



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ECONOMIA DA SAÚDE – 2ª EDIÇÃO

DÁRCIA LIMA E SILVA

**CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO CONTRA O
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MENINOS
PARA PREVENÇÃO DO CÂNCER DO OROFARINGE
NO ESTADO DE SÃO PAULO (SP)**

Goiânia (GO)
2022

DÁRCIA LIMA E SILVA

**CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO CONTRA O
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MENINOS
PARA PREVENÇÃO DO CÂNCER DO OROFARINJE
NO ESTADO DE SÃO PAULO (SP)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Especialização em Economia da
Saúde da Universidade Federal de Goiás como
parte dos requisitos para obtenção do título de
Especialista em Economia da Saúde.

Orientador(a): Ricardo Bertoglio Cardoso

Goiânia (GO)
2022

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, a minha mãe Nazaré e amigos que conviveram comigo nesta jornada e por vezes, ausente em dedicação a este trabalho.

A Fundação Dr. Amaral Carvalho, pelo apoio institucional na participação deste curso.

Ao Ministério da Saúde pelo suporte e financiamento deste Curso de Especialização.

A Universidade Federal de Goiás (UFG), seu corpo docente e coordenação deste curso pelo apoio didático e oportuno em todas as discussões técnicas.

Ao meu orientador Prof. Ricardo Bertoglio, pelas palavras encorajadoras e tranquilidade nos momentos mais difíceis durante a consecução desse trabalho.

Aos meus colegas de turma e especialmente a Juliana, pelas boas risadas entre aulas e o Leandro, pelo incentivo e discussões sobre o sistema de saúde que transbordaram para novos caminhos.

RESUMO

A incidência de carcinoma de células escamosas da orofaringe (CEC-ORO) vem aumentando, principalmente entre homens de meia-idade. Enquanto o papilomavírus humano (HPV) tem sido irrevogavelmente implicado na patogênese do CEC-ORO, a taxa atual de vacinação contra o HPV permanece baixa no Brasil. O objetivo do nosso estudo foi avaliar o impacto na razão de custo-efetividade incremental (ICER) da vacina contra HPV em meninos de 12 anos na prevenção do CEC-ORO, da perspectiva do setor público, em um horizonte temporal para a vida toda. Um modelo analítico de decisão foi construído para coortes hipotéticas de meninos de 12 anos no estado de São Paulo (SP). Duas estratégias foram comparadas: 1) Manter as taxas atuais de adesão à vacinação; 2) Aumentar as taxas de adesão à vacinação contra o HPV para o alvo (80%). Espera-se que o aumento das taxas de cobertura de vacinação contra o HPV para 80% resulte em 4,12 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) a nível individual e estima-se que seja custo-efetivo para homens com uma relação custo-benefício incremental de US\$ \$66,51(R\$ 135,94) por QALY ganho sob certas condições. Expandindo as taxas de vacinação contra o HPV provavelmente forneceriam uma maneira econômica de reduzir a incidência de CEC-ORO, particularmente entre homens.

Palavras-chave: Análise Custo-Benefício. Custos e Análise de Custo. Papilomavírus Humano. Câncer da Orofaringe.

ABSTRACT

The incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) is increasing, especially among middle-aged men. While human papillomavirus (HPV) irrevocably implicated in the pathogenesis of the feared OPSCC, a real taxon of genotype. The virus went against HPV remains low in Brazil. The aim of our study was to assess the impact on the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the HPV vaccine in 12-year-old boys in the prevention of OPSCC, from a public sector perspective, in a time horizon for life. An analytical decision model was constructed for hypothetical cohorts of 12-year-old boys in the state of São Paulo (SP). Two changes were made: 1) Adherence to status coverage vaccination actual and 2) Increase HPV adherence rates to target (80%). Durability coverage rates that are against HPV are expected to increase 4.12 individual quality-adjusted life years (QALYs) and estimated to be cost-effective for men with a incremental cost-benefit ratio of US\$ \$66,51(R\$ 135,94) per QALY gained under certain conditions. Expanding on the reduction of tolerance reduction against HPV offers a cost-effective way of reducing OPSCC, particularly men.

Keywords: Cost-Benefit Analysis. Costs and Cost Analysis. Human papillomavirus. Oropharyngeal Neoplasms.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AVG	Anos de Vida Ganhos
CEA	Análise de custo-efetividade
CEC-ORO	Carcinoma de células escamosas da orofaringe
CECP	Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DALY	Anos de vida ajustados por incapacidade
EUA	Estados Unidos da América
HPV	Papilomavírus Humano
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICER	Relação custo-efetividade incremental
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
MS	Ministério da Saúde
OPC	<i>Oropharyngeal Cancer</i>
PNI	Programa Nacional de Imunização
PS	<i>Partitioned Survival</i>
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
USD	Dólar americano

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Modelo esquemático, 2022	7
Figura 2 - Diagrama de transição da estratégia de base, com nomes adotados no modelo ajustado do pacote heemod (R ®), 2022	17
Figura 3 - Plano Custo- Efetividade – AVG, 2022	20
Figura 4 - Plano de Custo Efetividade – QALY, 2022	20
Figura 5 - Evolução ao longo do tempo das contagens por estado, segundo cenários comparados, 2022	21
Figura 6 - Gráfico de tornado apresentando incerteza do custo para a estratégia 80% cobertura vacinal – Custo, 2022	22
Figura 7 - Gráfico de tornado apresentando incerteza do custo para a estratégia 80% cobertura vacinal – ICER, 2022	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros e fontes do modelo, 2022.....	8
Tabela 2 - Parâmetros codificados com limites inferior e superior, 2022	13
Tabela 3 – Relação custo-efetividade incremental (RCEI), 72 ciclos por indivíduo, 2022	19

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	JUSTIFICATIVA.....	4
3	OBJETIVOS	5
3.1	OBJETIVO GERAL	5
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
4	MÉTODOS.....	6
4.1	MODELAGEM DO ESTUDO	6
4.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	7
4.3	LOCALIZAÇÃO.....	8
4.4	COMPARADORES	8
4.5	PARÂMETROS	8
4.5.1	Detalhamento dos Parâmetros	10
4.5.1.1	Probabilidade de morte geral.....	10
4.5.1.2	Probabilidade de contrair HPV.....	10
4.5.1.3	Probabilidade de pessoa infectada com HPV vir a óbito	11
4.5.1.4	Probabilidade de HPV+ desenvolver câncer de orofaringe.....	11
4.5.1.5	Probabilidade de pessoa com câncer vir a óbito.....	11
4.5.1.6	Probabilidades relacionadas ao estado de sobrevivência global.....	11
4.5.1.7	Custo de vacina	12
4.5.1.8	Outros parâmetros	12
4.6	PERSPECTIVA.....	13
4.7	HORIZONTE TEMPORAL.....	13
4.8	TAXA DE DESCONTO	13
4.9	SELEÇÃO DOS RESULTADOS	13
4.10	MEDIÇÃO E AVALIAÇÃO DOS CUSTOS.....	14
4.11	MOEDA, DATA DO PREÇO E CONVERSÃO.....	14
4.12	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	14
4.13	TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS	15
4.14	PADRÕES PARA AVALIAÇÃO DE ESTUDOS ECONÔMICOS EM SAÚDE ...	16
4.15	ASPECTOS ÉTICOS	16

5	RESULTADOS.....	17
5.1	MATRIZ DE TRANSIÇÃO AJUSTADA DO PACOTE HEEMOD (R®)	17
5.2	AJUSTES DO MODELO	18
5.3	INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	18
5.4	INTEPRETAÇÃO VISUAL DOS CICLOS	20
5.6	EFEITO DA INCERTEZA.....	22
6	DISCUSSÃO	24
6.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	26
7	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

Segundo dados da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o câncer está entre as principais causas de morte prematura (30 - 69 anos) em 134 dos 183 países, representando 4,5 milhões (29,8%) óbitos, em 2016 (WILD; WEIDERPASS; STEWART, 2020).

O câncer de cabeça e pescoço, ou carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CECP) é responsável por mais de 650.000 novos casos de câncer anualmente e mais de 350.000 mortes (SABATINI; CHIOCCA, 2020). Fato a destacar, relaciona os países de baixa e média renda como responsáveis por 67% dos casos de CECP e 82% das mortes relacionadas a essa condição de saúde (FAGAN; NORONHA; GRABOYES, 2021).

É caracterizado por uma incidência de 3:1 entre homens e mulheres, compreendendo um grupo de neoplasias em diferentes sítios anatômicos do trato aerodigestivo superior, incluindo nasofaringe, seios paranasais, cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe, onde a orofaringe eleva a proporção a 5:1 (WILD; WEIDERPASS; STEWART, 2020).

No Brasil, em 2017, ocorreram 4.923 óbitos por câncer da cavidade oral (aqui inclui-se lábios, cavidade oral, glândulas salivares e orofaringe), em homens e 1.372 óbitos em mulheres; esses valores correspondem ao risco de 4,88/100 mil homens e 1,33/100 mil mulheres e para o triênio 2020-2022, será de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres, com risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2019).

No que tange ao carcinoma de células escamosas da orofaringe (CEC-ORO), este tem sido historicamente atribuível à exposição ao tabaco, vendo um declínio na incidência na década de 1980.

Mais recentemente, atribuiu-se a relação ao papilomavírus humano (HPV), superando o câncer do colo do útero como a causa número 1 de câncer relacionado ao HPV (NOGUES *et al.*, 2021) e perfazendo 70% neste sítio primário, nos Estados Unidos da América (EUA) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), 2021).

