Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Lívia de Lima Moura

Cobertura Vacinal contra o Papilomavírus Humano (HPV) em Meninas e Adolescentes no Brasil: análise por coortes de nascimentos

Rio de Janeiro
2019

Lívia de Lima Moura

Cobertura Vacinal contra o Papilomavírus Humano (HPV) em Meninas e Adolescentes no Brasil: análise por coortes de nascimentos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia geral.

Orientadora: Profª. Drª. Paula Mendes Luz
Segunda orientadora: Prof.ª Dr.ª Claudia Torres Codeço

Rio de Janeiro

2019

Catalogação na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

M929c Moura, Lívia de Lima.
Cobertura vacinal contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas e adolescentes no Brasil: análise por coortes de nascimentos / Lívia de Lima Moura. -- 2019.
91 f. : il. color. ; graf. ; mapas ; tab.

Orientadoras: Paula Mendes Luz e Claudia Torres Codeço.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2019.

1. Programas de Imunização. 2. Cobertura Vacinal. 3. Papillomaviridae. 4. Estudos Ecológicos. 5. Fatores Socioeconômicos. 6. Neoplasias do Colo do Útero. 7. Brasil. I. Título.

CDD – 23.ed. – 614.5810981

Lívia de Lima Moura

Cobertura Vacinal contra o Papilomavírus Humano (HPV) em Meninas e Adolescentes no Brasil: análise por coortes de nascimentos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Aprovada em: 17 de Maio de 2019.

Banca Examinadora

Profª. Drª. Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr.ª Paula Mendes Luz (orientador)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro
2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a flor e ao Leo

AGRADECIMENTOS

A minha mãe disposta a me escutar, pelos conselhos, pelo apoio, pelas palavras de carinho, pela dedicação, pelos momentos de alegria, pela maestria de superar os desafios e por sempre dedicar um tempo para falarmos da vida. Aquela pessoa que incansavelmente dar várias dicas com simplicidade e com risadas garantidas. A dedicação é a palavra que predomina na minha mãe e que tenho um amor incondicional.

Ao meu irmão Leonardo o que falar desta pessoa espetacular. Ele é meu exemplo de sucesso na vida por ser uma pessoa humilde, mas com uma bagagem acadêmica e pessoal impressionante. Apesar de ele estar fazendo o tão sonhado doutorado sanduíche numa distância incalculável e com diferença de fuso horário entre 3 a 4 horas não foram desculpas para estar tão perto integralmente. Meu irmão se resumo nas melhores dicas que você pode ter e o mundo é o seu grande aliado.

Ao meu pai pelo apoio da melhor forma possível. A dede pela exclusiva dedicação na companhia nos momentos dedicados na confecção da dissertação pela simples presença mesmo que deitada e tirando o seu longo cochilo e que agora está me dando apoio longe. Aos meus colegas que a vida me proporcionou de conhecê-los e me ajudaram.

As orientadoras Paula e Cláudia pelo carinho, dedicação, paciência e conselhos para que a dissertação ficasse a melhor possível. Vocês se resumem nas várias formas de ensinar para que eu pudesse compreender algum assunto.

Não podia deixar de esquecer, a minha coordenadora Nadja pelo carinho e a flexibilidade nas modificações dos horários do trabalho para que eu pudesse conseguir cursar todas as disciplinas. Ao olhar para trás não foi a melhor fase, mas consegui acabar o ciclo. A todos da equipe CPI que me ajudou diretamente ou indiretamente no meu crescimento com várias palavras de apoio e as historias mais surreais e engraçadas principalmente nos finais das tardes.

Aquelas pessoas que você trabalha diretamente com todas as planilhas, e-mails e distribuições. Elas se resumem na área técnica de Logística e Rede de Frio composta por Adélia, Elen e Márcia elas são fechamento na dedicação e perfeição ao realizar tudo que são solicitados. Aprendi e aprendo muito com a parceria e cuidado de sempre melhor. Adoro vocês.

Aos meus colegas de turma do mestrado e do doutorado foram imprescindíveis para o meu crescimento profissional, agregar novos conhecimentos e sempre parceiros nos momentos dos estudos para as provas. Lu, Yamme e Laís foram importantes para o apoio com as melhores dicas de estatísticas e no programa R. A Mari é uma amiga que levo para vida, pois com seu jeito tranquilo de ser mas em alguns momentos desesperadas com os prazos compartilhamos sorrisos e choramos nossas mágoas.

