

Ávila Teixeira Vidal

**Gestão da Incorporação de Tecnologias Preventivas para
o HPV sob a perspectiva da eficácia e efetividade**

Dissertação de mestrado

Escola Nacional de Saúde Pública
Fundação Oswaldo Cruz

Orientador: Prof. Luiz Antonio Bastos Camacho

Dedicatória

*Com carinho a meus pais, Delça e Arnaldo, por terem me ensinado que na vida tudo é passageiro, mas que a bonança é certa.
E para o meu coração, Adriano, que me dá força e vida para conquistar os meus sonhos.*

Agradecimento

Agradeço imensamente a Iracema Benevides e Elisabeth Wartchow por investirem na minha carreira e pela carinhosa compreensão. Agradeço também ao Professor Camacho por fazer sentido à palavra orientador.

Epígrafe

“Eu sou aquela mulher que fez a escalada da montanha da vida, removendo pedras e plantando flores.”

Cora Coralina

Resumo

O desenvolvimento de vacina contra o Papilomavirus humano (HPV), que se apresenta revolucionária, pelo potencial de prevenção primária do câncer de colo uterino tem suscitado polêmica quanto à incorporação em programas de saúde pública. As evidências de eficácia da vacina se limitam a lesões invasivas pelos principais genótipos do HPV e a vacina tem custo muito mais alto do que outras vacinas do calendário vacinal do Programa Nacional de Imunização do SUS. Este trabalho analisa as possibilidades de utilização da vacina contra o HPV, considerando a efetividade do Programa de Rastreamento do Câncer de Colo Uterino do Brasil e a eficácia da vacina contra o HPV registrada. O estudo foi realizado a partir de revisão das evidências obtidas de dados empíricos, e disponíveis em relatórios, publicações e páginas eletrônicas. A vacina apresentou resultados muito favoráveis para a eficácia e segurança, porém com lacunas importantes no conhecimento sobre seu efeito a longo prazo e correlato sorológico de proteção. Os dados indicam que o programa de prevenção do câncer de colo do Brasil tem baixa efetividade, com grande heterogeneidade de cobertura e qualidade. Foi observada também uma variação muito grande com relação à acurácia do Papanicolaou, com implicações no desempenho do programa. Considerando que o controle de câncer de colo uterino continuará dependendo de rastreamento com o Papanicolaou, e que a efetividade do programa em outras partes do mundo permitiu reduzir a mortalidade, parece mais indicado concentrar esforços e recursos na melhoria do programa de rastreamento e aguardar os resultados de médio prazo da vacinação.

Palavras-chave: Câncer do colo do útero; Teste de Papanicolaou; Vacina contra Papillomavirus humano; Eficácia.

Abstract

The development of a vaccine against human papillomavirus (HPV), which presents itself revolutionary due to its potential for primary prevention of cervical cancer, has raised controversy over the incorporation into public health programs. Evidence of effectiveness of the vaccine are limited to invasive lesions of the major genotypes of HPV and the vaccine cost is much higher than other vaccines in the immunization calendar of the National Program on Immunization of the Unified Health System (SUS). This study analyzes the potential use of the vaccine against HPV, considering the effectiveness of the Program for Cervical Cancer Control in Brazil and the efficacy of the vaccine against HPV registered. The study was carried out from reviewing the evidence obtained from empirical data, and available in reports, publications and websites. The vaccine showed very favorable safety and efficacy results, but with important gaps in knowledge about their effect in the long term and serological correlate of protection. The data indicate that the program for the prevention of cervical cancer in Brazil has low effectiveness, with great diversity of coverage and quality. There was also a very large variation with respect to the accuracy of Papanicolaou, with implications for the performance of the program. Considering that the control of cervical cancer will continue depending on the Papanicolaou screening, and that the effectiveness of the program in other parts of the world has reduced mortality, it seems more appropriate to concentrate efforts and resources in improving the tracking program and wait for the results medium-term vaccination.

Keywords: Cancer of the cervix; Pap smear; Human papillomavirus vaccine; Efficacy.

Sumário

1. Introdução.....	11
1.1. A história natural do câncer de colo uterino.....	11
1.2 Epidemiologia do câncer de colo uterino.....	15
1.3 Programas de Prevenção no Brasil – prevenção secundária.....	16
1.4 Vacina contra o HPV – prevenção primária.....	20
2. Objetivo Geral.....	23
3. Objetivos Específicos.....	23
4. Metodologia.....	24
4.1. Acurácia do Papanicolaou e efetividade de programas de rastreamento de câncer cervical.....	24
4.2. Eficácia e efetividade da Vacina contra o HPV.....	25
5. Considerações éticas	25
6. Efetividade dos programas de prevenção de câncer de colo uterino.....	26
6.1. Acurácia do Papanicolaou.....	26
6.2. Efetividade dos programas de rastreamento.....	30
7. Eficácia da vacina contra o Papilomavirus humano (HPV) e o câncer de colo uterino.....	38
7.1. Identificação dos estudos relevantes.....	38
7.2. Análise da Qualidade.....	38
7.3. Análise dos estudos.....	45
8. Discussão.....	56
8.1. Controle do câncer de colo de útero: a estratégia brasileira em questão.....	56
8.2. A incorporação da vacina contra o HPV: questões centrais para discussão.....	61
9. Conclusão.....	67
10. Referências Bibliográficas.....	70

Lista de figuras, tabelas e quadros

Figura 1. História natural do câncer de colo: esquema de progressão da doença.....	14
Quadro 1. Prevenção secundária: rastreamento do câncer de cólo uterino.....	31
Tabela 1. Programas organizados de rastreamento de câncer cervical em países europeus: principais características.....	33
Quadro 2. Recomendações para o rastreamento de câncer cervical em pacientes de baixo risco.....	35
Tabela 2. Características pós randomização: estudo Villa <i>et al.</i>	41
Tabela 3. Características pós randomização: estudo FUTURE II study group.....	42
Tabela 4. Características pós randomização: estudo FUTURE II study group	43
Tabela 5. Principais características dos estudos selecionados para análise da eficácia da vacina tetravalente contra HPV na prevenção de infecção persistente de baixo ou alto grau.....	45
Tabela 6. Principais resultados referentes à infecção por HPV na população vacinada e placebo dos estudos revisados, sob a perspectiva dos protocolos dos estudos.....	48
Tabela 7. Eficácia da vacina tetravalente contra o HPV na prevenção de infecções persistentes do genótipo 16.....	49
Tabela 8. Eficácia da vacina tetravalente contra o HPV na prevenção de infecções persistentes do genótipo 18.....	49

Lista de Abreviaturas

HPV - Papilomavirus humano
NIC - Neoplasia Intraepitelial Cervical
LSIL - Lesão Intraepitelial de Baixo Grau
HSIL - Lesão Intraepitelial de Alto Grau
hab. – habitantes
INCA - Instituto Nacional de Câncer
RHC - Registros Hospitalares de Câncer
RCBP - Registros de Câncer de Base Populacional
SIM - Sistema de Mortalidade
MS - Ministério da Saúde
OMS – Organização Mundial da Saúde
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
PNAD - Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílio
IBOPE - Instituto Brasileiro de Opinião e Pesquisa
PNI - Programa Nacional de Imunização
SUS – Sistema Único de Saúde
VLPs - *Virus-like particles*
DCIT - Departamento de Ciência e Tecnologia
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
STROBE - *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
CONSORT - *Consolidated Standards of Reporting Trials*
IARC - *International Agency of Research on Câncer*
CDC - *Center of Disease Control*
FUTURE – *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease*
MGT - Média Geométrica dos Títulos
SISCOLO – Sistema de Informação do Câncer de Colo
SIA – Sistema de Informação Ambulatorial
ESF – Equipe de Saúde da Família
IC – Intervalo de Confiança

FDA – Food and Drugs Administration

IDH – Índice de Desenvolvimento Humano

CIB – Comissão Intergestores Bipartite

CIT – Comissão Intergestores Tripartite

PAB – Piso da Atenção Básica

SGETS – Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde

SAS – Secretaria de Atenção a Saúde

ACS – Agentes Comunitários de Saúde

1. Introdução

1.1. A história natural do câncer de colo uterino

A infecção pelo Papilomavirus humano (HPV) é reconhecidamente o mais importante fator para o desenvolvimento do câncer de colo uterino.^{1, 2} O trabalho pioneiro nesta evidência decorre do início dos anos 80 realizado por Hausen e colaboradores² que mostrou a relação entre um agente causal transmissível sexualmente e a consequente atribuição a infecção pelo HPV.

O HPV apresenta mais de 100 genótipos, entretanto nem todos estão envolvidos no desenvolvimento do câncer de colo, alguns (genótipos 6 e 11) são responsáveis por uma doença muito comum e altamente infecciosa, as verrugas genitais.³ Os genótipos de maior frequência e risco, envolvidos em 90% dos casos de câncer de colo, que foram investigados em algumas regiões do mundo (Ásia, América do Norte, África, Europa, América do Sul e Central), são os genótipos: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 e 35. Sendo os genótipos 16 e 18 os responsáveis por 70% dos casos, com uma variação de 65 a 76% entre as regiões observadas.¹

Um estudo brasileiro,⁴ realizado em sete hospitais da cidade de São Paulo que selecionou mulheres com diagnóstico de câncer cervical invasivo, constatou que 66% dos casos de câncer estavam associados com os genótipos de HPV 16, 18, 31 e 33.

Numa metanálise⁵ que comparou a distribuição dos genótipos de HPV no desenvolvimento de lesões de alto grau e câncer cervical invasivo, constatou-se que os genótipos 16, 18 e 45 são mais suscetíveis a progressão para um câncer cervical invasivo do que outros genótipos. Logo, o HPV pode ser classificado, de acordo com a sua capacidade de causar lesões malignas, de baixo ou alto risco oncogênico.

O HPV é um vírus icosaédrico não envelopado, com genoma de DNA circular de fita dupla e possui de seis a oito genes que se expressam precocemente (E – *Early*) e dois que se expressam tardiamente (L – *Late*)^{2,6}. As proteínas virais E6 e E7 são particularmente relacionadas à replicação e transformação celular, bem como estão associadas ao potencial oncogênico do vírus^{2,6}.

A maioria das infecções por HPV é assintomática e auto-resolutiva, ou seja, nem toda infecção irá evoluir para o câncer, pelo menos 80% delas regridem⁷. Além disto, após a infecção por HPV decorre prolongado intervalo de tempo, 10 anos ou mais, para o desenvolvimento do câncer de colo uterino^{8,9}.

As infecções que persistem poderão causar câncer. Uma infecção persistente pode avançar para estágios pré-malignos, que incluem neoplasias intraepiteliais cervicais de estágio 1, 2 ou 3 (NIC 1, 2 ou 3), classificadas de acordo com a proporção afetada pelo cervix^{1,2}. Citologicamente, as lesões pré-malignas são designadas como lesões intraepiteliais de baixo e alto grau (LSIL e HSIL), dependendo do quanto o epitélio é afetado e como as células anormais aparecem^{1,2}.

O desenvolvimento do câncer de colo se dá de maneira progressiva, inicialmente lesões leves displásicas que evoluem para severas, e depois para carcinoma e, se não tratadas, para câncer invasivo cervical escamoso^{8,9}. No entanto, sabe-se que as NIC 1, 2 e 3 possuem alta possibilidade de regressão espontânea, somente um contingente muito menor irá evoluir para carcinoma invasor.¹⁰ Porém, em virtude de aspectos éticos, não é possível a realização de estudos com o objetivo de determinar, com precisão, o tempo de evolução das lesões intraepiteliais até tornaram-se carcinoma invasor¹¹.

Num estudo do tipo observacional-transversal,¹¹ que se propôs analisar a duração média das neoplasias intraepiteliais cervicais, observou-se que a duração média entre o diagnóstico da infecção por HPV e o surgimento de NIC 1 foi de 4,7 anos. Em contrapartida, o intervalo para NIC 2 foi de 4,3 anos, por isto não foi possível estimar a duração de NIC 1, pois sua duração média foi superposta por NIC 2. Por este motivo os autores levantam a hipótese de que a infecção por HPV pode evoluir diretamente para NIC 2 ou a evolução de NIC 1 para NIC 2 é muito rápida. Já a evolução de NIC 2 para NIC 3 observou-se uma duração média de 2,2 anos. A lesão com maior duração média foi a NIC 3, estimada em 10,3 anos (4,2 como displasia grave e 6,1 como carcinoma in situ).

Como dito anteriormente a probabilidade de regressão tanto da infecção por HPV quanto das neoplasias intraepiteliais é alta. Estima-se que a probabilidade de regressão após o 1º ano da infecção seja em média de 70% e de 90% após os dois primeiros anos^{1,12}.

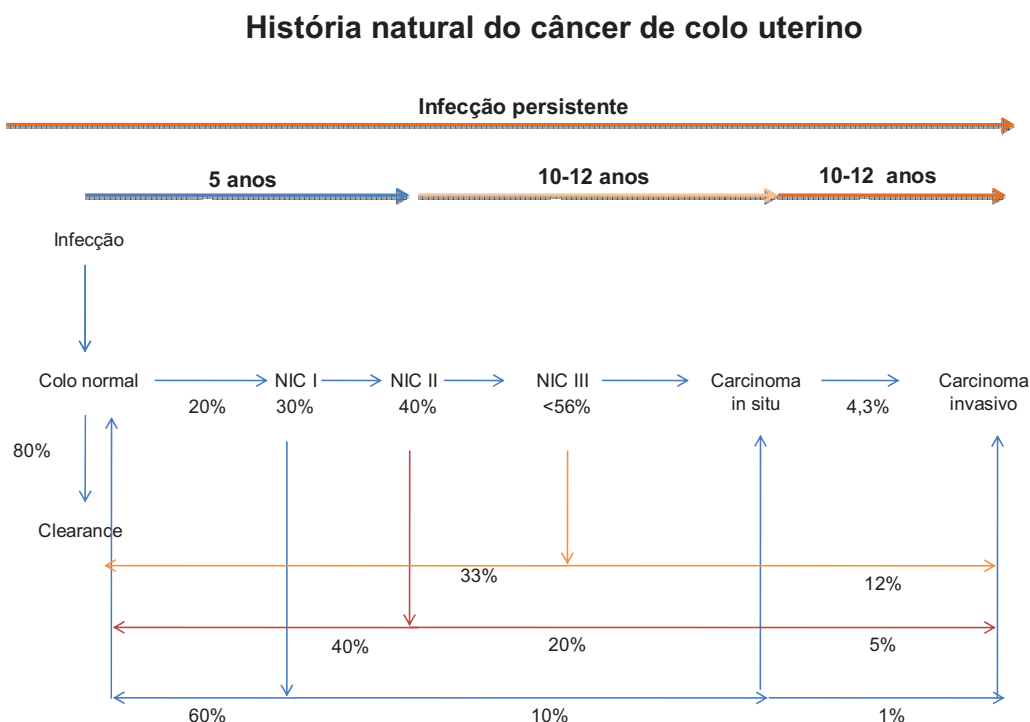
No caso da história natural da NIC, Ostor¹⁰ realizou uma revisão da literatura com o objetivo de analisar a probabilidade de regressão, persistência e progressão destas lesões. Segundo seu estudo, a probabilidade de regressão de NIC 1 é de 60%, de persistir é de 30% e de progredir para NIC 3 é de 10%, e para câncer invasivo é de 1%. Para NIC 2 a

probabilidade é a mesma, 40%, tanto para regressão quanto para persistência, de 20% de progredir para NIC 3 e de 5% para câncer invasivo. Já a probabilidade de regressão de NIC 3 é de 33% e de progressão para carcinoma invasivo é maior do que 12%.

Quanto à probabilidade do desenvolvimento do carcinoma invasivo em mulheres que apresentaram carcinoma in situ, pôde-se levantar as seguintes considerações a partir de um estudo realizado com 948 pacientes com carcinoma in situ que foram acompanhadas de 5 a 28 anos, após o diagnóstico e o tratamento. Observou-se que do total de mulheres acompanhadas, 41 (4,3%) desenvolveram carcinoma invasivo. Das 817 mulheres que após o diagnóstico e tratamento apresentaram o citológico normal, somente 12 (1,5%) desenvolveram carcinoma invasivo¹³.

Com base nestas probabilidades e nas estimativas de duração média das lesões intraepiteliais foi esboçada uma figura representativa da história natural do câncer de colo uterino (Figura 1).

Figura 1 – História natural do câncer de colo: esquema de progressão da doença



Fontes: McIndoe *et al*, 1984¹³; Östör, 1993¹⁰; Snijders *et al*, 2006⁷. Zeferino *et al*, 1998¹¹

Para a análise da história natural da doença e para pensar possíveis estratégias de intervenção é de fundamental importância o conhecimento sobre os fatores de risco associados à infecção por HPV. Vários estudos apontam diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento da infecção pelo HPV, entre eles, alguns relacionados a comportamento sexual: início precoce da atividade sexual, promiscuidade do parceiro, sexo anal, múltiplos parceiros^{4,12,14,15} e outros fatores como: imunossupressão, multiparidade, precocidade da idade materna no primeiro parto, fumo, uso a longo prazo de contraceptivos hormonais, co-infecção por *Chlamydia trachomatis* ou vírus Herpes simplex e fatores relacionados a dieta alimentar^{1,4, 14,15,16,17}.