O HPV está presente em 88% dos tumores anais, 50% dos penianos e 26% dos CECP, sendo o subtipo 16 também o tipo mais comum (ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2020) e 85-96% dos CEC-ORO são causados por este último (LECHNER *et al.*, 2022).

Com vistas a estimar, inicialmente o impacto do HPV no país, o estudo POP - Brasil avaliou homens e mulheres entre 16 e 25 anos, sexualmente ativos e destacou uma prevalência

estimada de 53,6%; desses, 35,2% apresentaram pelo menos um HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). De uma forma geral, 31% desta amostra apresentou mais de um tipo de HPV, sendo o HPV de alto risco para o desenvolvimento de câncer presente em 38,4% dos participantes (ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2020).

Esse dado é importante, uma vez que ao relacionarmos o HPV ao CEC-ORO, um dos cânceres mais agressivos e silenciosos, o fator prognóstico é alterado em termos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), o que é consistente com a hipótese de que CEC-ORO positivos e negativos para HPV são distintos e têm causas diferentes (ANG *et al.*, 2010).

A mais recente (8ª) edição do sistema de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) separa HPV + em orofaringe de sua contraparte HPV - negativa para explicar o prognóstico melhorado observado no primeiro, ao desintensificar o tratamento, melhorando a qualidade de vida e mantendo resultados de sobrevida aceitáveis. Vale mencionar que o CEC-ORO é frequentemente detectado em estágio avançado devido à falta de sintomas nos estágios iniciais (LECHNER *et al.*, 2022).

Dessa forma, o HPV enquanto infecção sexualmente transmissível (IST), pode ser prevenido pela vacinação, já utilizada na neoplasia cervical e agora administrada em meninos e meninas de vários países (LECHNER *et al.*, 2022), sendo incorporada em 2006 nos EUA e em meados de 2019, já tinha sido incluída nos calendários de 40 países e territórios, onde a vacina mais utilizada em 2020 foi a quadrivalente, que protege contra o HPV 6, 11, 16 e 18 (MOURA; CODEÇO; LUZ, 2021).

No Brasil, o Programa Nacional de Imunização (PNI) incorporou a vacinação contra HPV, para populações com período anterior a iniciação sexual, como meninas de 11 a 13 anos de idade em 2014, sendo ampliada para a faixa etária de 09 a 11 anos em 2015 e para 14 anos de idade em 2017; a expansão para os meninos de 11 a 14 anos de idade ocorreu em 2017, ainda de maneira irregular (MOURA; CODEÇO; LUZ, 2021).

Nessa perspectiva, há discussões se a vacinação contra o HPV para a prevenção de CEC-ORO e a sua vez, CEC-ORO poderia dar mais peso a expansão do programa aos homens, aqui ditos meninos de 11 a 14 anos, ponderando seu custo-benefício (ISARANUWATCHAI *et al.*, 2014). Soma-se ainda a iniciativa *Healthy People 2030* que estimula o aumento da proporção de adolescentes vacinados contra o HPV para 80% (OFFICE OF DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION *et al.*, 2022).

Vacinar ainda parte da população, pode fornecer proteção geral, mesmo para aqueles que não são vacinados e estenderia o benefício da vacina ao subgrupo específico de alto risco

de homens que fazem sexo com homens, onde a imunidade de grupo das mulheres não tem efeito (ISARANUWATCHAI *et al.*, 2014).

Sob a ótica de custos entre a prevenção e tratamento, por exemplo, o custo total pode incluir o custo dos tratamentos associados às doenças de interesse e qualquer custo indireto relacionado, ou custos da vacinação etc. Contudo os programas de vacinação podem gerar efeitos indiretos sobre terceiros que não são necessariamente observadas com outros tipos de intervenções médicas e devem normalmente ser considerados em uma avaliação econômica completa dessa estratégia, a exemplo da análise de custo-efetividade (CEA) (MAUSKOPF *et al.*, 2018).

A CEA avalia e compara uma nova intervenção com uma situação existente, outros comparadores relevantes, ou mesmo uma escolha nula em uma análise da mudança nos custos totais, programa de vacinação e relacionados à doença, e os benefícios clínicos, frequentemente medidos como anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) ganhos ou reduções em anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) (MAUSKOPF *et al.*, 2018).

Alternativamente, calcula-se a relação custo-efetividade incremental (ICER), a razão entre a diferença nos custos totais dividida pela diferença nos benefícios clínicos medidos como QALYs ou DALYs. Intervenções com benefícios monetários líquidos positivos ou ICERs abaixo de um valor limite são consideradas custo-efetivas e são candidatas a reembolso. Dessa forma, os tomadores de decisão que usam o CEA devem selecionar intervenções que maximizem os resultados de saúde de uma população, mantendo os custos dentro do orçamento de saúde disponível. (MAUSKOPF *et al.*, 2018).

Numa análise de custo-efetividade canadense, ao assumir um cenário de 99% de eficácia da vacina e 70% de aceitação, a vacinação produziu 0,05 QALY a mais e economizou \$145 dólares canadenses (CAD) por indivíduo em comparação com nenhuma vacina, dentre outros cenários que também resultaram numa economia potencial entre \$ 8 e \$ 28 milhões de CAD para a coorte teórica de 192.940 ao longo de sua vida (GRAHAM *et al.*, 2015).

Recente estudo americano destacou que aumento da cobertura vacinal contra o HPV para 80% foi custo-efetivo para homens, economizando 6.493 QALYS em US\$ 0,57 bilhão, uma relação custo-efetividade incremental (ICER) de US\$ 86.940 por QALY ganho (CHOI *et al.*, 2022).

Logo, ao avaliarmos a crescente de casos de CEC-ORO na população masculina e pela insuficiência de estudos nacionais com esse foco, o presente estudo busca a CEA da vacinação de HPV em meninos de 12 anos, uma vez que estes não foram expostos sexualmente, para prevenção do CEC-ORO no Estado de São Paulo (SP).

2 JUSTIFICATIVA

O primeiro alerta ocorreu durante a implementação do Programa de Navegação de Pacientes num hospital filantrópico do interior de SP em setembro/2021, onde a linha de cuidado a ser monitorada, foi o CECOP, notando-se a expressiva incidência na orofaringe. Na sequência, em discussões com o departamento de pesquisa clínica, fora destacado novas linhas de tratamento, num cenário HPV + positivo nesse subtipo de neoplasia, todavia sem perspectivas de incorporação no SUS. Eis a questão latente.

Essa condição de saúde aumentou a incidência na última década e no bojo da prevenção, campanhas antitabaco e antiálcool, estratégias já bem consolidadas, foram reforçadas com a vacina contra HPV, que abarca pontos sensíveis de transmissão, como sexual, até então não enfatizada.

Todavia as coberturas vacinais ainda não atingiram dados significativos a nível nacional (menos de 40%) e a pesquisadora pretende compreender melhor qual a estratégia no estado de SP, a fim de avaliar se é custo-efetiva ou não para a população do estudo.

Esperamos que este estudo possa oportunizar o fortalecimento da atenção primária, como camada de articulação entre o componente básico e especializado, no horizonte da oncologia, onde as vacinas anticâncer podem reduzir a incidência de uma doença de forte impacto físico, emocional e social.

Outrossim, essa proposta também contempla um olhar diferenciado à população masculina que traz na Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem, o acesso a vacina contra o HPV no âmbito de proteção, não somente contra o CEC-ORO, mas outros relacionados, como câncer anal.

Por fim, após extensa pesquisa em bancos de dados nacionais, acreditamos ainda que esse estudo tenha o ineditismo ao estimar a CEA no contexto brasileiro e na população em questão, já explorada em outros países, como citado anteriormente.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os potenciais benefícios econômicos e de saúde associados ao aumento das taxas de cobertura da vacinação contra o HPV para o nível da meta *Healthy People* 2030, reduzindo potencialmente a incidência de CEC-ORO no estado de São Paulo (SP).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar a Razão de Custo-Efetividade Incremental (ICER) da vacina contra HPV em meninos de 12 anos na prevenção do CEC-ORO, da perspectiva do setor público, em um horizonte temporal para a vida toda

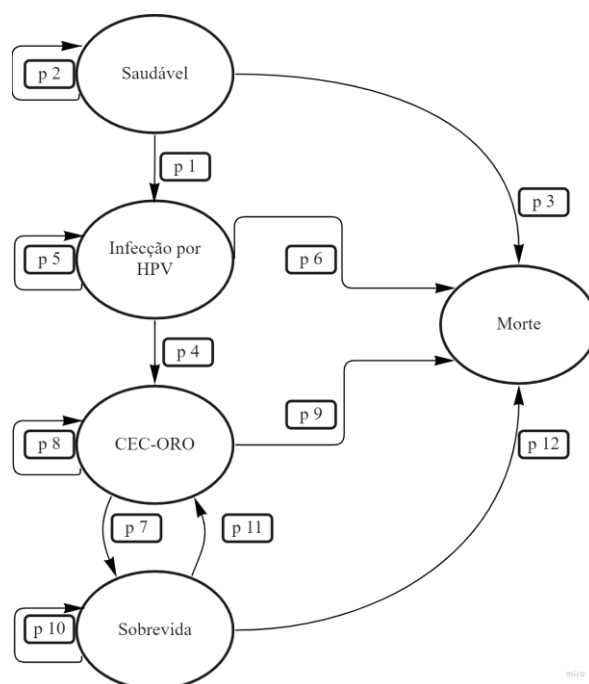
4 MÉTODOS

4.1 MODELAGEM DO ESTUDO

Modelos de simulação de Markov foram construídos gerando coortes hipotéticas de meninos brasileiros de 12 anos, elegíveis a vacinação contra HPV e susceptíveis ao CEC-ORO, acompanhados até os 84 anos ou morte.