Aos professores da ENSP que sempre estavam dispostos ajudar, dar dicas e contribuir para o meu crescimento profissional.

E por fim e não menos importante aos professores da banca examinadora, Profª. Drª Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres e Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho que vão contribuir de forma primordial e valiosa na minha dissertação.

Nunca se desespere antes, nunca comemore antes e nunca abandone seu posto antes do fim da batalha.

(Sarah Westphal)

RESUMO

MOURA, L. L. **Cobertura Vacinal contra o Papilomavírus Humano (HPV) em Meninas e Adolescentes no Brasil**: análise por coortes de nascimentos. 91f. Dissertação Mestrado Acadêmico em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

Objetivo: Estimar a cobertura vacinal contra HPV em meninas e adolescentes nos municípios brasileiros e identificar fatores associados com o alcance da cobertura preconizada **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo analítico e seccional do tipo ecológico. As unidades de análise foram os 5.565 municípios brasileiros, tendo como população alvo as coortes de meninas nascidas nos anos de 2001, 2002 e 2003 e para o qual o desfecho cobertura vacinal foi avaliado em 2017. O cálculo de cobertura vacinal acumulada por coorte de meninas foi feito a partir da identificação de coortes etárias, definidas como o conjunto de pessoas que completam o mesmo número de anos de vida, no mesmo ano calendário, sendo classificada a cobertura vacinal em baixo (<80%) e em adequada (≥80%). Além disso, os indicadores socioeconômicos foram obtidos no Sistema do IBGE de Recuperação Automática (SIDRA), Sistema de Informações sobre Orçamentos Públicos em Saúde (SIOPS), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e foram classificados partir dos seguintes eixos: índice de pobreza, escolaridade, moradia, população, recursos e saúde. Os dados foram analisados em três etapas utilizando-se o software R, versão 3.5.0. A primeira etapa abrangeu uma análise descritiva da cobertura vacinal acumulada da 1º e 2º dose segundo a coorte de nascimentos, coorte I, coorte II e coorte II. Na segunda etapa os indicadores socioeconômicos foram estimados e descritos. Na terceira etapa do estudo foram utilizados modelos de regressão logística para avaliar a associação dos indicadores socioeconômicos e o alcance da cobertura vacinal adequada. **Resultados:** Na coorte I (meninas de 14 anos em 2017), 94.4% dos municípios atingiram cobertura adequada, caindo para 35.8% na segunda dose. Na coorte II (meninas de 15 anos), 88.8% dos municípios atingiram a cobertura adequada na primeira dose enquanto que 59.5% dos municípios alcançaram a meta para a segunda dose. Na coorte III (meninas de 16 anos), 81.5% dos municípios atingiram a cobertura adequada na primeira dose e 46% na segunda. A modelagem para identificação de fatores associados com adequada cobertura vacinal para HPV, na primeira dose e segunda dose foi realizada apenas para a coorte I, isso é, a de meninas com 14 anos em 2017. O eixo moradia, representado pelas variáveis água encanada, coleta de lixo e celular no domicílio, apresentou associação consistentemente positiva com o alcance da cobertura vacinal adequada para a vacina HPV nos modelos da região Centro-Oeste (1ª e 2ª dose), Norte (1ª dose) e Sudeste (1ª dose). Adicionalmente, para a 1ª dose, foi encontrada uma associação positiva entre concentração de população urbana e alcance da cobertura vacinal em todas as regiões exceto na região Norte. **Conclusão:**. O presente trabalho destaca diversos desafios no que diz respeito a cobertura vacinal contra HPV no Brasil. A estimativa da cobertura vacinal da 1ª dose da vacina contra HPV no Brasil sugere altas coberturas apesar de alguns locais não acompanharem o padrão (Distrito Federal e Amazonas). Para a 2ª dose, o oposto foi observado com uma baixa cobertura vacinal acumulada em todas as coortes sendo que a coorte I se destaca pelo pior desempenho.

Palavras-chave: Programas de Imunização. Cobertura de Vacinação. Papiloma Vírus Humano (HPV). Estudos Ecológicos. Fatores Socioeconômicos.

ABSTRACT

MOURA, L. L. **Vaccine coverage against Papillomaviridae (HPV) in girls and adolescents in Brazil**: analysis by birth cohorts. 91f. [Master of Science] National School of Public Health Sergio Arouca / FIOCRUZ.

