

Citologia em meio líquido  
para rastreamento de câncer de colo  
de útero e lesões precursoras

Parecer Técnico-Científico  
Análise de impacto orçamentário e  
Custo-efetividade

Versão: Final

Data da preparação: Abril de 2019

## Sumário

<b>Resumo Executivo</b> .....	6
<b>1. Contexto</b> .....	8
1.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....	8
1.2. Aspectos clínicos e Fatores de Risco do CCU.....	10
1.3. Diagnóstico laboratorial.....	12
1.4. Descrição da tecnologia avaliada.....	14
<b>2. Pergunta</b> .....	17
<b>3. Comparador</b> .....	17
<b>4. Objetivo</b> .....	17
<b>5. Método</b> .....	18
5.1 Critérios de elegibilidade.....	18
5.2 Fontes de informação e estratégia de busca.....	18
5.3 Seleção dos estudos.....	20
5.4 Coleta de dados.....	20
5.5 Risco de viés nos estudos individuais.....	21
<b>6. Resultados</b> .....	21
7. Revisão Sistemática.....	23
7.1 WHITLOCK et al., 2011.....	23
7.2 KRAHN et al., 2008.....	23
7.3 ARBYN et al., 2008.....	26
7.4 COLGAN et al., 2004.....	28
7.5 KARNON et al., 2004.....	29
7.6 Fatores considerados vantajosos para CML.....	31
7.7 Uso de CML no Brasil.....	33
<b>8. Impacto Orçamentário</b> .....	36
8.1 Modelo de Impacto Orçamentário e Racional.....	36
8.2 População-alvo.....	36
8.3 Dados de custo.....	37
8.4 Citologia Convencional.....	39
8.5 Liqui-PREP™.....	40
8.6 Resultados.....	40
<b>9. Análise de Custo-Minimização</b> .....	44
9.1 Modelo de Custo-Minimização e Racional.....	44
9.2 Perspectiva da análise.....	44

9.3	Tipos de custos.....	44
9.4	Alternativas comparadas .....	45
9.5	Desfechos.....	46
9.6	Resultados.....	46
<b>10.</b>	<b>Considerações finais.....</b>	<b>48</b>
<b>11.</b>	<b>Referências .....</b>	<b>51</b>
	<b>Anexo 1. Revisões sistemáticas incluídas .....</b>	<b>56</b>
	<b>Anexo 2. Posicionamento das Agências de ATS sobre CML.....</b>	<b>60</b>

**LISTA DE DEFINIÇÕES, SIGLAS, ACRÔNIMOS.**

HPV - Papilomavirus humano

NIC - Neoplasia Intraepitelial Cervical

LSIL - Lesão Intraepitelial de Baixo Grau

HSIL - Lesão Intraepitelial de Alto Grau

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*

DECIT - 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 Cancer*

CDC - *Centers for Diseases 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 à Saúde

ACS – Agentes Comunitários de Saúde

## Resumo Executivo

**Tecnologias:** Método de Citologia em Meio Líquido (CML)

**Nome comercial:** Liqui-PREP™ (LP)

**Indicação:** Detectar anormalidades celulares endocervical por meio do método de Papanicolaou através da Citologia em Meio Líquido (Liqui-PREP™) em comparação com o Método Citológico Convencional

**Demandante:** Capricorn Technologies do Brasil Ltda.

**Contexto:** O câncer do colo de útero (CCU) mata mais de 250 mil mulheres por ano no mundo. Na América Latina, a incidência do câncer do colo do útero é considerada uma das maiores do mundo, correspondendo a até 25% de todos os tipos de câncer em mulheres (MARTINS et al. 2005; Correa 2008). No Brasil, segundo o INCA, em 2010, o número de novos casos de câncer de colo uterino no Brasil foi de 18.430, com um risco estimado de 18 casos para cada 100 mil mulheres (Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva 2016). No ano 2018, estima-se 16.370 casos novos de câncer do colo do útero (Instituto Nacional de Câncer 2018). Para combater o câncer de colo uterino, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem concentrado esforços na prevenção secundária, com o rastreamento por meio do exame Papanicolaou colhido através do Método de Citologia Convencional (exame citológico convencional) 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 64 anos, ou antes desta faixa etária, caso já tenha iniciado a atividade sexual, e após dois acompanhamentos anuais negativos (Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva 2016). O método de Citologia em Meio Líquido, aprovado para uso clínico desde 1996, veio revolucionar a coleta para o exame e pode trazer muitos benefícios.

**Pergunta:** O Teste Liqui-PREP™ é eficaz e seguro quando comparado com o método citologia convencional para detectar as lesões e as anormalidades das células endocervicais uterinas?

**Busca e análise de evidências científicas:** A busca abrangeu revisões sistemáticas. Foram utilizadas as bases obrigatórias: EMBASE, Cochrane, PubMed e BVS.

**Resultado:** Foram incluídas 5 revisões sistemáticas que responderam à pergunta e analisaram o mesmo desfecho. As evidências atualmente disponíveis citam que a Citologia em Meio Líquido (CML) teve sensibilidade e especificidade equivalentes às do método citológico convencional. Em termos de adequação do espécime, as evidências afirmam que há uma proporção menor de lâminas insatisfatórias para o CML do que para a citologia convencional e que o tempo médio necessário para interpretação microscópica é reduzido em cerca de 30%. A partir das evidências disponíveis, é provável que a técnica CML reduza o número de resultados de testes falso-negativos. Análises de modelagem realizadas em estudos incluídos indicam que isso reduziria a incidência de câncer invasivo. O método CML e o método de citologia convencional funcionam de forma intercambiável como tecnologias de rastreamento do câncer do colo do útero.

**Análise do impacto orçamentário e custo minimização:** O impacto orçamentário incremental foi estimado em R\$ 52.737.578,09 em cinco anos e a análise de custo-minimização mostrou um ligeiro acréscimo de custos (R\$ 2,78 por exame coletado).

**Considerações finais:** Os estudos mostraram que não há diferença significativa entre sensibilidade e especificidade da CML e Citologia Convencional (CC), no entanto, a CML é estimada em 6% mais sensível e 4% menos específica que a CC. A CML fornece lâminas mais satisfatórias quando comparada à CC, o que diminui a necessidade de recoletas, além de reduzir o tempo de análise em laboratórios. A CML trabalha com 100% das células coletadas, não desperdiçando material e não alterando a morfologia das células. O material

pode ser encaminhado para Biologia Molecular, caso necessário, com boa reprodutibilidade dos resultados.

## 1. Contexto

### 1.1. *Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais*

O câncer do colo do útero é uma das principais neoplasias que acomete o público feminino, tendo índice crescente a cada ano e tornando-se um grave problema de saúde pública. Nesse sentido, entende-se que este tipo de câncer é apresentado como afecção progressiva e caracterizado por alterações intraepiteliais cervicais, que podem se desenvolver para um estágio invasivo ao longo de uma a duas décadas. Possuindo etapas bem definidas e de lenta evolução, o câncer do colo do útero pode ser evitado a partir de um diagnóstico precoce e tratamento oportuno, a custos reduzidos. A faixa etária de 25 e 60 é a mais acometida pelo câncer, e sua evolução se dá de forma lenta (Zancan et al. 2016).

A cada ano, são diagnosticados 500.000 casos desse câncer no mundo, sendo a segunda causa principal de morte por câncer em mulheres (Frigo and Zambarda 2015). O câncer de colo de útero tem como forte característica atingir todas as regiões mundiais, principalmente as de baixo nível socioeconômico, consequentemente, abrange mulheres que são mais vulneráveis socialmente, pois são essas que têm maiores dificuldades de acesso à rede de serviços para detecção e tratamento precoce (de Lima Trindade and de Pires 2013). Nesse cenário, para os países em desenvolvimento de baixa e média renda, ainda é alta a ocorrência de tipos de câncer associados a infecções (colo do útero, estômago, esôfago, fígado). Além disso, apesar da baixa incidência, a mortalidade destes cânceres representa quase 80% dos óbitos de câncer no mundo (Ferlay et al. 2013).

Segundo as estimativas mundiais, o câncer de colo do útero ficou em quarto lugar entre as neoplasias mais frequentes em mulheres, perdendo apenas para mama, intestino e pulmão (Instituto Nacional de Câncer 2018).



O câncer do colo de útero mata mais de 250 mil mulheres por ano no mundo. É imperativo salientar que 85% desses óbitos acontecem em países de média e baixa renda. A Organização Mundial da Saúde (OMS) fez um apelo aos países para que invistam preventivamente na vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) e em serviços de diagnóstico de ponta (ONU 2017).

“Em países de alta renda, a testagem generalizada reverteu radicalmente os índices e a incidência de câncer de colo de útero e a mortalidade caiu agudamente com o impacto da vacinação na redução de doenças relacionadas ao HPV”, afirmou a Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC) da OMS, em fevereiro de 2017 (ONU 2017).

Na América Latina, a incidência do câncer do colo do útero é considerada uma das maiores do mundo, correspondendo a até 25% de todos os tipos de câncer em mulheres. Estudos indicam que nessa região existe um percentual significativo da população feminina latino-americana que nunca realizou exames citológicos preventivos – provavelmente aquelas com perfil de exclusão socioeconômica (MARTINS et al. 2005; Correa 2008).

Para o Brasil, estimam-se 16.370 casos novos de câncer do colo do útero para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a terceira posição entre as neoplasias mais frequentes (INCA 2017) e sendo o quarto tipo de câncer entre os que mais matam (Carneiro et al. 2014).

Excluídos os casos de câncer de pele não-melanoma, o câncer de colo uterino (CCU) é o segundo mais incidente nas regiões Nordeste (18/100.000) e Centro-Oeste (20/100.000), e o terceiro nas regiões Sul (21/100.000) e Sudeste (16/100.000). O controle do CCU ainda é um desafio para a região Norte do Brasil. Com uma estimativa de 23 casos novos por 100 mil mulheres, a região Norte é a única do Brasil onde o câncer de colo uterino supera o câncer de mama, assumindo a liderança dos cânceres femininos (Instituto Nacional de Câncer 2013). No entanto, esse quadro pode ser revertido com medidas centradas na prevenção, já que o CCU pode atingir 100% de cura se diagnosticado precocemente (Carneiro et al. 2014).

Até o ano de 2013, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) concentrou seus esforços para controlar o CCU exclusivamente no rastreamento da população feminina sexualmente ativa (25 a 64 anos) pelo exame Papanicolaou.

Nesse contexto, surgiu a Estratégia de Saúde da Família (ESF), que teve o intuito de prevenir agravos e promover saúde a fim de realizar atividades que apontavam resolver, tratar, amenizar e controlar os principais problemas de saúde ainda na atenção básica, sem que houvesse a total necessidade da utilização dos demais serviços da Rede de Atenção à Saúde. Sendo assim, a ESF teve desde o seu início, como uma das suas características, a prevenção efetiva do CCU, por meio da realização do exame de Papanicolaou, empoderando o enfermeiro para a realização da prática de coleta junto ao médico.

Associado ao crescimento das atividades da ESF, o Ministério da Saúde, visando estabelecer estratégias para enfrentamento e prevenção do câncer de colo uterino, fundou a Política Nacional de Atenção Integral a Saúde da Mulher (PNAISM), que implementada no ano de 2004, estabeleceu como objetivos a promoção de melhorias de qualidade da saúde das mulheres brasileiras, mediante a preservação de direitos constitucionais e garantia de acesso a serviços de promoção, prevenção e recuperação da saúde em todo território brasileiro (Bento et al. 2010).

O câncer de colo uterino no Brasil, contribui mais para a perda de anos de vida do que tuberculose, condições maternas ou síndrome de imunodeficiência adquirida (Guerra et al. 2005).

### **1.2. Aspectos clínicos e Fatores de Risco do CCU**

O câncer em estágio inicial é frequentemente assintomático. Quando se manifesta clinicamente, o faz com sangramento vaginal, dispareunia e corrimento, que pode ser aquoso, mucoide ou purulento e fétido.

Dor pélvica e/ou lombar, com irradiação para a região posterior dos membros são geralmente sintomas de doença avançada. Casos mais extremos podem evoluir com sintomas decorrentes de invasão/obstrução das estruturas adjacentes, como hematúria e ureterohidronefrose secundários à invasão do trato geniturinário ou hematoquezia e suboclusão intestinal pela invasão do reto (Diz and Medeiros 2009). As lesões pré-invasivas do colo do útero geralmente podem existir por anos antes da progressão para o câncer invasivo.

O programa de triagem para essas lesões pré-invasivas é certamente importante. O rastreamento do câncer do colo do útero é realizado pelo exame de Papanicolaou, conhecido como “Exame Preventivo”, que é realizado há vários anos em todo o mundo desde a sua descoberta em 1941. No Brasil, para combater o câncer de colo uterino, o Sistema Único de Saúde (SUS) têm se concentrado na prevenção secundária, com o uso do rastreamento por meio 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, e após dois acompanhamentos anuais negativos (Instituto Nacional de Câncer 2013). Além do rastreamento, o Ministério da Saúde conta, desde de 2013, com a vacina contra o Papiloma Vírus Humano (HPV), para jovens de ambos os sexos.

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas (ou espinocelular) do colo uterino compartilham muitos fatores de risco. Eles incluem: início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros sexuais, promiscuidade, história de doença sexualmente transmitida (como *Chlamydia trachomatis* e *herpes simplex vírus*), multiparidade, imunossupressão, baixo nível sócio-econômico, uso prolongado de anticoncepcional oral e história prévia de displasia escamosa da vulva ou vagina (Kurman et al. 1992; Ursin et al. 1994; Vizcaino et al. 1998)

No caso do carcinoma espinocelular, o tabagismo também é fator de risco.

Uma análise recente de 24 estudos epidemiológicos apontou que, entre usuárias de anticoncepcionais orais, o risco de câncer de colo de útero aumenta em 1,9 vezes (ou 90% maior), de acordo com o tempo de uso, quando comparamos mulheres que fizeram uso de anticoncepcionais orais por um período maior de 5 anos com as que não foram expostas a esse tratamento (RR 1.90, IC 95% 1.69-2.13). O risco declina após a interrupção e, após 10 anos, se iguala novamente à taxa das não usuárias. No mesmo estudo, o uso de anticoncepcionais orais por 10 anos entre a faixa etária dos 20 aos 30 anos aumentou o risco cumulativo de câncer aos 50 anos de 7,3 para 8,3/1000 em países em desenvolvimento e de 3,8 para 4,5/1000 em países desenvolvidos (Collaboration et al. 2007).

Adenocarcinomas, que incluem os subtipos mucinoso, endometriode, de células claras e seroso, têm aumentado em incidência desde a década de 1970, especialmente

em mulheres com menos de 35 anos (Kurman et al. 1992; Ursin et al. 1994; Vizcaino et al. 1998). O motivo não está bem estabelecido e podem contribuir para essa tendência o maior uso de anticoncepcionais orais, menor frequência de tumores com histologia não definida e maior dificuldade no diagnóstico de lesões pré-invasivas.