Os modelos de Markov são utilizados em decisões de serviços de saúde, incluindo aplicações clínicas e epidemiológicas e ao longo dos anos, foram incorporados nas avaliações econômicas, ao tratar de maneira estocástica a progressão de doença crônica e anexar estimativas de uso de recursos e consequências de resultados de saúde para os estados e transições no modelo, sendo possível estimar tanto os custos de longo prazo quanto os resultados simultaneamente (BRIGGS; SCULPHER, 1998).

O modelo do estudo foi composto por cinco estados de saúde, inspirado na representação de coorte incorporando progressão e morte da doença por HPV (DASBACH; ELBASHA; INSINGA, 2006). Para fins de simplicidade, a transição para CEC-ORO sem passar por HPV não foi avaliada nesse modelo, que foi considerado um modelo para explorar exclusivamente a via de desenvolvimento desse câncer que está associada a contaminação por esse vírus. Abaixo, seguem estados subjacentes da população, representados na Figura 1, elaborada na plataforma Miro®:

Figura 1 – Modelo esquemático, 2022

Fonte: Modificada de Dasbach; Elbasha; Insinga (2006)

Legenda:

- p1 = probabilidade de uma pessoa saudável contrair HPV;
- p2 = probabilidade de uma pessoa saudável permanecer saudável (complementar 1 - p1 - p3);
- p3= probabilidade de uma pessoa na idade que está naquele momento no ciclo morrer de qualquer causa;
- p4= probabilidade de uma pessoa com HPV desenvolver câncer;
- p5 = probabilidade de uma pessoa com HPV permanecer neste estado, ou seja, sem o câncer;
- p6= probabilidade de uma pessoa nesse estado morrer por qualquer causa, que neste estudo foi considerado como equivalente a p3;
- p7= probabilidade de uma pessoa com câncer responder bem ao tratamento e apresentar sobrevida;
- p8 = probabilidade da pessoa permanecer com câncer, sem resposta ao tratamento;
- p9 = morte por câncer acrescida da morte por outras causas para aquela idade;
- p10= as probabilidades de sobrevida;
- p11= probabilidade de recidiva;
- p12= probabilidade de morte uma vez curado do câncer. Este estado foi modelado como um modelo de sobrevida particionado.

Os indivíduos podiam fazer a transição entre os estados anualmente; todos os anos os indivíduos simulados poderiam permanecer no mesmo estado, progredir para o estado seguinte ou morrer por qualquer causa ou por câncer. O modelo incorporou possíveis causas de morte: mortalidade por todas as causas, contabilizando a expectativa de vida específica para a idade e mortalidade específica por câncer.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Como critérios de inclusão, foram considerados meninos brasileiros de 12 anos do estado de SP que tenham concluído o esquema da vacina HPV, com duas doses em 2019; acredita-se que nessa faixa etária, ainda não houve exposição ao vírus por atividade sexual.

Enquanto critérios de exclusão, não foram inclusos meninos com infecção por HIV/AIDS, transplantados ou com doença oncológica prévia.

4.3 LOCALIZAÇÃO

O estudo foi realizado, utilizando como referência o estado de SP, pois este é o mais populoso e apresenta maiores taxas de cobertura vacinal, o que demonstra um cenário mais real para validação do modelo.

4.4 COMPARADORES

Duas estratégias foram simuladas e comparadas:

- 1) Intervenção: aumentar a taxa de vacinação contra o HPV para 80%;
- 2) Comparador: manter o *status quo* (taxas atuais de vacinação contra o HPV de 30,7% para meninos de 12 anos);

4.5 PARÂMETROS

Os dados necessários para o estudo incluíram prevalência de infecção por HPV, incidência de CEC-ORO, mortalidade específica por câncer, qualidade de vida específica para doença e custos médios para casos de câncer e vacinação, dentre outros. Os parâmetros do modelo foram estimados a partir da literatura e dados de pesquisa/registo nacionais disponíveis publicamente.

Tabela 1 - Parâmetros e fontes do modelo, 2022

Parâmetros	Estimativa	Referência/Fonte
Eficácia da vacina %	90%	(BUTANTAN, 2018) (CHOI et al., 2022);
Cobertura vacinal (2019) % - 2 doses	30,50%	Sistemas de Informações do Programa Nacional de Vacinação (PNI)

(continua)

Tabela 1 - Parâmetros e fontes do modelo, 2022

Infecção por HPV	46,6%	(ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2020)
Probabilidade de morte por todas as causas por idade e sexo: tabelas de vida	*	(INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), 2022)
Progressão de CEC-ORO local/regional para CEC-ORO distante	0,17	(CHOI <i>et al.</i> , 2022)
Taxa de CEC-ORO HPV+	4,60 %	(LECHNER <i>et al.</i> , 2022)
Risco acumulado para mortalidade por CEC-ORO homens 2020	0,47	(SUNG <i>et al.</i> , 2021)
Risco de mortalidade por CEC-ORO	4,88/100 mil	(INSTITUTO NACIONAL DE Câncer JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2019)
Sobrevida CEC-ORO 1 ano	85%	(CANCER RESEARCH UK, 2018)
Sobrevida CEC-ORO 5 anos	65%	(CANCER RESEARCH UK, 2018)
Sobrevida CEC-ORO 10 anos	60%	(CANCER RESEARCH UK, 2018)
Utility (QALY)		
Estado: Saudável	1	(GRAHAM <i>et al.</i> , 2015)
Estado: Infecção por HPV	0,73	(OCK <i>et al.</i> , 2016)
Estado: CEC-ORO	0,597	(GRAHAM <i>et al.</i> , 2015)
Estado: Sobrevida	0,769	(GRAHAM <i>et al.</i> , 2015)

(continua)

Tabela 1 - Parâmetros e fontes do modelo, 2022

Custos (US\$)		
Custos do tratamento CEC-ORO	3.337,11	(MILANI <i>et al.</i> , 2021) <i>*cálculo estimado do valor total de CEC-ORO homens divididos pelas admissões)</i>
Custos da SLP	5.000	(CHOI <i>et al.</i> , 2022)
Vacina (2 doses)	387,81	CMED (valores de Mar/2019) ICMS 0% - referência Banco Mundial US\$1 = R\$2,044 ((MILANI <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: Elaborado pela autora

Abreviaturas: HPV- Papilomavírus Humano; CEC-ORO – Carcinoma de células escamosas da orofaringe; SLP – Sobrevida livre de progressão; CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; US\$ - Dólar Americano

**Utilizada tábua de vida atualizada a cada ciclo*

4.5.1 Detalhamento dos Parâmetros

4.5.1.1 Probabilidade de morte geral

Essa probabilidade foi obtida a partir das tábuas completas de mortalidade (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), 2022), utilizando a dependência de temporalidade do modelo, possibilitada pelo pacote R, para acomodar a possibilidade de aumento da probabilidade de morte natural da coorte com o passar dos anos.

4.5.1.2 Probabilidade de contrair HPV

A probabilidade de contrair HPV foi estimada a partir da prevalência do HPV em SP (46,6%) (ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2020). Considerou-se que essa prevalência é homogênea entre os sexos. Vale mencionar que não foi considerada a estratificação dessa prevalência por grupo oncogênico.

Para a descrição das duas estratégias de comparação, essa prevalência foi corrigida pela cobertura vacinal atual (de 30,5%) (PNI), para o sexo masculino e a eficácia da vacina (90%) (BUTANTAN, 2018). Resumidamente, quem teria chance de contrair HPV seriam:

- 69,5% da população (que não está vacinada);

- os 10% da população vacinada onde a vacina não foi eficaz;

Ao convertermos esses valores para uma medida de probabilidade (ou seja, em uma escala de 0-1 em vez de uma %) temos então:

$$(0,695 + 0,10 \times 0,305) \times \text{prevalência} \Rightarrow 0,726 \times 0,466 = 0,338$$

A união dessas probabilidades resulta em uma probabilidade de 0.338 (33,8% de chance) de contrair HPV na população com 30,5% de cobertura de vacinação. Se o mesmo processo for realizado para uma cobertura de 80%, obtemos uma probabilidade de 0.13 (13% de chance) de contrair HPV neste segundo cenário.

4.5.1.3 Probabilidade de pessoa infectada com HPV vir a óbito

Uma vez que o HPV é considerado uma doença de curso indolente (FERA *et al.*, 2021), a probabilidade de morte unicamente pela presença do vírus não foi considerada diferente daquela de uma pessoa saudável.

4.5.1.4 Probabilidade de HPV+ desenvolver câncer de orofaringe

Essa probabilidade de 0,046 foi derivada de estudo sobre prevalência geral dessa condição (LECHNER *et al.*, 2022).

4.5.1.5 Probabilidade de pessoa com câncer vir a óbito

A probabilidade foi estimada a partir do risco acumulado de morte para este câncer (SUNG *et al.*, 2021), que foi de 0,47, acrescido da probabilidade de morrer naturalmente naquela idade. Assim uma pessoa com CEC-ORO, só poderia segundo este modelo progredir diretamente para óbito, com esta probabilidade, ou seguir para o estado de sobrevida global, que era calculado como a probabilidade complementar da primeira.

