRO e SILVA 2018).

Assim, conseguimos demonstrar através desta análise realizada para o SUS no A.C.Camargo Cancer Center que, apesar de maior custo direto, é mais custo-efetivo realizar o teste molecular para HPV como método de investigação dos casos indeterminados do que utilizar a repetição do teste citológico ou fazer colposcopia com biópsia. O teste de HPV permite excluir da investigação a grande percentagem de pacientes com citologias indeterminadas mas sem lesão histológica. No caso de um exame HPV positivo, a repetição da citologia ou eventualmente colposcopia com biópsia estaria indicada para finalizar a investigação. Uma paciente acima de 30 anos com teste molecular negativo pode realizar nova coleta num período de 3 a 5 anos, reduzindo o custo do sistema no longo prazo. Além dos gastos desnecessários se evita também reconvocações, deslocamentos e transtornos emocionais para a paciente que não é portadora de displasia.

6 CONCLUSÕES

- a) Concluímos que a frequência por ano de diagnóstico ASC-US e ASC-H no departamento de anatomia patológica do A.C.Camargo Cancer Center está dentro dos limites padronizados pelo Sistema Bethesda, com uma porcentagem em 2012 de 4,23 % de diagnósticos ASC-US e ASC-H, 2013 uma porcentagem total de 5,27%, 2014 uma porcentagem de 5,41% e 2015 uma porcentagem de 4,79%.
- b) De 58 casos indeterminados pareados com teste de HPV e anatomopatológico, a grande maioria 44 (8%) casos que eram negativos para HPV, tratavam-se de casos realmente negativos, sendo confirmado com o anatomopatológico. Em apenas 1 (1.7%) caso observamos um falso negativo do teste molecular para HPV. A frequência de lesões NIC 2/3+ na população indeterminada foi de 5 (0.9%) casos.
- c) O teste de HPV é mais específico (78%) e menos sensível (43%) na população analisada (ASC-US e AG), com acurácia de 76%. Apresentando valor preditivo positivo de 8% e valor preditivo negativo 96%.
- d) Na população do AC. Camargo Cancer Center, o teste de HPV mostrou-se mais custo efetivo para investigação de citologias indeterminadas do que fazer exames de citologia de repetição ou colposcopia com biopsia.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Boyle P, Levin B. **World Cancer Report 2008**. Lyon: IARC; 2007.

Caetano R, Vianna CMM, Thuler LCS, Girianelli VR. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. **PHYSIS: Rev Saúde Coletiva** 2006; 16:99-118.

Castle PE, Cramer M. Human papillomavirus testing in cervical cancer screening. **Obstet Gynecol Clin N Am** 2013; 40:377-90.

Dehn D, Torkko KC, Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. **Cancer** 2007; 111:1-14.

DeMay RM. **The art and science of cytopathology**. Chicago: American Society of Clinical; 1996. The pap smear; p.1638-89.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. **Eur J Cancer** 2013; 49:1374-403.

Fernandes F, Furtado Y, Russomano F, et al. Diagnóstico citopatológico de ASC-US e ASC-H no Serviço Integrado Tecnológico em Citologia do INCA. **Rev Bras Cancer** 2012; 58:453-9.

Fernandes JV, Meissner Rde V, de Carvalho MG, Fernandes TA, de Azevedo PR, Villa LL. Prevalence of HPV infection by cervical cytologic status in Brazil. **Int J Gynaecol Obstet** 2009; 105:21-4.

Ferris DG, Litaker MS, ALTS Group. Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. **Am J Obstet Gynecol** 2006; 194:704-10.

Frumovitz M. **Invasive cervical cancer: epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis**. Literature review current through: Mar 2019. | This topic last updated: Dec 07, 2018. Available from: <URL:<https://bit.ly/2B6ng90>> [2019 mar 20].

Galloway D. Papillomavirus vaccines in clinical trials. **Lancet Infect Dis** 2003; 3:469-75.

Girianelli VR, Thuler LCS, Szklo M, et al. Comparação do desempenho do teste de captura híbrida II para HPV, citologia em meio líquido e citologia convencional na detecção precoce do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras no Rio de Janeiro, Brasil. **Rev Bras Cancerol** 2004; 50:225-6.

Girianelli VR, Thuler LC, Azevedo e Silva G. Predictive Capability of HPV and pap tests in screening for cervical cancer over a three-year follow-up. **Rev Bras Ginecol Obstetr** 2016; 38:147-53.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. **SEER cancer statistics review 1975-2009** (Vintage 2009 Populations). Available from: <URL:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/>. [2018 set 12].

Jastreboff A, Cymet T. Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. **Postgrad Med J** 2002; 78:22-8.

Koss LG, Melamed MR. **Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases**. 5th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. Squamous carcinoma of the uterine cervix and its precursors; p.282-394.