Em contrapartida ao que ocorre com o carcinoma de células escamosas (CEC), o tabagismo não está associado a um risco aumentado de adenocarcinoma do colo uterino quando comparado ao risco das não fumantes (Berrington De González and Green 2007; Collaboration et al. 2007)

Enquanto alguns estudos sugerem que o adenocarcinoma tem uma associação mais importante ao uso de anticoncepcionais orais em relação ao CEC, outros encontram um aumento de risco similar entre os dois tipos histológicos (Green et al. 2003).

O papiloma vírus humano (HPV) desempenha papel central na patogênese da doença e pode ser detectado em 99,7% dos cânceres de colo uterino, seja no CEC seja no adenocarcinoma (Walboomers et al. 1999).

### **1.3. Diagnóstico laboratorial**

Determinar o risco de desenvolvimento e o prognóstico, bem como o sucesso do tratamento em resposta a uma determinada medicação e/ou procedimento, constituem a principal razão para a identificação de marcadores biológicos ou biomarcadores. Nesse sentido, um dos exemplos clássicos diz respeito ao prognóstico das neoplasias malignas, cuja identificação se tornou um dos maiores desafios da medicina moderna. A principal estratégia na prevenção e no controle deste tipo de doença é sua detecção precoce, permitindo que intervenções e terapias efetivas possam contribuir para a redução da mortalidade e morbidade por câncer (Termini and Villa 2008).

A maioria das mulheres com neoplasia invasiva apresentam uma lesão visível ao exame ginecológico. No entanto, sua apresentação pode variar desde uma cérvix aparentemente normal, cuja lesão só pode ser bem visualizada com a ajuda de um colposcópio, a uma lesão grosseiramente invasiva facilmente detectável a olho nu (Diz and Medeiros 2009).

O câncer geralmente se origina na zona de transformação, uma região dinâmica entre a junção escamocolunar (JEC). A lesão pode se apresentar como uma ulceração superficial, um tumor exofítico na exocérvice, ou uma lesão infiltrativa na endocérvice. Uma das dificuldades apresentadas para o diagnóstico de adenocarcinomas se deve ao fato de que, neste caso, aproximadamente 15% das lesões não são visualizadas, pois se encontram na endocérvice (Diz and Medeiros 2009).

Em mulheres com uma lesão visível e grosseiramente invasiva, o diagnóstico é estabelecido pela biópsia da mesma. Mulheres sem lesões aparentes e com um exame de citologia oncótica alterada devem ser submetidas à colposcopia com biópsia colpodirigida das lesões suspeitas. Um exame colposcópico adequado deve visualizar toda a JEC e todas as lesões suspeitas devem ser submetidas a exame anatomopatológico (Diz and Medeiros 2009).

A conização torna-se necessária se uma colposcopia adequada não foi possível e para o diagnóstico de doença microinvasiva (estágio IA, sem lesão clinicamente detectável), cuja extensão da invasão pode ser determinada apenas com o exame da lesão por inteiro (Diz and Medeiros 2009).

O Exame de Papanicolaou (citologia oncótica) é o principal método utilizado para a detecção do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras como estratégia de rastreamento. Esta técnica, descrita por George Papanicolaou, em 1941, consiste na avaliação morfológica das células de esfregaços obtidos do colo uterino. Diversos critérios são utilizados para a avaliação do grau de alteração das células, entre eles, relação núcleo/citoplasma, formato nuclear, intensidade de textura nuclear e arquitetura da cromatina.

Atualmente, a classificação de Bethesda é uma das mais utilizadas para o diagnóstico citológico das amostras provenientes do colo uterino e categoriza as células anormais em lesões intraepiteliais de baixo grau (L-SIL) e lesões intraepiteliais de alto grau (H-SIL) (Solomon et al. 2002). As lesões de baixo grau representam, na sua grande maioria, modificações morfológicas associadas à replicação ativa do HPV (por exemplo, a coilocitose), enquanto as lesões de alto grau incluem a transformação celular, caracterizada principalmente por alterações nucleares. Amplos estudos epidemiológicos têm demonstrado um grande impacto na redução das taxas de incidência do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras, quando utilizada esta

metodologia para o rastreamento desta doença (International Agency for Research on Cancer 2007).

Apesar de sua grande especificidade<sup>1</sup>, esta metodologia possui sensibilidade<sup>2</sup> limitada na detecção de lesões precursoras do colo uterino, fato atribuível à variação da interpretação deste método. Este método apresenta uma variabilidade de 34 a 94% na detecção de lesões de alto grau, além de não ser determinante na classificação das amostras atípicas definidas como “células escamosas atípicas de significância não determinada” (ASCUS) (Wright et al. 2004). A repetição deste tipo de exame se faz necessária para compensar sua baixa sensibilidade. Esta tem sido uma opção utilizada na clínica e que permite rastrear com maior segurança mulheres que porventura apresentem alguma alteração no colo uterino. Vale a pena ressaltar que este tipo de teste possui baixo custo relativo, mas a necessidade de repetições frequentes influencia na elegibilidade deste método para rastreamento desse tipo de lesão (Kitchener et al. 2006).

Desta forma, existem controvérsias na literatura quanto à utilização deste exame como triagem única na detecção de lesões precursoras do câncer do colo uterino, principalmente na detecção de adenocarcinomas e de suas lesões precursoras, em que este teste não se mostrou suficientemente sensível. Entretanto, quando bem realizado, o que inclui coleta, processamento e leitura das lâminas, este exame ainda é de fundamental importância no rastreamento do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras (Sasieni et al. 1996; von Knebel Doeberitz 2002; Duarte-Franco and Franco 2004; KOSS 2006).

#### **1.4. Descrição da tecnologia avaliada**

A citologia oncótica convencional (CC) é exame de fácil aplicabilidade e diminuiu a mortalidade de 44 casos por 100 mil mulheres (1947) para 8 por 100 mil mulheres (1973), em países com programas assistenciais de boa qualidade (MARTINS and RIBALTA 2005). Trata-se de um exame de rastreamento, mas não de diagnóstico definitivo. Sua

---

<sup>1</sup> Capacidade que o teste diagnóstico/triagem tem de detectar os verdadeiros negativos, isto é, de diagnosticar corretamente os indivíduos saudáveis.

<sup>2</sup> Capacidade que o teste diagnóstico/triagem apresenta de detectar os indivíduos verdadeiramente positivos, ou seja, de diagnosticar corretamente os doentes.

sensibilidade para detectar lesões de alto grau num único exame é relativamente baixa (50%) (Grosso 2012) com número de falso-negativos que varia de 20 a 40% (MARTINS and RIBALTA 2005).

Na busca de maior sensibilidade para o método, que, segundo meta-análise (Fahrey et al. 1995), é de 58% (variando de 11 a 99%), com especificidade de 68% (variando de 14 a 97%), novas técnicas de coleta e preparo do material foram desenvolvidas e, assim, foi introduzida a citologia em meio líquido (CML).

Apesar da universalidade do método, as limitações da citologia cérvico-vaginal, as quais afetam sua sensibilidade, tornaram-se evidentes: a subjetividade da leitura do material, os erros na coleta e na fixação do material (Franco et al. 2006) o grande número de exames insatisfatórios, o pequeno número de células que permanecem na lâmina para exame (20%) (Guedes 2002) e os resultados falso-negativos. Os problemas na coleta são, talvez, os mais importantes, pois ela precede todos os outros passos.

Nesse sentido, a citologia em meio ou base líquida (CML) foi aprovada em 1996 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, para uso em ginecologia e em outras especialidades (Stabile et al. 2012). Foi desenvolvida na tentativa de diminuir as falhas da citologia convencional por meio da obtenção de uma lâmina com fundo mais limpo, sem superposições de células e obscurecimento de outros elementos, o que se deve ao sistema inicialmente desenvolvido que utilizava filtros, no qual apenas células epiteliais ficavam retidas, resultando em uma citologia em monocamada ou em camada fina.

As vantagens da CML são a presença de 100% do material coletado no líquido fixador, com a possibilidade de testes histoquímicos e de biologia molecular e novos exames, se necessários, com o mesmo material, além de um menor número de resultados falso-negativos e de esfregaços insatisfatórios. A preservação celular com melhora da qualidade da amostra facilita a leitura, reduzindo o tempo médio de duração dos exames em 30% (Guo et al. 2005) o que aumenta a produtividade dos laboratórios (Karnon et al. 2004).

## ***Liqui-PREP™***

No que concerne ao Liqui-PREP™, é um método de processamento de citologia em base líquida, com a vantagem de ser processado de forma não automatizada. Pode ser aplicado às amostras cervicais e a líquidos como urina, líquido cefalorraquidiano (LCR) e outros. Possui também a vantagem de trabalhar com 100% das células coletadas, não desperdiçando material e não alterando a morfologia das células. O material pode ser encaminhado para Biologia Molecular com boa reprodutibilidade dos resultados. Deve também se considerar a relação de custo-efetividade bastante favorável, uma vez que não é necessária a utilização de equipamentos especiais. No sistema Liqui-PREP™ a totalidade da amostra também é colocada no tubo com preservativo líquido, o que permite facilidade no seu transporte. A metodologia inclui ainda um líquido de limpeza e finalmente um líquido que permite a adesivar as células à lâmina (Brasil. Ministério da Saúde 2012).

***Principais Funções das Soluções que Compõem a Metodologia Liqui-PREP™*** (Brasil. Ministério da Saúde 2012)

- Preservativo das amostras – Trata-se de uma solução que evita o crescimento de bactérias no transporte, estabiliza a amostra até 90 dias facilitando a sua chegada ao Laboratório, permite o transporte e estocagem da amostra em temperatura ambiente e não desfaz a morfologia celular clássica durante a preservação das células.
- *Liqui-PREP™ Cleaning Solution* – Consiste de uma solução que tem a propriedade de separação física, ou seja, as células são separadas pela densidade gradativa, o que mantém o sangue e o muco na superfície.
- *Liqui-PREP™ Cellular Base* – Atua como adesivo especial entre as células e as lâminas de microscópio padrão usadas em laboratórios, não requerendo nenhum tratamento químico posterior ou lâminas de microscópio especiais.



## 2. Pergunta

O Método de Citologia em Meio Líquido (CML) Liqui-PREP™ (LP) é eficaz e seguro quando comparado ao Método Citológico Convencional para detectar as lesões e as anormalidades das células cervicais uterinas no rastreamento do câncer de colo de útero através do exame Papanicolaou (Tabela 1)?

**Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do parecer (PICO)**

<b>População</b>	Mulheres em idade fértil a partir de 25 anos de idade
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Citologia em Meio Líquido Liqui-PREP™
<b>Comparação</b>	Método Citológico Convencional
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Acurácia e utilidade diagnóstica
<b>Tipo de estudo</b>	Estudos de validação, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, meta-análise

## 3. Comparador

O Método Citológico Convencional será o comparador, no qual as lâminas de Papanicolaou são preparadas a partir de amostras coletadas usando uma escova cervical e a espátula de Ayre com ponta longa, projetadas para coletar amostras cervicais e endocervicais.

## 4. Objetivo

O objetivo deste parecer técnico-científico é localizar e analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a acurácia e utilidade diagnóstica da Citologia em Meio Líquido - CML (Liquid-Based Cytology - LBC) Liqui-PREP™ no rastreamento do câncer de colo de útero quando comparado com exame Citológico Convencional (CC).

## 5. Método

Elaboramos um parecer técnico-científico (PTC), seguindo as orientações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (Brasil 2014). O relato e a apresentação do método e resultados seguiram as recomendações das Diretrizes e do PRISMA (Moher et al 2009).

### **5.1 Critérios de elegibilidade**

O principal critério de elegibilidade para este parecer técnico-científico foi estudos que avaliassem a eficácia e/ou a acurácia comparativa do teste diagnóstico Liqui-PREP™ no diagnóstico e rastreamento de câncer cervical. Outro critério de elegibilidade foi o tipo de estudo, sendo consideradas como prioridade as revisões sistemáticas, incluindo-se também ensaios clínicos randomizados (ECR) e meta-análises. Estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol foram excluídos. Não houve restrições com relação a data de publicação.

### **5.2 Fontes de informação e estratégia de busca**

Foram acessadas as bases eletrônicas obrigatórias Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e LILACS para realização de busca estruturada, utilizando as palavras-chave apresentadas na Tabela 2.

Além da estratégia de busca nas bases acima mencionadas, descrita na Tabela 2, foi realizada busca manual, por meio das referências dos artigos incluídos, buscas em revistas específicas da área, Google Scholar, CRD, INAHTA, agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NICE, CADTH E MSAC), visando localizar estudos relevantes adicionais.

Para responder à pergunta proposta por este parecer técnico-científico, foram consideradas as estratégias de busca descritas na Tabela 2. Todas as buscas foram realizadas no dia 05/04/2018.

**Tabela 2. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas**

Base	Termos
<p><i>Medline (via Pubmed)</i></p>	<p>"Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] OR (Neoplasia, Cervical Intraepithelial) OR (Cervical Intraepithelial Neoplasms) OR (Cervical Intraepithelial Neoplasm) OR (Intraepithelial Neoplasm, Cervical) OR (Intraepithelial Neoplasms, Cervical) OR (Neoplasm, Cervical Intraepithelial) OR (Neoplasms, Cervical Intraepithelial) OR (Intraepithelial Neoplasia, Cervical) OR (Cervical Intraepithelial Neoplasia, Grade III) OR (CIN) OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR (Cervical Neoplasm, Uterine) OR (Cervical Neoplasms, Uterine) OR (Neoplasm, Uterine Cervical) OR (Neoplasms, Uterine Cervical) OR (Uterine Cervical Neoplasm) OR (Neoplasms, Cervical) OR (Cervical Neoplasms) OR (Cervical Neoplasm) OR (Neoplasm, Cervical) OR (Neoplasms, Cervix) OR (Cervix Neoplasms) OR (Cervix Neoplasm) OR (Neoplasm, Cervix) OR (Cancer of the Uterine Cervix) OR (Cancer of the Cervix) OR (Cervical Cancer) OR (Uterine Cervical Cancer) OR (Cancer, Uterine Cervical) OR (Cancers, Uterine Cervical) OR (Cervical Cancer, Uterine) OR (Cervical Cancers, Uterine) OR (Uterine Cervical Cancers) OR (Cancer of Cervix) OR (Cervix Cancer) OR (Cancer, Cervix) OR (Cancers, Cervix)</p>
	<p>AND "Cytological Techniques"[Mesh] OR (Technique, Cytological) OR (Techniques, Cytological) OR (Technics, Cytological) OR (Cytological Technic) OR (Cytological Technics) OR (Technic, Cytological) OR (Cytological Technique) OR (Cytologic Technics) OR (Cytologic Technic) OR (Technic, Cytologic) OR (Technics, Cytologic) OR (liquid-based cytology) OR (LiquiPrep) OR (Liqui-Prep) OR (liquid based cytology) OR (liquid-based preparations) OR (liquid-based Papanicolaou) OR (liquid-based)</p>
	<p>AND "Papanicolaou Test"[Mesh] OR (Test, Papanicolaou) OR (Pap Test) OR (Test, Pap) OR (Pap Smear) OR (Smear, Pap) OR (Papanicolaou Smear) OR (Smear, Papanicolaou)</p>
	<p>AND Validation Studies, Systematic Reviews, Review, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Clinical Trial, Phase III, Comparative Study</p>
<p><i>EMBASE</i></p>	<p>'uterine cervix carcinoma in situ'/exp OR (c.i.n.) OR (carcinoma, noninvasive uterine cervix) OR (cervical carcinoma in situ) OR (cervical intraepithelial neoplasia) OR (cervix carcinoma in situ) OR (intraepithelial cervical neoplasia) OR (non invasive cervix carcinoma) OR (noninvasive cervix carcinoma) OR (noninvasive cervix carcinoma, uterine) OR (noninvasive uterine cervix carcinoma) OR (uterine cervix noninvasive carcinoma) OR (uterine cervix precancer) OR (uterine cervix precarcinoma) OR (uterine cervix preinvasive carcinoma) OR (uterus cervix carcinoma in situ</p>
	<p>OR 'uterine cervix tumor'/exp OR (cervix neoplasia) OR (cervix neoplasms) OR (cervix tumor) OR (cervix tumour) OR (uterine cervical neoplasms) OR (uterine cervix neoplasm) OR (uterine cervix tumour)</p>