Foi acrescentada a correção de dupla contagem baseada na mortalidade por CECP da população (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2019). A probabilidade resultante foi de $p=0.005$.

4.5.1.6 Probabilidades relacionadas ao estado de sobrevida global

Este estado foi expandido e modelado de maneira diferente dos outros estados, incorporando a dependência de temporalidade dentro do estado, utilizando a possibilidade do pacote *heemod* de agregar essa temporalidade dentro de cada estado, previsto inicialmente em “modelos de sobrevivência particionados” (*Partitioned survival models*). Entretanto, não foi

possível modelar esse estado como uma função contínua, uma vez que neste estudo não se tem os dados prévios individualizados de uma coorte de sobrevivência para realizar um ajuste, e sim estatísticas sumarizadas obtidas da literatura.

Desta forma, essa variável foi modelada de forma discreta, de modo que, uma vez que a pessoa se encontra no estado “Sobrevida global” (svv), a probabilidade de morte é de:

- 0,15 (15%) no primeiro ano que ela está naquele estado;
- 0,35 (35%) entre o primeiro e o quinto ano naquele estado;
- 0,40 (40%) para mais de 5 anos que passar naquele estado;

4.5.1.7 Custo de vacina

Para esta análise, partiu-se do pressuposto que cada pessoa, se vacinada, fez necessariamente o esquema vacinal completo. Para acomodar a diferença de custo entre uma estratégia com 30,5% ou 80% de cobertura vacinal, este custo foi corrigido pela probabilidade da pessoa estar vacinada ou não em cada cenário, como explicado a seguir.

O custo das duas doses (\$387,81) em uma situação de 30,5% de cobertura seria equivalente a um custo de \$118,28 homogêneo, uma vez que a probabilidade daquela pessoa naquele estado estar vacinada é de 0.305. Isto é, na prática haveria tanto pessoas vacinadas que teriam gerado um custo \$387,81, quanto outras que não teriam gerado custo algum, mas se essa amostragem for considerada como sendo aleatória (que é o pressuposto que estamos partindo na simulação desse estudo), podemos considerar que, em média, seria o mesmo que considerarmos todas as pessoas com um custo de \$118,28.

O mesmo raciocínio pode ser considerado para o cenário com cobertura vacinal de 80%. Nesse caso, consideramos um custo médio por pessoa com a vacina de \$310,25, gerando um aumento médio de \$191,97 por pessoa. Assim, na prática considerou-se que a estratégia de base não apresentava nenhum custo (por não apresentar adicional, sendo a situação atual) e a estratégia de aumento de cobertura como a estratégia que geraria um custo de \$191,97.

Além disso, o custo foi fixado para ser aplicado uma única vez no primeiro ciclo do estado saudável, uma vez que não se trata de um tratamento, e sim de uma estratégia de aplicação única em duas doses com intervalo de 6 meses.

4.5.1.8 Outros parâmetros

Os outros parâmetros não discutidos em detalhe foram obtidos da literatura como serão apresentados na Tabela 2. Os valores de probabilidade não apresentados na tabela, mas que

constituem caminhos possíveis no modelo correspondem a valores complementares calculados pelo próprio modelo (por exemplo a probabilidade de permanecer no estado saudável (pre) = $1 - p_{\text{hpv}} - p_{\text{morte_geral}}$) e esta é a tabela que o R lê para fazer as análises.

Tabela 2 - Parâmetros codificados com limites inferior e superior, 2022

Parâmetro	Valor	Inferior	Superior
p_morte_opc	0,47	0,376	0,564
p_recidiva	0,17	0,136	0,204
p_hpv_base	0,338	0,2704	0,4056
p_hpv_mais_vac	0,13	0,104	0,156
p_hpv_opc	0,046	0,0368	0,0552
custo_opc	3337,11	2669,688	4004,532
custo_mais_vac	191,96	153,568	230,352
custo_svv	5000	4000	6000
qaly_hpv	0,73	0,584	0,876
qaly_opc	0,593	0,4744	0,7116
qaly_svv	0,769	0,6152	0,9228
dr	0,05	0,04	0,06

Fonte: Resumo dos parâmetros extraído do pacote heemod (R®)

4.6 PERSPECTIVA

O estudo considerou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) em sua avaliação.

4.7 HORIZONTE TEMPORAL

Compreende-se que a vacinação como estratégia de prevenção a longo prazo, direciona os resultados para o horizonte temporal da vida inteira.

4.8 TAXA DE DESCONTO

De acordo com as diretrizes brasileiras de avaliação econômica (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014) uma taxa de desconto de 5% foi utilizada para ajustar os custos e resultados aos valores atuais.

4.9 SELEÇÃO DOS RESULTADOS

O QALY foi utilizado para contabilizar o estado de saúde durante um período de vida, pois representa tanto a qualidade quanto a quantidade de vida vivida, ponderada pelo escore de utilidade para cada um dos estados de saúde. Pontuações de utilidade, pesos que incorporam os prognósticos e probabilidade de tratamentos bem-sucedidos, foram atribuídos (CHOI *et al.*, 2022) e o resultado da análise será razão de custo-efetividade/custo-utilidade incremental ou custo incremental por QALY ganho com a estratégia de vacinação ampla vs. cenário atual.

4.10 MEDIÇÃO E AVALIAÇÃO DOS CUSTOS

Os custos de tratamento por paciente com CEC-ORO foram obtidos a partir de estimativas médias de custos diretos (internamentos) e indiretos para radioterapia e quimiorradioterapia (MILANI *et al.*, 2021).

Enquanto isso, custos relacionados a SLP foram considerados em cenário de doença a distância, visto que estes são mais expressivos e pelo diagnóstico difícil, pode melhor representar essa condição (CHOI *et al.*, 2022).

A sua vez, os custos relacionados a vacinação foram obtidos da tabela CMED (2019) para duas doses, em período anterior a pandemia de Covid-19.

4.11 MOEDA, DATA DO PREÇO E CONVERSÃO

Todas as estimativas de custo foram convertidas para dólar americano (US\$), usando a taxa de câmbio do Banco Mundial para 2018 (1 US\$ = R\$ 2.044) (MILANI *et al.*, 2021). Os custos foram atualizados aplicando-se as taxas oficiais de inflação acumulada anual (IPCA – Índice de Preços ao Consumidor Amplo).

4.12 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Para explorar a incerteza, os seguintes parâmetros-chave no modelo foram submetidos a análises de sensibilidade de uma via: eficácia da vacina, taxa de cobertura vacinal, taxa de desenvolvimento do câncer por infecção, custo do CEC-ORO, custo da SLP e custo da vacinação.

Em análise de sensibilidade determinística, os valores dos parâmetros são variados manualmente para testar a sensibilidade dos resultados do modelo a parâmetros ou conjuntos de parâmetros específicos (BRIGGS *et al.*, 2012).

Os intervalos de variáveis para análises de sensibilidade foram baseados em dados publicados sempre que disponíveis (Tabela 1), considerando uma taxa de variação padrão de 20% em seus limites inferiores e superiores.

4.13 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

Neste estudo, optamos por utilizar a linguagem R, que é um software gratuito de código aberto, que torna as análises mais reprodutíveis e de fácil partilha.

Para isso, o pacote heemod (*Health Economic Evaluation **MOD**elling*) em sua versão 0.14.4 foi escolhido, por ser considerado de simples compreensão e ter várias ferramentas úteis exatamente para este contexto (FILIPOVIĆ-PIERUCCI; ZARCA; DURAND-ZALESKI, 2017). O próprio pacote possui funções para gráficos, mas algumas customizações extras foram realizadas com o pacote ggplot2 na versão 3.3.6 (WICKHAM, 2016). Ademais, as tabelas dos resultados foram confeccionadas com o pacote flextable versão 0.7.2 (GOHEL, 2022) e renderizadas para word com o pacote rmarkdown versão 2.14 (XIE Y; DERVIEUX C; RIEDERER E, 2020).

Para esta análise, estendemos a versão simplificada das cadeias de Markov (em que as probabilidades das matrizes de transição se mantêm fixa a cada geração), para refletirem a realidade da temporalidade, incorporando no modelo uma dependência temporal (GLICK *et al.*, 2014), utilizada para a implementação do pacote escolhido.

Nesse sentido, foram incorporadas tanto a noção de temporalidade do modelo e a temporalidade do estado. No primeiro caso, trata-se da forma mais simples de dependência do tempo nos modelos de Markov, onde as probabilidades de transição variam de acordo com o tempo de modelagem da coorte. De modo simplificado, a probabilidade de uma ou mais transições muda à medida que a coorte envelhece. O segundo caso, trata-se de probabilidades que variam de acordo com o tempo que a pessoa permanece em determinado estado, e é mais difícil de interpretar. Neste caso, essa dependência da temporalidade requer um tipo de modelagem que também acaba se confundindo com o que é chamado de *Partitioned Survival* – PS (RUI *et al.*, 2021).

Dessa forma, foram incorporadas no modelo essas duas abordagens. Para contabilizar a probabilidade de morte por todas as causas, essa probabilidade foi atualizada a cada ciclo (ou seja, a cada vez que a população envelhece, naturalmente a probabilidade de morrer aumentava). Também foi incorporada a segunda forma de temporalidade no modelo deste trabalho, em um dos estados (sobrevida) do modelo que foi expandido como PS discreto, para incorporar essa dependência de temporalidade.