Leto MGP, Santos Jr. GF, Porro AM. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **An Bras Dermatol** 2011; 86:306-17.

Marks MA, Viscidi RP, Chang K, et al. Differences in the concentration and correlation of cervical immune markers among HPV positive and negative perimenopausal women. **Cytokine** 2011; 56:798-803.

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. **J Low Genit Tract Dis** 2013; 17:S1-S27.

McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. **Obstet Gynecol** 1984; 64:451-8.

Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. **Obstet Gynecol** 1998; 92:727-35.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais**. 3ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2012. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2VbcJkA>> [2018 dez 12]

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2ª ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2016. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2DkK2ws>> [2018 dez 20].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativas 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2018a.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Controle do câncer de colo do útero: gestor e profissional da saúde: fatores de risco**. Última modificação: 13/11/2018. Rio de Janeiro: INCA; 2018b. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2vrQjQY>> [2018 nov 20]

Monk BJ, Brewster WR. Does the ALTS trial apply to the community-based practitioner? **Am J Obstet Gynecol** 2003; 188:1381-2.

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med** 2003; 348:518-27.

[NCI] National Cancer Institute. **Surveillance, epidemiology, and end results program**. 2018. Available from: <URL:<https://seer.cancer.gov/statistics/>>. [2018 out 12].

Nielsen N, Kjaer SK, Munk C, et al. Persistence of high-risk human papiloma virus infection in a population-based cohort of Danish women. **J Med Virol** 2010; 82:616-23.

Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia a critical review. **Int J Gynecol Pathol** 1993; 12:186-92.

Patanwala IY, Bauer HM, Miyamoto J, et al. A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening. **Am J Obstet Gynecol** 2013; 208:343-53.

Poljak M, Oštrbenk A, Seme K, et al. Three-year longitudinal data on the clinical performance of the abbott real time high Risk HPV test in a cervical cancer screening setting. **J Clin Virol** 2016; 76 suppl 1:S29-39.

Possati-Resende JC, Fregnani JH, Kerr LM, Mauad EC, Longatto-Filho A, Scapulatempo-Neto C. The accuracy of p16/Ki-67 and HPV test in the detection of CIN2/3 in women diagnosed with ASC-US or LSIL. **PLoS One** 2015; 10:e0134445.

Possati-Resende JC, Vazquez FL, Biot ST, et al. Organized Cervical Cancer Screening Program in Barretos, Brazil: Experience in 18 Municipalities of São Paulo State. **Acta Cytol** 2018; 62:19-27.

Ribeiro CV, Silva GA. Avaliação da produção de procedimentos da linha de cuidado do câncer do colo do útero no Sistema Único de Saúde do Brasil em 2015. **Epidemiol Serv Saúde** 2018; 27:1-10.

Runowicz CD. Molecular screening for cervical cancer-time to give up Pap tests? **N Engl J Med** 2007; 357:1650-3.

Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. **CA Cancer J Clin** 2012; 62:147-72.

Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). **Arch Pathol Lab Med** 2003; 127:946-9.

Šekoranja D, Repše Fokter A. Triaging atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion with p16/Ki67 dual stain. **Low Genit Tract Dis** 2017; 21:108-11.

Solomon D, Schiffman M, Tarone R. ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) conclusions reaffirmed: response to a November 2001 commentary. **Obstet Gynecol** 2002; 99:671-4.

Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, et al. Decision-analytic modeling to evaluate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV-DNA testing in primary cervical cancer screening in Germany: **GMS Health Technol Assess** 2010; 6:Doc05.

Stoler MH, Castle PE, Solomon D, et al. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. **Am J Clin Pathol** 2007; 127:335-7.

Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, et al. The interplay of age stratification and HPV testing on the predictive value of ASC-US cytology. Results from the ATHENA HPV study. **Am J Clin Pathol** 2012; 137:295-303.

Teixeira CJ, Carvalho SN, Esteves SCB, et al. Particularização do adenocarcinoma do colo frente ao conhecimento atual. **Feminina** 2012; 40:269-74.

Walker JL, Wang SS, Schiffman M, et al. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). **Am J Obstet Gynecol** 2006; 195:341-8.

Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. **Obstet Gynecol** 2012; 120:1465-71.

Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. **Nat Rev Cancer** 2007; 7:11-22.

Zeferino LC, Bedone AJ, Faúndes A, et al. Duração da neoplasia intraepitelial e do carcinoma invasor de colo uterino: estudo epidemiológico. **Rev Bras Ginecol Obst** 1998; 20:565-9.

Zeferino LC, Bastos JB, Vale DBAPD, et al. Guidelines for HPV-DNA testing for cervical cancer screening in Brazil. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2018; 40:360-8.