	AND 'uterine cervix cytology'/exp OR (automated cervical smear) OR (cervical cytology) OR (cervical smear) OR (cervicovaginal smear) OR (cervix cytology) OR (cervix cytology, uterine) OR (cervix smear) OR (cervix uteri smear) OR (cervix uteri, smear) OR (cytology, cervix uteri) OR (smear, cervical) OR (uc smear) OR (uterine cervical smear) OR (uterine cervix smear) OR (uterine endocervix smear) OR (uterus cervix cytology) OR (liquiprep) OR (liqui-prep)) OR 'liquid based cytology'/exp OR 'liquid based preparation'/exp OR 'liquid based cervical cytology'/exp
	AND 'Papanicolaou test'/exp OR (Pap smear) OR (pap stain) OR (pap test) OR (papanicolaou cytology) OR (papanicolaou method) OR (papanicolaou smear) OR (papanicolaou stain)
	AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
<i>The Cochrane Library</i>	#1 Cervical Intraepithelial Neoplasia; #2 Uterine Cervical Neoplasms ; #3 Cytological Techniques; #4 Papanicolaou Test (#1 OR #2) AND #3 AND #4
<i>LILACS</i>	Cervical Intraepithelial Neoplasia AND Cytological Techniques AND Papanicolaou Test
<i>Centre of Reviews and Dissemination (CRD)</i>	Cervical Intraepithelial Neoplasia AND liquid-based cytology AND Papanicolaou test

### **5.3 Seleção dos estudos**

Na primeira etapa, as duplicatas foram excluídas e foram analisados títulos e resumos dos estudos localizados. A seguir, partiu-se para leitura do texto completo dos artigos selecionados. Todos os artigos que não alcançaram os critérios de elegibilidade (por tipo de estudo, população de interesse, intervenção, comparador ou idioma) foram excluídos.

### **5.4 Coleta de dados**

Foram coletados referência completa, desenho dos estudos, número de pacientes no total e em cada braço de comparação, descrição das intervenções sob comparação e informações referentes aos desfechos e seus resultados. Apenas um revisor realizou seleção, análise da qualidade e extração dos dados dos artigos incluídos. Os dados serão apresentados individualmente para cada estudo incluído, em descrição qualitativa e quantitativa, de acordo com o desfecho considerado.

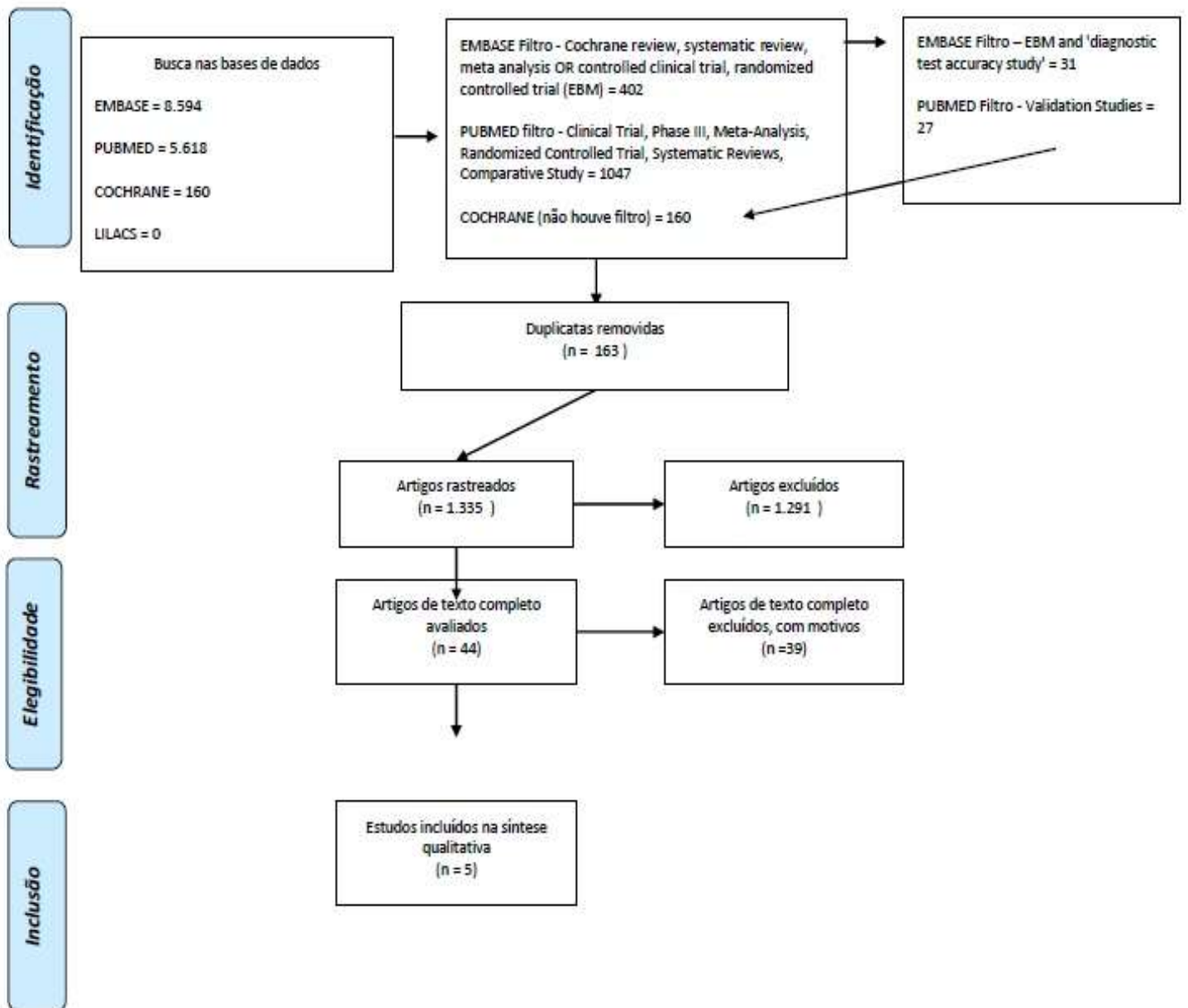
### ***5.5 Risco de viés nos estudos individuais***

Para avaliação da qualidade da evidência dos estudos selecionados, considerou-se que a qualidade da evidência reflete a extensão da confiança de que as estimativas de efeito estão corretas (Balslem et al 2011). Para a avaliação da qualidade da evidência utilizou-se o checklist AMSTAR para revisões sistemáticas (Costa et al. 2015).

## **6. Resultados**

Com base nos critérios de elegibilidade descritos, foram selecionadas 5 revisões sistemáticas comparando citologia em meio líquido com o método citológico convencional. Na Figura 1, o fluxograma de seleção de artigos é apresentado. A tabela de evidência encontra-se no Anexo 1.

Figura 1: Fluxograma Prisma (Inclusão, Rastreamento, Identificação e Elegibilidade)



## **7. Revisão Sistemática**

No total, 5 revisões sistemáticas foram incluídas neste relatório. A seguir, descreveremos com detalhes os estudos incluídos.

### **7.1 WHITLOCK et al., 2011**

Whitlock e colaboradores, em revisão sistemática conduzida em 2011, observaram em 4 estudos de acurácia com 141.566 participantes que a Citologia em Meio Líquido (CML) teve sensibilidade e especificidade equivalentes às do método citológico convencional para detecção de CIN2+ / CIN3+ (Whitlock et al. 2011). Em termos de adequação do espécime, a maioria das evidências indicou uma proporção menor de lâminas insatisfatórias para o CML do que para a citologia convencional (0,4% vs. 1,1% respectivamente). O estudo concluiu que o método CML e o método de citologia convencional funcionam de forma intercambiável como tecnologias de rastreamento do câncer do colo do útero (Whitlock et al. 2011).

### **7.2 KRAHN et al., 2008**

Em revisão sistemática conduzida em 2008 (Krahn et al. 2008), Krahn e col. avaliaram 20 estudos com um total de 68.114 mulheres e concluíram que a Citologia em Meio Líquido possui equivalência em termos de sensibilidade e especificidade quando comparada à citologia convencional, sem diferenças estatisticamente significativas (sensibilidade + 6% (IC95% -6.5%; 18.8%); especificidade - 4% (IC95% -19.8%; 10.6%).

Não houve diferenças significativas quando a análise foi realizada com o total de 20 estudos em comparação aos resultados da análise que incluiu apenas estudos de alta qualidade (n = 6). Em uma das estimativas da revisão de Krahn e col., 13 estudos usaram a colposcopia e biópsia como padrão de referência e, por isso, foram excluídos. Neste contexto, na análise de sensibilidade, a diferença média de sensibilidade para a CML em relação ao teste convencional foi de 1,2% (-16,6%, 16,4%) e a diferença de especificidade média foi de -0,6% (-18,9%, 17,3%).

A Figura 2 mostra dados de sensibilidade e especificidade dos estudos incluídos que foram plotados no Receiver-Operating Characteristic (ROC). Os pontos situados nas curvas mais próximas do canto superior esquerdo do gráfico representam maior precisão. Os pares de pontos na Figura 2 não forneceram nenhuma evidência forte de que a precisão do CML é estatisticamente significativamente maior que o método citologia convencional.

No *cut-off* para citologia de Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado ou Superior (ASCUS) + para detectar Neoplasia Intraepitelial cervical estágio 1 (NIC 1) ou superior (NIC 1+), a sensibilidade de uma técnica CML foi de 84% (IC 95%: 73%; 95%) e especificidade de 78% (63%, 93%). Para o *cut-off* de citologia para detectar Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau e Lesões de Maior Grau (LSIL) + NIC 1+, a sensibilidade desta técnica foi de 71% (61%, 82%) e especificidade de 86% (73%, 98%).

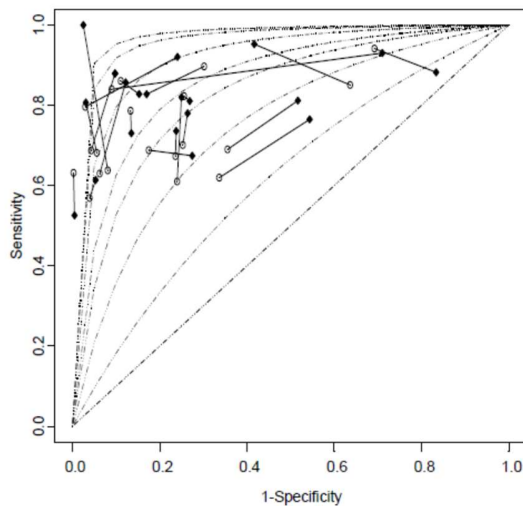
Nesta revisão sistemática, foram encontradas análises discordantes entre CML e método citológico convencional. Nos 33 estudos de amostras parciais que avaliaram uma CML (n = 113.826 participantes), houve um aumento de classificação de lâminas como Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau e Lesões de Maior Grau (LSIL) quando usado o método CML, em vez do diagnóstico de mais baixa classificação (isto é, negativo ou ASCUS) quando usando o método citologia convencional 3,1% (IC 95%: 2,0%; 4,1%). A situação inversa, LSIL usando método de citologia convencional, mas inferior de LSIL usando CML 2,2% (1,3%, 3,1%). Ambas as estimativas foram associadas com heterogeneidade significativa na prevalência da doença entre as populações estudadas. A porcentagem de LSIL + confirmada pelo uso de CML e método de citologia convencional nesses estudos variou de 1,4% a 54%, indicando uma grande variação nas populações estudadas. Nestes estudos com amostras divididas, a CML classificou cerca de 1% a mais de lâminas como LSIL + do que o método de citologia convencional.

No que concerne a análise de amostras insatisfatórias, os dados foram agrupados a partir de 44 estudos relatando informações sobre esfregaços insatisfatórios. No total, 6.674 (0,95%) de 704.813 lâminas foram classificadas como insatisfatórias usando uma técnica CML, enquanto 13.664 (1,04%) de 1.316.318 lâminas foram insatisfatórias usando método



de citologia convencional. Em média, a porcentagem de lâminas insatisfatórias das amostras de CML foi menor em comparação com as amostras método convencional.

**Figura 2: Sensibilidade e especificidade comparação de estudos “Cabeça-a-Cabeça” entre CML e método convencional.**



Obs. Pontos sólidos CML, Pontos não-sólidos método convencional.

A revisão sistemática de Krahn cita que um grande estudo randomizado controlado não mostrou diferença significativa na sensibilidade para NIC 2+ com CML em comparação com o método de citologia convencional, sendo que mais resultados falso-positivos foram encontrados com CML, levando a um valor preditivo positivo mais baixo (Ronco et al. 2007a).

Ao analisar detalhadamente o estudo de Ronco et al., os autores investigaram mulheres entre 25 e 60 anos onde 22.466 foram designadas para o braço da citologia convencional e 22.708 foram alocados para a CML. A CML não demonstrou aumento significativo na sensibilidade para neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou mais (sensibilidade relativa 1,17, IC95% 0,87 a 1,56) enquanto o valor preditivo positivo foi reduzido para citologia convencional VPP = 0,58 variando de 0,44 a 0,77. A CML detectou mais lesões de grau 1 ou maior (sensibilidade relativa 1,68 variando entre 1,40 até 2,02), com maior aumento de sensibilidade entre mulheres de 25 a 34 anos (P para

heterogeneidade 0,0006), mas não detectou mais lesões de grau 3 ou maior (sensibilidade relativa 0,84 variando entre 0,56 até 1,25).

A frequência relativa de mulheres com pelo menos um resultado insatisfatório foi menor com citologia de base líquida (0,62 variando de 0,56 até 0,69). Essa redução foi maior ( $P = 0,029$ ) em mulheres de 25 a 34 anos (frequência relativa v citologia convencional 0,53, intervalo de confiança de 95% 0,44 a 0,63) do que em mulheres de 35 a 60 anos (0,67; 0,59 a 0,76). A citologia líquida mostrou um aumento da sensibilidade para neoplasia Intraepitelial cervical de grau 1 ou maior quando células atípicas de significado indeterminado ou citologia mais grave foram consideradas e quando baixo grau lesões Intraepitelial foram o ponto de corte. Nenhum aumento de sensibilidade foi observado com neoplasia Intraepitelial cervical de grau 3 ou mais como ponto final (Ronco et al. 2007b).