O conhecimento sobre a evolução da infecção por HPV é de fundamental importância para o planejamento de programas de rastreamento, principalmente no que se refere ao estabelecimento dos intervalos de acompanhamento destas mulheres e oportunidade de intervenção para diagnóstico e tratamento.

1.2. Epidemiologia do câncer de colo uterino

O câncer de colo uterino é um dos mais importantes e danosos cânceres que afetam as mulheres, com uma incidência mundial estimada de aproximadamente meio milhão de casos por ano, principalmente em países em desenvolvimento¹⁴. Estima-se que tenha sido responsável por aproximadamente 260.000 mortes em 2005, das quais 80% ocorreram nos países em desenvolvimento. Na América Latina, Caribe, e Leste Europeu o câncer de colo uterino contribui mais para anos de vida perdidos do que tuberculose, condições maternas ou Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS)¹.

No Brasil a segunda causa de morte em mulheres são as neoplasias, e o câncer de colo uterino é a terceira causa de morte dentre essas, depois do câncer de mama e o de pulmão. Sendo que o número médio de óbitos é maior nas mulheres com 35 anos ou mais. Comparando a faixa etária de mulheres que foram a óbito em 1979 e 1998, não se observa alteração importante nos padrões etários¹⁸.

No entanto, quando se analisa a curva de mortalidade por esta causa ajustada por idade (pela população mundial), observa-se sua estabilidade com um ligeiro aumento ao longo dos anos, mantendo uma taxa de mortalidade de 5/100.000 hab¹⁹. Sendo as capitais da região Norte as que possuem a maior taxa de mortalidade para câncer de colo uterino (9,89 por 100.000) seguida das capitais da região Sul (8,22 por 100.000)¹⁹.

Segundo estimativa realizada pela OMS sobre incidência geográfica do câncer de colo uterino, observou-se que as maiores incidências se localizam na África subsaariana, Melanésia (região da Oceania), América Latina e Caribe, centro sul e sudeste Asiático¹.

Um estudo realizado pela OMS sobre a incidência do câncer de colo de útero em 4 capitais brasileiras: São Paulo (1969, 1973, 1978), Recife (1978), Fortaleza (1978) e Porto Alegre (1982), referiu uma grande variação da incidência ajustada por idade entre estas cidades, de taxas relativamente baixas em Porto Alegre (23,7/100.000) até altas taxas em Recife (83,2/100.000)¹⁴, o que demonstrou uma variação regional relevante no Brasil no período observado.

A estimativa das taxas de incidência no Brasil, realizada pelo Instituto Nacional de Câncer – INCA, é feita por meio dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), que reúnem dados referentes a todos os pacientes diagnosticados em uma determinada área geográfica. Existem ainda os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) que contêm informações sobre as características dos tumores e a avaliação da sobrevida e assistência

prestada ao paciente com neoplasia maligna. Os dados dos RCBP e do Sistema de Mortalidade (SIM) constituem a base de cálculo das estimativas de casos novos e de óbitos por câncer no Brasil¹⁹.

De acordo com as informações disponibilizadas sobre as estimativas de casos novos no Brasil,¹⁹ a incidência média nos estados brasileiros de câncer de colo uterino para o ano de 2008 foi de 19,2 por 100.000 habitantes, aparecendo como o 2º tipo de câncer mais incidente no Brasil, depois apenas do câncer de mama. Com relação às regiões brasileiras, a região com maior incidência de câncer foi a Sul (24,4 por 100.000), seguida da Norte (22,2 por 100.000), que por sua vez apresentou esta causa como o tipo de câncer mais incidente. A região Centro-Oeste (19,4 por 100.000) e Nordeste (17,2 por 100.000) apresentaram o câncer de colo como a segunda causa de câncer mais incidente e a região Sudeste, com uma das menores incidências (17,8 por 100.000), apresentou esta causa como a 3ª mais incidente da região, depois do câncer de mama e de colón e reto.

Outras informações importantes que podem ser obtidas a partir destes registros, especialmente nos Registros Hospitalares de Câncer são os dados sobre o estadiamento clínico dos pacientes atendidos nos hospitais brasileiros. Uma série histórica do INCA aponta um aumento do percentual de casos que se apresentam para tratamento com carcinoma in situ e em estágio I, de 31% para 59%, e uma redução para os que se apresentavam nos estádios II a IV no momento do diagnóstico, de 69% para 41% dos casos, no período de 1991 a 1999¹⁸.

1.3. Programas de Prevenção no Brasil – prevenção secundária

Atualmente os esforços do Ministério da Saúde (MS) para combater o câncer de colo uterino têm se concentrado na prevenção secundária, com o uso do rastreamento através do exame Papanicolaou na população feminina sexualmente ativa. A recomendação seguida pelo MS desde 1988 é da Organização Mundial da Saúde (OMS), que propõe a realização do exame a cada três anos, para mulheres de 25 a 60 anos, ou antes desta faixa etária caso já tenha iniciado a atividade sexual, após dois acompanhamentos anuais negativos¹⁹.

Com o objetivo de intensificar a realização do exame Papanicolaou no Brasil, foi criado em 1996 o Programa Viva Mulher, que enfoca tanto o câncer de colo quanto o de

mama e contemplam a prevenção e detecção em estágios iniciais do câncer, tratamento e reabilitação. Em 1997 foi implantado o Projeto Piloto: Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero, para a faixa etária de 35 a 49 anos em seis localidades brasileiras – Curitiba (PR), Recife (PE), Distrito Federal (DF), Rio de Janeiro (RJ), Belém (PA) e estado de Sergipe. Em 1998 foi lançada a primeira fase de intensificação do Viva Mulher, para todas as mulheres brasileiras, prioritariamente da faixa etária de 35 a 49 anos. Em 2002 foi lançada a segunda fase de intensificação do programa, com objetivo de fazer o exame subsequente das mulheres em acompanhamento e examinar pela primeira vez boa parte daquelas que nunca haviam sido examinadas¹⁸. Apesar destes esforços, a permanência de altas taxas de incidência e mortalidade por câncer de colo uterino aponta para uma ainda insuficiente efetividade dos programas^{20,21}.

Em muitos países desenvolvidos, o declínio das taxas de incidência dos anos 60 até os dias atuais é creditado à efetividade dos programas de rastreamento²². Para isto, são importantes cobertura e qualidade adequadas do programa. Nem todos os países desenvolvidos alcançaram este nível de qualidade no acompanhamento das mulheres, bem como os países em desenvolvimento como o Brasil, onde o rastreamento de HPV ainda é realizado de forma oportunista e com baixas coberturas¹.

O sucesso apenas parcial dos programas de rastreamento tem sido associado à baixa cobertura populacional do exame citológico, falha no acompanhamento das mulheres com anormalidades e adoção de condutas diagnósticas e terapêuticas inadequadas¹⁸. Além disso, aspectos relacionados à oferta e acesso aos sistemas e aos procedimentos são de extrema importância, principalmente em países pobres, para a efetividade dos programas de rastreamento, bem como fatores demográficos, culturais e sociais²³.

Tendo em vista o caráter de continuidade do Papanicolaou, ou seja, a necessidade da regularidade do acompanhamento das mulheres que realizam o exame e a relação direta entre cobertura e efetividade do rastreamento, conhecer a cobertura do exame e os fatores determinantes para esta realidade é de fundamental importância para entender a problemática baixa efetividade dos programas implantados no Brasil.

Num estudo de revisão sistemática da literatura sobre a cobertura do exame Papanicolaou no Brasil foi encontrado uma cobertura inferior a 70% nos últimos três anos em inquéritos populacionais de abrangência nacional realizados em 2003. O estudo ainda observou que são poucas as pesquisas sobre a cobertura do Papanicolaou, normalmente concentrados nas regiões Sul e Sudeste, além disto, não há uma padronização metodológica

em relação à amostragem e perfil das mulheres a serem investigadas, tornando difícil a comparação entre os estudos²¹.

Dentre os estudos selecionados na revisão de Martins (2005)²¹, dois inquéritos de abrangência nacional realizados em 2003 podem ser destacados. A Pesquisa Mundial de Saúde realizada pela OMS em 71 países, incluindo o Brasil, onde foram entrevistadas cinco mil mulheres com mais de 18 anos, residentes em 188 municípios, que demonstrou uma cobertura do exame Papanicolaou, nos três anos anteriores, entre mulheres de 18 a 69 anos de 66%. O outro estudo realizado pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) por meio da PNAD (Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílio) demonstrou uma cobertura de 68,7% nas mulheres com mais de 24 anos. Outro inquérito realizado pelo IBOPE (Instituto Brasileiro de Opinião e Pesquisa) a pedido do INCA, em 1994, com uma amostra referente às grandes regiões do Brasil, constatou que 36% das mulheres entrevistadas nunca haviam realizado um exame Papanicolaou, este percentual variou entre as regiões do país, entre 31% na região Sudeste e 42% na região Nordeste.

Num estudo²³ que analisou informações da PNAD realizado em 2003 sobre realização de Papanicolaou nos últimos 5 anos em mulheres com 25 anos ou mais, foi observada uma prevalência de 75,5%.

Foram estimadas, num estudo realizado em 57 países²², com diferentes níveis de desenvolvimento econômico, entre eles o Brasil, a cobertura e as iniquidades na realização do Papanicolaou. A cobertura foi classificada em dois grupos, taxa de cobertura (proporção de mulheres que realizaram o exame) e taxa de cobertura efetiva (proporção de mulheres que realizaram o exame nos últimos três anos). Sendo observado no Brasil uma cobertura média de pouco mais de 70%, no entanto, quando estratificada por nível sócio-econômico, observa-se uma relação inequânime de cobertura, nas mulheres mais pobres a cobertura efetiva é menor que 60%, já nas mulheres mais ricas observam-se uma cobertura efetiva de aproximadamente 90%. Logo, constata-se que além das iniquidades regionais apontadas nos estudos descritos acima, observa-se também iniquidades por estratos sociais.

Como fatores preditivos para a realização do Papanicolaou em mulheres brasileiras podem ser destacados²³: ter filhos, realização consulta médica no último ano, renda elevada, médio a alto grau de escolaridade, ter plano de saúde e morar em zona urbana.

São comuns entre os estudos de cobertura os achados sobre os fatores determinantes para a não realização do exame entre as mulheres: baixo nível socioeconômico, pouca escolaridade, baixa renda familiar, faixas etárias mais jovens, dificuldade de acesso e ainda,

ausência de problemas ginecológicos e vergonha ou medo^{20,21,23}. Que podem influenciar também na dificuldade com relação ao seguimento.

Outra questão relevante com relação à efetividade dos programas de rastreamento está relacionada à vulnerabilidade a erros de coleta e de preparação da lâmina que o exame citopatológico está sujeito, além disso, a subjetividade na interpretação dos resultados também pode comprometer a sua especificidade e sensibilidade^{24,25}. É importante lembrar que a sensibilidade e a especificidade são propriedades exclusivas do teste e sua variação normalmente é atribuída a mudança na técnica ou por erros na sua aplicação²⁶.

O exame citopatológico é o método mais difundido mundialmente para rastrear lesões precursoras, no entanto novas técnicas têm sido estudadas e incorporadas como: a Citologia em Meio Líquido, em que as células cervicais são imersas em meio líquido conservante antes da fixação em lâmina o que evita o ressecamento e diminui a quantidade de artefatos; a Captura Híbrida® é um teste de hibridização celular capaz de identificar 13 genotipos DNA-HPV de alto risco oncogênico e 5 genotipos de baixo risco; o DNA-Pap® é a combinação da Captura Híbrida® com o teste Papanicolaou; o DNA-CITOLIG® é a combinação da Captura Híbrida® com a citologia em meio líquido²⁷.

Todos estes métodos são de grande importância para o desenvolvimento de técnicas mais efetivas no diagnóstico das lesões precursoras do câncer de colo, no entanto a abrangência deste estudo se limita à análise das técnicas já incorporadas pelo SUS, logo não serão contemplados na análise da efetividade.

1.4. Vacina contra o HPV – prevenção primária

A OMS recomenda que os países selecionem as vacinas do seu calendário de acordo com a relevância epidemiológica da doença, efetividade imunológica da vacina, a operacionalidade do programa e a aceitabilidade social.² Diante desta orientação, a reflexão sobre a introdução de novas vacinas no calendário vacinal brasileiro é colocada em discussão, tendo em vista o que se refere ao objeto deste estudo, que é a incorporação da vacina contra HPV no calendário do Programa Nacional de Imunização (PNI) do Brasil.

Atualmente, foi desenvolvida e já está registrada no Brasil uma vacina quadrivalente que protege contra alguns genótipos do HPV (6, 11, 16, 18), os principais envolvidos nas verrugas genitais e câncer de colo de útero.

As vacinas são preparadas com *virus-like particles* (VLPs), produzidas por tecnologia recombinante e não contém nenhum produto biológico vivo ou DNA, logo, não são infecciosas¹. Inclusive, a dificuldade de se desenvolver uma vacina com partícula de vírus HPV atenuado ou inativo, era o fato do genoma viral conter oncogenes, e por este motivo, possibilitar a indução de carcinogênese nas pessoas vacinadas. Com a imunoprofilaxia através de VLPs, sendo morfológicamente e criticamente similares ao vírus, são capazes de induzir altas taxas de títulos de anticorpos após baixas doses da vacinação parenteral².

A vacina é administrada em três doses, por injeções intramusculares, dentro de um período de seis meses, a segunda e a terceira doses devem ser administradas após dois e seis meses, respectivamente, após a administração da primeira dose¹.

Outra vacina, que protege somente para os genótipos 16 e 18, está sendo desenvolvida, no entanto, ainda não está registrada no Brasil, portanto não será objeto deste estudo.

A indústria farmacêutica produtora da vacina quadrivalente tem publicado ensaios clínicos randomizados para demonstrar a eficácia da vacina. Os ensaios são limitados a mulheres jovens, sem história de lesão cervical, com número limitado de parceiros sexuais.¹

Recentemente alguns países introduziram a vacina no seu calendário vacinal ou estão em discussão para a introdução, por exemplo, a Austrália, que foi o primeiro país a aprovar a vacina bivalente para meninas e mulheres entre 10 a 45 anos².

Apesar da vacina se apresentar como uma estratégia promissora para redução da incidência de câncer de colo há várias questões relevantes que merecem destaque, na

perspectiva de um financiamento público, pois os benefícios não podem ser extrapolados somente a partir dos resultados da eficácia da vacina.

Uma das principais questões é o fato de se tratar de uma tecnologia que requer alto investimento para sua incorporação, pois se apresenta como a vacina mais cara proposta para uso em massa. Estima-se um custo de 404 dólares para aquisição das três doses²⁸.

Além disto, é necessário o conhecimento dos efeitos em longo prazo, ou seja, a duração total da resposta imune e de seus possíveis efeitos colaterais. Outra questão a ser analisada é a interação com outras vacinas, bem como a faixa etária para a qual esta seria preconizada, tendo em vista que sua eficácia potencial máxima é observada em meninas que não tiveram contato com o vírus do HPV¹. Logo, para estipular a faixa etária preconizada deve-se fazer um levantamento da idade média do início da atividade sexual no país.

Há de se considerar também a análise de uma possível proteção cruzada contra os outros genótipos oncogênicos ou influência na distribuição destes. Tendo em vista que a vacina confere proteção aos genótipos 16 e 18, responsáveis por 70% dos casos de câncer de colo uterino², o teste Papanicolaou continuará sendo realizado, e deve-se estabelecer o intervalo de tempo.

Outra consideração relevante é quanto aos aspectos comportamentais e culturais, pois o fato da vacina proteger para uma doença sexualmente transmissível pode desestimular o uso de preservativos. Além disto, coloca-se em discussão, pelo fato da vacina ser aplicada em crianças, o estímulo ao início precoce da atividade sexual²⁹.

Dessa forma, diante destas questões centrais e levando em consideração, principalmente, o contexto brasileiro de prevenção ao câncer de colo uterino, o conhecimento sobre a vacina e o custo de sua incorporação coloca-se em discussão a incorporação desta vacina no calendário vacinal do Programa Nacional de Imunização (PNI) do SUS.

Neste sentido, este trabalho propõe comparar a efetividade do Programa de Rastreamento do Câncer de Colo Uterino do Brasil e da vacina contra o HPV, levando em consideração o cenário atual e o cenário potencial. Entendendo efetividade como medida de análise que considera aspectos de adesão, acesso, imunidade de grupo e conservação (para a vacina), cobertura, efeitos colaterais e o contexto em que se insere a tecnologia. A abordagem destas questões será realizada sobre a ótica da Gestão da Incorporação Tecnológica em Saúde.