Objective: To estimate vaccine coverage against Papillomaviridae (HPV) in girls and adolescents in Brazilian municipalities and to identify factors associated with the scope of recommended coverage. **Materials and Methods:** This is an ecological and cross-sectional study**.**. The units of analysis were the 5.565 Brazilian municipalities, with the target population being the cohorts of girls born in the years 2001, 2002 and 2003 and for which the outcome of vaccination coverage was evaluated in 2017. The calculation of cumulative vaccine coverage by girls' cohort was defined as the group of people who completed the same number of years of life in the same calendar year, and the vaccine coverage was classified as low (<80%) and adequate (≥80%). In addition, the socioeconomic indicators were obtained from the IBGE Automatic Recovery System (SIDRA), Information System on Public Health Budgets (SIOPS), National Agency of Supplementary Health (ANS) and were classified from the following axes: poverty index, low schooling, housing, population, resources and health. The data were analyzed in three stages using software R, version 3.5.0. The first step covered a descriptive analysis of the cumulative vaccine coverage of the first and second doses according to birth cohort, cohort I, cohort II and cohort II. In the second stage, socioeconomic indicators were constructed and described. In the third stage of the study, logistic regression models were used to evaluate the association of socioeconomic indicators and the extent of adequate vaccination coverage. **Results:** In cohort I (girls aged 14 years in 2017), 94.4% of municipalities reached adequate coverage, falling to 35.8% in the second dose. In cohort II (girls aged 15 years), 88.8% of the municipalities achieved adequate coverage in the first dose while 59.5% of the municipalities reached the goal for the second dose. In cohort III (girls aged 15 years), 81.5% of municipalities achieved adequate coverage in the first dose and 46% in the second. The model for identification of factors associated with adequate HPV vaccination coverage in the first dose and second dose was performed only for cohort I, that is, for girls aged 14 years old in 2017. The dwelling axis, represented by the variables water supply, garbage collection and cell phones at home, showed a consistently positive association with reaching the vaccine coverage for the HPV vaccine in the Central-West (first and second dose), North (first dose) and Southeast (first dose) models. Additionally, for the first dose, a positive association was found between urban population concentration and vaccine coverage reach in all regions except in the Northern region. **Conclusion:** The present study highlights several challenges regarding vaccine coverage against HPV in Brazil. The estimation of vaccination coverage of the 1st dose of the HPV vaccine in Brazil suggests high coverage even though some sites do not follow the pattern (Distrito Federal and Amazonas). For the second dose, the opposite was observed with a low vaccine coverage accumulated in all the cohorts, and the I cohort stands out due to the worse performance.

Key-words: Immunization Programs. Vaccination Coverage. Papillomaviridae. Ecological Studies. Socioeconomic Factors.