### **7.3 ARBYN et al., 2008**

Outra revisão sistemática publicada em 2008 (Arbyn et al. 2008) mostrou que CML foi minimamente, mas não significativamente, mais sensível na detecção de NIC 2 + em comparação ao método convencional na proporção entre 1,02 e 1,05, dependendo do ponto de corte citológico. A especificidade da CML diminuiu, diminuindo o ponto de corte: 97,0% (IC95% 93,8-98,6%) na HSIL+, 78,8% (IC95% 69,8-85,7%) na LSIL+ e 64,6% (IC95% 50,1-76,8%) no ASC-US+. As especificidades do método citológico convencional no corte HSIL+ e LSIL+ estavam na mesma faixa que a CML. No entanto, no corte ASC-US+, a especificidade do método convencional foi maior quando comparado com CML (71% vs 65%, respectivamente). Os odds ratio diagnóstico foram semelhantes entre o método convencional e CML (Arbyn et al. 2008).

As especificidades da CML e do método citológico convencional não diferiram entre si no HSIL+ ou LSIL+, mas a CML foi estatisticamente significativamente menos específica no ASC-US+ 0,9 (IC 95% 0,84-0,98). As sensibilidades relativas nos pontos de corte HSIL+, LSIL+ e ASC-US+ para o resultado do CIN 2+ oriundo de 1 ensaio clínico randomizado controlado foram 1,07 (IC95% 0,71-1,26), 1,03 (IC95% 0,74-1,43) e 1,17 (IC95% 0,87-1,56),

respectivamente. Esses valores foram todos incluídos nos intervalos de confiança em torno dos respectivos valores agrupados (Arbyn et al. 2008).

A heterogeneidade entre grupos em relação a sensibilidade relativa não foi estatisticamente significativa. No entanto, para especificidade relativa, houve heterogeneidade significativa entre os grupos devido ao desenho do estudo e ao sistema de citologia líquida empregado (Arbyn et al. 2008).

Assumindo que a verificação dos casos citológicos foi aleatória, foi possível calcular as medidas de acurácia ajustadas para verificação usando bootstrapping<sup>3</sup> para estimar os erros padrão. Novamente, não houve diferença estatisticamente significativa na sensibilidade ou especificidade para NIC 2+ entre CML e método citológico convencional foi observado.

**Uma potencial desvantagem nos resultados para CML pode ter sido devido ao fato de que as células coletadas são primeiramente usadas para preparar o método citológico convencional sendo o material residual é usado para CML. Neste sentido pode ser que os elementos diagnósticos sejam transferidos para a lâmina convencional e que não estejam disponíveis para a citologia de base líquida.** O resultado de taxas mais altas de HSIL em CML, comparada ao método citológico convencional em duas coortes e achado de taxas semelhantes de HSIL usando o método CML e metodologia citológica convencional em estudos baseados em testes concomitantes com amostras parciais poderia ser interpretado como corroborando essa hipótese (Arbyn and Abarca 2003).

Nesta revisão, 5 estudos foram classificados como de alta qualidade, tendo amostras pareadas, padrão de referência aplicado sem o conhecimento do resultado e verificação de pelo menos todas as lâminas discordantes. Todos, exceto um, usaram a coleta de amostras de amostras parciais. Dos 32 estudos de qualidade média, a avaliação do padrão de referência foi relatada sem o conhecimento dos resultados do teste em apenas um estudo

---

<sup>3</sup> Método de reamostragem usado para aproximar distribuição na amostra de um levantamento estatístico. Usa-se frequentemente para aproximar o viés ou a variância de um conjunto de dados estatísticos, assim como para construir intervalos de confiança ou realizar contrastes de hipóteses sobre parâmetros de interesse. Na maior parte dos casos não pode obter-se expressões fechadas para as aproximações *bootstrap* e portanto é necessário obter reamostragens em um computador para por em prática o método. A enorme capacidade de cálculo dos computadores atuais facilita consideravelmente a aplicabilidade deste método tão custoso computacionalmente.

(pareado), mas os resultados da verificação de todos os resultados dos testes discordantes não foram apresentados. Entre os 32 estudos, nenhum dos 15 estudos independentes relatou o uso de avaliação mascarada do padrão de referência e nenhum verificou pelo menos uma amostra aleatória de testes negativos e todos os testes positivos.

A CML classificou mais lâminas como LSIL do que a citologia convencional em todas as categorias de qualidade. A mediana das diferenças foi maior em estudos de alta qualidade do que em baixa qualidade, mas esse achado não foi estatisticamente significativo ( $p = 0,60$ ). No geral, o método citológico convencional classificou mais lâminas como ASCUS do que a CML, no entanto, este efeito foi aparente apenas entre os estudos de baixa qualidade, **enquanto nos estudos de média e alta qualidade a CML classificou mais lâminas como ASCUS do que o método citológico convencional ( $p = 0,05$ ).**

Esta revisão sistemática não encontrou evidências de que CML seja mais precisa do que a citologia convencional.

#### **7.4 COLGAN et al., 2004**

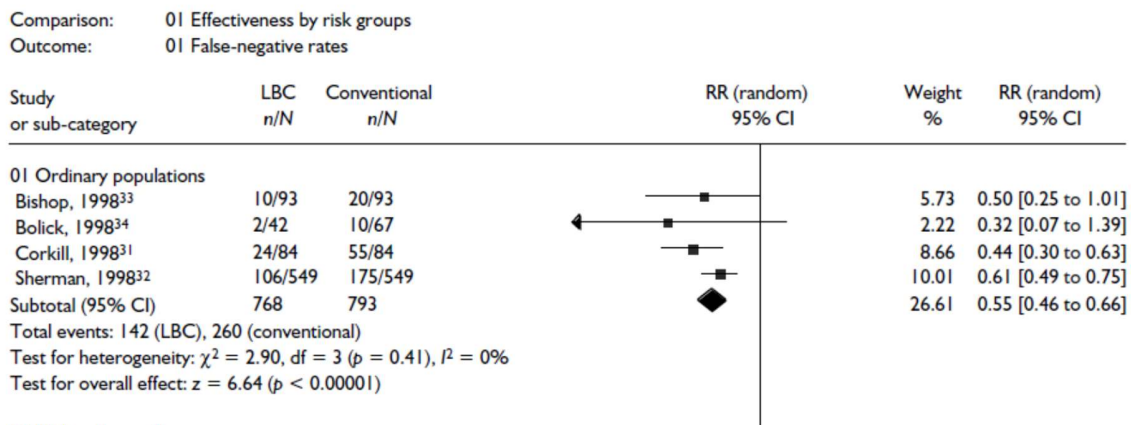
Colgan e col. avaliaram as taxas de adequação e detecção de uma técnica CML após sua implementação em Ontário. A taxa de detecção de Células Escamosas Atípicas De Significado Indeterminado ou Superior (ASCUS) no grupo CML (4,69%) foi maior que no grupo método citológico convencional (3,81%), assim como a taxa de detecção de LSIL + (2,13% versus 1,50% para CML e método convencional, respectivamente). Houve uma tendência para o aumento da detecção de lesão intraepitelial escamosa de alto grau e lesões de maior grau (HSIL +) em CML (0,34%) em relação a método citologia convencional (0,31%), porque a taxa de detecção de carcinoma por CML diminuiu. Esses achados sugerem que o efeito médio da CML estimado a partir dos dados consolidados na revisão sistemática de Krahn poderia ser aplicado localmente (Colgan et al. 2004).

### 7.5 KARNON et al., 2004

Em revisão sistemática conduzida em 2004, dos 15 artigos citados na revisão inicial e na atualização, apenas cinco deles cobriram populações similares. Dez estudos continham populações de “alto risco” (Karnon et al. 2004).

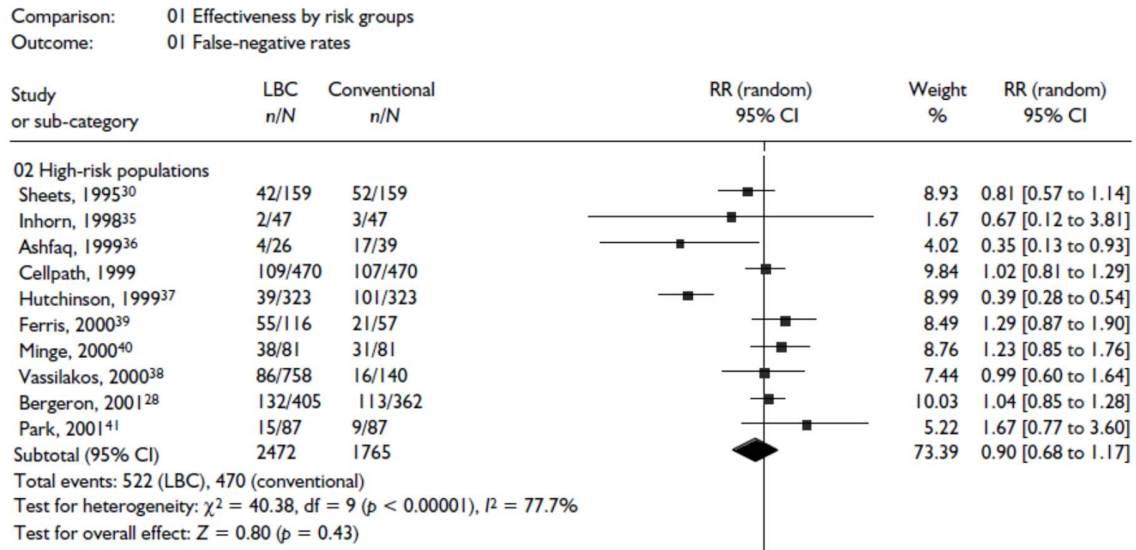
A Figura 3 mostra CML para população comum comparando com método citológico convencional. No total, quatro estudos baseados na triagem de populações comuns, foi encontrado um risco relativo (RR) estatisticamente significativo para falsos negativos de 0,55 (Karnon et al. 2004).

**Figura 3: Mostra CML para população comum comparando com método citológico convencional**



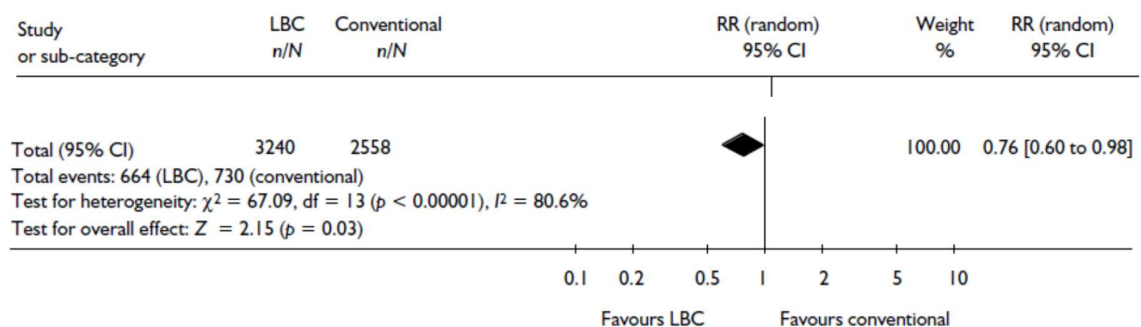
A Figura 4 mostra CML para população de alto risco comparando com método citológico convencional, com RR insignificante de 0,88 (Karnon et al. 2004).

**Figura 4: Mostra CML para população de alto risco comparando com método citológico convencional**



O RR agregado é 0,75, onde as taxas de sensibilidade para o método citológico convencional e LBC são 0,715 e 0,801, respectivamente (**Figura 5**). Assim, a estimativa agregada de uma melhoria na sensibilidade de 12% é considerada a melhor estimativa para a taxa de sensibilidade agregada (Karnon et al. 2004).

**Figura 5: Mostra o Risco Relativo agregado considerando todos os estudos avaliados.**



O desenho do estudo mais frequente foi o método amostra dividida onde o espécime cervical coletado é usado primeiro para fazer um esfregaço da maneira convencional, as células cervicais remanescentes são usadas para CML. Deve-se enfatizar

ainda que os estudos com amostras divididas não são o desenho de estudo ideal para avaliar as principais características do teste de sensibilidade e especificidade sendo necessária comparação padrão-ouro, no entanto, poucos estudos com este modelo existem na literatura (Karnon et al. 2004).

Na tabulação de resultados de amostras divididas em 2,8% dos casos, o CML resultou em uma classificação de LSIL +, enquanto o resultado do método citológico convencional foi apenas negativo ou ASCUS. Por outro lado, havia 2,5% onde o resultado do método citológico convencional era LSIL +, mas o resultado do CML era negativo ou ASCUS. Ambos os métodos concordaram que a amostra era LSIL + em 2,4% dos casos (Karnon et al. 2004).

Esta revisão analisou duas coortes cujos espécimes de citologia cervical foram examinados por uma ou outra (mas não ambas) técnica de preparação de lâminas. O resultado mais frequentemente utilizado é a proporção de espécimes classificados como lesão pré-câncer no diagnóstico (geralmente LSIL +). A suposição é que, se as mulheres forem provenientes da mesma população, com níveis semelhantes de câncer do colo do útero e de alterações pré-cancerosas, qualquer alteração na detecção de alterações diagnósticas significativas será uma medida indireta do aumento da sensibilidade. Novamente houve um aumento na classificação de espécimes como LSIL +, os autores consideraram uma indicação de aumento de sensibilidade (Karnon et al. 2004).

### ***7.6 Fatores considerados vantajosos para CML***

Outros fatores, além da acurácia, devem ser considerados como vantajosos para CML tais como o fato de fornecer uma plataforma conveniente para testes simultâneos de DNA do HPV e outros agentes infecciosos, reduzindo o número de esfregaços inadequados e aumentando o rendimento do laboratório (Krahn et al. 2008).

Assim a CML resulta em menos amostras insatisfatórias e reduz a duração média da interpretação microscópica em cerca de 30%. Segundo o NICE a redução do número de amostras inadequadas é considerada substancial caindo de 9 a 10% para 1 a 2%, estes dados

foram apontados numa análise custo-efetividade que convenceu o Serviço Nacional de Saúde a optar pela CLM como a técnica de triagem prioritária<sup>4</sup>. (Arbyn and Abarca 2003).

Outra vantagem é destacada na literatura como a capacidade da CML dar a oportunidade realizar de testes simultâneos de DNA do HPV, reduzir o tempo de leitura ou ser mais econômica que a citologia convencional (Arbyn et al. 2008).

A maioria dos estudos relatou que os métodos CML tiveram uma proporção maior de espécimes classificados como totalmente satisfatórios. Mais uma medida pode ser considerada na CML pois, parecem estar associados a tempos mais curtos para iniciar a preservação do material (cerca de 3 minutos em comparação com 4 a 6 minutos para esfregaços convencionais). Por fim, foi considerado também a homogeneidade das amostras onde a CML mostrou maior homogeneidade de espécimes do que os esfregaços convencionais o que pode sugerir maior precisão diagnóstica (Karnon et al. 2004).