Além disto, urge a necessidade da análise de uma nova tecnologia apresentada como revolucionária, com pressão de alguns setores para adoção em programas de saúde pública, ainda sem evidências consolidadas. Levando em consideração também que o programa atual de prevenção do câncer de colo ainda se estabelece de forma inequânime (regionalmente e por estratos sociais) em termos de cobertura, há ainda que se discutir a melhor estratégia para potencializar a capacidade tecnológica do Papanicolaou no Brasil, tendo em vista a sua inserção nos diversos níveis de atenção em saúde (atenção básica, média e alta complexidade), profissionais capacitados para sua realização e interpretação dos exames, e principalmente o acompanhamento das mulheres diagnosticadas com anormalidades.

2. Objetivo Geral

Analisar a eficácia e efetividade de tecnologias de prevenção primária e de prevenção secundária do câncer de colo uterino e suas implicações para modelos de gestão de incorporação de uma vacina contra o Papilomavírus humano (HPV).

3. Objetivos Específicos

3.1. Revisar as Avaliações Tecnológicas do exame citopatológico convencional (Papanicolaou) já realizadas, contemplando as dimensões (a) acurácia daquele exame, e (b) efetividade do programa de rastreamento de câncer cervical.

3.2. Desenvolver uma Avaliação Tecnológica preliminar da vacina contra o HPV, com ênfase nos aspectos de eficácia com base nos dados disponíveis.

3.3. Elaborar uma proposta de encaminhamento das questões suscitadas, tendo em vista as lacunas relativas às diferentes dimensões analisadas que são relevantes para o modelo de gestão da incorporação tecnológica.

4. Metodologia

O estudo foi realizado a partir de revisão das evidências disponíveis por meio de dados empíricos, relatórios, publicações e documentos disponíveis em páginas eletrônicas.

As bases de dados eletrônicas consultadas foram: MEDLINE, LILACS, Scielo, agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Colaboração Cochrane, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Departamento de Ciência e Tecnologia (DCIT) - Ministério da Saúde (MS), DATASUS e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Para a busca de referências bibliográficas foram identificadas as principais palavras-chave para cada questão abordada nos objetivos específicos do projeto. Foram utilizados os termos correspondentes no MeSH (*Medical Subject Headings*), da base de dados MEDLINE, e os DECS (Descritores em Saúde), da base de dados BIREME. A partir de um conjunto inicial de palavras chaves e seus equivalentes em inglês.

4.1. Acurácia do Papanicolaou e efetividade de programas de rastreamento de câncer cervical

Para contemplar esta dimensão de análise foi realizada uma revisão da literatura a respeito da acurácia do Papanicolaou, e suas implicações sobre a efetividade do programa brasileiro de rastreamento de câncer cervical a partir de dados e avaliações tecnológicas já realizadas. Bem como da cobertura e acesso ao programa de rastreamento do colo uterino do SUS, recomendações nacionais e internacionais sobre a conduta clínica do período de acompanhamento do rastreamento para obtenção de eficácia máxima, levando em consideração a história natural do câncer de colo uterino.

Como limites para a busca foram contemplados inicialmente artigos de revisão convencional, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas.

Para avaliação da qualidade dos estudos foram utilizados os critérios contidos no *STROBE* (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)³⁰, que é um conjunto de recomendações para a qualidade de estudos observacionais, em especial estudos de coorte, caso-controle e transversal. É composto de um *checklist* de 22 itens que contemplam aspectos relacionados ao título, resumo (p.ex. citação do tipo de estudo, como foi feito e resultados encontrados); introdução (p.ex. citação da justificativa e dos

objetivos); métodos (p.ex. descrição do desenho do estudo, dos participantes, das variáveis, dos dados mensurados, dos vieses, das variáveis quantitativas, dos métodos estatísticos); resultados (p.ex. indicar número de participantes de cada fase e variável estudada, descrever o desfecho e principais resultados); discussão (p.ex. resultados chave, limitações, interpretações, validade externa); e outras informações (sobre os achados). Dezoito itens são comuns aos três tipos de estudo, enquanto quatro são especificados por cada desenho.

4.2. Eficácia e efetividade da Vacina contra o HPV

Foi realizada uma revisão bibliográfica da eficácia da vacina contra HPV. A busca foi limitada às publicações de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises. Não foi utilizado limite de tempo porque os ensaios clínicos desta vacina são relativamente recentes.

Para avaliação da qualidade dos ensaios clínicos randomizados foram utilizados os critérios do *CONSORT*³¹ (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), que inclui um *checklist* de 22 itens que abordam aspectos do título, resumo (p.ex. como os participantes foram alocados para a intervenção); introdução (p.ex. respaldo científico e justificativa); métodos (p. ex. critério de elegibilidade dos participantes, local da coleta dos dados, detalhamento da intervenção, objetivos específicos e hipóteses, tamanho da amostra, método utilizado para a randomização, detalhes de restrição, cegamento, métodos estatísticos utilizados para análise); resultados (p.ex. fluxo de participantes em cada estágio, desvio de protocolo, período de recrutamento e seguimento, descrição das características demográficas e clínicas de cada grupo, número de participantes em cada grupo, resultados por grupo, efeitos adversos); discussão (p.ex. interpretação dos resultados, validade externa). Propõe ainda um fluxograma, composto de quatro estágios do estudo: seleção, alocação para a intervenção, acompanhamento e análise

5. Considerações éticas

Esta pesquisa foi realizada com dados secundários, coletados e utilizados somente para o que se referem aos objetivos da mesma. Todos os dados secundários a utilizados são públicos, não exigindo uma medida de proteção de confidencialidade dos mesmos.

6. Efetividade dos programas de prevenção de câncer de colo uterino

Para analisar a efetividade dos programas de rastreamento para o câncer de colo uterino, foram consideradas as orientações da Organização Mundial de Saúde (OMS)³² para os programas de prevenção secundária deste câncer. Segundo essas diretrizes um programa de rastreamento efetivo deve alcançar o maior número de mulheres, e para isto recomenda que o programa seja integrado com a rede de atenção básica, com realização em locais próximos aos principais centros urbanos, em horários convenientes para as mulheres trabalhadoras. Contempla também aspectos da garantia da qualidade, como: a coleta de esfregaço cervical realizada por profissionais habilitados e devidamente treinados, a análise laboratorial centralizada para o controle de qualidade, resultados disponibilizados prontamente e a integração do citológico com um sistema diagnóstico e terapêutico.

6.1. Acurácia do Papanicolaou

Na análise de efetividade dos programas de prevenção do câncer cervical, as questões referentes à acurácia do Papanicolaou, sua acurácia potencial e sua acurácia no cenário brasileiro são da maior relevância e serão discutidos com ênfase em dados de estudos realizados no Brasil.

No Brasil, dois estudos são relevantes para a análise da acurácia do Papanicolaou no programa de rastreamento, um dos estudos²⁴ foi realizado nos municípios de Duque de Caxias e Nova Iguaçu do estado do Rio de Janeiro, onde foram avaliadas entre dezembro de 2001 e julho de 2002, 1777 mulheres, de 25 a 59 anos, assistidas pelos Programas de Saúde da Família (PSF) ou de Agentes Comunitários de Saúde (PACS), e foram comparados os desempenhos do teste de captura híbrida de 2ª geração (CH-II) para o HPV, com a citologia em meio líquido e a citologia convencional na detecção precoce do câncer de colo de útero ou de suas lesões precursoras, tendo como padrão-ouro a colposcopia com biopsia (quando indicado). A sensibilidade apresentada pelo Papanicolaou foi de 71,4% (53,4-84,8) e a especificidade de 91,6% (90,2-92,8), já o valor preditivo positivo foi de 14,6% (9,9-21,0) e o valor preditivo negativo foi de 99,4% (98,8-99,7).

O outro estudo²⁰ foi realizado em um hospital universitário no município de Botucatu (SP) no período de 1990 a 1997 onde foram comparados os exames citológicos com o padrão ouro, neste estudo o histopatológico, de 377 pacientes. A sensibilidade do

exame foi de 96% e a especificidade de 51,5%, implicando em alta proporção de falso positivos (48,4%) encaminhados para confirmação, com ônus para o programa e estresse para as mulheres.

É importante destacar como diferença entre esses dois estudos que o grupo do estudo de Botucatu tinha casos mais graves, o que aumenta a sensibilidade do teste, e a prevalência da doença mais alta do que a da população da região, aumentando o valor preditivo positivo do teste. Segundo Fletcher²⁵, mesmo em testes muito específicos aplicados em populações com baixa prevalência da doença, os resultados positivos podem ser em grande parte falso-positivos. Por outro lado, em populações com alta prevalência da doença, os resultados negativos de testes muito sensíveis podem ser falso-negativos. Mas é importante lembrar também que a sensibilidade e a especificidade são propriedades exclusivas do teste e sua variação normalmente é atribuída à mudança na técnica ou a erros na sua aplicação²⁶.

Embora sejam poucos os estudos brasileiros que investigam a acurácia do Papanicolaou no programa de rastreamento, eles apontam uma grande variação nos valores de sensibilidade e especificidade com implicações no desempenho do programa, dependendo do local onde foi coletada a amostra e em que laboratório foi analisado.

Para comparar com a realidade brasileira, duas grandes revisões sistemáticas^{33, 34} que estimaram a especificidade e a sensibilidade do Papanicolaou convencional, tendo como padrão ouro a colposcopia e/ou histopatológico, foram consideradas. Estes dois estudos foram selecionados pela qualidade e pertinência com a análise que se desejava desenvolver.

O estudo de Fahey *et al.*³³ encontrou uma variação entre 11 a 99% na sensibilidade e entre 14 a 97% na especificidade. Esta grande variação na estimativa da acurácia pode ser explicada em parte pela qualidade dos estudos. Especialmente por alguns apresentarem potencial de viés de verificação, pela pré-seleção de resultados para conferência da acurácia e pelo espectro de análise, alguns eram de *screening*, onde a acurácia do teste é menor, e outros de *follow up*, onde a acurácia é maior, pois os indivíduos já estão doentes.

Na meta-análise³³ a medida sumária da sensibilidade foi 58% e da especificidade foi 69%. Além disto, este estudo indicou que alta especificidade estava em geral relacionada à baixa sensibilidade num mesmo exame: para uma especificidade entre 90 a 95% tem-se uma sensibilidade entre 20 a 35%.

No estudo de Nanda *et al.*³⁴ realizado após o estudo de Fahey, incluindo novos estudos, e excluindo outros por critérios de qualidade, os dados de sensibilidade e de especificidade foram avaliados em quatro diferentes combinações de teste/ referência padrão: ASCUS/ NIC I; LSIL/ NIC I; LSIL/ NIC II – III; HSIL/ NIC II – III. Foi observado que quanto maior o grau da doença comparado a sua referência (NIC II e III) maior a sensibilidade e menor a especificidade.

Tendo como objetivo principal obter a melhor estimativa de acurácia do Papanicolaou num universo amostral de baixa prevalência, da seleção de 94 estudos somente 12 estudos analisaram pacientes de baixo risco ou realizaram o teste em todas as mulheres ou numa fração randomizada de pacientes com teste negativo, ou seja sem viés de verificação. Por exemplo, estudos que foram realizados em pacientes encaminhados para clínica de colposcopia após prévio exame citológico anormal, que pode elevar a sensibilidade e diminuir a especificidade. Para esta realidade foi observado para o grupo LSIL/ NIC I uma variação entre 30 a 87% na sensibilidade, e entre 86 a 100% na especificidade. Para o grupo LSIL/ NIC II – III a sensibilidade foi maior, entre 44 a 99% e a especificidade menor, entre 91 a 98%.

Para compreender esta variação tão grande nos valores de sensibilidade e especificidade os autores chamam a atenção para o fato dos estudos selecionados incluírem como padrão ouro o exame histológico e a colposcopia, que têm também limitações na acurácia. Neste caso a sensibilidade e a especificidade podem ser subestimadas quando um teste diagnóstico é comparado com um padrão de referência imperfeito.

Para fins deste estudo serão utilizados como parâmetros de acurácia potencial os valores superiores encontrados nessas revisões sistemáticas, considerando assim o melhor uso do método.

Na análise da acurácia, se considera de modo geral que o melhor uso do método exige o cumprimento de alguns passos para assegurar qualidade. Como orientador destes passos foi utilizada a recomendação da OMS³² :

1. a coleta do esfregaço deve ser realizada por profissional habilitado e devidamente treinado;
2. o transporte da lâmina, dados clínicos e resultados deve ser realizado por meio eficiente;
3. para a garantia da efetividade do controle de qualidade o laboratório deve ser centralizado e;

- ter um profissional (citopatologista) responsável pelo diagnóstico final de todas as lâminas e planejamento de estratégias de controle de qualidade;
 - ter um responsável pela supervisão de todos os citotécnicos;
 - ter um técnico responsável pela preparação da lâmina e manutenção da limpeza do microscópio e outros equipamentos do laboratório;
 - ter uma secretária responsável pelas atividades administrativas.
4. Além disto, a preocupação com o resultado do citológico, não se deve limitar a acurácia, mas também com sua disponibilização o mais prontamente possível.

A partir das recomendações da OMS pode-se perceber que a análise do citológico para ter a garantia da qualidade é um processo altamente especializado, dependente da competência do laboratório e habilidade profissional.³⁵ Para se estruturar uma rede nacional para controle do câncer de colo do útero é fundamental pensar na qualidade, seja na qualificação dos profissionais, seja no controle de qualidade dos laboratórios, tendo em vista as implicações de custos para o programa e custos sociais.

Pinho *et al.*³⁵ lembram do desconforto físico e psicológico na realização do exame pélvico, gerados por condutas profissionais inadequadas que desconsideram o corpo social dessas mulheres, ou seja, descontextualizado da cultura, do emocional e da visão integral da mulher. Esta reflexão permite compreender os custos sociais da realização de um exame por um profissional inabilitado (conduta técnica e profissional), bem como das consequências após o recebimento de um resultado positivo, a ansiedade gerada para esta mulher, a realização de procedimentos e intervenções desnecessárias, caso este resultado seja falso. Da mesma forma um resultado falso-negativo que pode ter como consequência implicações futuras.

No entanto, em se tratando de um teste que mesmo utilizado no seu potencial máximo ainda assim terá resultados falso-positivos ou negativos, é importante que se estabeleçam estratégias para lidar com essa realidade.

Neste sentido, a OMS³² recomenda também que um profissional da equipe especialmente treinado seja responsável por informar as mulheres os benefícios da realização do exame, bem como os riscos de falso-positivo e falso-negativo. O fato de se

ênfatizar o risco da não realização do teste de Papanicolaou ao invés de ênfatizar os benefícios da realização pode gerar um sentimento de medo e induzir a um efeito reativo   realização do teste.³⁵

Pinho *et al.*³⁵ estruturaram um modelo teórico representativo dos fatores relacionados ao acesso e utilização do teste de Papanicolaou, que pode auxiliar na elucidação das diferentes faces da realização desta tecnologia discutidas neste capítulo. Uma delas é a da acurácia que é um indicador de qualidade da técnica que engloba profissionais habilitados e laboratórios capacitados, e está inserido no plano institucional programático. Outro plano é o individual, constituído por um conjunto de características das usuárias, respaldados pelo conceito de vulnerabilidade individual. Há também aspectos da intera o entre os planos individual e institucional programático, onde são estabelecidas as rela es entre os profissionais e as usuárias, e onde é executada a política de saúde de assistência a estas mulheres (estruturada no plano institucional programático). O plano social se sobrepõe aos demais, caracterizando o nível de desenvolvimento social, econ mico, político e cultural do país.