LISTA DE QUADROS

Quadro1 -	Características das vacinas contra HPV.....	30
Quadro 2 -	Descrição dos fatores socioeconômicos por delineamento do estudo, segundo vacina no período de 2014 a 2018 no Brasil.....	37
Quadro 3 -	Número de municípios, tamanho populacional (habitantes) e extensão territorial (km^2), por Macrorregião em 2010.....	41
Quadro 4 -	Municípios mais e menos populoso por Macrorregião em 2010.....	42
Quadro 5 -	Modelo lógico conceitual de determinantes de risco para o desfecho cobertura vacinal contra HPV.....	43
Quadro 6 -	Idade-período-coorte indicando as três coortes alvo (c1 = coorte I, c2 = coorte II, c3 = coorte III).....	46
Quadro 7 -	Cálculo da cobertura vacinal acumulada para as três coortes de meninas com 14, 15 e 16 anos em 2017.....	47
Quadro 8 -	Classificação da cobertura vacinal acumulada.....	47
Quadro 9 -	Resumo dos indicadores socioeconômicos associados com cobertura adequada vacinal contra HPV.....	77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ciclo Biológico desde a Infecção por HPV.....	23
Figura 2 -	Progressão da infecção por HPV para o câncer.....	24
Figura 3 -	Prevalência ajustada do HPV.....	26
Figura 4 -	A prevalência dos três tipos de HPV.....	27
Figura 5 -	Prevalência HPV entre mulheres com citologia.....	28
Figura 6 -	Expansão da vacina contra HPV.....	35
Figura 7 -	Divisão territorial do Brasil em Unidades.....	40
Figura 8 -	Distribuição da população por sexo.....	42
Figura 9 -	Sistemas de Informação do Programa de Imunização.....	44
Figura 10 -	Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose).....	51
Figura 11 -	Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose).....	51
Figura 12 -	Cobertura acumulada da primeira e segunda dose.....	53
Figura 13 -	Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose).....	54
Figura 14 -	Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose).....	54
Figura 15 -	Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose).....	55
Figura 16 -	Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose).....	56
Figura 17 -	Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose).....	57
Figura 18 -	Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose).....	57
Figura 19 -	Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose).....	58
Figura 20 -	Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose).....	59
Figura 21 -	Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose).....	60
Figura 22 -	Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose).....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Associação entre as regiões e o alcance da meta de cobertura vacinal (80% de cobertura vacinal categorizada em baixa se <80% e adequada se ≥80%) na primeira dose e segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).....	61
Tabela 2	Associação entre indicadores sócio-econômicos a nível municipal, na Região Centro Oeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal na primeira dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).....	63
Tabela 3	Associação entre indicadores sócio-econômicos a nível municipal, na Região Centro Oeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal na segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).....	64
Tabela 4	Associação entre indicadores sócio-econômicos a nível municipal, na Região Nordeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal na primeira dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).....	66
Tabela 5	Associação entre indicadores sócio-econômicos a nível municipal, na Região Nordeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal na segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).....	67
Tabela 6	Associação entre indicadores sócio-econômicos a nível municipal, na Região Norte, e o alcance da meta de cobertura vacinal na primeira dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).....	68
Tabela 7	Associação entre indicadores sócio-econômicos a nível municipal, na Região Norte, e o alcance da meta de cobertura vacinal na segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).....	70
Tabela 8	Associação entre indicadores sócio-econômicos a nível municipal, na Região Sudeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal na primeira dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).....	71
Tabela 9	Associação entre indicadores sócio-econômicos a nível municipal, na Região Sudeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).....	73
Tabela 10	Associação entre indicadores sócio-econômicos a nível municipal, na Região Sul, e o alcance da meta de cobertura vacinal primeira dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).....	74
Tabela 11	Associação entre indicadores sócio-econômicos a nível municipal, na Região Sul, e o alcance da meta de cobertura vacinal segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIC	Akaike Information Criteria
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	Avaliação do Programa de Imunizações
APIWEB	Avaliação do Programa de Imunizações versão WEB
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
E	*Early*
EAPV	Evento adverso após a imunização
GSK	GlaxoSmithKline
HPV	Papilomavírus Humano
km^2	Quilômetros Quadrados
L	*Late*
LCR	Região reguladora não codificante
VLP	*Virus-Like-Particles*
MSD	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda
NIC I	Neoplasia invasiva do colo uterino de células escamosas grau I
NIC II	Neoplasia invasiva do colo uterino de células escamosas grau II
NIC III	Neoplasia invasiva do colo uterino de células escamosas grau III
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PAISM	Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher
PIB	Produto Interno Bruto
PNI	Programa Nacional de Imunizações
SI-PNI	Sistema de Informações do Programa Nacional de

	Imunizações
SIPNI	Sistema de Informação Nominal do Programa Nacional de Imunizações
SIDRA	Sistema de Recuperação Automática
SIOPS	Sistema de Informações sobre Orçamentos Públicos em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**.....	18
2	**JUSTIFICATIVA**.....	20
3	**OBJETIVOS**.....	21
3.1	OBJETIVO GERAL.....	21
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
4	**REVISÃO DE LITERATURA**.....	22
4.1	O VÍRUS HPV.....	22
4.1.1	**Manifestações e Diagnósticos**.....	24
4.2	EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL - HPV E CÂNCER DO COLO DE ÚTERO.....	25
4.3	PREVENÇÃO DO HPV E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.....	29
4.4	EFICÁCIA E SEGURANÇA DA VACINA CONTRA HPV.....	31
4.5	INTRODUÇÃO DA VACINA CONTRA HPV NO MUNDO.....	34
4.6	FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO À VACINA CONTRA HPV...	36
5	**MATERIAIS E MÉTODOS**.....	39
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	39
5.2	ÁREA DO ESTUDO.....	39
5.3	DEFINIÇÃO DE DETERMINANTES DE RISCO PARA O DESFECHO COBERTURA VACINAL CONTRA HPV.....	43
5.4	DADOS.....	44
5.4.1	**Doses Aplicadas**.....	44
5.4.2	**Sócio – Demográficos**.....	46
5.5	MÉTODO PARA CÁLCULO DE COBERTURA VACINAL ACUMULADA NAS COORTES.....	45
5.6	INDICADORES SOCIOECONÔMICOS.....	48
5.7	ANÁLISE DOS DADOS.....	50