A partir da evidência disponível, a técnica de CML reduz o número de resultados falso-negativos, reduzindo o número de amostras insatisfatórias e diminuindo o tempo necessário para o exame de amostras por citologistas. Não é possível ter certeza se isso reduzirá a incidência de câncer invasivo, mas estudos sugerem que isso ocorreria (Payne et al. 2009). Além disso, CML reduz o obscurecimento das lâminas e diminui a área ser avaliada, o benefício mais marcante do CML é a capacidade de realizar outros testes, como o teste do HPV, a partir do espécime residual (Kituncharoen et al. 2015).

Em decorrência da não diferença entre sensibilidade e especificidade, a diminuição do número de amostras insatisfatórias será usada como desfecho principal na análise econômica.

---

<sup>4</sup> Moss SM, Gray A, Legood R, Henstock E. Evaluation of HPV/LBC. Cervical screening pilot studies. First report to the Department of Health on evaluation of LBC (December 2002). Institute of Cancer Research (Sutton); Institute of Health Sciences (Oxford); 2003. available at: [www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/lbc-pilot-evaluation.pdf](http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/lbc-pilot-evaluation.pdf). Retrieved October 11, 2007.

Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8:1-78.



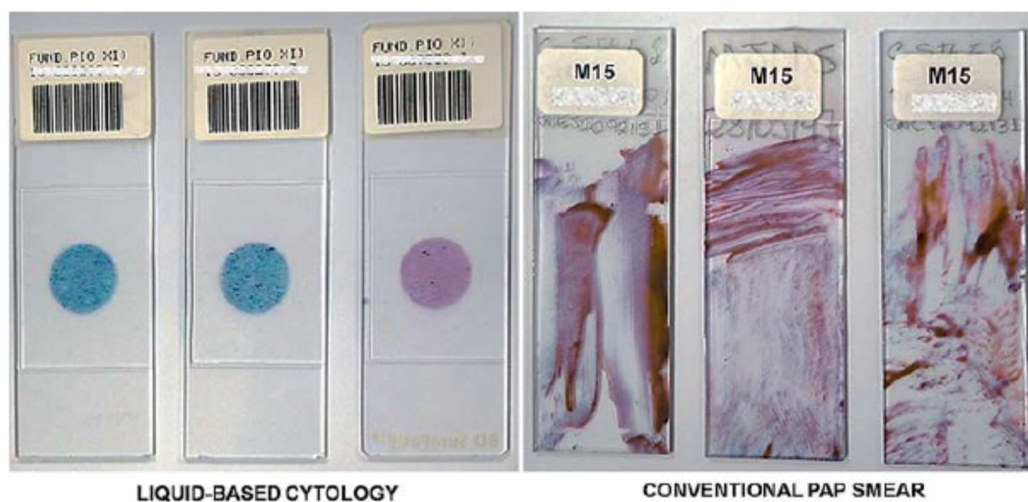
### **7.7 Uso de CML no Brasil**

Estudo conduzido no hospital do Câncer de Barretos – São Paulo investigou 12.048 mulheres onde 6.001 foram examinadas usando CML e 6.047 usando método de citologia convencional (CC). Os desfechos comparativos (CML vs. CC) foram: ASC-US 0,7 vs 0,1%; ASC-H e AGC, 0,4 vs 0,3%; LSIL 0,7 vs 0,3%; HSIL 0,4 versus 0,2% e insatisfatório, 0,03 versus 0,08%. O braço CML detectou significativamente mais lesões (ASC-US +) do que CC ( $p < 0,001$ ); entretanto, quando dividimos os diagnósticos em dois grupos, ASC-H– (negativo / ASC-US / LSIL) e ASC-H + (ASC-H / AGC / HSIL), a diferença não foi estatisticamente importante ( $p = 0,213$ ). O estudo cita que estão em busca de um novo conceito de triagem citológica no Hospital de Câncer de Barretos, e a introdução do CML é um primeiro passo para melhorar a qualidade do material. A frequência aumentada de HSIL no braço CML certamente endossa os próximos passos que compreendem a automação para leitura de amostras e melhorias no sistema interno de controle de qualidade para diagnósticos citológicos (Lourenco et al. 2012)(Fregnani et al. 2013).

Outro estudo Brasileiro com 218.594 casos foi conduzido e São Paulo capital comparou também a performance de CML e CC. No que concerne as lâminas preparadas por citologia convencional, 3,0% foram de qualidade insatisfatória e para CML apenas 0,3% foram classificadas como insatisfatória. Apesar de não terem sido identificadas diferenças entre os dois métodos para diagnóstico de ASC-H, para células ASC-US esta diferença foi quase duas vezes mais frequente para o método CML. Para lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau, que foram mais significativamente observadas em preparações de CML do que em CC (2,2 vs. 0,7%). O índice de positividade foi significativamente aumentado de 3,0% (CC) para 5,7% (LBC). O estudo Brasileiro conclui que CML teve um desempenho melhor do que CC, podendo assim a CML contribuir para melhorar as estratégias de saúde pública destinadas a reduzir as lesões do colo do útero por meio de programas de prevenção (Longatto-Filho et al. 2015).

Possati-Resende (Possati-Resende et al. 2018) em estudo analítico retrospectivo conduzido no hospital de câncer de Barretos entre 2012-2015 mostrou que em 2014, mais de 160.000 exames foram coletados com CML e analisados e 2.900 exames de colposcopia foram realizados. As taxas de amostragem insatisfatórias caíram de quase 0,83% usando Citologia Convencional para 0,14% do total de amostras coletadas com a introdução de CML. O índice de casos positivos aumentou de aproximadamente 1,0% (abaixo dos padrões internacionais) para quase 4,0% (dentro das recomendações internacionais). O estudo destaca que CML otimiza a preparação das lâminas, reduzindo substancialmente o número de preparações inadequadas para menos de 0,1%. Os autores discutem que este fato gera grande vantagem quando consideradas as mulheres que são oriundas de áreas rurais e remotas o que faz com que a necessidade de reexame devido à má qualidade de lâminas seja uma questão crítica (Figura 6).

**Figura 6: Citologia em meio líquido (CML) versus Citologia Convencional (CC)**



Outro estudo conduzido em 2004, foi realizado no Hospital Pérola Byington (São Paulo, Brasil). O hospital é um centro de referência para as doenças genitais das mulheres, incluindo o câncer do trato genital baixo e suas lesões precursoras. No total 925 amostras foram analisadas comparando CML e CC. Amostras insatisfatórias foram observadas em quatro casos (1,51%) com o sistema CML e em 100 (10,81%) casos com a CC. Em 100 casos de células atípicas escamosas e glandulares diagnosticados por CML, 78 (70,9%) casos foram

negativos por CC. CML diagnosticou mais casos de lesões intra-epiteliais do que CC: para LSIL, 112 por CML vs. 62 por CC e para HSIL, 68 por CML vs. 38 por CC. Houve melhor diagnóstico (aumento de 80%) das células atípicas, incluindo a adequação da amostra. Ressalta-se que este estudo foi realizado em mulheres que pertencem a um grupo de alto risco e amostras analisadas na Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Central do Sistema Público de Saúde de São Paulo, Brasil (Utagawa et al. 2004).

Longatto-filho em 2005 comparou CML com CC numa população de mulheres população de alto risco definida como mulheres apresentando qualquer lesão positiva de aceto-branco detectada na inspeção visual do espécuro, citologia anormal e / ou história prévia de lesão cervical. No total 1095 mulheres foram incluídas no estudo. Em relação a qualidade das amostras, CML apresentou 98,63% mais adequadas do que com CC 89,6% ( $p < 0.001$ ). As principais causas de inadequação de lâminas CC foram amostras obscurecidas por hemácias, seguidas de denso infiltrado inflamatório. O diagnóstico para ASCUS foi significativamente maior com CML quando comparado com método CC ( $P < 0,001$ ). No geral, o método CC classificou 55,4% (158/285) como casos normais que na histologia mostrou LSIL ou HSIL ou câncer, enquanto CML classificou 31,2% (89/285) dos casos ( $P < 0,001$ ). A CML apresentou sensibilidade significativamente maior (70% e 91,3%) do que CC (49,8% e 72,8%) para detectar LSIL + e HSIL + em histologia, respectivamente. Por outro lado, a especificidade do CC (88,2% e 85,2%) foi significativamente maior que a CML (75,4% e 70,9%) considerando LSIL + e HSIL + em histologia, respectivamente. Em conclusão, a CML, um método de triagem que pode ser facilmente implementado na prática clínica, está associado a amostras menos insatisfatórias com uma sensibilidade significativamente maior quando comparada à CC. Além disso, a CML tem a vantagem de coletar material para o teste de captura híbrida para HPV , quando considerado necessário (Longatto Filho et al. 2005).

## 8. Impacto Orçamentário

### **8.1 Modelo de Impacto Orçamentário e Racional**

Realizamos uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) como pagador. Aplicamos um horizonte temporal de 5 anos, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (Brasil 2014). Utilizamos os custos médicos diretos de realização dos procedimentos relacionados. A análise de impacto orçamentário foi realizada no software Office Excel e está disponível como planilha anexa a este relatório.

Nossos cenários de comparação serão:

(1) **Cenário atual:** no qual todas as mulheres em idade fértil (Brasil 2017) realizam o Papanicolaou por meio da Citologia Convencional como forma de rastreamento do câncer de colo uterino e suas lesões precursoras, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde; e

(2) **Cenário alternativo:** no qual parte das mulheres em idade fértil (percentual de utilização aumentando gradualmente a cada ano) realizará o exame Papanicolaou utilizando a Citologia em Meio Líquido e a outra parte delas utilizará a Citologia Convencional, para rastreamento do câncer de colo uterino e suas lesões precursoras, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde.

Dentro desse racional, apresentaremos os resultados da análise considerando a possível economia de recursos em saúde advinda dos benefícios da Citologia em meio líquido no que concerne na menor incidência de lâminas insatisfatórias e, logo, menor necessidade de coleta.

### **8.2 População-alvo**

O racional da dinâmica da população-alvo foi calculado por meio do método de demanda aferida, a partir de dados de produção do DATASUS (Quadro abaixo).

À estimativa de população do primeiro ano foi aplicada uma taxa de crescimento da população ao longo dos cinco anos da análise a partir da estimativa da taxa de crescimento populacional, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE 2017) e sua previsão de decaimento anual proporcional (Tabela 4).

POPULAÇÃO SEGUNDO MÉTODO DE DEMANDA AFERIDA		
INPUT	QUANTITATIVO	FONTE
Quantitativo de exames de Papanicolaou realizados no ano de 2017	8,602,777	SIA-SUS / TABNET

**Tabela 4: Taxa de crescimento populacional anual estimada pelo IBGE**

Crescimento populacional	
<b>Ano 2</b>	0.008
<b>Ano 3</b>	0.0077
<b>Ano 4</b>	0.0074
<b>Ano 5</b>	0.0071

A taxa de *market share* (penetração no mercado) aplicada é uma premissa, e configura um cenário conservador. Nesta análise, o *market share* utilizado considerou que o novo produto iniciará seu uso, no primeiro ano, partindo-se de um percentual de 25% de utilização para CML (25%/75%). Esta premissa foi utilizada como hipótese pois consideramos que dificilmente esta transição ocorrerá em 100% dos exames no primeiro ano. Para os demais 4 anos o mesmo modelo foi aplicado considerando-se: ano 2 (30%/70%), ano 3 (40%/60), ano 4 (50%/50%) e ano 5 (70%/30%).

### **8.3 Dados de custo**

Foram identificados os valores pagos pelo Sistema Único de Saúde por procedimentos, sendo eles:

**Tabela 5: Procedimentos considerados no custeio referente ao ano de 2017**

Recurso em saúde	Número / ano	Custos / procedimentos	Fonte
Exame Papanicolaou para rastreamento (2017)	<b>4,671,275</b>	R\$ 7.30	0203010086 EXAME CITOPATOLÓGICO CERVICO VAGINAL/MICROFLORA-RASTREAMENTO (de 25 a 64 anos)
Exame Papanicolaou sem especificação (2017)	<b>3,931,502</b>	R\$ 6.97	0203010019 EXAME CITOPATOLOGICO CERVICO-VAGINAL/MICROFLORA (todas as idades)
Média do preço do exame Papanicolaou		R\$ 7.14	
Coleta para exame (2017): apenas o ato de coleta	<b>13,322,505</b>	R\$ 1.00	0201020033 COLETA DE MATERIAL P/ EXAME CITOPATOLOGICO DE COLO UTERINO
Kit para coleta de Papanicolaou, contendo: 01 espéculo descartável tamanho Grande, 01 escova cervical, 01 espátula de Ayres, 01 lâmina de vidro, uma caixa para lâmina e um par de luvas de EVA	<b>13,322,505</b>	R\$ 2.62	ATA DE REGISTRO DE PREÇOS Nº 095/2017 <a href="http://www.santanadeparnaiba.sp.gov.br/portaldatransparencia/contrato/MAIO/MAIO/DOCUMENTOS%2001/ATA%20DE%20REGISTRO%20DE%20PRE%20C3%870%20-%202019-05/2017%20-%202019-05/095-CIRURGICA%20FERNANDES%20-%20COMERCIO%20DE%20MATERIAIS%20CIRURGICOS%20E%20HOSPITALARES%20-%20SOCIEDADE%20LIMITADA.pdf">http://www.santanadeparnaiba.sp.gov.br/portaldatransparencia/contrato/MAIO/MAIO/DOCUMENTOS%2001/ATA%20DE%20REGISTRO%20DE%20PRE%20C3%870%20-%202019-05/2017%20-%202019-05/095-CIRURGICA%20FERNANDES%20-%20COMERCIO%20DE%20MATERIAIS%20CIRURGICOS%20E%20HOSPITALARES%20-%20SOCIEDADE%20LIMITADA.pdf</a>
Fixador		R\$ 0.13	ATA DE REGISTRO DE PREÇOS Nº 095/2017 <a href="http://www.santanadeparnaiba.sp.gov.br/portaldatransparencia/contrato/MAIO/MAIO/DOCUMENTOS%2001/ATA%20DE%20REGISTRO%20DE%20PRE%20C3%870%20-%202019-05/2017%20-%202019-05/095-CIRURGICA%20FERNANDES%20-%20COMERCIO%20DE%20MATERIAIS%20CIRURGICOS%20E%20HOSPITALARES%20-%20SOCIEDADE%20LIMITADA.pdf">http://www.santanadeparnaiba.sp.gov.br/portaldatransparencia/contrato/MAIO/MAIO/DOCUMENTOS%2001/ATA%20DE%20REGISTRO%20DE%20PRE%20C3%870%20-%202019-05/2017%20-%202019-05/095-CIRURGICA%20FERNANDES%20-%20COMERCIO%20DE%20MATERIAIS%20CIRURGICOS%20E%20HOSPITALARES%20-%20SOCIEDADE%20LIMITADA.pdf</a>
Custo total para material de coleta de citologia convencional por amostra		R\$ 2.75	
Custo por exame Papanicolaou com citologia convencional		R\$ 10.89	
Custo do material de coleta para citologia em meio líquido		R\$ 7.50	Proposta de preço para o Liqui-PREP™
Custo por exame Papanicolaou com citologia em meio líquido		R\$ 15.64	

Fonte: DATASUS, 2017

O exame citopatológico cérvico vaginal/microflora-rastreamento e o exame citopatológico cérvico-vaginal/microflora possuem códigos diferentes pois o citopatológico cérvico vaginal/microflora-rastreamento (Cód. 0203010086) está voltado somente para

mulheres entre 25-64 anos de idade e o exame citopatológico cérvico-vaginal/microflora (Cód. 0203010019) está voltado para mulheres de todas as idades incluindo aquelas que não estão na faixa de rastreamento recomendado pelo SUS (entre 10 anos de idade e 130 anos de idade) (Tabela 5).