4.14 PADRÕES PARA AVALIAÇÃO DE ESTUDOS ECONÔMICOS EM SAÚDE

Para sistematizar as informações consideradas essenciais, utilizamos o checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS); esse instrumento é comumente aplicado na avaliação dos estudos de economia da saúde incluídos em revisões sistemáticas, todavia entendemos que esse roteiro organiza a pesquisa, com vistas a publicações posteriores (HUSEREAU et al., 2022).

4.15 ASPECTOS ÉTICOS

Nos termos da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, que garante a aplicação em estudos utilizando informações de acesso público, a pesquisa seguiu isenta de avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa.

5 RESULTADOS

Inicialmente, para modelar a transição entre os estados, foram construídas matrizes quadradas, contendo essas probabilidades entre estados.

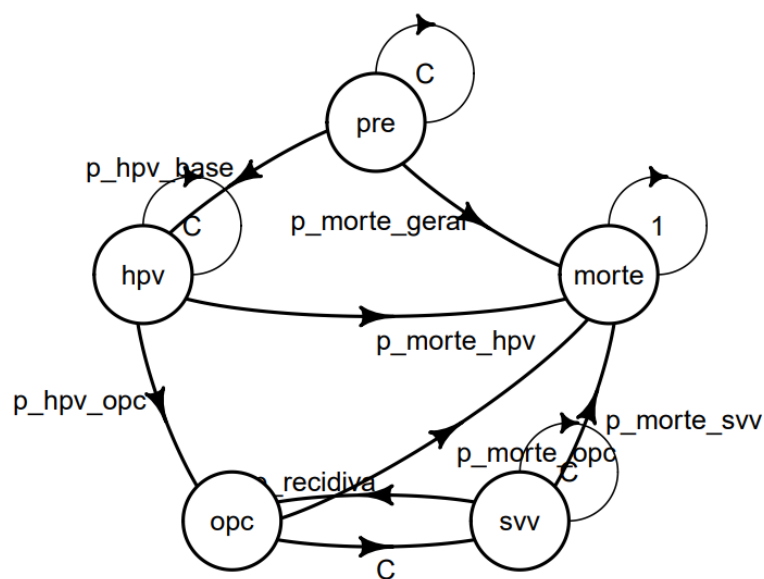
Como cada uma dessas dependências temporais foram incorporadas no modelo apresentado a seguir.

5.1 MATRIZ DE TRANSIÇÃO AJUSTADA DO PACOTE HEEMOD (R®)

Para efeito de ilustração, a matriz de transição da estratégia “base,” em que a cobertura vacinal é mantida em 30,5%, pode ser visualizada abaixo:

```
## A transition matrix, 5 states.
##
## pre hpv opc svv morte
## pre C p_hpv_base p_morte_geral
## hpv C p_hpv_opc p_morte_hpv
## opc C p_morte_opc
## svv p_recidiva C p_morte_svv
## morte 1
```

Figura 2 - Diagrama de transição da estratégia de base, com nomes adotados no modelo ajustado do pacote heemod (R®), 2022



Fonte: Resumo pós-simulação extraído do pacote heemod (R®)

Legenda:

pre= estado saudável; hpv= estado da pessoa com hpv e sem câncer, opc= estado da pessoa que contraiu câncer associado ao HPV, svv = estado de sobrevivência global. p_{hpv_base} = probabilidade da pessoa saudável contrair HPV; p_{hpv_opc} = probabilidade de pessoa com HPV contrair opc; p_{morte_geral} = probabilidade de morte por qualquer causa; p_{morte_opc} = probabilidade da pessoa com câncer morrer; p_{morte_svv} = probabilidade de morte calculado pelo modelo particionado a cada ciclo para o estado de sobrevivência global; $p_{recidiva}$ = probabilidade de pessoa no estado de sobrevivência global retornar ao estado de câncer; C= valores complementares calculados em cada transição

5.2 AJUSTES DO MODELO

Foram realizados 72 ciclos, com uma população inicial de 100.000, simulando acompanhamento dessa coorte de crianças de 12 anos do sexo masculino até 84 anos.

Além dos parâmetros discutidos em detalhe acima, do método *life table*; o pacote heemod disponibiliza o método, sendo considerado equivalente a correção de meio-ciclo, mas superior em diversas maneiras (BARENDREGT, 2009). Esse ajuste, além de ser equivalente ao usual no sentido de corrigir o que é desejado, ou seja, evitar a subestimação ou superestimação da transição de um estado para um outro (que ocorreria caso considerasse as transições no início ou no final do ciclo nesse modelo discreto), ele é validado por demógrafos.

É utilizado em tábuas de vida, que nada mais são do que cadeias de Markov, e calcula a correção como uma média entre as pessoas sobreviventes no estado no final do ciclo e no início do ciclo, como forma de ponderar a transição ao longo desse ciclo. Ademais, esse método não precisa de ajustes como é o caso da correção de meio-ciclo, quando a cadeia de Markov finaliza com pessoas ainda nos estados (sem zerar os estados), além de outras vantagens, tornando-o superior.

5.3 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Em nosso modelo, em comparação com o status atual de vacinação contra HPV para a prevenção do CEC-ORO, a vacinação masculina pode resultar em QALYs ganhos e economia de custos favorecendo a estratégia de aumento de cobertura vacinal. Como as razões de custo-efetividade incrementais estimadas foram negativas, os custos incrementais, efeitos incrementais e economias de custo potenciais para a coorte para cada cenário são fornecidas nas tabelas abaixo:

Tabela 3 – Relação custo-efetividade incremental (RCEI), 72 ciclos por indivíduo, 2022

Estratégia	Custo por pessoa	QALY por pessoa	AVG por pessoa
30,5 %	10.639,99	18,36	32,77
80 %	10.362,74	22,48	36,41
Diferença	-277,25	4,12	3,65

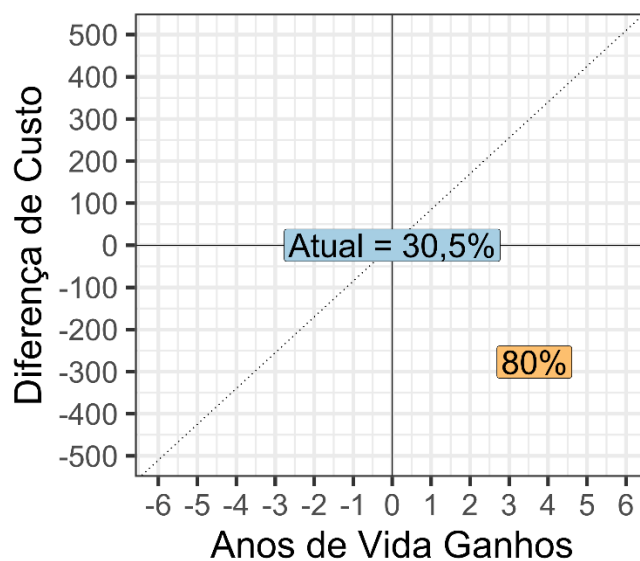
Fonte: Resumo do modelo elaborado pela autora

Quando assumimos que a eficácia da vacina foi de 90% e que a taxa cobertura foi de 80%, o uso da vacina produziu 4,12 QALYs a mais e apresentou custo estimado menor US\$ 274,08 (R\$ 560,21) por pessoa em comparação com status atual.

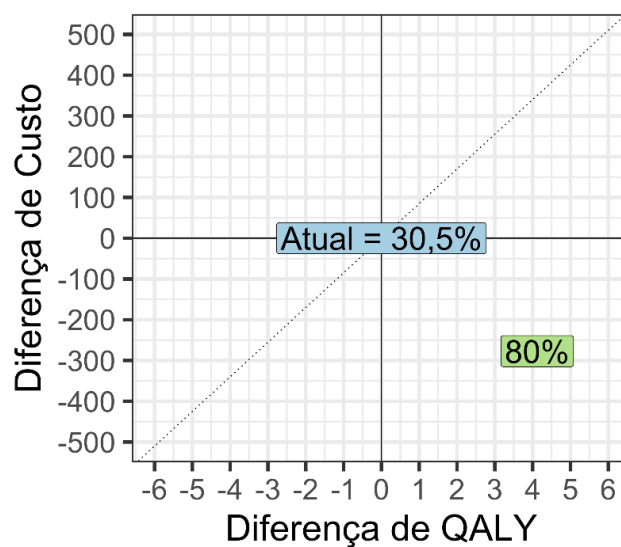
O modelo indicou que um aumento na cobertura vacinal contra o HPV de 30,8% para 80% poderia economizar US\$ 27.407.575,38 milhões (R\$ 56.021.083,9) para esta coorte ao longo de sua vida.

Na sequência, observamos as figuras 3 e 4 relacionando as estratégias quanto ao seu efeito e o seu custo. Por se encontrarem no quadrante sudoeste, a estratégia se mostra *cost-saving*; isso significa que essa estratégia domina a anterior de toda a forma possível, em resultado e custo e deveria ser adotada sem dúvida (KLOK; POSTMA, 2004).

Pode-se ainda discutir os parâmetros analisados de não diminuição da eficácia da vacina, não identificação do grupo do HPV etc., todavia os resultados são encorajadores como estratégia muito promissora e pouco custosa, com ganho de qualidade de vida para essa população.