6 **RESULTADOS**..... 51

6.1 COBERTURA VACINAL CONTRA HPV NO BRASIL, A NIVEL ESTADUAL..... 51

6.2 COBERTURA VACINAL CONTRA HPV NO BRASIL, A NIVEL MUNICIPAL..... 52

6.3 COBERTURA VACINAL CONTRA HPV NO BRASIL, A NIVEL REGIONAL..... 53

6.3.1 **Região Centro-Oeste**..... 54

6.3.2 **Região Nordeste**..... 55

6.3.3 **Região Norte**..... 57

6.3.4 **Região Sudeste**..... 58

6.3.5 **Região Sul**..... 59

6.4 ANÁLISE DOS INDICADORES SOCIOECONÔMICOS ASSOCIADOS COM ADEQUADA COBERTURA VACINAL CONTRA HPV, A NÍVEL REGIONAL..... 61

7 **DISCUSSÃO**..... 79

8 **CONCLUSÃO**..... 83

REFERÊNCIAS……..... 84

ANEXO A - INDICAÇÃO DA VACINA HPV QUADRIVALENTE CONFORME AS POSSÍVEIS SITUAÇÕES VACINAIS ENCONTRADAS….....……..... 90

ANEXO B - EVOLUÇÃO DAS INDICAÇÕES DA VACINA CONTRA HPV (QUADRIVALENTE) DESDE A IMPLANTAÇÃO NO SUS..... 91

1 INTRODUÇÃO

As Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) são causadas por mais de 30 agentes etiológicos (vírus, bactérias, fungos e protozoários). A principal forma de transmissão é através do contato sexual (oral, vaginal e anal) sem uso de preservativo. Além disso, a transmissão de uma IST pode ocorrer de forma vertical (mãe infecta a criança durante a gestação ou no parto) ou no período de aleitamento materno e de forma rara, por via sanguínea (BRASIL, 2015).

Diariamente, mais de um milhão de pessoas adquirem uma IST no mundo e a cada ano, estima-se que 500 milhões de pessoas contraem uma das ISTs curáveis (gonorreia, clamídia, sífilis e tricomoníase). Atualmente, em torno de 290 milhões de mulheres encontram-se infectadas pelo Papilomavírus Humano (HPV), para o qual não há tratamento específico (BRASIL, 2015; OMS, 2013).

Uma estudo que coletou dados de 11 estudos de caso-controle de nove países envolvendo mulheres com câncer de colo do útero de células escamosas confirmados histologicamente, apresentou evidencias robustas do risco de carcinoma de células escamosas do colo do útero estar associado a 30 tipos de HPV (MUÑOZ, *et al*; 2003).

Dentre os vários tipos de HPV, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero ou cervical, sendo o terceiro tipo de câncer mais comum na população mundial feminina, em torno de 16.370 para cada ano do biênio 2018-2019, representando 8,1% de todas as mortes femininas por esta doença (INCA, 2017).

No Brasil a detecção precoce se iniciou em 1972 por meio da implementação do Programa Nacional de Controle do Câncer, que tinha o intuito de rastrear o câncer de colo do útero. Posteriormente, foi criado o Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM), que ofertava os serviços básicos de saúde, como a coleta de material para o exame citopatológico (INCA, 2016). Atualmente, a maioria dos países em desenvolvimento utiliza este tipo de técnica.

O câncer do colo do útero é uma doença evitável com alta incidência em regiões com baixos recursos. Num estudo conduzido por Pereira-Scalabrino; Almonte; dos-Santos-Silva (2013) no qual os dados foram obtidos por meio de indicadores extraídos de cada país da América Latina, identificaram fatores que contribuem com as altas taxas de mortalidade por câncer cervical dentre os quais se pode destacar: residir em cidades com urbanização reduzida, apresentar baixo desenvolvimento de indicadores sócio demográficos e de saúde.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda uma abordagem integral para prevenção e controle do câncer do colo do útero, apresentando como um dos avanços tecnológicos a vacinação.