Com relação à coleta de material para o exame, é imperativo destacar que o número de coletas atual é muito superior ao número de exames realizados. Isto ocorre devido ao número de amostras insatisfatórias. **Sendo assim, das 13.322.505 amostras coletadas no SUS no ano de 2017, 4.719.728 foram desperdiçadas, ou seja, 54% de todas as amostras precisam ser coletadas novamente.** Os custos de cada amostra insatisfatória foram calculados para cada método, sendo considerada uma taxa de 54,86% para a CC e 1% para a CML (com o Liqui-PREP™ assume-se que haverá um desperdício de até 1% - dado advindo da revisão da literatura) (Tabela 6).

**Tabela 6: Taxa de amostras insatisfatórias por ano e custo para cada braço de comparação**

Recurso em saúde	Número / ano	Custos / procedimento	Fonte
Número de lâminas insatisfatórias (SUS 2017)	<b>4,719,728</b>		0201020033 COLETA DE MATERIAL P/ EXAME CITOPATOLOGICO DE COLO UTERINO
Taxa de amostras insatisfatórias na citologia convencional	<b>54.86%</b>	R\$ 2.0577	Cálculo
Taxa de amostras insatisfatórias na citologia em meio líquido	<b>1.00%</b>	R\$ 0.0750	Na revisão (NICE 2003)

#### **8.4 Citologia Convencional**

Consideramos como despesas associadas à coleta por Citologia Convencional os custos relacionados ao ato de coleta (0201020033 COLETA DE MATERIAL P/ EXAME CITOPATOLOGICO DE COLO UTERINO), com o custo associado de R\$ 1,00 por amostra, somando-se a ele os custos

relacionados ao material necessário para a coleta. O material inclui: 01 espéculo descartável (média), 01 escova cervical, 01 espátula de Ayres, 01 lâmina de vidro, uma caixa para lâmina e um par de luvas de EVA + fixador. Os custos do Kit para exame Papanicolaou e do fixador foram localizados em licitações governamentais. Esses valores variaram em cerca de 20% a mais ou a menos. O preço do fixador foi calculado, levando-se em consideração o preço do frasco (R\$7,0750) dividido pelo número de amostras potenciais, considerando-se ainda 20% de perda.

### **8.5 Liqui-PREP™**

O preço considerado para a coleta utilizando CML (Kit Liqui-PREP™) é de R\$ 7,50. O exame pode ser feito manualmente ou com o uso de equipamento que será disponibilizado pela empresa por programas de comodato, dependendo do tamanho e necessidade do serviço. No quadro abaixo é possível observar a lógica do custo dos dois procedimentos, incluindo-se o valor do ato de coleta (R\$ 1,00), o valor do material de cada método e o valor médio do teste Papanicolaou (idêntico para os dois braços de comparação).

Custo total para material de coleta de citologia convencional por amostra	R\$	2.75
Custo por exame Papanicolaou com citologia convencional (R\$ 7.14 + R\$ 1.00 + R\$ 2.75)	R\$	10.89
Custo do material de coleta para citologia em meio líquido	R\$	7.50
Custo por exame Papanicolaou com citologia em meio líquido (R\$ 7.14 + R\$ 1.00 + R\$ 7.50)	R\$	15.64

### **8.6 Resultados**

A Tabela 7 mostra o resultado do impacto financeiro para o cenário atual, onde o custo estimado para a realização do exame por citologia convencional no ano de 2019 é de R\$ 112.362.697,26. Assim, em 5 anos, o custo total para o cenário atual é de R\$ 570.223.267,61 (Tabela 7).



**Tabela 7: Cenário atual para o rastreamento por citologia convencional**

Cenário Atual Citologia Convencional	População-alvo atual para rastreamento SUS (de 25 a 64 anos)	População-alvo atual para rastreamento SUS (qualquer idade)	Custo do exame (de 25 a 64 anos)	Custo do exame (qualquer idade)	Custo da ato de coleta	Custo do material de coleta	Custo das amostras insatisfatórias	TOTAL
Ano 1 (2019)	4.708,645	3.962,954	R\$ 7,30	R\$ 6,97	R\$ 8.671.599,22	R\$ 23.852.534,38	R\$ 17.843.664,21	R\$ 112.362.697,26
Ano 2 (2020)	4.744,902	3.993,469	R\$ 7,30	R\$ 6,97	R\$ 8.738.370,53	R\$ 24.036.198,90	R\$ 17.981.060,42	R\$ 113.227.890,03
Ano 3 (2021)	4.780,014	4.023,020	R\$ 7,30	R\$ 6,97	R\$ 8.803.034,47	R\$ 24.214.066,77	R\$ 18.114.120,27	R\$ 114.065.776,41
Ano 4 (2022)	4.813,952	4.051,584	R\$ 7,30	R\$ 6,97	R\$ 8.865.536,02	R\$ 24.385.986,64	R\$ 18.242.730,52	R\$ 114.875.643,42
Ano 5 (2023)	4.848,131	4.080,350	R\$ 7,30	R\$ 6,97	R\$ 8.928.481,32	R\$ 24.559.127,15	R\$ 18.372.253,91	R\$ 115.691.260,49
<b>TOTAL</b>								R\$ 570.223,267,61

Para o cenário alternativo, com a utilização da CML, calculamos o impacto para 100% da população, apenas para fins de comparação direta frente ao cenário atual. Posteriormente apresentaremos os resultados com a taxa de *market share* e o impacto orçamentário incremental. Na Tabela 8 podemos observar que o impacto estimado da utilização da citologia em meio líquido no SUS para 100% da população-alvo no primeiro ano é de R\$ 136.440.578,72. Em cinco anos, esse impacto representa um investimento de R\$ 692.414.782,95. A diferença entre os dois cenários, considerando-se 100% da população é de R\$ 122,2 milhões de reais em cinco anos.

**Tabela 8: Cenário alternativo para o rastreamento por CML (100% da população)**

Cenário Alternativo Citologia em Meio Líquido	População-alvo atual para rastreamento SUS (de 25 a 64 anos)	População-alvo atual para rastreamento SUS (qualquer idade)	Custo do exame (de 25 a 64 anos)	Custo do exame (qualquer idade)	Custo da ato de coleta	Custo do material de coleta do Liqueprep	Custo das amostras insatisfatórias	TOTAL
Ano 1 (2019)	4.708.645	3.962.954	R\$ 7,30	R\$ 6,97	R\$ 8.671.599,22	R\$ 65.036.994,12	R\$ 737.085,93	R\$ 136.440.578,72
Ano 2 (2020)	4.744.902	3.993.469	R\$ 7,30	R\$ 6,97	R\$ 8.738.370,53	R\$ 65.537.778,97	R\$ 742.761,50	R\$ 137.491.171,18
Ano 3 (2021)	4.780.014	4.023.020	R\$ 7,30	R\$ 6,97	R\$ 8.803.034,47	R\$ 66.022.758,54	R\$ 748.257,93	R\$ 138.508.605,84
Ano 4 (2022)	4.813.952	4.051.584	R\$ 7,30	R\$ 6,97	R\$ 8.865.536,02	R\$ 66.491.520,12	R\$ 753.570,56	R\$ 139.492.016,95
Ano 5 (2023)	4.848.131	4.080.350	R\$ 7,30	R\$ 6,97	R\$ 8.928.481,32	R\$ 66.963.609,92	R\$ 758.920,91	R\$ 140.482.410,27
<b>TOTAL</b>							R\$ 3.740.596,83	R\$ 692.414.782,95
							Diferença	R\$ 122.191.515,34

Quando consideramos a taxa de penetração gradual no mercado (*market share*) (Tabela 9), temos que em 5 anos o investimento para implementação da nova tecnologia será de R\$ 298.844.634,03.

**Tabela 9: Cenário alternativo para o rastreamento por CML (considerando o market share)**

Market Share	População x Market Share	Total (R\$)
25%	2.167.900	34.110.114,68
30%	2.621.511	41.247.351,35
40%	3.521.214	55.403.442,34
50%	4.432.768	69.746.008,47
70%	6.249.937	98.337.687,19
<b>Total em cinco anos</b>		<b>298.844.634,03</b>

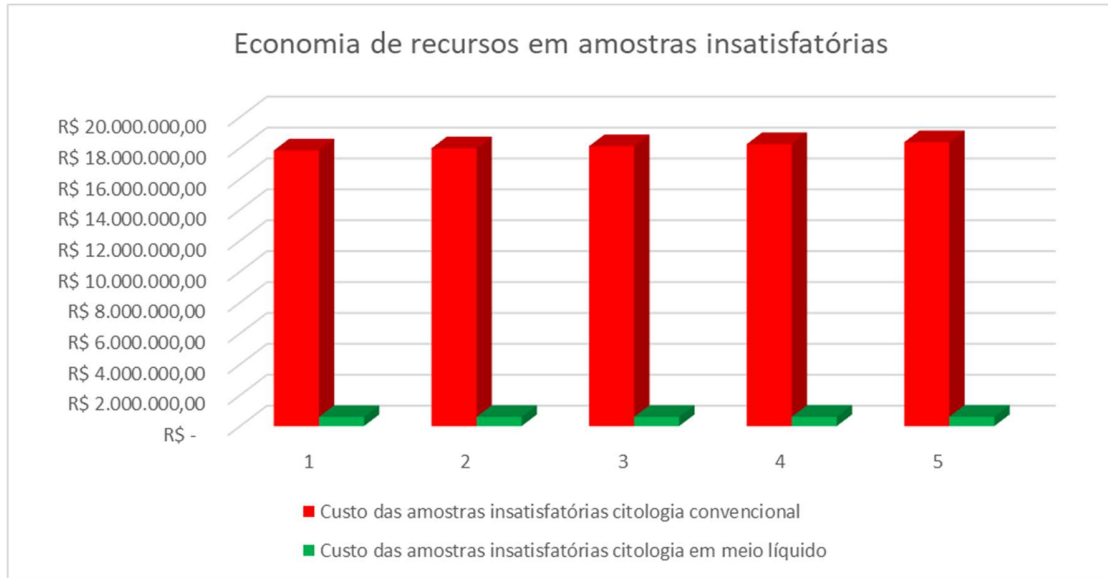
A Tabela 10 mostra o resultado do Impacto Orçamentário Incremental. Considerando os diferentes cenários apresentados de forma complementar, o impacto incremental no primeiro ano será de R\$ 6.019.470,37, representando um aumento de 5,35% no investimento do SUS em prevenção primária de câncer de colo de útero. Ao final dos cinco anos da análise, o investimento incremental será de R\$ 52,7 milhões, o que representa um incremento de apenas 9,25% no orçamento do Ministério da Saúde reservado para este procedimento.

**Tabela 10: Resultado do Impacto Orçamentário Incremental**

Ano 1			
Cenário	Market share	Custos	Custo incremental
Alternativo	25%	R\$ 34.110.144,68	R\$ 6.019.470,37
Atual	75%	R\$ 84.272.022,94	
Ano 2			
Alternativo	30%	R\$ 41.247.351,35	R\$ 7.278.984,35
Atual	70%	R\$ 79.259.523,02	
Ano 3			
Alternativo	40%	R\$ 55.403.442,34	R\$ 9.777.131,77
Atual	60%	R\$ 68.439.465,85	
Ano 4			
Alternativo	50%	R\$ 69.746.008,47	R\$ 12.308.186,76
Atual	50%	R\$ 57.437.821,71	
Ano 5			
Alternativo	70%	R\$ 98.337.687,19	R\$ 17.353.804,84
Atual	30%	R\$ 34.707.378,15	
TOTAL			R\$ 52.737.578,09

Quando observamos apenas a economia nos recursos de saúde, geradas pela menor taxa de amostras insatisfatórias da citologia em meio líquido, observamos que a economia gerada é de aproximadamente R\$ 87 milhões de reais em cinco anos (Figura 7).

**Figura 7: Economia com recursos de saúde em amostras insatisfatórias com a Citologia em Meio Líquido**



## 9. Análise de Custo-Minimização

### 9.1 Modelo de Custo-Minimização<sup>5</sup> e Racional

A opção por utilizar um modelo de custo-minimização se deve ao fato de que as duas tecnologias sob comparação, citologia convencional e Citologia em Meio Líquido, apresentam índices de acurácia (sensibilidade e especificidade) equivalentes, sem diferenças estatisticamente significativas entre elas, como mostrado em nosso parecer técnico-científico. Nesse sentido, a diferenciação aplicada neste modelo se dará em termos monetários no que concerne à redução da necessidade de recoleta, medida por meio da taxa de lâminas insatisfatórias. A escolha por este desfecho proporciona a justificativa adequada para a escolha do método de análise.

### 9.2 Perspectiva da análise

A perspectiva da análise foi a perspectiva do SUS como pagador.

### 9.3 Tipos de custos

Os tipos de custos considerados foram os custos médicos diretos, referentes ao exame, ato de coleta, material de coleta, recoleta (no caso de exames insatisfatórios) (Tabela 11).

---

<sup>5</sup> “Na análise de custo-minimização (ACM), calcula-se a diferença de custos entre intervenções alternativas que são assumidas como produzindo resultados equivalentes, diferindo essas intervenções apenas nos custos que incorrem. Quando duas estratégias têm a mesma eficácia terapêutica e as mesmas consequências sobre a saúde do paciente, mas custos diferentes, a estratégia do custo mais baixa é a preferível. A decisão de se realizar um estudo de custo-minimização deve ser feita apenas quando houver evidência clínica de que uma intervenção e suas alternativas têm a mesma eficácia. Nesse caso, é necessária a existência de um consenso, se possível oriundo de dados nacionais, sobre as evidências levantadas na literatura especializada. Análises de custo-minimização devem ser compreendidas como um tipo particular de estudo de custo-efetividade em que as consequências demonstraram ser equivalentes e, portanto, apenas os custos são comparados.”