6.2. Efetividade dos programas de rastreamento

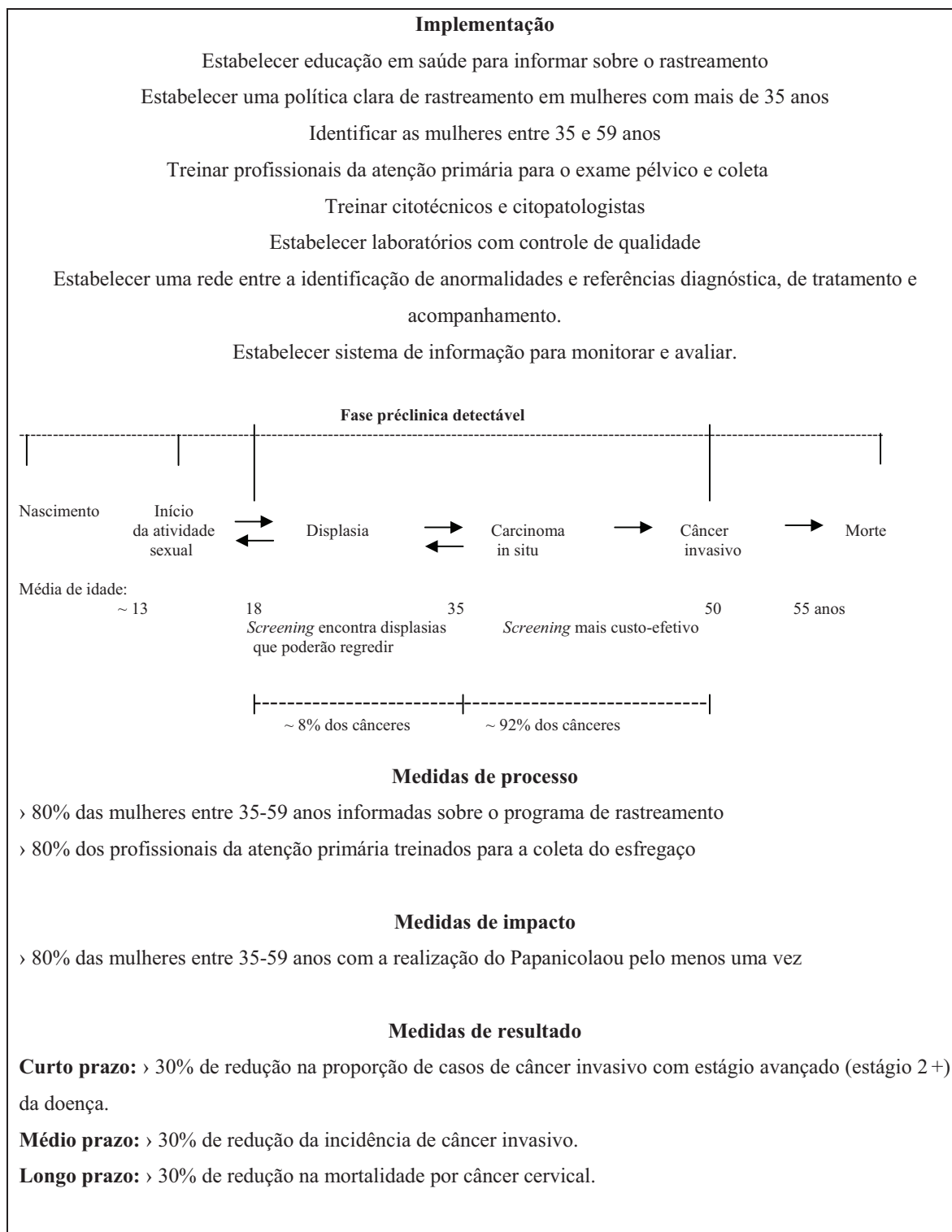
A implementa o de um programa nacional de rastreamento do câncer de colo uterino requer o estabelecimento de uma política nacional que defina a popula o alvo (faixa etária de acompanhamento), a frequência do *screening* (intervalo de acompanhamento) e o método de *screening* que será utilizado, bem como a disponibiliza o de suficientes investimentos financeiros e políticos.³⁶

Segundo a OMS,³² para um programa de rastreamento ser efetivo uma das a es mais importantes   atingir o maior número possível de mulheres, ou seja, a cobertura do programa.

Logo, observa-se um conjunto de a es que organizadas num programa podem potencializar sua efetividade, dependendo de como forem estabelecidas e torná-lo um sucesso.

Para isto foram analisadas as principais recomenda es da OMS para a implementa o de programas de rastreamento do câncer de colo, podendo ser visualizadas no quadro 1.

Quadro 1 – Prevenção secundária: rastreamento do câncer de cólo uterino



Fonte: Manual on the prevention and control of common cancers. WHO, 1998.³²

Essas recomendações permitem estabelecer ações prioritárias na implementação de programas de rastreamento. Segundo a OMS³² para países com recursos financeiros limitados inicialmente deve-se priorizar o rastreamento pelo menos uma vez na vida entre as mulheres de 35 a 40 anos. Quando 80% das mulheres entre 35-40 anos tiverem realizado pelo menos uma vez o teste de Papanicolaou e com a disponibilidade de mais recursos a frequência do rastreamento passaria para 10 anos e, posteriormente, para 5 anos entre as mulheres entre 35-64 anos. Quando não há limitação de recursos a OMS recomenda a realização do teste de Papanicolaou a partir dos 25 anos, anualmente por dois anos consecutivos, caso sejam negativos a cada três anos até os 60 anos de idade.

O *European Guidelines* recomenda um intervalo entre os rastreamentos de três a cinco anos, dependendo dos recursos disponíveis, bem como que este tenha início após os 30 anos e nunca antes dos 20 anos.³⁶ No entanto, existe uma grande variação entre o que é recomendado e o que é realizado nos países europeus. A tabela 1 apresenta uma análise comparativa realizada pela *International Agency of Research on Câncer (IARC)*³⁶ entre alguns países europeus num esforço de sintetizar as principais características com relação aos seus programas de rastreamento.

Tabela 1 – Programas organizados de rastreamento de câncer cervical em países europeus: principais características.

País	Ano de início	Grupo etário alvo	Intervalo de acompanhamento recomendado (anos)
Áustria	1970	20+	1
Bélgica	1994	25 – 64	3
Dinamarca	1962 – 1996*	23 – 59	3
Finlândia	1961 - 1970*	30 – 60	5
França	1990 - 1994*	25 – 65	3
Hungria	2003	25 – 65	3 após 2 coletas negativas
Islândia	1964 – 1969*	20 – 69	2 -3
Irlanda	2000	25 – 60	5
Itália	1980 - 1996*	25 – 64	3
Holanda	1970 – 1996*	30 – 60	5
Noruega	1959 – 1995*	25 – 69	3
Portugal	1990	20 – 64	3 após 2 coletas negativas
Romênia	2002	25 – 65	3
Eslovênia	2003	20 – 64	3 após 2 coletas negativas
Espanha	1986	35 – 64, com menos de 30 se tiver fator de risco 25 – 65 (algumas regiões)	3 - 5 após 2 coletas negativas
Suíça	1964 – 1973*	20 – 59	3
Reino Unido	1988 – 1995 *	25 – 64	3 entre 25 – 49 5 entre 50 – 64

*Período entre o piloto ou implantação regional até implantação nacional do programa.

Fonte: Adaptado de Handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening. IARC, 2005.³⁶

Observa-se a partir da tabela 1 que o mais comum é a recomendação do intervalo de três anos. O intervalo de cinco anos é recomendado na Finlândia, Irlanda e Holanda. No Reino Unido o intervalo é de três anos para mulheres entre 25 a 49 anos, e de 5 anos entre mulheres de 50 a 64 anos.

Além disto, a maioria dos países europeus recomenda a realização do rastreamento entre mulheres de 25 a 64 ou 65 anos. Na Finlândia e na Holanda as mulheres alvo são aquelas entre 30 a 60 anos.

Nos Estados Unidos o financiamento para o rastreamento do câncer cervical e outros serviços preventivos depende de recursos pessoais da mulher e/ ou da cobertura pelo seguro saúde, sendo que a maioria dos planos de seguro saúde cobrem o rastreamento do câncer cervical.³⁶

Há ainda, iniciativas através de programas governamentais limitadas a pessoas de muito baixa renda e com limitações de recursos (Medicaid) e idosas (Medcare). Outros programas especiais, como o *National Breast and Cervical Câncer Early Detection Program* administrado pelo *Center for Disease Control* (CDC) atinge as mulheres que não estão cobertas pelos seguros saúde e nem pelos programas do Governo.³⁶

Já no Canadá, a cobertura para o rastreamento de câncer cervical é universal, e de responsabilidade de cada província e território governamental.³⁶

O quadro 2 sistematiza as principais recomendações das organizações médicas norte americanas e canadenses.

Quadro 2 – Recomendações para o rastreamento de câncer cervical em pacientes de baixo risco

Organização	Grupo etário alvo	Intervalo de acompanhamento recomendado
<i>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)</i>	Após 3 anos do início da atividade sexual ou 21+.	Anual para mulheres com menos de 30 anos. Mulheres acima de 30 anos ou após 3 resultados normais, frequência a cada 2-3 anos.
<i>American Cancer Society (ACS)</i>	Após 3 anos do início da atividade sexual ou 21+ até 70 anos.	Anual para mulheres com menos de 30 anos. Mulheres acima de 30 anos ou após 3 resultados normais, frequência a cada 2-3 anos.
<i>American Medical Association (AMA)</i>	Todas as mulheres com vida sexual ativa ou 18+.	Anual. Após 3 resultados normais, frequência pode ser reduzida de acordo com o médico.
<i>Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)</i>	Todas as mulheres com vida sexual ativa ou 18-69.	Anual. Após 2 resultados normais, frequência a cada 3 anos até 69 anos.
<i>American Academy of Family Physicians (AAFP)</i>	Todas as mulheres com vida sexual ativa.	3 anos.
<i>United States Preventive Services Task Force (USPSTF)</i>	Após 3 anos do início da atividade sexual ou 21+ até 65 anos.	3 anos.
<i>American Geriatrics Society (AGS)</i>	Até 70 anos.	3 anos.

Fonte: Zoorob R, Anderson R, Cefalu C, Sidani M. Cancer Screening Guidelines.

Am Fam Physician 2001;63:1101-12.³⁷

International Agency of Research on Cancer. Handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening. Lyon: IARC; 2005. (IARC Handbooks of Cancer Prevention, 10).³⁶

Como pode ser observado no quadro 2 a maioria das organizações americanas e canadenses recomenda o intervalo mínimo de três anos para realização do exame Papanicolaou entre mulheres de 20 a 65 anos, após 2 ou mais exames normais com intervalo de 1 ano.

Recentemente, após discussão entre organizações de profissionais e agências governamentais dos Estados Unidos (*CDC, Institute of Medicine – USPSTF*) e o *National Institutes of Health (NIH)*, algumas recomendações foram modificadas em função de novas

evidências publicadas, tais como: início do rastreamento após três anos do início da atividade sexual ou a partir de 21 anos (anteriormente era de 18 anos); a idade de 70 anos como limite para a realização do rastreamento (anteriormente de 65 anos ou não explicitada); o intervalo de três anos para o acompanhamento da mulher (anteriormente anual).^{36, 37.}

De modo geral se observa alguma variação nas recomendações das diversas agências e organizações médicas, em bases semelhantes e apontando para uma mesma direção. Além disto, pode-se dizer que existem algumas linhas e diretrizes mestras, que ao serem incorporadas, são adaptadas a cada localidade de acordo com suas necessidades epidemiológicas e sociais e da disponibilidade de recursos.

A idade ótima para iniciar o rastreamento não é precisamente determinada, mas indica a faixa de idade segura para a realização do rastreamento. Além disto, deve ser embasada em dados epidemiológicos como o conhecimento sobre a idade média de início da atividade sexual, a frequência das lesões de alto grau e casos de câncer cervical onde o programa está sendo incorporado. Deve-se considerar também a alta probabilidade de regressão das lesões em mulheres jovens. Estima-se que 70% das lesões de alto grau e mais de 90% das de baixo grau regridam em três anos após a infecção em mulheres jovens (13 a 22 anos).^{12, 38}

Assim como para a idade de início, a idade de descontinuar o rastreamento também deve considerar o benefício do rastreamento para mulheres acima de 65 anos já examinadas anteriormente. Esta é uma questão ainda polêmica, pois as evidências têm mostrado que o benefício é garantido para mulheres acima de 65 anos que nunca realizaram um teste de Papanicolaou ou o fizeram com pouca ou descontinuada frequência.^{39,40,41}

Em países com programas de rastreamento bem organizados é baixo o risco de câncer cervical em mulheres acima de 50 anos e baixa a frequência de lesões de baixo e alto grau em mulheres acima de 65 anos com resultado normal no último citológico (nos últimos três anos).^{39, 40, 41} Apesar disto, algumas organizações médicas recomendam a idade de 70 anos como limite ao rastreamento baseada na opinião de *experts* num esforço de balancear benefícios e prejuízos para o rastreamento em mulheres idosas.³⁹

Baseado nestas questões vários estudos apontam para a indiferença da eficácia do rastreamento entre os intervalos anuais, de dois ou três anos.^{39,40} Nos estudos onde são encontradas diferenças estatisticamente significativas, a discussão é que mesmo aumentando a probabilidade da lesão evoluir para um câncer invasivo, em intervalos

maiores de acompanhamento (três anos) comparado a intervalos menores (anual ou dois anos), a probabilidade de desenvolver a doença durante os três anos após um resultado citológico normal é bem pequena.^{39, 42}

Sawaya *et al*⁴⁰ afirmam que levando em consideração os custos, o risco de intervenções desnecessárias e o incômodo causado às mulheres é mais do que razoável que o intervalo do rastreamento seja menos freqüente.

Para determinar a periodicidade de acompanhamento das mulheres em rastreamento é fundamental o conhecimento sobre a história natural da doença, para se ter clareza de sua evolução, tendo em vista que é uma infecção que evolui de uma lesão de baixo para alto grau e posteriormente para câncer *in situ* e invasivo. E ainda quando lesão possui um significativo potencial de regressão e um grande intervalo de tempo para progressão.

Esta discussão trás à tona a questão referente à qualidade e organização dos programas de rastreamento. O teste de Papanicolaou está consagrado na literatura e no cotidiano de diferentes países como uma técnica eficaz para ser utilizada nos programas de rastreamento do câncer cervical. Já existem evidências, como foram discutidas neste capítulo, sobre o melhor uso do método, bem como recomendações para sua melhor incorporação em programas de rastreamento para diferentes realidades sociais, políticas e econômicas.

Analisando isto tudo, tendo como pano de fundo o contexto brasileiro, levanta-se a reflexão de que o caminho escolhido para trilhar a caminhada de prevenção ao câncer cervical no Brasil pode estar equivocado ou estar a passos lentos.

7. Eficácia da vacina contra o Papilomavirus humano (HPV) e o câncer de colo uterino

O objetivo deste capítulo é analisar evidências disponíveis sobre a eficácia da vacina tetravalente contra o HPV (genótipos 6, 11, 16 e 18). Atualmente existem no mercado dois tipos de vacina - a tetravalente e a bivalente (genótipos 16 e 18). A vacina tetravalente foi escolhida para análise deste estudo por estar registrada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e comercializada no Brasil.

7.1. Identificação dos estudos relevantes:

Para seleção dos estudos foi utilizada a base de dados PubMed, onde foram usadas as palavras chave: “*vaccine*”, “*human papillomavirus*”, “*quadrivalent*” “*efficacy*”, com os seguintes limites: *AND ((English[lang]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial*. Além disto, foram utilizados na busca os seguintes termos Mesh: “*Papillomavirus Vaccines*”[Mesh] *AND* “*Treatment Outcome*”[Mesh].

Foram encontrados 10 artigos, e excluídos aqueles que tratavam somente do uso da vacina para prevenção de doença anogenital, da imunogenicidade da vacina, de um determinado genótipo ou de outras vacinas que não fossem a tetravalente. Quatro artigos^{43,44,54,46} atendiam aos pré-requisitos, sendo dois deles referentes a um mesmo estudo e analisados em conjunto. Logo, três foram os estudos incluídos nesta análise.

7.2. Análise da Qualidade

Como parâmetro para análise da qualidade foi utilizado os critérios do *CONSORT*³¹ (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), que propõe um fluxograma composto de quatro estágios de análise do estudo: seleção, alocação para a intervenção, acompanhamento e análise, como explicitadas abaixo.

a) Seleção

Os estudos considerados foram ensaios clínicos randomizados controlados, duplo-cegos, com método de randomização detalhado, descrição do processo de mascaramento realizado, local de realização do estudo e referência sobre protocolo do estudo.

Quanto à caracterização da população foram considerados estudos realizados com mulheres jovens. Sendo analisado a descrição da amostra, onde foram recrutados, idade média dos pacientes e faixa etária, tempo de acompanhamento e apresentação da tabela pós-randomização.

Para a descrição de inclusão e exclusão de sujeitos da pesquisa foram analisados os critérios de elegibilidade adotados e a clareza da descrição, bem como os possíveis vieses relacionados a estes critérios, como seleção de mulheres que previamente não haviam se infectado com os genótipos que compõe a vacina, ou meninas que nunca tiveram relação sexual.

No estudo de Villa et al.^{43,44} foram recrutadas mulheres entre 16 a 23 anos no Brasil, Europa e Estados Unidos. O estudo envolveu mulheres saudáveis, não grávidas, sem história prévia de anormalidade do teste Papanicolaou e com histórico de 4 ou menos parceiros sexuais. Este estudo não excluiu mulheres com prévia infecção por HPV, incluídas na análise por intenção de tratar. Além disto, a inclusão de mulheres virgens foi restringida às maiores de 18 anos, que foram orientadas quanto à contracepção. Um dos estudos do grupo FUTURE⁴⁶ envolveu também mulheres com infecção prévia por HPV, porém excluindo mulheres com verruga genital causada por HPV. Foram incluídas mulheres jovens entre 16 a 26 anos, com histórico de 4 ou menos parceiros sexuais. O outro estudo do grupo FUTURE⁴⁵ apresentou exigências semelhantes ao estudo de Villa et al.^{43,44}, envolveu mulheres de 15 a 26 anos que não estavam grávidas, sem história prévia de anormalidade do teste Papanicolaou e com histórico de 4 ou menos parceiros sexuais. Este estudo foi realizado em 13 países.

b) Alocação para intervenção

Nesta etapa foi importante analisar o método utilizado para alocação para intervenção, respeitando o critério de seleção de estudos randomizados duplo-cegos e controlados.