Figura 3 - Plano Custo- Efetividade – AVG, 2022

Fonte: Elaborado pela autora

Figura 4 - Plano de Custo Efetividade – QALY, 2022

Fonte: Elaborado pela autora

Ao estimarmos o ICER entre as estratégias (coberturas vacinais de 80% e 30,5%), economizamos US\$66,51(R\$ 135,94) para cada ganho de QALY ou salvamos ainda US\$75,09 (R\$ 153,48) para cada AVG, ou seja, a estratégia é não só *cost-effective*, mas *cost-saving*.

5.4 INTEPRETAÇÃO VISUAL DOS CICLOS

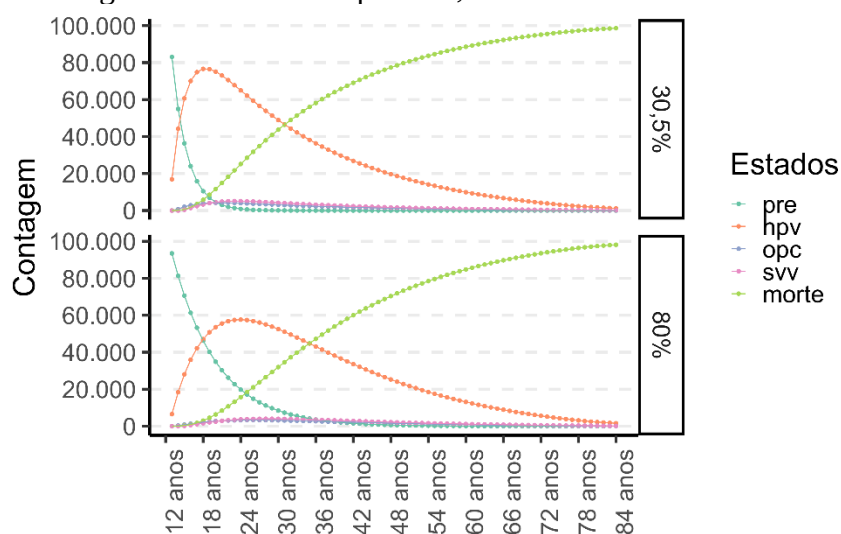
Como podemos visualizar na Figura 5, as duas estratégias têm comportamento parecido, o que acaba por tornar os custos totais não tão diferentes, e, portanto, um aumento da vacinação, de fato algo relativamente barato nesse contexto.

Vemos que o estado “pre”, de pessoas saudáveis, sem HPV, perde 50% de sua população inicial bem mais rapidamente no primeiro cenário, antes dos 18 anos de idade (6 ciclos), ao passo que isso acontece apenas após os 18 anos na segunda estratégia.

Observa-se um padrão semelhante na interseção das linhas do estado de HPV e morte. Em relação ao CEC-ORO, nota-se a contribuição pequena das pessoas que se mantiveram nesse estado em relação aos outros, o que é esperado, uma vez que as probabilidades de contrair HPV (uma vez que não se diferenciou entre dos grupos oncogênicos) é muito maior do que a probabilidade de se desenvolver CEC-ORO e a coorte analisada acaba por apresentar essa discrepância de povoamento dos estados.

Ainda é possível notar que, na estratégia de 80%, houve uma tendência na redução (mantendo abaixo de 100) e atraso no pico de CEC-ORO que aparece por volta dos 24 anos de idade na estratégia de 30,5%. Como a vacina foi considerada em aplicação apenas no primeiro ciclo do estado saudável (ou seja, aos 12 anos de idade), o custo adicional da estratégia de aumento de cobertura foi pontual, e com isso, houve ao fim, uma economia de recursos causada, provavelmente pela redução, mesmo que pequena, de pessoas que preveniram o desenvolvimento do câncer, advindo do efeito no atraso da infecção pelo HPV.

Figura 5 - Evolução ao longo do tempo das contagens por estado, segundo cenários comparados, 2022



Fonte: Elaborado pela autora

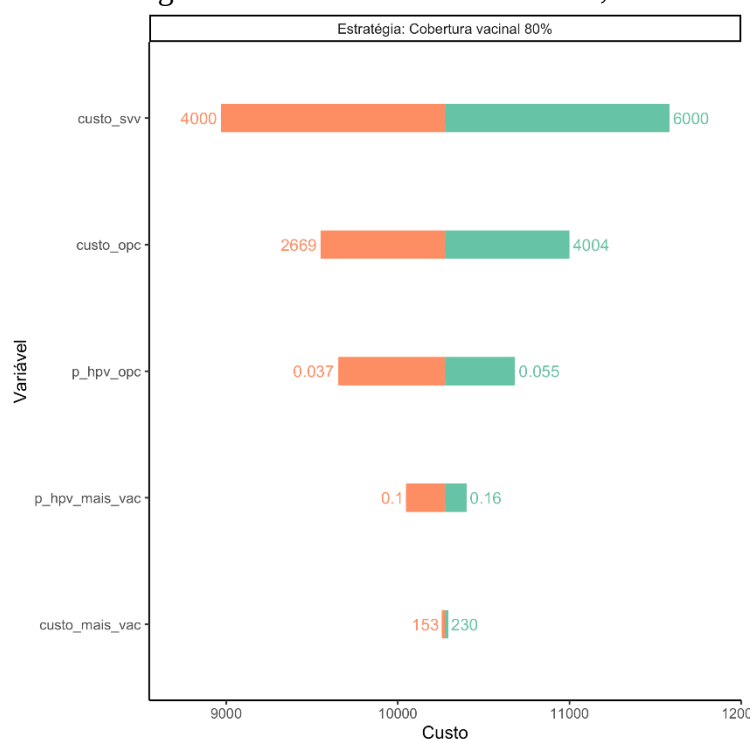
5.6 EFEITO DA INCERTEZA

O efeito dessa incerteza pode ser avaliado variando os valores dos parâmetros e computando os novos resultados do modelo com essas novas entradas.

Nas análises de sensibilidade determinísticas, a economia de custos aumentou quando: a taxa de cobertura vacinal, os custos do tratamento do câncer, a eficácia da vacina, a taxa de infecção e a probabilidade de sobrevida aumentaram.

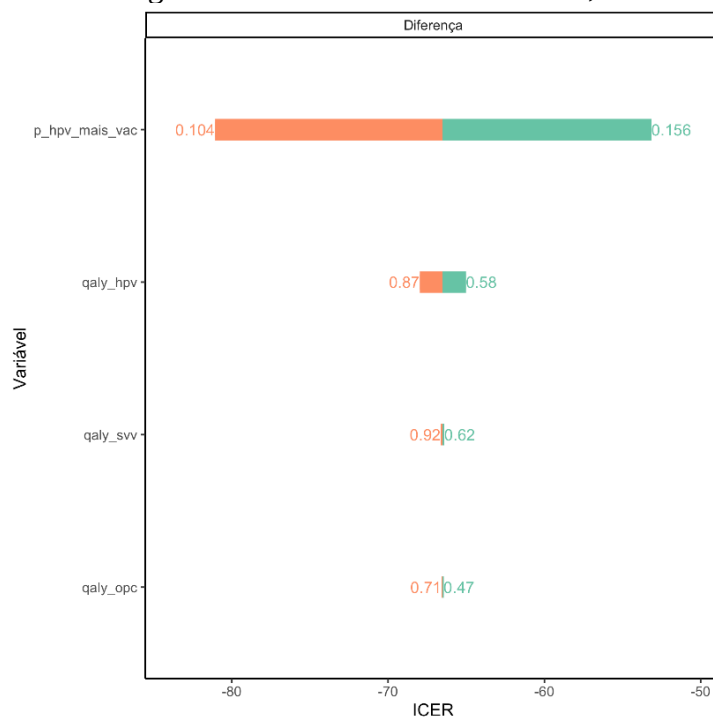
Os resultados do modelo foram plotados gráficos de tornado (Figura 6 e Figura 7) para exibir como uma alteração no valor de um parâmetro afeta os demais. Em cada um dos gráficos de tornado, apresentou-se somente os parâmetros que resultavam em variações expressivas no custo ou no ICER.

Figura 6 - Gráfico de tornado apresentando incerteza do custo para a estratégia 80% cobertura vacinal – Custo, 2022



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 7 - Gráfico de tornado apresentando incerteza do custo para a estratégia 80% cobertura vacinal – ICER, 2022



Fonte: Elaborado pela autora

6 DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo indicam, a priori, a importância de investir-se em programas de vacinação contra HPV, com vistas a prevenção oncogênica, tal como reforçado no Canadá (GRAHAM *et al.*, 2015), Bélgica (THIRY *et al.*, 2019), Holanda (SIMONS *et al.*, 2020) e EUA (CHOI *et al.*, 2022).

O papel oncogênico do HPV foi elucidado pela primeira vez há 40 anos, quando se descobriu uma ligação entre o vírus e o aparecimento de câncer cervical. Estudos posteriores confirmaram o papel direto de vários tipos de HPV no desenvolvimento de outras neoplasias, como o CEC-ORO e a positividade viral é frequentemente determinada pela detecção de DNA viral através de técnicas de PCR, mas esta abordagem pode indicar uma infecção transitória que não está relacionada a carcinogênese (SABATINI; CHIOCCA, 2020).