**Tabela 11: Tipos de recursos em saúde e custos considerados na análise**

Recurso em saúde	Custos / procedimentos	Fonte
Média do preço do exame Papanicolaou	R\$ 7.14	
Coleta para exame (2017): apenas o ato de coleta	R\$ 1.00	0201020033 COLETA DE MATERIAL P/ EXAME CITOPATOLOGICO DE COLO UTERINO
Kit para coleta de Papanicolaou, contendo: 01 espéculo descartável tamanho Grande, 01 escova cervical, 01 espátula de Ayres, 01 lâmina de vidro, uma caixa para lâmina e um par de luvas de EVA	R\$ 2.62	ATA DE REGISTRO DE PREÇOS Nº 095/2017 <a href="http://www.santanadeparnaiba.sp.gov.br/portaldatransparencia/contrato/MAIO/MAIO/DOCUMENTOS%2001/ATA%20DE%20REGISTRO%20DE%20PRE%C3%87OS%20-%202019-05/2017%20-%202019-05/095-CIRURGICA%20FERNANDES%20-%20COMERCIO%20DE%20MATERIAIS%20CIRURGICOS%20E%20HOSPITALARES%20-%20SOCIEDADE%20LIMITADA.pdf">http://www.santanadeparnaiba.sp.gov.br/portaldatransparencia/contrato/MAIO/MAIO/DOCUMENTOS%2001/ATA%20DE%20REGISTRO%20DE%20PRE%C3%87OS%20-%202019-05/2017%20-%202019-05/095-CIRURGICA%20FERNANDES%20-%20COMERCIO%20DE%20MATERIAIS%20CIRURGICOS%20E%20HOSPITALARES%20-%20SOCIEDADE%20LIMITADA.pdf</a>
Fixador	R\$ 0.13	ATA DE REGISTRO DE PREÇOS Nº 095/2017 <a href="http://www.santanadeparnaiba.sp.gov.br/portaldatransparencia/contrato/MAIO/MAIO/DOCUMENTOS%2001/ATA%20DE%20REGISTRO%20DE%20PRE%C3%87OS%20-%202019-05/2017%20-%202019-05/095-CIRURGICA%20FERNANDES%20-%20COMERCIO%20DE%20MATERIAIS%20CIRURGICOS%20E%20HOSPITALARES%20-%20SOCIEDADE%20LIMITADA.pdf">http://www.santanadeparnaiba.sp.gov.br/portaldatransparencia/contrato/MAIO/MAIO/DOCUMENTOS%2001/ATA%20DE%20REGISTRO%20DE%20PRE%C3%87OS%20-%202019-05/2017%20-%202019-05/095-CIRURGICA%20FERNANDES%20-%20COMERCIO%20DE%20MATERIAIS%20CIRURGICOS%20E%20HOSPITALARES%20-%20SOCIEDADE%20LIMITADA.pdf</a>
Custo total para material de coleta de citologia convencional por amostra	R\$ 2.75	
Custo por exame Papanicolaou com citologia convencional	R\$ 10.89	
Custo do material de coleta para citologia em meio líquido	R\$ 7.50	Proposta de preço para o Liqui-PREP™
Custo por exame Papanicolaou com citologia em meio líquido	R\$ 15.64	
Taxa de amostras insatisfatórias na citologia convencional 54.86%	R\$ 2.0577	Calculado
Taxa de amostras insatisfatórias na citologia em meio líquido 1.00%	R\$ 0.0680	Calculado

#### **9.4 Alternativas comparadas**

Compararemos o rastreamento do câncer de colo uterino e lesões precursoras com a utilização do exame Papanicolaou por meio do método de citologia convencional versus Citologia em Meio Líquido (Liqui-PREP™).

### **9.5 Desfechos**

Os resultados da análise de custo-minimização são relativos ao custo por exame realizado. Isto significa que calculamos para cada braço de comparação os custos relativos a: 1 coleta e 1 exame bem-sucedidos + o percentual de amostras insatisfatórias e seu custo associado (Tabela 12).

Neste sentido, a taxa de amostras insatisfatórias para citologia convencional foi calculada a partir do total de coletas, no ano de 2017, dividido pelo total de exames realizados no mesmo ano. Representando um percentual de 54,86%.

**Tabela 12: Dados usados na análise custo minimização ano 2017.**

<b>Recurso em saúde</b>	<b>Número / ano</b>
Exame citopatológico cervico vaginal/microflora-rastreamento (de 25 a 64 anos)	4.671.275
Exame citopatológico cervico-vaginal/microflora (todas as idades)	3.931.502
Coleta de material p/ exame citopatológico de colo uterino	13.322.505
Número de coletas insatisfatórias	4.719.728

Para o outro braço, citologia em meio líquido, foi considerada uma taxa de amostras insatisfatórias de 1% (NICE 2003).

### **9.6 Resultados**

A análise de custo-minimização mostrou que, apesar do material da CML ser ligeiramente mais caro (R\$ 7,50 vs R\$ 2,75), a taxa de lâminas insatisfatórias extraordinariamente mais baixa (1% vs 54,8%) provoca um aumento no custo por amostra coletada da ordem de R\$ 2,78 (Tabela 13).

**Tabela 13: Análise de custo-minimização**

Custos da tecnologia atual - Citologia convencional	
R\$	12,94
Média do valor do exame	R\$ 7,14
Coleta (ato de coleta + material)	R\$ 3,75
Re-coleta para o percentual de lâminas insatisfatórias	R\$ 2,06
Custos da nova tecnologia - Liqui-PREP - Citologia em meio líquido	
R\$	15,72
Média do valor do exame	R\$ 7,14
Coleta (ato de coleta + material Liquiprep)	R\$ 8,50
Re-coleta para o percentual de lâminas insatisfatórias	R\$ 0,09
Diferença de custo por exame coletado:	
R\$	2,78

No entanto, é fundamental considerar que, no contexto de aplicação desta técnica, estamos nos deparando com custos intangíveis envolvidos na utilização da Citologia em Meio Líquido no Sistema Único de Saúde. Como por exemplo, a redução do tempo de realização de cada exame em até 30% (Arbyn et al. 2008) promove maior produtividade para o laboratório, aumentando o número potencial de exames realizados por dia, diminuindo o tempo gasto pelo profissional na coleta e aumentando a capacidade local de realização de exames. Ainda considerando os custos intangíveis, considera-se crucial o menor tempo necessário para liberação dos resultados dos exames e a menor taxa de amostras insatisfatórias (RRA 45%, RRR 98%), já que possibilita o retorno precoce da paciente ao médico com o diagnóstico, possibilitando o início do tratamento adequado o mais rápido possível.

## 10. Considerações finais

Atualmente, evidências indicam que a Citologia em Meio Líquido (CML) tem sensibilidade e especificidade equivalentes às do método citológico convencional. Em termos de adequação do espécime, as evidências afirmam que há uma proporção menor de lâminas insatisfatórias com a utilização da CML em comparação à citologia convencional e que a duração média da interpretação microscópica é reduzida em cerca de 30%. A CML reduz ainda o número de resultados de testes falso-negativos o que indica contribuição para a redução da incidência de câncer invasivo.

No que concerne aos estudos incluídos nas revisões sistemáticas, poucos compararam a sensibilidade e especificidade da CC e CML utilizando um padrão-ouro de exame histológico, o que seria ideal para avaliar melhor a acurácia do teste. Desta forma, nos estudos disponíveis atualmente, a maioria das comparações foram estudos de amostras partidas (split-sample) comparando os resultados citológicos. As amostras partidas podem sinalizar para uma desvantagem nos resultados para CML pois as células coletadas são primeiramente usadas para preparar o método citológico convencional, sendo o material residual usado para CML. Neste sentido pode ser que os elementos diagnósticos sejam transferidos para a lâmina convencional e que não estejam disponíveis para a CML.

A CML trabalha com 100% das células coletadas, não desperdiçando material e não alterando a morfologia das células. O material pode ser encaminhado para Biologia Molecular, caso necessário, com boa reprodutibilidade dos resultados. No que concerne à relação de custo-benefício considera-se favorável a utilização *in loco* nas Unidades Básicas de Saúde, uma vez que não é necessária a utilização de equipamentos especiais e o frasco de líquido preservante permite a facilidade no seu transporte.

O relatório do NICE indicou uma redução de 5 minutos no tempo necessário para a realização da CML (média de 8 minutos e 35 segundos, em comparação com 13 minutos e 20 segundos para a CC). Assim o tempo necessário para a realização do exame usando o método CML pode ser 5 minutos mais rápido que o exame com citologia convencional. No



geral, houve um aumento no rendimento das lâminas na fase de triagem com CML em comparação com o exame de citologia convencional. Na triagem primária, 9,04 lâminas foram lidas por hora com CML em comparação com 8,3 lâminas lidas por hora com o esfregaço do exame citológico convencional (NICE 2003).

O impacto orçamentário incremental foi estimado em R\$ 52,7 milhões em cinco anos, o que representa um aumento de 9,24% no gasto do Ministério da Saúde com rastreamento de câncer de colo uterino. A análise de custo-minimização, por sua vez, mostrou um ligeiro acréscimo de custos, da ordem de R\$ 2,78 por amostra coletada.

Baseado em nível de evidência 1A e grau de recomendação A, a recomendação deste parecer é favorável pela incorporação da Citologia em Meio Líquido.

#### DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Estudo elaborado para o fabricante. As autoras declaram nenhum conflito de interesse sendo o relatório elaborado baseado em evidências disponíveis até o presente momento. Nenhum dos autores participou de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito de interesse.

## 11. Referências

- Arbyn M, Abarca M. Is liquid based cytology an effective alternative for the conventional pap smear to detect cervical cancer precursors? A systematic review and meta-analysis. Brussels, Belgium Scientific Institute of Public Health. 2003; Report No.10
- Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(1): 167–77.
- Bento SS, Alexandre P, Telles C, Suzarte S, Moraes O, Eliane L. Redalyc.O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO COMO FANTASMA RESISTENTE A PREVENÇÃO PRIMÁRIA E DETECÇÃO PRECOCE. 2010;
- Berrington De González A, Green J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007; 120(4): 885–91.
- Brasil. Ministério da Saúde. Citopatologia Ginecológica. 2012.
- Brasil. Análise de Impacto Orçamentário : Manual para o sistema de saúde do Brasil [Internet]. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2014. Available from: <http://www.ufrgs.br/ppge>
- Brasil. Ministério da Saúde amplia faixa etária para rastreamento do câncer de colo de útero [Internet]. Ministério da Saúde. 2017. Available from: <http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2011/07/ministerio-da-saude-amplia-faixa-etaria-para-rastreamento-do-cancer-de-colo-de-utero>
- Carneiro TSG, Carneiro PS, Chaves LDP, Ferreira JBB, Pinto IC. O pacto pela saúde na prática cotidiana da Atenção Primária à Saúde. *Saúde em Debate* [Internet]. 2014; 38(102): 429–39. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-1104.20140041>
- Colgan TJ, Meg McLachlin C, Cotterchio M, Hewlett R, Seidenfeld AM, Mai VM. Results of the implementation of liquid-based cytology - Surepath in the ontario screening program. *Cancer.* 2004; 102(6): 362–7.
- Collaboration I, Studies E, Cancer C. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007; 370(9599): 1609–21.
- Correa P. The war against cervical cancer in Latin America and the Caribbean. Triumph of the scientists. Challenge for the community. *Vaccine.* 2008; 26(SUPPL. 11): 1–2.
- Costa AB, Zoltowski APC, Koller SH, Teixeira MAP. Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2015; 20(8): 2441–52. Available from:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232015000802441&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000802441&lng=pt&tlng=pt)

- Diz MDPE, Medeiros RB de. Câncer de colo uterino – fatores de risco , prevenção , diagnóstico e tratamento. Vol. 88, Revista de Medicina (São Paulo). 2009.
- Duarte-Franco E, Franco EL. Cancer of the Uterine Cervix. BMC Womens Health [Internet]. 2004; 4(Suppl 1): S13. Available from: <http://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6874-4-S1-S13>
- Fahrey A, Irwig L, Macaskill P. Meta-Analysis of Pap Test Accuracy. Am J Epidemiol. 1995;141(7):680–9.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. No. 11 [Internet]. Vol. 11, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013. p. <http://globocan.iarc.fr>.
- Franco R, Amaral RG, Montemor EBL, Montis DM, Morais SS, Zeferino LC. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2006; 28(8): 479–85.
- Fregnani JHTG, Scapulatempo C, Haikel RLJ, Sacchetto T, Campacci N, Mauad EC, et al. Could alarmingly high rates of negative diagnoses in remote rural areas be minimized with liquid-based cytology? Preliminary results from the RODEO Study Team. Acta Cytol. 2013; 57(1): 69–74.
- Frigo LF, Zambarda SDO. Câncer do colo de útero : efeitos do tratamento Cervical cancer : effects of treatment. Revista do Departamento de Educação Física e Saúde e do Mestrado em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul (RS)/Unisc. 2015; 16(3): 164–8.
- Green J, Berrington De Gonzalez A, Sweetland S, Beral V, Chilvers C, Crossley B, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: The UK National Case - Control Study of Cervical Cancer. Br J Cancer. 2003; 89(11): 2078–86.
- Grosso M. Monitoramento Das Ações De Controle Dos Cânceres. 2012;1–12.
- Guedes AC. COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO DO ESFREGAÇO CITOLÓGICO CERVICOVAGINAL CONVENCIONAL COM ESFREGAÇO COLHIDO EM MEIO LÍQUIDO EM MULHERES COM ALTO RISCO PARA NEOPLASIA DE COLO UTERINO. Universidade Estadual de Campinas (SP); 2002.
- Guerra MR, Gallo CV De, Mendonça GAES. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Revista Brasileira de Cancerologia. 2005; 51(3): 227–34.
- Guo M, Hu L, Martin L, Liu S, Baliga M, Hughson M. Accuracy of liquid - based Pap tests : comparison of concurrent liquid - based tests and cervical biopsies on 782 women with previously abnormal Pap smear. ACTA Cytol. 2005; 49(2): 132–8.