Avaliou-se a tabela pós-randomização, observando-se a distribuição equilibrada dos grupos de comparação em relação às características da população mais relevantes, quais sejam: média de idade, história sexual e ginecológica (média de idade da primeira relação sexual, história de gravidez), status prévio de infecção por HPV, história sexual e fatores prognósticos para o desenvolvimento de lesão por HPV, como número de parceiros, infecção por *Chlamydia trachomatis*, uso de anticoncepcional hormonal e tabagismo (Tabela 2, 3 e 4).

Foram analisadas também as exclusões após a randomização, e se os motivos estavam explicitados. Somente no estudo de Villa et al.^{43,44} foi citado que das 277 pessoas incluídas no grupo intervenção uma não deu seguimento ao estudo após a randomização (não foi vacinada), mas não foi explicada a causa da desistência.

Tabela 2 – Características pós randomização: estudo Villa et al.^{43,44}

Características do estudo (Villa et al.^{43,44})	Grupo intervenção (N=277)	Grupo controle (N=275)
Média de idade (anos)	20,2 (1,7)	20,0 (1,7)
Média de idade da 1ª relação sexual	16,7 (1,8)	16,7 (1,8)
Média de números de parceiros sexuais	2 (0-4)	2 (0-4)
História de gravidez (%)	Não apresenta	Não apresenta
Infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i> (%)	Não apresenta	Não apresenta
Uso de contraceptivo hormonal (%)	58	57
Infecção por HPV (%)		
Células atípicas de importância indeterminada (ASCUS)	6	6
Lesão de baixo grau (LSIL)	5	4
Lesão de alto grau (HSIL)	1	1
Células glandulares atípicas	1	0

Tabela 3 – Características pós randomização: estudo FUTURE II study group⁴⁵

Características do estudo (FUTURE II study group⁴⁵)	Grupo intervenção (N=6087)	Grupo controle (N=6080)
Média de idade (anos)	20,0 (2,2)	19,9 (2,1)
Média de idade da 1ª relação sexual	16,6 (1,9)	16,6 (1,9)
Média de números de parceiros sexuais	2	2
História de gravidez (%)	20,4	20
Infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i> (%)	4,3	3,8
Uso de contraceptivo hormonal (%)	59,4	59,5
Infecção por HPV (%)		
Células atípicas de importância indeterminada (ASCUS)	4,7	4,6
Lesão de baixo grau (LSIL)	5,9	5,5
Lesão de alto grau (HSIL)	0,7	0,6
Células glandulares atípicas	0,1	0,1

Tabela 4 – Características pós randomização: estudo FUTURE II study group⁴⁶

Características do estudo (FUTURE II study group⁴⁶)	Grupo intervenção (N=2368)	Grupo controle (N=2354)
Média de idade (anos)	20,4	20,3
Média de idade da 1ª relação sexual	16,5	16,5
Média de números de parceiros sexuais	2,6	2,5
História de gravidez (%)	30,4	30,5
Infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i> (%)	7,4	8,0
Uso de contraceptivo hormonal (%)	Não apresenta	Não apresenta
Infecção por HPV (%)		
Células atípicas de importância indeterminada (ASCUS)	6,9	7,7
Lesão de baixo grau (LSIL)	13,2	12,2
Lesão de alto grau (HSIL)	2,1	1,5
Células glandulares atípicas	0	0,1

O estudo de Villa et al.^{43,44} foi o que apresentou menos informações, comparado aos outros estudos, principalmente relacionado às características histórico de gravidez e presença de infecção por *Chlamydia trachomatis*. No entanto, detalhou outras características complementares que não estão expostas na tabela, como uso de outros contraceptivos como condom masculino e contracepção comportamental, além de apresentar características relacionadas à origem étnica.

Nenhum estudo apresentou características relacionadas ao tabagismo nas mulheres estudadas.

c) Acompanhamento

Para o esquema de tratamento foi levada em consideração a descrição das intervenções, ou seja, o número de doses realizadas e o intervalo de tempo entre elas – foi considerado para análise de eficácia somente as mulheres que tiveram o ciclo vacinal completo e no intervalo de tempo indicado. A descrição da formulação da vacina também foi um fator considerado relevante para análise. Importante nesta análise também foi o tratamento do controle, principalmente em estudos que comparam formulações diferenciadas. E o tempo de seguimento de cada grupo analisado.

d) Análise

- Laboratorial – Foi observado o tipo de exame utilizado pré e pós a aplicação da vacina para identificação do status com relação ao HPV e identificação de lesão.
- Estatística – Foram analisados os métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos acompanhados, o intervalo de confiança e o poder estatístico do estudo. Foi observada se houve análise por subgrupo e as variáveis consideradas nestas análises, bem como se o número de participantes em cada subgrupo permite significância estatística.
- Resultados – O desfecho primário considerado foi o desenvolvimento de infecção persistente – definido como infecções com duração maior do que 6 meses, num dado intervalo de tempo - ou lesões identificadas como de baixo e alto grau. Considerou-se como desfecho secundário a duração da imunidade e a ocorrência de eventos adversos - explicitação dos eventos adversos mais frequentes e mais graves, taxa de eventos adversos observados e implicações dos eventos adversos na segurança e adesão. Foi analisado também o tratamento das perdas do estudo: mecanismos adotados para evitar perdas, percentual de perdas, número de participantes acompanhadas até o final do estudo, descrição do motivo das perdas.

Da mesma forma no caso de óbito, no caso da existência, se as causas foram explicitadas. Além disto, foi observado se foram apresentadas informações referentes às dificuldades e limitações do estudo.

7.3. Análise dos estudos

Com base nestas considerações, abaixo estão descritas na tabela 5 as principais características dos estudos selecionados.

Tabela 5 – Principais características dos estudos selecionados para análise da eficácia da vacina tetravalente contra HPV na prevenção de infecção persistente de baixo ou alto grau.

Referência	Tipo de pacientes	Desfecho primário	Grupo intervenção (N)	Grupo controle (N)	Tempo de seguimento
Villa et al. ^{43,44}	Mulheres 16-23, não infectadas pelos genótipos da vacina.	Infecção persistente	277	275	5 anos (acompanhamento: mês 7, 12, 18, 24, 30, 36, 54, 60).
FUTURE II study group ⁴⁵	Mulheres 15-26, não infectadas pelos genótipos da vacina.	Lesão de alto grau (NIC II e III)	6087	6080	4 anos (acompanhamento: mês 7, 12, 24, 36 e 48).
FUTURE II study group ⁴⁶	Mulheres 16-26, infectadas ou não pelos genótipos da vacina.	Lesão de baixo e alto grau (NIC I, II e III)	2368 (infectadas) 8810 (não infectadas)	2354 (infectadas) 8812 (não infectadas)	4 anos (acompanhamento: mês 7, 12, 24, 36 e 48).

A partir da tabela 5 pode-se observar que com relação ao perfil dos voluntários, os estudos se assemelham na característica idade: todos foram realizados com mulheres jovens. No entanto se diferenciam no aspecto status prévio de HPV, em que somente um dos estudos⁴⁶ analisou também mulheres que, previamente à vacina, já haviam se infectado

com 1 a 3 genótipos que a compõe. Todos os estudos pré-selecionaram mulheres que não estavam grávidas e que não tinham ao longo da sua vida sexual ativa mais do que quatro parceiros sexuais.

Com relação ao desfecho primário analisado, os estudos tinham como desfecho de interesse lesão com classificações diferenciadas. Um deles^{43,44} observou infecções persistentes, sem definir seu grau, e considerou como infecção persistente toda aquela de genótipo HPV compatível com a vacina, que surgiu após o 7º mês e persistiu num intervalo maior que quatro meses. Os outros dois estudos^{45,46}, definiram o grau das lesões que observaram, como neoplasia intraepitelial cervical de grau I, II ou III.

Todos os estudos analisaram o status prévio de infecção por HPV entre as participantes. Comparando os estudos eles utilizaram como parâmetros laboratoriais o teste PCR – Reação polimerase em cadeia^{43,44,45,46}, combinados com exame sorológico (por imunoenensaio)^{43,44,45,46} para diagnosticar uma possível infecção prévia aos genótipos testados na vacina.

O tamanho da amostra variou muito entre os estudos e no estudo de continuação de Villa *et al.*⁴⁴ foi uma das limitações apresentadas pelos autores, o tamanho da amostra no estudo que deu seqüência ao primeiro, pois somente 114 mulheres deram continuidade no grupo intervenção e 127 no grupo controle, em decorrência do ingresso na universidade de muitas das jovens norte-americanas participantes, impossibilitando a continuação delas no estudo. Já no estudo⁴⁶ que analisou também jovens que previamente à vacinação estavam infectadas por 1 a 3 genótipos associados à vacina, o estudo acompanhou dois grupos diferenciados, um grupo com as jovens com infecção prévia (com uma amostra menor, mas significativa) e um grupo com jovens sem infecção prévia pelos genótipos HPV que compõe a vacina (com uma amostra quase 4 vezes maior).

Os tempos de seguimento foram próximos - entre 4 e 5 anos - nos estudos, embora os intervalos de acompanhamento das mulheres tenham sido diferentes. Um deles^{43,44} que apresentou o intervalo de acompanhamento menor, de 6 meses, apresentou em contrapartida um longo intervalo entre o primeiro estudo e o estudo de extensão, de 18 meses. Apesar deste período, os autores justificam que para reparar este “gap” no tempo de acompanhamento consideraram todas as infecções analisadas no mês 36 como infecções persistentes. No entanto, reconheceram o potencial de viés, baseado em estudos que mostraram que o tempo médio de regressão de uma infecção persistente é de 20,7 meses.⁽

⁴⁴⁾ Os outros dois estudos acompanharam as mulheres anualmente.

Para o acompanhamento os estudos não variaram com relação aos exames laboratoriais realizados, todos utilizaram o mesmo teste para citologia ThinPrep™(*Cytic*) e classificação pelo Sistema Bethesda 2001. Para a realização de colposcopia e biopsia (para áreas anormais encontradas no cérvix), respeitados os cuidados para evitar contaminação, utilizaram o mesmo padrão. O material foi lido primeiramente por um gerente clínico dos patologistas num laboratório central e posteriormente por 4 patologistas que não sabiam o diagnóstico do laboratório central, os achados clínicos, o grupo ao qual pertencia a participante e o status HPV.

Para o estudo de Villa *et al*^{43,44} foram utilizados dois tipos de protocolo para acompanhamento dos participantes – análise pelo protocolo populacional e análise por intenção de tratar. Foram elegíveis para o protocolo populacional todos aqueles que tinham status prévio HPV associado aos genótipos da vacina negativo (PCR e sorológico negativo) e permaneceram negativos após um mês da terceira dose da vacina e não violaram o protocolo. Para o protocolo por intenção de tratar foram elegíveis todos aqueles que tinham status prévio HPV associado aos genótipos da vacina negativo e receberam pelo menos uma dose da vacina, foram incluídas também as violações de protocolo.

No estudo FUTURE II⁴⁵ também foram utilizados dois protocolos, um deles por intenção de tratar, onde foram incluídas todas as jovens que haviam sido submetidas à randomização independente do status prévio HPV. O objetivo foi avaliar o efeito da vacinação na prevalência e incidência das lesões de alto grau associadas aos genótipos 16 e 18 da vacina.

Em outro estudo de FUTURE II study group⁴⁶ onde foram analisadas as jovens infectadas ou não pelos genótipos da vacina, foram utilizados protocolos diferenciados para acompanhar as jovens infectadas com 1 a 3 genótipos da vacina e outro para acompanhar as jovens com status prévio HPV negativo.

Neste estudo, apesar de estar se investigando a eficácia da vacina tetravalente – que previne para os genótipos 6, 11, 16 e 18 - o foco da análise é sobre a prevenção de lesões associadas aos genótipos 16 e 18, tendo em vista que são os associados ao câncer de cólo do útero que é o tema em discussão. Logo, as análises que se seguem abordam a eficácia na prevenção de infecções persistentes para os genótipos 16 e 18 dos estudos em questão.

A tabela 6 aponta para os resultados relacionados à infecção por HPV (genótipos 16 e 18) nos estudos analisados.

Tabela 6 – Principais resultados referentes à infecção por HPV na população vacinada e placebo dos estudos revisados, sob a perspectiva dos protocolos dos estudos.

Referência	Infecção por HPV (protocolo populacional)	Infecção por HPV (protocolo por intenção de tratar)
Villa et al. ^{43,44}	HPV 16: 1/199 (vacinadas); 28/198 (placebo). HPV 18: 1/224 (vacinadas); 11/224 (placebo).	HPV 16: 3/225 (vacinadas); 34/229 (placebo). HPV 18: 1/253 (vacinadas); 12/253 (placebo).
FUTURE II study group ⁴⁵	HPV 16: 1/4559 (vacinadas); 35/4408 (placebo). HPV 18: 0/5055 (vacinadas); 11/4970 (placebo).	HPV 16: 77/6087 (vacinadas); 132/6080 (placebo) HPV 18: 6/6087 (vacinadas); 29/6080 (placebo)
FUTURE II study group ⁴⁶	HPV 16: 1/941 (vacinadas); 17/905 (placebo) HPV 18: 1/1722 (vacinadas); 22/1728 (placebo)	Não se aplica

Quanto aos participantes elegíveis para participar do protocolo por intenção de tratar, a eficácia da vacina na prevenção de infecção por HPV dos genótipos que compõem a vacina foi de 91,6%, comparado ao grupo placebo, tanto para o genótipo 16 (IC: 73,3-98,4), quanto para o genótipo 18 (IC: 43,3-99,8) no estudo de Villa et al.^{43,44}

Já no estudo do grupo FUTURE⁴⁵ a eficácia foi de 42% (IC: 22-56) para o genótipo 16 e de 79% (IC: 49-93) para o genótipo 18.

A partir dos valores demonstrados na tabela 6 foram calculados nos estudos os valores da eficácia observada, que estão dispostos nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7 – Eficácia da vacina tetravalente contra o HPV na prevenção de infecções persistentes do genótipo 16.

Estudo	Tratamento n/N	Controle n/N	Eficácia observada (95% IC)*
Villa et al. ^{43,44}	1/199	28/198	96,6 (79,2-99,9)
FUTURE II study group ⁴⁵	1/4559	35/4408	97 (84-100)
FUTURE II study group ⁴⁶	1/941	17/905	94,3 (63,7-99,9)

* 95% IC – intervalo de noventa e cinco por cento de confiança.

Tabela 8 – Eficácia da vacina tetravalente contra o HPV na prevenção de infecções persistentes do genótipo 18.

Estudo	Tratamento n/N	Controle n/N	Eficácia observada (95% IC)*
Villa et al. ^{43,44}	1/224	11/224	90,6 (35,6-99,8)
FUTURE II study group ⁴⁵	0/5055	11/4970	100 (61-100)
FUTURE II study group ⁴⁶	1/1722	22/1728	95,4 (71,8-99,9)

* 95% IC – noventa e cinco por cento de intervalo de confiança.

No estudo de Villa *et al.*^{43,44} que acompanhou por mais tempo (5 anos) a coorte de mulheres, observa-se a presença de dois casos de infecção persistente, uma do genótipo 16 e uma do genótipo 18. Segundo os autores a infecção pelo genótipo 16 foi contabilizada no mês 36 (última visita do primeiro estudo) e, portanto, considerada como infecção persistente, apesar de não ter sido identificada no mês 54 (primeira visita do estudo de extensão), por conta do “gap” no acompanhamento das mulheres entre estes meses.

No estudo do grupo FUTURE⁴⁶ que classificou o grau da lesão encontrada, tanto o genótipo 16 quanto o 18 que surgiram no grupo vacinado foram lesões de baixo grau (NIC

I). Destas lesões, uma delas, a do genótipo 16, foi diagnosticada no mês 7, exatamente 1 mês após completar o ciclo vacinal.

No outro estudo do grupo FUTURE⁴⁵ que analisou lesões de alto grau, o potencial de prevenção da vacina foi o maior, 97% para o genótipo 16 e 100% para o genótipo 18. O único caso observado na população vacinada foi uma neoplasia intraepitelial de grau III. Neste caso, ao resgatar a história natural da doença, o tempo médio de diagnóstico da infecção para desenvolvimento de uma lesão de alto grau é de 4,3 (NIC II) a 6,5 anos (NIC III)¹¹. Com isto, se poderia dizer que o tempo de acompanhamento deste estudo possivelmente ainda é curto (4 anos) para inferir resultados com relação ao desenvolvimento de lesão de alto grau.

O que pode ser ressaltado destes três estudos com relação à eficácia da vacina na prevenção de infecções persistentes, seja de baixo ou alto grau, e ressaltadas as diferenças entre os estudos, que foram apresentadas, é que variou entre 94,3 – 97% para o genótipo 16 e entre 90,6 – 100% para o genótipo 18. Com imunoproteção permanente tanto nos estudos de menor duração (4 anos) quanto no estudo de maior período de acompanhamento (5 anos).

Além disto, a vacina não apresentou efeitos sobre mulheres que já tinham HPV positivo para algum genótipo da vacina, no entanto, isto não impediu sua proteção para outros genótipos da vacina. Pode-se destacar também o fato de algumas mulheres terem se infectado no período entre as doses da vacina, que na maioria dos estudos foram alocadas para o protocolo por intenção de tratar. No entanto não foram explicitadas quantas mulheres foram infectadas nesta situação.