O desenvolvimento de câncer mediado pelo HPV também está associado à infecção persistente de longo prazo; expressão contínua das proteínas virais oncogênicas E6 e E7 anulam os checkpoints do ciclo celular e inibem detecção imunológica. Consequentemente, as células infectadas proliferam e as mutações celulares acumulam, levando à formação de cânceres associados ao HPV (FERA *et al.*, 2021).

Contudo, tipos de HPV de baixa prevalência coexistem ao longo do tempo; em estudo anterior, onde dados do HPV em homens não vacinados amostrados em intervalos de 6 meses ao longo de 5 anos demonstrou uma prevalência média de todos os HPV é de 65%, embora a prevalência absoluta seja maior no Brasil do que nos Estados Unidos ou México (RANJEVA *et al.*, 2017).

O HPV é adquirido sexualmente e a iniciação sexual precoce, bem como um elevado número de parceiros sexuais, incluindo parceiros de sexo oral, e verrugas genitais anteriores, fornecem um risco aumentado para HPV positivo CEC-ORO. Além disso, há uma maior prevalência de CEC-ORO HPV positivo em homens em comparação com mulheres e populações brancas em comparação com as populações asiáticas e negras (SABATINI; CHIOCCA, 2020), (RANJEVA *et al.*, 2017).

Dado o tempo para diagnóstico precoce, torna-se fundamental utilizarmos estratégias, como a vacinação, a exemplo dos EUA, que iniciaram na década passada, em virtude da proporção de estudantes do ensino médio naquele país que tiveram relações sexuais vaginais ou múltiplos parceiros sexuais diminuírem 13% e 24%, respectivamente, configurando um bom momento para introduzir a vacinação nesse grupo (GILLISON, 2008).

Em contrapartida, em trabalho desenvolvido no Reino Unido, à medida que a cobertura vacinal em meninas aumenta, há menos benefícios incrementais de adicionar meninos ao programa, devido à imunidade de rebanho existente. Com as maiores taxas de aceitação sustentada da vacina contra o HPV em meninas de qualquer país, é improvável que adicionar meninos seja rentável dentro das diretrizes econômicas padrão que pressupõem um desconto econômico de 3,5% (referência no país). No entanto, devido aos longos prazos associados a infecção pelo HPV e a doença resultante, pode ser mais apropriado adotar um desconto de 1,5%, caso em que a inclusão de meninos no programa se torna custo-efetiva para todas as três vacinas consideradas (DATTA *et al.*, 2019).

Fato semelhante é acompanhado na Nova Zelândia, onde a adição de meninos ao programa de vacinação contra o HPV, atualmente para meninas, é altamente improvável de ser rentável. Para que a vacinação de homens seja viável nesse contexto, a vacina precisaria ser fornecida a preços muito baixos e os custos administrativos teriam de ser minimizados (PEARSON *et al.*, 2014).

Ao avaliarmos desde o momento do diagnóstico de CEC-ORO, as estratégias de tratamento para cada paciente diferem, com cirurgia, radiação e quimioterapia desempenhando um papel isoladamente ou em combinação. Pessoas com diagnóstico CEC-ORO HPV positivo têm melhor prognóstico inicial (SABATINI; CHIOCCA, 2020), sujeitos à desintensificação de tratamento, especialmente pacientes com doença de baixo risco e história limitada/nenhuma de tabagismo. Uma abordagem muito tentadora é a incorporação da imunoterapia nas estratégias de descalonamento, uma vez que o HPV+ CEC-ORO tem um efeito imunogênico e com altas taxas de resposta com imunoterapia (ECONOMOPOULOU; KOTSANTIS; PSYRRI, 2021).

Entretanto, apesar do prognóstico favorável associado ao HPV+ CEC-ORO, 10-25% dos pacientes desenvolverão a recorrência, a maioria dentro de 2 anos, mas alguns até 5 anos após o diagnóstico inicial. Assim, um protocolo de monitoramento robusto e eficaz para pacientes com HPV+ CEC-ORO que estão em remissão é crucial. Acompanhamento típico sugere o monitoramento com exame clínico regular, no entanto, a capacidade de detectar a recorrência da doença é limitada (LECHNER *et al.*, 2022).

Nesse contexto, o custo médio dos cuidados de saúde para pacientes americanos com CEC-ORO ou câncer oral por 1 ano após o diagnóstico foi de US\$ 79.151 para pacientes com seguro comercial, US\$ 59.404 para pacientes com Medicaid e US\$ 48.410 para Medicare. Isso se compara a um custo de US\$ 25.697 CAD para homens canadenses com CEC-ORO para o período equivalente, destacando a magnitude potencial de economia de custos nos Estados

Unidos com a vacinação masculina contra o HPV (GRAHAM *et al.*, 2015), dados próximos dos resultados desse estudo.

Dessa maneira, esforços devem ser direcionados para educar a população masculina sobre a importância da vacinação contra o HPV como ferramenta de prevenção do câncer sob vários aspectos.

A facilidade de acesso às vacinas preventivas em unidades básicas de saúde (UBS), estratégia já consolidada no Brasil e poderia ainda incluir farmácias e clínicas especializadas como estratégias adicionais para o aumento da adesão a vacinação para uma série de doenças, incluindo gripe, pneumonia e herpes zoster, bem como visitas regulares aos dentistas. Incentivar crianças do sexo masculino e seus pais a receberem a vacinação contra o HPV melhoraria os resultados de saúde e ainda seria rentável (CHOI *et al.*, 2022).

Há ainda uma lacuna significativa no conhecimento e conscientização sobre o HPV e o CEC-ORO associado ao HPV entre adultos em geral e sobreviventes do HPV CEC-ORO. Para entender melhor o conhecimento geral e a intenção de advocacia, um estudo transversal (n=200) de sobreviventes de câncer relacionado ao HPV (ou seja, cervical, vaginal, vulvar, peniano, anal ou orofaríngeo) revelou que apenas 33% dos entrevistados estavam cientes de que seu câncer estava associado ao HPV e 57% relataram que a vacina contra o HPV é segura. Faz-se necessária uma avaliação adicional da implementação do aconselhamento sobre HPV nos cuidados de rotina (GOYAL *et al.*, 2022)

As necessidades amplas de informações do paciente podem incluir conhecimento sobre: a prevalência, natureza e transmissão da infecção pelo HPV, risco para parceiros atuais e futuros, e utilidade da vacinação preventiva.

Frente a estas argumentações, consideramos que o SUS, enquanto sistema universal pode fomentar a proteção geral das pessoas, que uma vez vacinadas, reduzem a probabilidade de infecção por HPV e o aumento da oncogênese, incentivando campanhas específicas para a população do estudo.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A modelagem de Markov pressupõe uma representação aproximada da realidade sobre a condição em estudo e por esta razão, notadamente, a composição dos parâmetros, utilizando bases de dados secundários, pode extrapolar alguns resultados heterogêneos.

Foram considerados em termos de eficácia da vacina, as taxas referentes a lesões genitais externas, visto que o CEC-ORO não apresenta lesão precoce tal como no câncer cervical (BUTANTAN, 2018), (CHOI *et al.*, 2022).

Dados referentes ao Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) em SP, mais recentes, são do período 2008-2012, que podem ter alterado ao longo dessa última década; dados de sobrevida do CEC-ORO no Brasil são desconhecidos, uma vez que os dados disponíveis (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2019) agrupam esse sítio primário no capítulo do câncer de cabeça e pescoço. Foram considerados os dados ingleses pela proximidade no sistema de saúde e modelo de atenção oncológica (CANCER RESEARCH UK, 2018).

Na avaliação de SLP, a sobrevida é referente a doença distante, ou metastática, pois essa condição pode se apresentar muito rapidamente, quando do diagnóstico tardio (maioria dos casos) e ser mais onerosa em termos de tratamento.

No que tange aos custos do tratamento global, foram realizadas estimativas a partir do custo total dividido pelas admissões, contudo há que se ponderar o expressivo número de atendimentos a nível ambulatorial que pode interferir nesse resultado (MILANI *et al.*, 2021). Não foram consideradas também as diferenças de custos, caso CEC-ORO HPV +, uma vez que essa condição descalona tratamento; a atual diretriz adotada pelo Ministério da Saúde (MS) não contempla essa alternativa.

Outras limitações foram descritas ao longo do texto, especialmente no tratamento estatístico, para compreensão mais próxima ao leitor.

7 CONCLUSÃO

De acordo com os achados desta análise preliminar de custo-efetividade, a expansão da cobertura vacinal contra o HPV para meninos de 12 anos em SP na perspectiva do SUS pode ser uma estratégia custo-efetiva em função da prevenção de CEC-ORO, fortalecendo a relação de custo-efetividade de um programa de vacinação masculina. Em termos práticos para o SUS, há espaço para discussões sobre o financiamento, investimentos em campanhas de vacinação contra o HPV específicas para o público masculino de modo mais contundente.

REFERÊNCIAS

ANG, K. K.; HARRIS, J.; WHEELER, R.; WEBER, R.; ROSENTHAL, D. I.; NGUYEN-TÂN, P. F.; WESTRA, W. H.; CHUNG, C. H.; JORDAN, R. C.; LU, C.; KIM, H.; AXELROD, R.; SILVERMAN, C. C.; REDMOND, K. P.; GILLISON, M. L. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 1, p. 24–35, jul. 2010. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0912217>>. Acesso em: 28 maio. 2022.

ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO. **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-BRASIL) - 2015-201**. [s.l: s.n.].