- IBGE. Contagem Populacional. [Internet]. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. 2017. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
- INCA. Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Instituto Nacional de Câncer. 2017. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
- Instituto Nacional de Câncer. O câncer e seus fatores de risco. 2013. p. 56.
- Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018 - Brasil [Internet]. 2018. p. 2. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>
- Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2016 [Internet]. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. 2016. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
- International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses [Internet]. Vol. 90, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2007. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90-6.pdf%5Cnhttp://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf>
- Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004 May; 8(20):iii, 1-78.
- Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006; 24(SUPPL. 3): 63–70.
- Kituncharoen S, Tantbiroj P, Niruthisard S. Comparison of Unsatisfactory Rates and Detection of Abnormal Cervical Cytology Between Conventional Papanicolaou Smear and Liquid-Based Cytology (Sure Path(R)). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(18): 8491–4.
- von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualize the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *European Journal of Cancer*. 2002; 38: 2229–42.
- KOSS L. Testing in Cervicovaginal Cytology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2006; 130: 13–4.
- Krahn M, McLachlin M, Pham B, Rosen B, Sander B, Grootendorst P, et al. Liquid-based techniques for cervical cancer screening: systematic review and cost-effectiveness analysis. [Technology Rep number 103] Ottawa Can Agency Drugs Technol Heal. 2008; (103).
- Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson EJ. Tumors of the cervix, vagina, and vulva. Atlas of tumor pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
- de Lima Trindade L, de Pires DEP. Implicações dos modelos assistenciais da atenção básica nas cargas de trabalho dos profissionais de saúde. *Texto e Contexto Enfermagem*. 2013; 22(1): 36–42.
- Longatto-Filho A, Levi JE, Martins TR, Cohen D, Cury L, Villa LL, et al. Critical Analyses of the

- Introduction of Liquid-Based Cytology in a Public Health Service of the State of Sao Paulo, Brazil. *Acta Cytologica*. 2015; 59(3): 273–7.
- Longatto Filho A, Pereira SMM, Di Loreto C, Utagawa ML, Makabe S, Sakamoto Maeda MY, et al. DCS liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: study in high-risk population with biopsy-based confirmation. *Gynecologic Oncology*. 2005 May; 97(2): 497–500.
- Lourenco AV, Fregnani CMS, Silva PCS, Latorre MRDO, Fregnani JHTG. Why are women with cervical cancer not being diagnosed in preinvasive phase? An analysis of risk factors using a hierarchical model. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2012 May; 22(4): 645–53.
- MARTINS LFL, THULER LCS., VALENTE G V. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2005; 27(8)(21): 485–92.
- MARTINS NV, RIBALTA JCL. *Patologia do trato genital inferior - Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: ROCA; 2005.
- NICE. Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. *Technol Apprais* 69 [Internet]. 2003; (October 2003). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta69/resources/guidance-on-the-use-of-liquidbased-cytology-for-cervical-screening-pdf-2294706450373>
- ONU. OMS: 85% das mortes por câncer de colo de útero ocorrem em países de média e baixa renda [Internet]. 06/02/2017. 2017 [cited 2018 May 8]. p. 1–3. Available from: <https://nacoesunidas.org/oms-85-das-mortes-por-cancer-de-colo-de-utero-ocorrem-em-paises-de-media-e-baixa-renda/>
- Payne N, Chilcott J, Mcgoogan E. Liquid-based cytology in cervical screening : a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment*. 2009; 1–2.
- Possati-Resende JC, Vazquez FDL, Biot ST, Mauad EC, Talarico T, Fregnani JHTG, et al. Organized Cervical Cancer Screening Program in Barretos, Brazil: Experience in 18 Municipalities of São Paulo State. *Acta Cytologica*. 2018; 62(1): 19–27.
- Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi M, Dalla P, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *British Medical Journal*. 2007a; (335): 7609:28.
- Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Palma PD, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: Overall results of new technologies for cervical cancer screening: Randomised controlled trial. *British Medical Journal*. 2007b; 335(7609): 28–31.
- Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. *British Journal of Cancer*. 1996; 73(8): 1001–5.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda

- System: Terminology for reporting results of cervical cytology. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 287(16): 2114–9.
- Stabile SAB, Evangelista DHR, Talamonte VH, Lippi UG, Lopes RGC. Comparative study of the results from conventional cervico-vaginal oncotic cytology and liquid-based cytology. *Einstein (Sao Paulo)* [Internet]. 2012; 10(4): 466–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386088>
- Termini L, Villa L. Biomarcadores na triagem do câncer do colo uterino. *DST–Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis* [Internet]. 2008; 20(2): 125–31. Available from: <http://annalab.com.br/uploads/file/8.pdf>
- Ursin G, Peters R, Henderson B, 3rd d’Ablaing G, Monroe K, Pike M. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet*. 1994; 344(8934): 1390–4.
- Utawawa ML, Pereira SMM, Makabe S, Maeda MYS, Marques JA, Santoro CLF, et al. Pap test in a high-risk population comparison of conventional and liquid-base cytology. *Diagnostic Cytopathology*. 2004 Sep; 31(3): 169–72.
- Vizcaino a P, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Borrás J, et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *International Journal of Cancer* [Internet]. 1998; 75: 536–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10760834>
- Walboomers JMM, Jacobs M V., Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*. 1999; 189(1): 12–9.
- Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger C, Burda B. Liquid-Based Cytology and Human Papillomavirus Testing to Screen for Cervical Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Vol. 155, *Annals of Internal Medicine*. 2011. p. 687–97. Available from: <http://annals.org/> on 11/01/2016
- Wright TC, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol*. 2004; 103(2): 304–9.
- Zancan SB, Fernandes CB, Bruisma JT, Ribeiro JC, Andrade VRM, Soares NV. Conhecimento de mulheres sobre o exame de Papanicolau e Papilomavírus Humano em uma estratégia da saúde da família. *Nurs (São Paulo)* [Internet]. 2016; 17(221): 1229–33. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>

## Anexo 1. Revisões sistemáticas incluídas

ESTUDO	TÍTULO	TESTES AVALIADOS	DEFECOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES	AMSTAR
Whitlock et al, 2011	CML e testes de papilomavírus humano para rastreamento câncer cervical: uma revisão sistemática para força tarefa do serviço preventivo americano.	CML comparado com citologia convencional	Rastreamento primário comparado com citologia convencional em países rastreamento populacional para cancer cervical	CML e citologia convencional não diferiram substancialmente na detecção relativa ou sensibilidade absoluta ou especificidade para a detecção de CIN2 / CIN3 em qualquer limiar citológico. Em termos de adequação da amostra, a maioria das evidências indicou uma menor proporção de lâminas insatisfatórias para CML do que para citologia convencional (0,4% vs. 1,1% no NETHCON; 2,6% vs. 4,1% no NTCC).	Dentre as limitações, a pesquisa pode ter perdido estudos europeus menores publicados apenas em periódicos nacionais. A maioria dos estudos utilizou a colposcopia ou biópsia como padrão de referência, nenhum dos quais é 100% sensível para detecção de doença pré-invasiva. Ensaio que não possuem uma averiguação completa ou completa da doença não detectada podem refletir de forma imprecisa a sensibilidade ou a detecção verdadeira da doença. A maioria dos estudos não relatou resultados usando uma análise de intenção-de-rastreamento, na qual todas as mulheres do grupo randomizado estão no denominador de todos os cálculos	8



---

<b>Darvey et al, 2006</b>	Efeito do desenho do estudo e da qualidade nas taxas insatisfatórias, classificações de citologia e acurácia na CML vesus Citologia convencional: uma revisão sistemática	CML e citologia convencional comparados em porcentagem de lâminas classificadas como insatisfatórias, e a acurácia da detecção de doença de alto grau.	Calcular a sensibilidade e especificidade da CML e citologia convencional para detectar doença padrão de referência de alto grau.	A estimativa resumida das diferenças foi de 0,14% (IC de 95% 0,33% a 0,06%). A mediana das diferenças em todos os estudos (CML e citologia convencional) foi de 0,17% (IQR 0,098% a 0,37%). Não houve diferenças significativas entre as medianas das diferenças nos percentuais de lâminas insatisfatórias de acordo com a qualidade do estudo, desenho do estudo ou cenário.	Dentre as limitações destaca-se que a análise pode ter ocorrido em estudos, e laboratórios introduziram CML em diferentes momentos, dentro e entre países Em estudos com amostras divididas, lâminas de CML são preparadas a partir de células remanescentes lâminas de citologia convencionais e, portanto, o desempenho da citologia em meio líquido pode ser afetados.	9
---------------------------	---	--	---	--	---	---

---

---

<b>Karnon et al, 2004</b>	Citologia em base líquida (CML) no rastreamento de câncer cervical: uma atualização rápida e sistemática e análise econômica	CML comparada com citologia convencional	O desfecho padrão-ouro para avaliação de uma nova metodologia de rastreamento é se ela pode reduzir a incidência, morbidade e / ou mortalidade por câncer cervical, reduzindo a necessidade de repetir esfregaços, pois podem causar transtornos e ansiedade e, conseqüentemente, impacto a qualidade de vida de um paciente.	O RR agregado é 0,75, onde as taxas de sensibilidade para o teste citológico convencional e CML são 0,715 e 0,801, respectivamente. Assim, o CML está associado a uma melhora de 12% na sensibilidade.	Como todos os testes de triagem, o esfregaço cervical ou qualquer novo método citológico não são testes perfeitos. Assim, ao considerar uma nova metodologia de triagem, é importante considerar suas limitações juntamente com as dos métodos existentes. Além disso, estimativas de sensibilidade e especificidade exigem que um diagnóstico de referência seja definido para resultados positivos e negativos. No entanto, na triagem de citologia cervical não existe referência consistentemente usada. O ideal seria comparar com o diagnóstico de biópsia, mas isso levanta as implicações éticas da realização de um procedimento invasivo em mulheres com citologia negativa. Isso pode ser justificado em mulheres de alto risco, mas isso seria uma avaliação tendenciosa da sensibilidade do teste na população em geral. Finalmente, e mais importante, a sensibilidade de qualquer teste ainda não representa totalmente a sensibilidade do programa como um todo. Um teste falso-negativo pode não ter significado se a anormalidade for detectada antes do desenvolvimento de doença invasiva ou sintomática, quando a próxima triagem for realizada pela mulher.	10
---------------------------	--	--	---	--	---	----

---

<b>Krahn et al, 2008</b>	CML para o Rastreamento do câncer cervical: Revisão Sistemática e Análise de Custo-efetividade	CML comparada com citologia convencional	Os desfechos primários foram sensibilidade e especificidade, concordância entre CML e Citologia convencional em amostras divididas; desfechos secundários CML reduz a frequência de amostras insatisfatórias.	A média de diferença de sensibilidade relativa para CML para citologia convencional foi de 6.4% (95% CI: -6.5%; 18.8%). A média de especificidade relativa de CML para citologia convencional foi de -4.0% (-19.8%;10.6%).	A decisão de agrupar os dados entre os estudos foi tomada apesar da heterogeneidade clínica. Houve diferenças no desenho do estudo, no cegamento da avaliação do teste e na verificação com um padrão de referência. Os estudos incluídos foram conduzidos em diferentes programas de rastreamento, incluindo programas de rastreamento organizados e oportunistas (com diferenças, por exemplo, nos intervalos de rastreamento, nas práticas de triagem e de citotécnicas).	9
<b>Arbyn et al, 2008</b>	CML comparada com citologia Conventional : revisão sistemática e metanálise	CML comparada com citologia convencional	Nomenclatura CIN para descrever os desfechos histológicos	As especificidades da citologia convencional no ponto de corte HSIL e LSIL estavam na mesma faixa que a CML. No entanto, no corte ASC-US, a especificidade da citologia convencional foi maior (71% em comparação com 65%). As especificidades da CML e Citologia convencional não diferiram entre si na HSIL de corte ou no LSIL, mas a CML foi estatisticamente significativa menos específica no ASC-US de corte (relação 0,91, IC 95% 0,84– 0,98).	Devido ao número limitado de estudos com testes confirmatórios completos, foram incluídos também estudos com verificação incompleta.	8

## Anexo 2. Posicionamento das Agências de ATS sobre CML

ANO	AGENCIA DE ATS	TÍTULO	CONCLUSÃO
2014	Medical Services Advisory Committee (MSAC) Canberra/Austrália	Renovação do Programa Nacional de Rastreio Cervical	<p>A MSAC apoia o financiamento público para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• triagem cervical quinquenal utilizando um teste primário de papilomavírus humano (HPV) com triagem parcial de genótipos de HPV e citologia reflexa baseada em líquido (CML) para mulheres vacinadas e não vacinadas com HPV com 25 a 69 anos de idade, com teste de saída de mulheres até 74 anos de idade;</li> </ul> <p>A MSAC também recomendou que a precificação do exame CML talvez precise ser revisada levando-se em consideração seu uso futuro como teste de reflexo e a mudança na prevalência de uso onde evoluindo de um alto volume de testes para um teste de volume mais baixo com maior valor no diagnóstico e maior garantia de qualidade.</p>
2013	Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA) Sevilha /Espanha	Eficácia, efetividade e eficiência da CML para rastreamento do câncer do colo do útero e diagnóstico de infecção pelo HPV	<p>A CML apresentou resultados estatisticamente significantes em relação ao número de amostras insatisfatórias (não legíveis), reduzindo este número em relação à citologia convencional (Papanicolau). A citologia em base líquida não apresentou maior capacidade de diagnóstico do que os métodos tradicionais de rastreamento para detecção precoce do câncer do colo do útero.</p>

<b>2012</b>	Healthcare Escócia	Improvement	Scotland	Qual é a efetividade clínica e de custo efetividade do teste do papilomavírus humano (HPV), seguido pela triagem de CML de resultados positivos, no rastreamento primário para o câncer do colo do útero?	Nenhuma evidência direta foi encontrada sobre se o teste de HPV, seguido por triagem CML de resultados positivos, é clinicamente eficaz na triagem primária para o câncer do colo do útero em comparação com a prática escocesa atual de triagem de 3 anos usando CML.
<b>2008</b>	Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre Montreal/Canada		(MUHC)	Adoção da citologia em meio líquido: avaliação tecnológica	Devido aos benefícios clínicos marginais da CML e ao maior aumento de custo com a adoção desta tecnologia em comparação com o exame citopatológico padrão, a Joint Technology Assessment Unit of MUHC and CHUM recomenda que ambas as instituições não mudem para o uso sistemático de CML neste momento.
<b>2008</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Ottawa/Canadá			Técnicas baseadas em líquidos para o rastreamento do câncer do colo do útero: revisão sistemática e análise de custo-efetividade	A evidência clínica sugere que não há diferenças estatísticas na sensibilidade e especificidade entre CML e CC. A CML é estimada em 6% mais sensível e 4% menos específica que a CC através de uma gama de limiares citológicos. Existe uma chance de 83% de CML é mais sensível que o CC e tem 72% de chance de ser menos específico. Em média, o CML classifica aproximadamente 1% mais anormalidades celulares do que o CC no limiar de baixo grau do LSIL + No limiar de alto grau do HSIL +, a CML pode classificar menos anormalidades do que o CC, mas a diferença não é estatisticamente diferente, em média, a CML pode ter uma

---

taxa menor de amostras insatisfatórias, mas as diferenças estimadas de estudos individuais variaram.

---

<b>2055</b>	<i>Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment</i>	O uso de citologia com base líquida (LBC) e a citologia convencional (CC) para triagem cervical na Dinamarca	Nenhuma base científica foi encontrada para sugerir qualquer diferença no efeito clínico ou econômico da saúde entre CML e CC. Mais amostras com alterações celulares são detectadas com CML do que com CC. Poucas amostras de células inadequadas resultam de CML do que de CC. As despesas derivadas do uso de CC são idênticas CML.
<b>2004</b>	NIHR Health Technology Assessment programme Inglaterra	Citologia em base líquida na triagem cervical: uma revisão rápida e sistemática atualizada e análise econômica	Alguns estudos compararam a sensibilidade e especificidade da CC e CML utilizando um padrão ouro de exame histológico. A maioria das comparações foram estudos de amostras partidas (split-sample) comparando os resultados citológicos. A partir das evidências disponíveis, é provável que a técnica CML reduza o número de resultados de testes falso-negativos. Análises de modelagem realizadas como parte deste estudo indicam que isso reduziria a incidência de câncer invasivo. Há agora mais evidências para apoiar as

---

---

			melhorias decorrentes do uso de triagem CML em termos de reduzir o número de amostras insatisfatórias e uma diminuição no tempo necessário para obter as amostras de esfregaços.
<b>2003</b> <b>Revisado</b> <b>em 2006</b>	National Institute for Clinical Excellence - NICE INGLATERRA	Orientação sobre o uso de citologia de base líquida para triagem cervical	Recomenda-se que a CML seja usada como principal meio de processamento de amostras no programa de rastreio do colo do útero na Inglaterra e no País de Gales. Atualmente, não há evidências suficientes para recomendar um produto CML em detrimento de outro. O NHS Cervical Screening Program e o Cervical Screening Wales podem considerar a avaliação dos diferentes produtos à medida que o método é introduzido no mercado.

---