Com relação ao desfecho secundário, eventos adversos, o estudo de Villa *et al.*^{43,44} relatou que os eventos adversos mais comuns e em maior proporção, registrados pelas participantes durante os quatorze dias após a vacinação, comparando o grupo intervenção ao grupo placebo, foi dor no local na injeção (86% versus 77%). O evento adverso sistêmico, atribuído à vacina, mais comum foi dor de cabeça (38 versus 33%). Mais de 94% dos eventos adversos foi de intensidade moderada. Somente um participante, do grupo placebo, descontinuou o tratamento por causa do evento adverso, hipoestesia, que segundo os pesquisadores não foi atribuída ao placebo. Apesar de dois eventos adversos sérios (não foram descritos quais) serem contabilizados tanto no grupo intervenção quanto no grupo placebo, os autores relatam que nenhum destes eventos estava relacionado à vacina.

O estudo do grupo FUTURE⁴⁵ que investigou lesões de alto grau obteve, através do grupo que recebeu um diário de memórias para registrar qualquer evento ocorrido no período de quinze dias após cada injeção, uma maior proporção de participantes do grupo intervenção que relataram mais de um evento adverso do que o grupo placebo (84% versus 77,9%, diferença do risco 6,5% [1,4 a 11,7]). Sendo o evento adverso mais comum dor no local da injeção (83% versus 75,8%, diferença do risco 7,2% [1,9 a 12,5]). Com relação a eventos sistêmicos a proporção foi semelhante entre os grupos (61,4% versus 60%, diferença do risco 1,4% [-5 a 7,8]).

Nesse mesmo estudo, as análises para a população em geral demonstraram uma proporção pouco maior de ocorrência de eventos adversos no grupo placebo (0,9% versus 0,7%, diferença do risco -0,1 [-0,5 a 0,2]) e similaridade com relação à ocorrência de sérios eventos adversos, relacionados à injeção entre o grupo intervenção e o placebo (menor que 0,1%). No entanto um dos participantes do grupo placebo descontinuou sua participação em função de hipersensibilidade relacionada à injeção.

Os eventos adversos graves relacionados à injeção no grupo intervenção foram: gastroenterite, dor de cabeça, hipertensão e diminuição dos movimentos no local da injeção. No grupo placebo os eventos adversos graves foram: hipersensibilidade à injeção (motivo pelo qual um participante desistiu), calafrios, dor de cabeça e febre.

Outros sérios eventos adversos foram responsáveis, por sete casos de interrupção no grupo intervenção e seis no grupo placebo. Ocorreram também sete mortes no grupo intervenção e cinco no grupo placebo por causas consideradas não relacionadas à vacina ou ao placebo.

Para o outro estudo do grupo FUTURE⁴⁶ que analisou as mulheres que já tinham se infectado por algum genótipo HPV relacionado à vacina, os eventos adversos foram comparados entre o grupo intervenção e o grupo placebo estratificado em três coortes: PCR e/ou soropositivo para mais de 1 genótipo HPV; soropositivo independente do PCR status e; toda população independente do status HPV. Além desta divisão por coorte, também foi analisado de forma especial um grupo menor que recebeu um diário de memórias para registrar os eventos adversos ocorridos 15 dias após cada dose da vacina.

A maior proporção de eventos adversos, independente da coorte, foi observada no grupo intervenção comparando ao grupo placebo, atribuível especialmente a reações no local da injeção (média de ocorrência no grupo intervenção=33,16%; média de ocorrência no grupo placebo=28,06%).

A ocorrência de eventos adversos foi sempre superior no grupo intervenção: eventos sistêmicos (média de ocorrência no grupo intervenção=24,4%; média de ocorrência no grupo placebo=23,0%); eventos sérios (média de ocorrência no grupo intervenção=0,66%; média de ocorrência no grupo placebo=0,53%); descontinuidade devido a eventos adversos (média de ocorrência no grupo intervenção=0,2%; média de ocorrência no grupo placebo=0,03%); descontinuidade devido a sérios eventos adversos (média de ocorrência no grupo intervenção=0,03%; média de ocorrência no grupo placebo=0,0%).

No entanto, no grupo que recebeu um diário de memórias para registrar os eventos adversos, a proporção de ocorrência dos eventos foi maior, mas proporcional entre as coortes. Para os eventos adversos atribuíveis a reações no local da injeção: média de ocorrência no grupo intervenção=85,6%; média de ocorrência no grupo placebo=76,6%. Para os eventos sistêmicos: média de ocorrência no grupo intervenção=62,2%; média de ocorrência no grupo placebo=59,76%. Para os eventos sérios: média de ocorrência no grupo intervenção=1,13%; média de ocorrência no grupo placebo=0,86%. Com relação à descontinuidade devido a eventos adversos: média de ocorrência no grupo intervenção=0,3%; média de ocorrência no grupo placebo=0,1%. E a descontinuidade devido a sérios eventos adversos: média de ocorrência no grupo intervenção=0,06%; média de ocorrência no grupo placebo=0,06%.

Os eventos adversos sistêmicos observados entre o grupo intervenção e o grupo placebo foram dor de cabeça (11,1% versus 10,7%), pirexia (5,5% versus 4,6%), nasofaringites (2,6% versus 2,3%) e náusea (2,9% versus 2,5%).

De toda a população 4 participantes do grupo intervenção e 2 do grupo placebo tiveram sérios eventos adversos relacionados à vacina. Para o grupo intervenção os eventos observados foram broncoespasmo, gastroenterite, dor e limitação de movimento no local da injeção, dor de cabeça e hipertensão. Para o grupo placebo os eventos foram hipersensibilidade, resfriado, dor de cabeça e pirexia.

Além disto, ao longo do estudo cinco óbitos foram contabilizados no grupo intervenção e 1 no grupo placebo, no entanto as causas não foram explicitadas no estudo.

Com relação ao outro desfecho secundário de interesse, imunogenicidade, somente dois dos estudos abordaram esta questão. O estudo de Villa *et al*^{43, 44} mediu a imunogenicidade pela média geométrica dos títulos (anti-HPV MGT), nos meses 7, 36 e 60 no grupo intervenção que foi soronegativo para os genótipos HPV da vacina e no grupo

placebo que foi soropositivo para algum dos genótipos HPV da vacina. No mês seguinte ao ciclo vacinal (7º mês), anti-HPV MGT foram substancialmente maiores entre as participantes que receberam a vacina quadrivalente do que o grupo placebo com prévia história de infecção por HPV (3.889,1 mMU/ml versus 42 mMU/ml para o genótipo 16; 755,5 mMU/ml versus 36,4 mMU/ml para o genótipo 18). Ao longo do tempo a quantidade MGT foi reduzindo para o grupo vacinado aos 36º mês (441,3 mMU/ml versus 21,5 mMU/ml para o genótipo 16; 50,5 mMU/ml versus 24,0 mMU/ml para o genótipo 18) e ao 60º mês (395,4 mMU/ml versus 16,0 mMU/ml para o genótipo 16; 43,7 mMU/ml versus 32,7 mMU/ml para o genótipo 18).

Outro aspecto importante a ser ressaltado é o pequeno número de participantes no grupo placebo com prévia história de infecção por HPV, nove para o genótipo 16 e sete para o genótipo 18. Comparado ao grupo intervenção que foi soronegativo para os genótipos HPV da vacina, o número de participante foi de setenta e oito para o genótipo 16 e oitenta e dois para o genótipo 18, que também é um número pequeno, mas relativamente maior do que a do placebo.

O estudo do grupo FUTURE⁴⁵ observou que entre 1512 mulheres vacinadas, incluídas num subestudo de imunogenicidade, mais de 99% foram soroconvertidas para um relevante genótipo HPV relacionado à vacina. No 24º mês, através da medida de anticorpos neutralizantes, 99% das mulheres vacinas deste subestudo foram soroconvertidas para HPV 16 e 68% para HPV 18. Pode-se ressaltar neste achados a menor porcentagem de níveis de anticorpo HPV 18 em relação ao HPV 16. Cabe lembrar que neste estudo a eficácia do HPV 18 foi de 100%.

A partir dos dados levantados com a revisão realizada se coloca algumas considerações, entre elas com relação ao perfil das mulheres acompanhadas nos estudos, semelhante sob as seguintes características: média de idade (20 anos), média de parceiros sexuais (2 parceiros) e tempo de seguimento do estudo (4 a 5 anos). Bem como características relacionadas às análises laboratoriais realizadas para verificação de status prévio HPV e para o acompanhamento. Estas características são importantes para análise de comparabilidade entre os estudos.

No entanto, outras características, também importantes, de certa forma limitam essa análise, são elas relacionadas ao tamanho da amostra, pois variou bastante entre os estudos e ao desfecho observado, um deles analisou o desfecho infecção persistente e os outros dois analisaram lesões de baixo e/ou alto grau. São desfechos que são necessariamente

condições indispensáveis para o desenvolvimento do câncer de colo, mas que possuem tempos de evolução e probabilidades de regressão e progressão diferenciados, e isto pode interferir na análise de comparabilidade.

Outra questão relevante refere-se aos fatores prognósticos considerados para a randomização. Vários estudos apontam diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento da infecção pelo HPV, entre eles, alguns relacionados ao comportamento sexual: início precoce da atividade sexual, promiscuidade do parceiro, sexo anal, múltiplos parceiros.^{4,12,14,15} E outros fatores como: imunossupressão, multiparidade, precocidade da idade materna no primeiro parto, fumo, uso a longo prazo de contraceptivos hormonais, co-infecção por *Chlamydia trachomatis* ou vírus Herpes simplex, fatores relacionados a dieta alimentar e aspectos sócio-econômicos e nível de escolaridade.^{1,4,14,15,16,17} No entanto, destes fatores alguns apresentam evidência conclusiva e outros nem tanto, assim como apresentam também fatores de confusão, associados a sua correlação a outros fatores, principalmente os relacionados ao comportamento sexual.

Entre estes, os estudos analisaram o início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros, precocidade da idade materna no primeiro parto, uso de contraceptivos hormonais e co-infecção por *Chlamydia trachomatis*, através das variáveis: média de idade da 1ª relação sexual, média de números de parceiros sexuais, história de gravidez, uso de contraceptivo hormonal e infecção por *Chlamydia trachomatis*. No entanto, o estudo de Villa et al.^{43,44} não apresenta as variáveis história de gravidez e infecção por *Chlamydia trachomatis* e o estudo do grupo FUTURE II⁴⁶ não apresenta a variável uso de contraceptivo hormonal. O que é uma outra fragilidade desta análise.

Com relação ao desfecho secundário – Evento Adverso - o que se observa de comum entre os estudos é que os eventos são mais freqüentes no grupo intervenção do que no grupo placebo, sendo o evento de maior proporção, cerca de 85%, dor no local da injeção. Os eventos adversos sérios mais comuns foram broncoespasmo, gastroenterite, dor de cabeça, hipertensão, dor e limitação dos movimentos no local da injeção. Segundo os autores, poucas foram as desistências relacionadas à vacina, percentual semelhante entre o grupo placebo e o intervenção.

Para o desfecho secundário – Imunogenicidade – o que se observa é uma falta de padronização no método de análise, sendo que somente dois estudos abordaram este desfecho.

Outra relevante informação a ser ressaltada nestes estudos é a participação da Merck, indústria farmacêutica responsável pela produção da vacina tetravalente (Gardasil®). O grupo FUTURE (*Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease*) teve o ensaio desenhado, gerenciado e analisado pela Merck, em conjunto com pesquisadores acadêmicos externos. O estudo de Villa *et al*^{43,44} foi desenhado em colaboração com o patrocinador - Merck, que também foi responsável pelo monitoramento, revisão dos dados (incluindo integridade e consistência dos dados) e testagem clínica das amostras de HPV DNA e resposta imunológica HPV.

À luz destas análises levantam-se uma série de questões a serem refletidas e discutidas quando se trata da incorporação desta vacina no Brasil. Questões centrais e de gestão da incorporação tecnológica que vão além da eficácia absoluta encontrada pelos estudos.

8. Discussão

8.1. Controle do câncer de colo de útero: a estratégia brasileira em questão

Diante do levantamento bibliográfico sobre a efetividade do programa de rastreamento do câncer de colo analisados no capítulo 1 deste trabalho, e da importância ressaltada por todos os protocolos internacionais sobre a qualidade do programa de rastreamento, destacando-se, a cobertura e o acompanhamento do programa, bem como a importância da integração com a rede de Atenção Básica, foram levantadas algumas informações referentes ao monitoramento das ações realizadas para o controle do câncer de colo no Brasil, assim como referências que situam a realidade brasileira com relação às principais orientações da OMS para a efetividade do programa de rastreamento.

Desde 2002⁴⁷, o Ministério da Saúde utiliza como instrumento nacional de monitoramento e avaliação das ações e serviços de saúde da Atenção Básica, em âmbito municipal e estadual, o Pacto dos Indicadores da Atenção Básica. Este consiste num elenco de indicadores que repercutem em ações prioritárias e estratégicas para a atenção à saúde no Brasil.

O processo de pactuação ocorre, em linhas gerais, da seguinte forma, o Ministério da Saúde elenca uma relação de indicadores, baseada nas ações prioritárias e estratégicas, para serem pactuados pelos estados e municípios. São classificados em: indicadores principais e indicadores complementares. O estado pactua com o Ministério da Saúde uma meta baseada na série histórica e em critérios epidemiológicos e prioritários. Num segundo momento os estados pactuam com os municípios, de modo a alcançar a meta pactuada com o ente federal.^{48,49,50}

Entre o conjunto de indicadores da Atenção Básica pactuados entre o Ministério da Saúde e os estados e municípios brasileiros, está o indicador Razão de exames citopatológico cérvico-vaginais em mulheres entre 25 a 59 anos e a população feminina nesta faixa etária, classificado como principal, ou seja, de pactuação obrigatória. Além disto, desde 2007, este indicador foi incorporado no Pacto pela Vida para contribuir na avaliação da prioridade no controle do câncer de colo de útero. Esse tem destaque na Política Nacional de Atenção Básica (PNAB)⁵¹ por constituir um dos quatro indicadores de acompanhamento cujo alcance de metas condiciona a atualização do valor do Piso de Atenção Básica fixo (PAB fixo).

Este indicador possibilita analisar a **oferta de exames** disponibilizada para a população e tem como objetivo ampliar esta oferta de modo que a cobertura alcance 80% da população alvo (meta),⁵² sendo estabelecido como parâmetro nacional o valor de 0,3 exames/ano.

Para a análise dos resultados deste indicador foram consultadas as bases de dados do SISCOLO⁵³. Observa-se que os resultados apontaram para uma tendência de aumento de 2003 até 2005, seguida de uma estabilização da oferta de exames nos anos subsequentes, chegando ao valor médio de 0,17. Sendo a maior média encontrada no ano de 2002 (0,2). Dos quatro indicadores prioritários da PNAB, esse apresentou o menor percentual de alcance de metas em 2006, apenas 15%.

Para o valor parâmetro nacional – 0,3 – somente um estado no ano de 2006 o alcançou (PI=0,36), e no ano de 2007 dois alcançaram (PI=0,35 e RR=0,34) o parâmetro.⁴⁹

Além deste, outro indicador, Percentual de municípios com amostras insatisfatórias acima de 5%, por UF, classificado como complementar, portanto não possui pactuação obrigatória, e incluído a partir de 2007 como indicador de monitoramento e avaliação do Pacto pela Saúde,⁵² compõe o conjunto de indicadores de monitoramento das ações de controle do câncer de colo.

Este indicador tem o objetivo de diminuir o número de amostras insatisfatórias e possibilita analisar a **qualidade das coletas**.⁵² Proporções elevadas de amostras insatisfatórias estão associadas principalmente a problemas nas etapas de coleta dos exames e conservação das amostras. A adequabilidade das amostras deve ser avaliada segundo as principais causas registradas: ausência de células, esfregaço purulento, dessecamento, material escasso ou hemorrágico, contaminantes externos, superposição celular, ou outras.⁵³

Este indicador apresenta uma média nacional de 1,14% de amostras insatisfatórias, sendo 1% o considerado ideal. As regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte apresentam médias, entre 1,5 a 2,3%. Além disto, quando se observa o percentual de municípios com amostras insatisfatórias acima de 5%, considerado inaceitável, as regiões Norte e Nordeste apresentam os piores percentuais, com variações de 10 a 15% dos municípios.⁵³

Além destes dois indicadores, a partir do ano de 2008, outro indicador passou a ser obrigatório no elenco de indicadores relacionados ao controle do câncer de cólo: Percentual de tratamento/ seguimento no nível ambulatorial das lesões precursoras do câncer de cólo do útero (lesões de alto grau - NIC II e NIC III), em determinado local, no ano.⁵² Tendo como meta tratar 100% dos casos positivos de lesões de alto grau.

Para a OMS³² estabelecer uma rede entre a identificação de anormalidades e referências diagnóstica, de tratamento e acompanhamento é um dos pontos importantes para a efetividade do rastreamento.