BARENDREGT, J. J. The half-cycle correction: Banish rather than explain it. **Medical Decision Making**, v. 29, n. 4, p. 500–502, jul. 2009.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. [s.l: s.n.]132 p.

BRIGGS, A. H.; WEINSTEIN, M. C.; FENWICK, E. A. L.; KARNON, J.; SCULPHER, M. J.; PALTIEL, A. D. Model parameter estimation and uncertainty: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-6. **Value in Health**, v. 15, n. 6, p. 835–842, set. 2012.

BRIGGS, A.; SCULPHER, M. An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. **Pharmacoeconomics**, v. 13, n. 4, p. 397–409, 1998.

BUTANTAN, I. **Vacina papilomavírus humano 6,11,16 e 18 (recombinante)**São Paulo. Instituto Butantan, 2018.

CANCER RESEARCH UK. **Survival for mouth and oropharyngeal cancer**. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/mouth-cancer/survival#:~:text=Survival%20for%20mouth%20and%20oropharyngeal%20cancer%20depends%20on%20where%20the,more%20after%20they%20are%20diagnosed>>. Acesso em: 9 jun. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Cancers Associated with Human Papillomavirus, United States—2014–2018 USCS Data Brief**. Atlanta, GA. 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/cancer/uscs/about/data-briefs/no26-hpv-assoc-cancers-UnitedStates-2014-2018.htm>>www.cdc.gov/uscs>.

CHOI, S. E.; CHOUDHARY, A.; HUANG, J.; SONIS, S.; GIULIANO, A. R.; VILLA, A. Increasing HPV vaccination coverage to prevent oropharyngeal cancer: A cost-effectiveness analysis. **Tumour Virus Research**, v. 13, 1 jun. 2022.

DASBACH, E. J.; ELBASHA, E. H.; INSINGA, R. P. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. **Epidemiologic Reviews**, v. 28, n. 1, p. 88–100, ago. 2006.

DATTA, S.; PINK, J.; MEDLEY, G. F.; PETROU, S.; STANISZEWSKA, S.; UNDERWOOD, M.; SONNENBERG, P.; KEELING, M. J. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, 24 jun. 2019. Acesso em: 4 ago. 2022.

ECONOMOPOULOU, P.; KOTSANTIS, I.; PSYRRI, A. De-Escalating Strategies in HPV-Associated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Viruses**, v. 13, n. 9, p. 1787, 8 set. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/13/9/1787>>.

FAGAN, J. J.; NORONHA, V.; GRABOYES, E. M. Making the Best of Limited Resources: Improving Outcomes in Head and Neck Cancer. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, n. 41, p. 279–289, mar. 2021.

FERA, A. N. della; WARBURTON, A.; COURSEY, T. L.; KHURANA, S.; MCBRIDE, A. A.; SUGDEN, B. Persistent Human Papillomavirus Infection. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/v13020321>>.

FILIPOVIĆ-PIERUCCI, A.; ZARCA, K.; DURAND-ZALESKI, I. Markov Models for Health Economic Evaluations: The R Package heemod. 10 fev. 2017. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1702.03252>>.

GILLISON, M. L. Human papillomavirus-related diseases: oropharynx cancers and potential implications for adolescent HPV vaccination. **The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine**, v. 43, n. 4 Suppl, p. S52-60, out. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809146>>.

GLICK, H. A.; DOSHI, J. A.; SONNAD, S. S.; POLSKY, D. **Economic Evaluation in Clinical Trials**. [s.l.] Oxford University Press, 2014.

GOHEL, D. **Package “flextable” Type Package Title Functions for Tabular Reporting**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://cran.r-project.org/web/packages/flextable/index.html>>. Acesso em: 21 jul. 2022.

GOYAL, N.; DAY, A.; EPSTEIN, J.; GOODMAN, J.; GRABOYES, E.; JALISI, S.; KIESS, A. P.; KU, J. A.; MILLER, M. C.; PANWAR, A.; PATEL, V. A.; SACCO, A.; SANDULACHE, V.; WILLIAMS, A. M.; DESCHLER, D.; FARWELL, D. G.; NATHAN, C. A.; FAKHRY, C.; AGRAWAL, N. Head and neck cancer survivorship consensus statement from the American Head and Neck Society. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, v. 7, n. 1, p. 70–92, 1 fev. 2022.

GRAHAM, D. M.; ISARANUWATCHAI, W.; HABBOUS, S.; DE OLIVEIRA, C.; LIU, G.; SIU, L. L.; HOCH, J. S. A cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination of boys for the prevention of oropharyngeal cancer. **Cancer**, v. 121, n. 11, p. 1785–1792, 1 jun. 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.29111>>.

HUSEREAU, D.; DRUMMOND, M.; AUGUSTOVSKI, F.; DE BEKKER-GROB, E.; BRIGGS, A. H.; CARSWELL, C.; CAULLEY, L.; CHAIYAKUNAPRUK, N.; GREENBERG, D.; LODER, E.; MAUSKOPF, J.; MULLINS, C. D.; PETROU, S.; PWU, R. F.; STANISZEWSKA, S. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. **Value in Health**, v. 25, n. 1, p. 10–31, 1 jan. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Tábuas Completas de Mortalidade**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=o-que-e>>. Acesso em: 14 abr. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. [s.l.: s.n.]120 p.

ISARANUWATCHAI, W.; GRAHAM, D. M.; SIU, L. L.; HOCH, J. S. **Could the human papillomavirus vaccination be cost-effective in males for the prevention of oropharyngeal cancer?** *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Expert Reviews Ltd., 1 dez. 2014.

KLOK, R. M.; POSTMA, M. J. Four quadrants of the cost-effectiveness plane: Some considerations on the south-west quadrant. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, v. 4, n. 6, p. 599–601, dez. 2004.

LECHNER, M.; LIU, J.; MASTERSON, L.; FENTON, T. R. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2022. Disponível em: <www.nature.com/nrclinonc>.

MAUSKOPF, J.; STANDAERT, B.; CONNOLLY, M. P.; CULYER, A. J.; GARRISON, L. P.; HUTUBESSY, R.; JIT, M.; PITMAN, R.; REVILL, P.; SEVERENS, J. L. Economic Analysis of Vaccination Programs. *Value in Health*, v. 21, n. 10, p. 1133–1149, 1 out. 2018.

MILANI, V.; DE SENE AMÂNCIO ZARA, A. L.; DA SILVA, E. N.; CARDOSO, L. B.; CURADO, M. P.; RIBEIRO-ROTTA, R. F. Direct healthcare costs of lip, oral cavity and oropharyngeal cancer in Brazil. *PLoS ONE*, v. 16, n. 2 February, 1 fev. 2021.

MOURA, L. de L.; CODEÇO, C. T.; LUZ, P. M. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 24, p. 1–12, 2021.
NOGUES, J. C.; FASSAS, S.; MULCAHY, C.; ZAPANTA, P. E. Human papillomavirus-associated head and neck cancer. *Journal of the American Board of Family Medicine*, v. 34, n. 4, p. 832, 1 jul. 2021.

OCK, M.; PARK, J. Y.; SON, W. S.; LEE, H. J.; KIM, S. H.; JO, M. W. Estimation of utility weights for human papilloma virus-related health states according to disease severity. *Health and Quality of Life Outcomes*, v. 14, n. 1, 28 nov. 2016.

OFFICE OF DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION; OFFICE OF THE ASSISTANT SECRETARY FOR HEALTH; OFFICE OF THE SECRETARY; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Increase the proportion of adolescents who get recommended doses of the HPV vaccine — IID-08**. Disponível em: <<https://health.gov/healthypeople/objectives-and-data/browse-objectives/vaccination/increase-proportion-adolescents-who-get-recommended-doses-hpv-vaccine-iid-08>>. Acesso em: 19 jun. 2022.

PEARSON, A. L.; KVIZHINADZE, G.; WILSON, N.; SMITH, M.; CANFELL, K.; BLAKELY, T. Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: a cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC infectious diseases*, v. 14, n. 1, p. 351, 26 jun. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24965837>>.

RANJEVA, S. L.; BASKERVILLE, E. B.; DUKIC, V.; VILLA, L. L.; LAZCANO-PONCE, E.; GIULIANO, A. R.; DWYER, G.; COBEY, S.; SINGER, B. H. Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 114, n. 51, 19 dez. 2017.

RUI, M.; WANG, Y.; FEI, Z.; ZHANG, X.; SHANG, Y.; LI, H. Will the Markov model and partitioned survival model lead to different results? A review of recent economic evidence of cancer treatments. **Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 21, n. 3, p. 373–380, 2021.

SABATINI, M. E.; CHIOCCA, S. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. **British journal of cancer**, v. 122, n. 3, p. 306–314, 4 fev. 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31708575>>.

SIMONS, J. J. M.; VIDA, N.; WESTRA, T. A.; POSTMA, M. J. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. **Vaccine**, v. 38, n. 30, p. 4687–4694, 19 jun. 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32451211>>.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021.

THIRY, N.; GERKENS, S.; CORNELIS, J.; JESPERS, V.; HANQUET, G. **Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination of boys in Belgium**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.kce.fgov.be>.

WICKHAM, H. **ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis**. [s.l.] Springer Nature, 2016.

WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. [s.l.] IARC, 2020. 613 p.

XIE Y; DERVIEUX C; RIEDERER E. **R Markdown Cookbook**. Boca Raton, Florida: Chapman and Hall/CRC, 2020.