Zuna RE, Wang SS, Rosenthal DL, et al. Determinants of human papillomavirus-negative, low-grade squamous intraepithelial lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS). **Cancer** 2005; 105:253-62.

zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. **Mol Carcinog** 1988; 1:147-50.

zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nat Rev Cancer** 2002; 2:342-50.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em reunião de **22/09/2015**, **aprovaram** a realização do projeto nº. **2113/15** intitulado: **“Importância da pesquisa do HPV de alto risco como método auxiliar à citologia no diagnóstico precoce do câncer do colo uterino e lesões pré-neoplásicas no contexto do Sistema Único de Saúde.”**

Pesquisador responsável: Victor Piana de Andrade.
Aluna: Maryane Caroline de Toledo (Mestrado).

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 25 de setembro de 2015.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 - Diretrizes brasileiras para rastreamento do câncer do colo uterino

Recomendações para o rastreamento do câncer do colo uterino, segundo as diretrizes brasileiras:

O método de rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras é o exame citopatológico. Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos. O início da coleta deve ser aos 25 anos de idade para as mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual. O rastreamento antes dos 25 anos deve ser evitado.

Figura 1: Recomendações segundo as diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo uterino segundo suas categorias diagnósticas.

Diagnóstico citopatológico		Faixa etária	Conduta inicial
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)	Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	< 25 anos	Repetir em 3 anos
		Entre 25 e 29 anos	Repetir a citologia em 12 meses
		≥ 30 anos	Repetir a citologia em 6 meses
	Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)		Encaminhar para colposcopia
Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Células atípicas de origem indefinida (AOI)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Lesão de Baixo Grau (LSIL)		< 25 anos	Repetir em 3 anos
		≥ 25 anos	Repetir a citologia em 6 meses
Lesão de Alto Grau (HSIL)			Encaminhar para colposcopia
Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão			Encaminhar para colposcopia
Carcinoma escamoso invasor			Encaminhar para colposcopia
Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor			Encaminhar para colposcopia

Os exames periódicos devem seguir até os 64 anos de idade e, naquelas mulheres sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva, interrompidos quando essas mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Para mulheres com mais 64 anos de idade e que nunca se submeteram ao exame citopatológico, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os exames forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais.

Adequabilidade da amostra

Na atual Nomenclatura Citológica Brasileira, a adequabilidade da amostra é definida como satisfatória ou insatisfatória. O termo anteriormente utilizado "satisfatório, mas limitado" foi abolido²⁸. Amostra insatisfatória para avaliação é considerada insatisfatória a amostra cuja leitura esteja prejudicada pelas razões expostas abaixo, algumas de natureza técnica e outras de amostragem celular, podendo ser assim classificada^{29,30}:

1. Material acelular ou hipocelular (75% do esfregaço) por presença de sangue, piócitos, artefatos de dessecação, contaminantes externos ou intensa superposição celular.

Recomendações

O exame deve ser repetido em 6 a 12 semanas com correção, quando possível, do problema que motivou o resultado insatisfatório.

Amostra satisfatória para avaliação

Designa amostra que apresente células em quantidade representativa, bem distribuídas, fixadas e coradas, de tal modo que sua observação permita uma conclusão diagnóstica.

Células presentes na amostra

Podem estar presentes células representativas dos epitélios do colo do útero:

- Células escamosas.
- Células glandulares (não inclui o epitélio endometrial).
- Células metaplásicas.

Situações especiais:

Gestantes

O rastreamento em gestantes deve seguir as recomendações de periodicidade e faixa etária como para as demais mulheres, devendo sempre ser considerada uma oportunidade a procura ao serviço de saúde para realização de pré-natal.

Mulheres na pós-menopausa

Mulheres na pós-menopausa devem ser rastreadas de acordo com as orientações para as demais mulheres. Se necessário, proceder à estrogenização previamente à realização da coleta, conforme sugerido adiante (vide Exame citopatológico normal – Resultado indicando atrofia com inflamação).

Histerectomizadas

Mulheres submetidas à histerectomia total por lesões benignas, sem história prévia de diagnóstico ou tratamento de lesões cervicais de alto grau, podem ser excluídas do rastreamento, desde que apresentem exames anteriores normais. Em casos de histerectomia por lesão precursora ou câncer do colo do útero, a mulher deverá ser acompanhada de acordo com a lesão tratada.

Mulheres sem história de atividade sexual

Mulheres sem história de atividade sexual não devem ser submetidas ao rastreamento do câncer do colo do útero.

Imunossuprimidas

O exame citopatológico deve ser realizado nesse grupo de mulheres após o início da atividade sexual com intervalos semestrais no primeiro ano e, se normais, manter seguimento anual enquanto se mantiver o fator de imunossupressão. Mulheres HIV positivas com contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 200 células/mm³ devem ter priorizada a correção dos níveis de CD4+ e, enquanto isso, devem ter o rastreamento citológico a cada seis meses.

Fonte: Ministério da Saúde (2016).