As metas pactuadas para esse indicador foram para a maioria dos estados de 100%, somente seis estados pactuaram um valor inferior à meta (RO – 60%; BA – 65%; AM – 70,02%; TO, PI e MS – 80%).⁴⁸ Os resultados das metas alcançadas para este indicador só serão publicados em 2009.

Observa-se então que três indicadores são monitorados pelo Ministério da Saúde, através do Pacto pela Saúde, com objetivos complementares, oferta dos exames, qualidade das coletas e seguimento e tratamento das lesões precursoras, e comuns, garantir o acompanhamento das ações de controle do câncer de colo de útero.

No entanto, diante dos resultados observados, apesar dos esforços em garantir um indicador obrigatório e condicionado ao valor do PAB fixo, esses resultados sugerem fragilidade no processo de pactuação desse indicador. Apesar da PNAB estabelecer que os valores do Piso de Atenção Básica serão corrigidos anualmente mediante cumprimento de metas pactuadas para quatro indicadores da Atenção Básica, dos quais o de razão de exames citopatológicos faz parte, não houve nenhuma correção, até o momento, por esse motivo.

Além destas ações, outras informações são acompanhadas pelo SISCOLO⁵³, que é o **sistema de informação para monitoramento e avaliação** das ações de controle do câncer de cólo. Uma das orientações da OMS³² é que entre as ações para a garantia da qualidade do programa de rastreamento seja estabelecido um sistema de informação para monitorar e avaliar.

O SISCOLO⁵³ é um sub-sistema do SIA/SUS, utilizado para cadastrar os exames citológicos e histopatológicos, no âmbito do SUS. O sistema permite: obter o Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I), registrar informações sobre condutas diagnósticas e terapêuticas realizadas para os diagnósticos citológicos positivos (módulo seguimento da paciente) e selecionar amostras para monitoramento externo da qualidade dos exames.

Esse aplicativo permite o acompanhamento de informações epidemiológicas relacionadas ao comportamento das lesões ao longo do período, faixa etária das mulheres acometidas, distribuições regionais; e informações gerenciais como acompanhamento de

indicadores, que possibilita a avaliação do programa e a organização da rede de atenção (treinamento, recursos humanos).

Assim como qualquer aplicativo ou sistema de informação, este também apresenta algumas limitações, entre as principais, o fato de registrar o número de exames e não de mulheres, de ter informações somente da população feminina atendida na rede pública (SUS); e de questões referentes ao seu uso, pela falta de adesão ao módulo de seguimento, que permite o acompanhamento dos exames com anormalidades e ainda ser uma ferramenta pouco utilizada para gestão.

Para analisar o componente referente à qualidade do programa, a partir de critérios como, **disponibilidade de recursos** (físicos e humanos) e **capacitação dos profissionais** na Atenção Básica, foram analisados dados do levantamento censitário⁵³ realizado pelo Ministério da Saúde de 2001 a 2002, através de uma avaliação normativa, que teve como objetivo analisar o funcionamento das Equipes de Saúde da Família (ESF) do Brasil.

Foram visitadas 13.501 ESF e observadas a seguinte situação: 75,1% das ESF realizavam coleta de material para exame preventivo de câncer de cólio de útero, variando entre 36% (AM) a 93% (MT); 61,7% dispunham de equipamentos gineco-obstétrico básico (mesa ginecológica, espéculos, foco, estetoscópio de Pinnard), variando entre 24% (MA) a 81% (AC); e 31,1% dos médicos e 44,1% dos enfermeiros receberam treinamento para atenção à Saúde da Mulher.⁵³

Segundo a OMS³² é fundamental para a garantia da qualidade do programa que a coleta do esfregaço cervical seja realizada por profissionais habilitados e devidamente treinados, bem como disponibilização de suficientes investimentos financeiros e políticos.

Após esse levantamento o Ministério da Saúde planejou uma série de ações principalmente focadas na qualidade da Estratégia Saúde da Família. Tendo em vista que o cenário observado até o momento do levantamento censitário era a expansão da cobertura, num segundo momento a preocupação passou a ser a qualificação das Equipes de Saúde da Família, tendo em vista que a expansão significativa da Estratégia Saúde da Família trouxe a necessidade de qualificação da atenção básica ofertada à população como condição para sua sustentabilidade.

Neste sentido, foram criados mecanismos para acompanhamento das ações prioritárias e estratégicas do Saúde da Família, como por exemplo, o já citado Pacto de Indicadores da Atenção Básica, que foi incorporado pelo Pacto pela Saúde no ano de 2006.

Ainda na agenda de prioridades do Ministério da Saúde, entre as metas estabelecidas como estratégicas para o desenvolvimento da Atenção à Saúde do Programa Mais Saúde⁵⁴ está a de realizar, 8,8 milhões de exames citopatológicos em mulheres na faixa etária de 25 a 59 anos - incremento anual de 450.000 exames na faixa etária, de 2008 a 2011. Esta meta tem como objetivo ampliar a cobertura de exames citopatológicos na população de 25 a 59 anos para 80%.

Outro tópico importante diz respeito aos laboratórios responsáveis pela análise das lâminas, mais especificamente ao **controle de qualidade** destes estabelecimentos e o **tempo de entrega dos resultados** às mulheres.

Para a OMS³² para a garantia da efetividade do controle de qualidade, entre outras medidas, o laboratório deve ser centralizado. Além disto, a preocupação com o resultado do citológico, não se deve limitar a acurácia, mas também com sua disponibilização o mais prontamente possível.

Num estudo de inquérito domiciliar de base populacional, realizado em 2006, em quatro municípios do estado do Rio de Janeiro, evidenciou-se a fragilidade do sistema de saúde em relação ao tempo de entrega do resultado do exame, em apenas 69% dos casos ocorreu em menos de um mês após a coleta do material.⁵⁵

Como analisado no capítulo sobre efetividade do programa de rastreamento, a acurácia (sensibilidade e a especificidade) é uma propriedade exclusiva do teste e sua variação normalmente é atribuída a mudança na técnica ou a erros na sua aplicação.²⁶ Além disto, foi observado uma grande variação da acurácia, nos estudos brasileiros, apesar da existência de poucos. A análise do citológico para ter a garantia da qualidade é um processo altamente especializado, dependente da competência do laboratório e habilidade profissional e para isto é fundamental pensar na qualificação dos profissionais e no controle de qualidade dos laboratórios.

Todas estas questões levam a crer que apesar das diretrizes do programa de rastreamento estarem claramente definidas – população alvo, método diagnóstico, periodicidade e intervalo de acompanhamento, sistema de informação para monitoramento – e de se observar através de diversos estudos^{20,21,22,23} um incremento na cobertura do programa, com uma média de 70% de cobertura efetiva (nos últimos três anos), no entanto, ainda abaixo do recomendado pela OMS³² para garantia da qualidade do programa de rastreamento (80%), nota-se também que uma série de falhas na garantia de recursos físicos, na capacitação de profissionais, no gerenciamento do seguimento das mulheres

com exames alterados, na garantia da qualidade do exame citológico (monitoramento da coleta e dos laboratórios), no tempo de entrega dos exames, na cobrança de cumprimento de metas prioritárias estabelecidas em âmbito municipal e estadual, são apontadas por diferentes fontes de informação. Portanto políticas mais efetivas devem ser tomadas, com recursos disponibilizados nas áreas onde são observadas fragilidades, baseadas nas informações levantadas em inquéritos populacionais e no próprio sistema de monitoramento e avaliação – SISCOLO, bem como nas diferenças regionais.

Sabendo destas questões e utilizando-as como pano de fundo, é que se coloca em discussão a incorporação da vacina contra o HPV, tendo como base para a discussão as evidências levantadas no capítulo: Eficácia da vacina contra o Papilomavirus humano (HPV) e o câncer de colo uterino.

8.2. A incorporação da vacina contra o HPV: questões centrais para discussão

O programa de prevenção secundária (Papanicolaou) atual do câncer de colo uterino no Brasil, apresenta efetividade baixa comparado ao ideal/potencial, tendo em vista a cobertura, a qualidade da coleta dos exames e o acompanhamento das mulheres diagnosticadas com anormalidades.

Logo, coloca-se em discussão a pertinência da incorporação da vacina neste contexto, sob o aspecto da efetividade.

Sob o aspecto da **eficácia**, a revisão realizada neste trabalho demonstrou que a vacina possui eficácia entre 94,3 – 97% para o genótipo 16 e entre 95,4 – 100% para o genótipo 18 nas mulheres que não estavam infectadas por estes genótipos.

No entanto, cabe ressaltar que mulheres que se infectaram entre as doses da vacina, foram analisadas em outro protocolo (por intenção de tratar), mas não foram citadas no estudo quantas mulheres estiveram nessa situação. O que é um dado importante, pois a eficácia plena da vacina só pode ser contabilizada a partir da última dose da vacina, logo, no intervalo entre as doses, as mulheres estão expostas à infecção.

Além disto, pode-se dizer também que os intervalos entre as doses devem ser respeitados com rigidez para obtenção desta eficácia. O que nem sempre é respeitado e até mesmo possível para determinadas populações, por exemplo, que moram em áreas de difícil acesso, com restrições econômicas.

Uma metanálise⁵⁶ que revisou estudos com resultados da eficácia tanto da vacina bivalente quanto da tetravalente encontrou um valor sumário de 87% (95% IC: 80-91%) para o genótipo 16 e de 78% (95% IC: 62-87%) para o genótipo 18 na prevenção de infecções persistentes.

Sendo que eles encontraram resultados similares na análise da população por intenção de tratar. Na revisão que foi realizada no presente trabalho, a eficácia da vacina na prevenção de infecção por HPV dos genótipos 16 e 18, nos participantes elegíveis para o protocolo por intenção de tratar, foi de 91,6% tanto para o genótipo 16 (IC: 73,3-98,4), quanto para o genótipo 18 (IC: 43,3-99,8), no estudo de Villa et al.^{43,44}, resultado que se aproxima do observado na metanálise.⁵⁶ No entanto, no estudo do grupo FUTURE⁴⁵ a eficácia foi de 42% (IC: 22-56) para o genótipo 16 e de 79% (IC: 49-93) para o genótipo 18. Cabe enfatizar que nesse estudo também foram incluídas mulheres com infecção prévia de HPV pelos genótipos 16 e 18.

Logo, pode-se elucidar a partir desta informação que a vacina não apresenta eficácia para mulheres que já se infectaram com os genótipos 16 e 18.

Outra informação importante a ser destacada é referente ao **tempo de eficácia da vacina**, baseado nos estudos revisados e no tempo de acompanhamento das mulheres estudadas, o que se tem de mais longo prazo é o estudo de Villa *et al.*^{43,44} que acompanhou a coorte por 5 anos. Tendo como parâmetro de análise a revisão da história natural e os tempos de progressão da doença,^{7,10,11,13} pode-se dizer que uma infecção por HPV para evoluir para uma lesão de alto grau dura em média 5 anos. Logo, pode-se afirmar que o tempo dos estudos é curto para garantir a eficácia da vacina para prevenção de lesões de alto grau. Apesar de somente um estudo⁴⁵ ter se proposto a analisar a prevenção da vacina em lesões de alto grau, é importante destacar esta questão para dar clareza à análise.

Ainda considerando o aspecto da duração da eficácia da vacina, dois estudos se propuseram a analisar a **imunogenicidade** da vacina.^{44, 45} Um deles analisou a média geométrica dos títulos (MGT) anti-HPV e constataram que no mês seguinte ao ciclo vacinal, as MGT foram substancialmente maiores entre as participantes que receberam a vacina quadrivalente do que no grupo placebo com prévia história de infecção por HPV. No entanto, ao longo do tempo o MGT foi reduzindo para o grupo vacinado.

O mesmo resultado foi encontrado em outro estudo⁵⁷ que observou o declínio dos títulos ao longo do tempo pós-vacinação, chegando a um platô após o 24º mês, mantendo-

se estável até o 60º mês, quando a análise finalizou. Para os autores a vacina induziu uma memória imunológica robusta.

Outro estudo⁵⁸ analisou covariáveis na indução de resposta imunológica, entre meninas de 9 a mulheres de 26 anos, e concluíram que quanto menor a idade maior é a resposta anti-HPV induzida pela vacina. Observaram também que em mulheres com status prévio HPV positivo a MGT foi maior. Cabe ressaltar que todos estes estudos foram realizados em meninas e mulheres em boas condições de saúde, que é um aspecto limitante da análise, faltam estudos em populações em situação de déficit imunológico (HIV positivas, desnutridas), pois não se sabe qual o efeito (imunogenicidade) da vacina nesta população. Outra consideração destes estudos é que não se obteve informações suficientes para estabelecer níveis de MGT anti-HPV preditores de duração da imunidade.

Com relação aos **eventos adversos**, o que se observa nos estudos revisados é a sua maior frequência no grupo intervenção do que no grupo placebo. Sendo dor no local da injeção o evento de maior proporção (85%). Os eventos adversos sérios mais comuns foram broncoespasmo, gastroenterite, dor de cabeça, hipertensão, dor e limitação dos movimentos no local da injeção.

Segundo o fabricante da Gardasil®⁵⁹ as reações adversas mais comuns observadas nos ensaios clínicos foram reações no local da injeção (dor, inchaço, eritema, prurido, contusão) e dor de cabeça, febre, náusea e tontura. Foi constatado também que as reações adversas sérias foram mais frequentes na população que recebeu Gardasil comparado ao grupo placebo. Entre essas reações incluíram-se dor de cabeça, broncoespasmo, asma, gastroenterite e limitação dos movimentos no local da injeção, semelhantes aos encontrados nos estudos revisados.

Nos registros de eventos adversos do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁶⁰ até agosto de 2008 tinham sido registrados 10.326 eventos adversos relacionados a vacina Gardasil® nos Estados Unidos. Destes, 94% foram considerados não sérios e 6% considerados sérios. Entre os eventos não sérios estão incluídos, dor e inchaço no local da injeção, dor de cabeça, náusea, febre e desmaio. Segundo os registros do CDC desmaio é comum após injeções ou vacinações especialmente em adolescentes, no entanto algumas vezes podem causar sérios acidentes, por isto recomendam que a pessoa permaneça sentada após 15 minutos da vacinação.

Entre os sérios eventos adversos registrados - definidos como eventos que envolvem hospitalização, morte, incapacidade permanente e doença crônica - nenhum teve associação

causal pela vacina segundo a comissão médica que analisou os casos. Entretanto, os eventos registrados foram Síndrome de Guillan-Barré, embolia pulmonar, coração e pernas, e 27 mortes por causas diversas.

Baseado nestas informações o CDC e a FDA determinaram que a vacina é segura para o uso e efetiva para prevenir 4 genótipos HPV.

Outra questão que se coloca para discussão é com relação aos dois **genótipos** classificados como de alto risco incluídos na vacina (16 e 18), estima-se que sejam responsáveis em média por 70% dos casos de câncer de colo de útero no mundo, com uma variação entre 65 a 76% entre as regiões observadas¹. Além disto, num estudo brasileiro⁴ que selecionou mulheres com diagnóstico de câncer cervical invasivo, constatou que 66% dos casos de câncer estavam associados com os genótipos de HPV 16, 18, 31 e 33. Apesar deste estudo ter sido realizado em sete hospitais somente da cidade de São Paulo, trouxe informações importantes a serem consideradas com relação a potencial prevenção dos casos de câncer, caso a vacina fosse incorporada no Brasil, indicando que o impacto poderia ser menor do que o esperado. E também que mais estudos para mapear os genótipos mais frequentes no Brasil, por região e estratos sociais, devem ser realizados.

O fato da não proteção para pelo menos 30% dos casos de câncer associados aos outros genótipos de HPV, bem como o fato de as mulheres com maior risco de câncer de colo – idade igual ou superior a 40 anos – não estão protegidas nos próximos anos e décadas, pelo fato de sua coorte não ser contemplada pela imunização, justifica a **continuidade do rastreamento**. No entanto, é de extrema importância considerar uma possível consequência da introdução da vacina, que é a redução da cobertura do rastreamento, que poderia repercutir em consequências indesejáveis para o programa de prevenção secundária do câncer de colo do Brasil.

Outro fator a ser considerado é a **faixa de idade** de administração da vacina, os estudos revisados incluíram mulheres de 16 a 26 anos. Poucos são os estudos que analisam a aplicação da vacina em pré-adolescentes e adolescentes, e abordam questões de segurança e imunogenicidade.^{61,62}

Segundo o fabricante a vacina é indicada para mulheres de 9 a 26 anos de idade. E foram realizados cinco ensaios clínicos envolvendo meninas e mulheres nesta faixa etária para certificação da segurança da vacina.⁵⁹

Apesar disto, ainda levanta-se a questão da idade indicada pelo fabricante versus da aprovada pelo país para comercialização. Sabe-se que a idade ótima para administração da

vacina é antes do início das relações sexuais, e que quanto mais jovem, maior a contagem de títulos. No entanto, não se sabe o efeito a longo prazo da vacina na imunidade.

Além destas questões que permeiam a eficácia, há também as **questões culturais**, que não são mensuráveis, mas são tão ou mais importantes do que estas levantadas anteriormente.

É importante lembrar que se trata de uma vacina contra um vírus de contágio sexual, que será administrado em meninas que não iniciaram sua vida sexual. Isto poderia induzir a prática precoce de atividade sexual? Poderia desestimular o uso de preservativos? Estas questões são colocadas aqui, sem resposta, num exercício de reflexão.

Por fim, grande parte destas questões não estaria colocada em discussão se não fosse o alto investimento para a incorporação da vacina, que se apresenta até o momento como a vacina mais cara proposta para uso em massa.

A questão que se coloca mais urgente é a incorporação da vacina contra o HPV no atual contexto de controle do câncer de colo no Brasil. Em que observam-se fragilidades do programa, que ainda não atingiu o seu potencial de efetividade, e como visto a partir da revisão realizada no capítulo Efetividade do Rastreamento, não está em questão a inefetividade desta tecnologia (rastreamento baseado no Papanicolaou), mas as falhas na implementação do programa, principalmente com relação à qualidade e resolutividade.

Tendo como alternativa de nova tecnologia a vacina, que se apresenta com resultados bastante favoráveis quanto à eficácia, mas com lacunas no conhecimento importantes e questões relevantes – financeiras, culturais, sociais, comportamentais - para analisar antes de qualquer iniciativa de incorporação.

Para elucidar algumas destas considerações, outras análises devem ser realizadas, como a avaliação do custo-efetividade e custo-utilidade, levando em consideração outras questões que não foram abordadas neste trabalho, como o tratamento das lesões de alto grau e do câncer. Em regras gerais, numa avaliação tecnológica a alternativa que apresente a razão de custo-efetividade mais favorável deve ser a escolhida.

Este trabalho teve a intenção de analisar as alternativas tecnológicas que se colocam para o controle do câncer de colo de útero no Brasil, numa perspectiva da gestão de tecnologias, sob o olhar do gestor, o que é relevante considerar para a tomada de decisão frente a uma avaliação tecnológica. O que a princípio parece ser limitado a um valor sumário da razão de custo-efetividade, não se restringe a isto, neste caso, quando enxergamos no horizonte um cenário com diversos atores, com interesses divergentes, e das

dificuldades com relação ao desempenho do atual programa de rastreamento e possivelmente de uma implantação adicional da vacina.

É neste sentido que o trabalho vem a contribuir, para subsidiar outras Avaliações Tecnológicas, e principalmente levantar aos olhos da Gestão questões que necessitam ser ponderadas e refletidas na tomada de decisão da incorporação de uma nova tecnologia, e as mudanças e ajustes de direção necessários no programa de rastreamento de câncer de colo brasileiro.

9. Conclusão

Diante das evidências levantadas da efetividade do rastreamento por Papanicolaou, desde que seguidos alguns critérios de cobertura e qualidade, e das lacunas discutidas sobre a eficácia da vacina, e tendo principalmente como diretriz que este trabalho faz parte de um mestrado profissional de Gestão de Tecnologias, cujo objetivo é possibilitar o processo crítico-reflexivo sobre a incorporação de novas tecnologias, a conclusão deste trabalho pontua uma proposta de encaminhamento das questões suscitadas na discussão, tendo em vista as lacunas relativas às diferentes dimensões analisadas que são relevantes para o modelo de gestão tecnológica.

Dado que o processo de monitoramento das ações de prevenção do câncer de colo tem tido baixa repercussão nos resultados dos indicadores prioritários ao longo dos anos, é importante que outras estratégias sejam elaboradas para garantir o cumprimento das metas, e mais, garantir a qualidade do programa e o aumento da cobertura.

A partir destes indicadores devem ser selecionados os estados e municípios em situação insatisfatória no desempenho das ações de prevenção do câncer de colo de útero, que seria classificado como um grupo prioritário para apoio. Sendo importante uma contrapartida federal, no sentido de identificar formas de apoio técnico e financeiro a municípios que apresentem problemas na infra-estrutura e baixas condições para investimentos (baixo IDH, baixa arrecadação municipal, etc...), com o objetivo de apoiá-los na estruturação da rede de atenção a prevenção do câncer de colo uterino.

Importante também a garantia de acompanhamento destes indicadores e retorno aos estados e municípios, por meio de mecanismos de comunicação (informação para ação). Que contemplem resultados obtidos nos indicadores avaliados e parâmetros de análise, bem como, informações sobre publicações e instrumentos que subsidiam a melhoria da qualidade dessas ações (protocolos e diretrizes clínicas, publicações do Ministério da Saúde e de outras instituições afins, nacionais e internacionais).

Ações de cunho provocativo para incentivar a gestão interna da qualidade também devem ser realizadas, como o fornecimento de instrumento de auto-avaliação para auxiliá-los na identificação de suas fragilidades e a solicitação da elaboração de um Plano de Atividades a serem desenvolvidas pelo estado e municípios para melhoria do seu desempenho.

Outras representações devem ser convidadas e acionadas a participarem destas pactuações, através da comunicação a Comissão Intergestores Bipartite (CIB) e Conselhos Estaduais de Saúde dos resultados por estado e apresentação anual na Comissão Intergestores Tripartite (CIT) dos resultados alcançados.

Ações de congratulação aos municípios e estados que alcançarem resultados satisfatórios também são importantes de serem realizadas, seja através de mecanismos de certificação ou até mesmo através de incentivos por resultados, fazendo valer o disposto na Política Nacional de Atenção Básica com relação à correção do PAB fixo.

Apesar das limitações inerentes aos indicadores, como por exemplo, o de razão de exames citopatológicos, que não permite distinguir as mulheres que fizeram vários exames daquelas que fizeram apenas um, num dado intervalo de tempo. Estes indicadores são de fundamental importância para o monitoramento com vistas à promoção da qualidade das ações de prevenção do câncer de colo de útero, que como consequência repercutirá no alcance da população feminina de maior risco e da cobertura suficiente para a redução da mortalidade por câncer de colo.

Sendo uma das estratégias orientadas pela OMS, o fortalecimento da Atenção Básica, além destes mecanismos de monitoramento, avaliação e capacitação, há de se investir no aumento da cobertura da estratégia Saúde da Família, que hoje já alcança 50% da população brasileira. Aliado a isto, instrumentos de qualificação da atenção prestada pelas Equipes de Saúde da Família e da gestão local da estratégia devem ser implantados. Entendendo que a estratégia Saúde da Família, por estar estruturada na lógica de territórios definidos para atuação, trabalhando com núcleos familiares, estabelecendo relações de vínculo e responsabilização entre equipes e a população adscrita e acompanhando estas famílias com a presença do Agente Comunitário de Saúde (ACS), buscando o cuidado dos indivíduos e das famílias ao longo do tempo, possibilita uma maior proximidade destas mulheres e consequentemente um acompanhamento a médio, longo prazo.

Além disto, têm-se observado os melhores resultados dos indicadores de controle do câncer de colo nos locais que apresentam as maiores coberturas da estratégia Saúde da Família.

Como visto na discussão, outro problema enfrentado é a qualificação dos profissionais de saúde que coletam os citológicos, isto poderia ser solucionado com a estratégia de inclusão desse tema nos processos de formação e capacitação das equipes de

Atenção Básica, da Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde - SGETS/MS em parceria com a Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS.

Com relação às análises realizadas pelos laboratórios, cujo problema é a acurácia diagnóstica comprometida, uma solução possível para isto seria o controle de qualidade a partir da centralização dos laboratórios, a qualificação dos técnicos que analisam as lâminas e ampliação do monitoramento externo dos laboratórios credenciados, que hoje está implantada com regularidade em apenas 5 estados, mas para isto uma reestruturação da rede laboratorial deve ser estimulada, com recursos específicos despendidos para isto.

Estas propostas se restringem a dimensão da Gestão, o que Pinho³⁵ classificou como Plano Institucional Programático, o que não quer dizer que outras dimensões não devam ser levadas em consideração para acionar ações deste nível. Na verdade a intenção ao se propor pontualmente estas ações é de encontrar soluções de responsabilidade desta esfera que desencadeará em ações de outras dimensões como do Plano Social e Individual.

Esta proposição não elimina a necessidade da realização de avaliações de custo-efetividade comparando as tecnologias rastreamento e vacina, mas coloca a necessidade de independente da realização destas análises, a correção das falhas gerenciais encontradas no programa brasileiro de controle do câncer de colo. Até porque, para a incorporação da vacina, inclusive, é mais do que necessário à estruturação eficiente do programa do rastreamento, pois sua continuidade é certa, para prevenção dos genótipos de alto risco que a vacina não protege e acompanhamento das mulheres vacinadas.

Neste caso, não se trata da disputa de tecnologias concorrentes, mas da garantia de ofertar uma tecnologia (rastreamento por Papanicolaou) com seu potencial máximo de efetividade, assegurando o direito das mulheres à vida.

10. Referências Bibliográficas

- 1- World Health Organization. Human Papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals: Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; 2007. 36p
- 2- Schiller JT, Frazer IH & Lowy DR. Human Papillomavirus vaccines. 5th ed. Saunders Elsevier; 2008. 243-257p. (In Plotkin S, Orenstein W & Offit P. Vaccines)
- 3- Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol.*1995; 33:2058–63.
- 4- Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosh FX, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br. J. Cancer.* 1994; 69: 114-9.
- 5- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer.* 2003; 89: 101-5.
- 6- Souto R, Falhari JBP, Cruz AD. O Papilomavírus Humano: uma fator relacionado com a formação de neoplasias. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2005; 51(2): 155-60.
- 7- Snijders PJF, Steenbergen RDM, Heideman DAM, Meijer CJLM. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concept and clinical implications. *J Pathol.* 2006; 208: 152-64.
- 8- Rafle AE. Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy. *BMJ.* 2007; 335: 375-77.
- 9- Public Health Agency of Canada, Nacional Advisory Committee on Immunization (CA). Statement on human papillomavirus vaccine. *Can Commun Dis Rep* [Internet]. 2007 15 fev; 33(ACS-2):1-32. Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07vol33/acs-02/index-eng.php>.
- 10- Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. A critical review. *International Gynecological Pathology.* 1993;12: 186-92.

- 11- Zeferino LC, Bedone AJ, Faúndes A, Oyakawa N. Duração da neoplasia intra-epitelial e do carcinoma invasor de colo uterino: estudo epidemiológico. RBGO. 1998; 20(10): 565-69.
- 12- Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervical papillomavirus infection in young women. The New England Journal of Medicine. 1998; 12(7): 423-28.
- 13- Mc Indoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potencial of carcinoma in situ of cervix. Journal of the American College of Obstetricians and Gynecologists. 1984; 64(4): 451-58.
- 14- Aleixo Neto A. Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. Rev. Saúde Públ. 1991; 25(4): 326-33.
- 15- Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. JAOA. 2006; 106(3): S2-S8.
- 16- Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; 31:20–8.
- 17- Bosh FX, Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assesment of causality. Journal of National Cancer Institute Monographs. 2003; 31: 3-13.
- 18- Instituto Nacional de Câncer, Secretaria de Assistência à Saúde, Ministério da Saúde. Viva Mulher - câncer de colo do útero: informações técnico gerenciais e ações desenvolvidas. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2002.
- 19- INCA: Vigilância do câncer e fatores de risco [Internet]. Instituto Nacional do Câncer. [acessado em 19/01/09]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/vigilancia>
- 20- Pinho AA, França Junior I, Schraiber LB, D'Oliveira AFPL. Cobertura e motivos para a realização ou não do teste de papanicolaou no município de São Paulo. Cad. Saúde Pública. 2003; 19(2):S303-S313.
- 21- Martins LFL, Thuler LCS, Valente JG. Cobertura do exame de papanicolaou no Brasil e seus fatores determinates: uma revisão sistemática da literatura. Rev. Bras. Ginecolog. Obstet. 2005; 27(8): 485-92.

- 22- Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *Plos Medicine*. 2008; 5(6):863-68.
- 23- Novaes HMD, Braga PE, Schout D. Fatores associados à realização de exames preventivos para câncer nas mulheres brasileiras, PNAD 2003. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2006; 11(4):1023-35.
- 24- Girianelli VR, Thuler LCS, Szklo M, Donato A, Zardo LMG, Lozana JA, Neto OFA, Carvalho ACL, Matos JH, Figueiredo V. Comparação do desempenho do teste de captura híbrida II para HPV, citologia em meio líquido e citologia convencional na detecção precoce do câncer de colo do útero e de suas lesões precursoras no Rio de Janeiro, Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2004; 50(3): 225-26.
- 25- Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- 26- Pinho AS, Mattos MCFI. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2002; 38(3):225-31.
- 27- Krauss L. Relatório: Triagem câncer de colo através do uso da captura híbrida; 2007; Rio de Janeiro, Brasil.
- 28- Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ*. 2007; 177(5): 1-4
- 29- Hammound M. HPV vaccine: not immune to controversy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2008; 101: 123-24.
- 30- Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Preventive Medicine*. 2007; 45: 247-51.
- 31- Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001 Apr;134(8):663-94.

- 32- World Health Organization. Manual on the prevention and control of common cancers: WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 20; 1998. 270 p.
- 33- Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141(7):680- 89.
- 34- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, MD, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132:810-19.
- 35- Pinho AA, França-Júnior I. Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de papanicolaou. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2003; 3(1):95-112.
- 36- International Agency of Research on Cancer. Handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening. Lyon: IARC; 2005. (IARC Handbooks of Cancer Prevention, 10)
- 37- Zoorob R, Anderson R, Cefalu C, Sidani M. Cancer Screening Guidelines. *Am Fam Physician.* 2001;63:1101-112.
- 38- Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr.* 1998; 132:277-84.
- 39- Saslow D, Runowics CD, Solomon D, Moscicki A, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American cancer society guideline for early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52: 342-62.
- 40- Sawaya GF, Kerlikowske K, Lee NC, Gildengorin G, Washington E. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(2): 219-23.
- 41- Sawaya GF. Should routine screening papanicolaou smears be done for women older than 65 years? *Arch Intern Med.* 2004; 164:243-45.
- 42- Miller MG; Sung HY; Sawaya GF; Kearney KA; Kinney W; Hiatt RA. Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1): 29-37.
- 43- Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen O-E, Olsson S-E, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K,

- von Krogh G, Lehtinen M, Malm C, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Bryan J, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 271–78.
- 44- Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen O-E, Olsson S-E, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, von Krogh G, Lehtinen M, Malm C, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Bryan J, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer.* 2006; 95:1459 –66.
- 45- The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N England J Med.* 2007; 356(19):1915 –27.
- 46- The FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *JID* 2007;196:1438 – 46.
- 47- Ministério da Saúde. Portaria nº 1.121 de 17 de junho de 2002. Estabelece os mecanismos, fluxos e prazos para a avaliação de desempenho em relação às metas municipais e estaduais definidas no Pacto de Indicadores da Atenção Básica 2001 e aprova a relação dos indicadores a serem pactuados no ano de 2002, por estados e municípios. *Diário Oficial da União* 2002; 17 jun.
- 48- Departamento de Apoio à Descentralização, Secretaria Executiva, Ministério da Saúde. Manual de Instrução SISPACTO. Módulo federal. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- 49- Departamento de Apoio à Descentralização, Secretaria Executiva, Ministério da Saúde. Manual de Instrução SISPACTO. Módulo estadual. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- 50- Departamento de Apoio à Descentralização, Secretaria Executiva, Ministério da Saúde. Manual de Instrução SISPACTO. Módulo municipal. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

- 51- Departamento de Atenção Básica, Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- 52- Ministério da Saúde. Portaria nº 325 de 21 de fevereiro de 2008. Estabelece prioridades, objetivos e metas do Pacto pela Vida para 2008, os indicadores de monitoramento e avaliação do Pacto pela Saúde e as orientações, prazos e diretrizes para a sua pactuação. Diário Oficial da União 2008; 22 fev.
- 53- Departamento de Atenção Básica, Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Avaliação Normativa do Programa Saúde da Família no Brasil: monitoramento da implantação e funcionamento das Equipes de Saúde da Família: 2001-2002. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
- 54- Secretaria Executiva, Ministério da Saúde. Mais Saúde: direito de todos: 2008-2011. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- 55- Szwarcwald CL, Mendonça MAM, Andrade CLT. Indicadores de Atenção Básica em quatro municípios do estado do Rio de Janeiro, 2005: resultados do inquérito domiciliar de base populacional. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2006; 11 (3): 643-55.
- 56- La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2007; 25: 8352-58
- 57- Olsson S, Villa LL, Costa LRL, Petta CA, Andrade RP, Malmf C, Iversen O-E, Høyeh J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgrén K, von Kroghm G, Lehtinen M, Paavonen J, Tammisp GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007; 25: 4931-39.
- 58- Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, Golm G, McCarroll K, Yu J, Esser MT, Vuocolo SC, BarrE. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle. *Vaccine*. *JID* 2007;196:1153-62.
- 59- CDC: vaccine safety [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. [acessado em 15/12/08]. Disponível em <http://www.fda.gov/cber/label/gardasilLB.pdf>

- 60-CDC: vaccine safety [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. [acessado em 15/12/08]. Disponível em <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>.
- 61-Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(3): 201–09.
- 62-Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health*. 2007; 40(6); 564–71.