A Estratégia da Saúde Global de Infecções Sexualmente Transmissíveis 2016 – 2021 destacou como um dos objetivos principais alcançar 90% de cobertura nacional e de pelo menos 80% em cada distrito (ou unidade administrativa equivalente) em países que incluíram a vacinação contra HPV em seu Programa Nacional de Imunização, tendo o intuito de eliminar o câncer do colo do útero (OMS, 2017).

Num cenário de campanhas de vacinação bem-sucedidas, a vacina contra HPV foi incluída no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2014 e teve início discordante pela ocorrência de resistência em diversos setores devido a situações tanto operacionais quanto culturais (QUEVEDO *et al*. 2016).

Nesse contexto, esta dissertação teve como objetivo analisar a cobertura vacinal e compreender os indicadores socioeconômicos que estão associados a cobertura vacinal contra HPV no Brasil, visando fornecer subsídios para a definição de esforços para alcançar as metas de proteção da população. Com estes propósitos, este estudo pontua as seguintes perguntas: Há evidência de aumento ou de declínio das coberturas da vacina contra HPV com o passar dos anos? As coberturas da vacina contra HPV variam de acordo com a estrutura e os recursos de saúde de cada região?

2 JUSTIFICATIVA

O Brasil possui reconhecimento internacional a respeito da estrutura de seu programa de imunização com base nas diretrizes e princípios SUS, consolidado a partir de 1973 pela criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) cuja missão é organizar toda a política nacional de vacinação da população brasileira com o intuito de controlar, erradicar e eliminar doenças imunopreveníveis (BRASIL, 2014).

O PNI vem se destacando ao longo de quatro décadas a partir de experiências exitosas da Saúde Pública brasileira e sendo desafiado pela complexidade do quadro epidemiológico, do cenário sociodemográfico, organização dos serviços, a fabricação e a inclusão de novas vacinas no calendário (SILVA JUNIOR, 2013). O impacto do PNI está associado à redução da morbimortalidade da doença e consequentemente os custos relacionados as hospitalizações e aos tratamentos.

A vacina contra HPV foi incluída no calendário com objetivo de reduzir a incidência e prevalência da infecção por HPV que está diretamente associada ao desenvolvimento de câncer de colo de útero e que possui um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres para cada ano do biênio 2018-2019 (INCA, 2017). No mundo, 131 países incluíram a vacina contra HPV no calendário vacinal em 2017.

O cálculo da cobertura vacinal é imprescindível para identificar os avanços ou retrocessos da vacinação contra HPV no Brasil, já que foi uma vacina marcada por desafios envolvendo a inclusão das faixas etárias de forma gradativa, divulgação de informações contrárias a vacinação e ocorrência de eventos adversos.

O estudo trará subsídios para pontuar as principais potencialidades e limitações desde a implantação da vacina até os dias atuais, sendo um ponto relevante para o planejamento, organização e gestão de ações. Além disso, facilitará a identificação das tendências da vacina contra o HPV pelos gestores a partir de indicadores socioeconômicos que influenciam na cobertura e posteriormente a criação de estratégias para intervir de forma efetiva e gerar mudanças.

Os boletins informativos publicados pelo PNI calculam a cobertura vacinal por faixa etária ou pela população alvo por Estado ou utilizam o método coorte de meninas no Brasil. O método cobertura vacinal acumulada apresentado no estudo contribuirá para identificar a cobertura vacinal contra HPV a partir de todas as oportunidades que uma menina pode realizar a vacina no SUS, sendo possível cada gestor regional incorporar na rotina do serviço.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Estimar a cobertura vacinal contra HPV em meninas e adolescentes nos municípios brasileiros e identificar fatores associados com o alcance da cobertura preconizada;

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar cobertura da vacina contra HPV em três coortes de meninas e adolescentes elegíveis para a 1º e 2º dose de vacina no ano de 2017;
- Relacionar a cobertura da vacina contra HPV com indicadores socioeconômicos em regiões brasileiras.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 O VÍRUS HPV

O gênero Papillomavírus pertence à família *Papillomaviridae*. Dentre os vírus pertencentes a esta família, o vírus HPV é o mais descrito na literatura, apresentando tropismo pelo epitélio escamoso em regiões como: mãos, pés, mucosa oral ou genital humana (MOLINARO; CAPUTO; AMENDOEIRA, 2009).

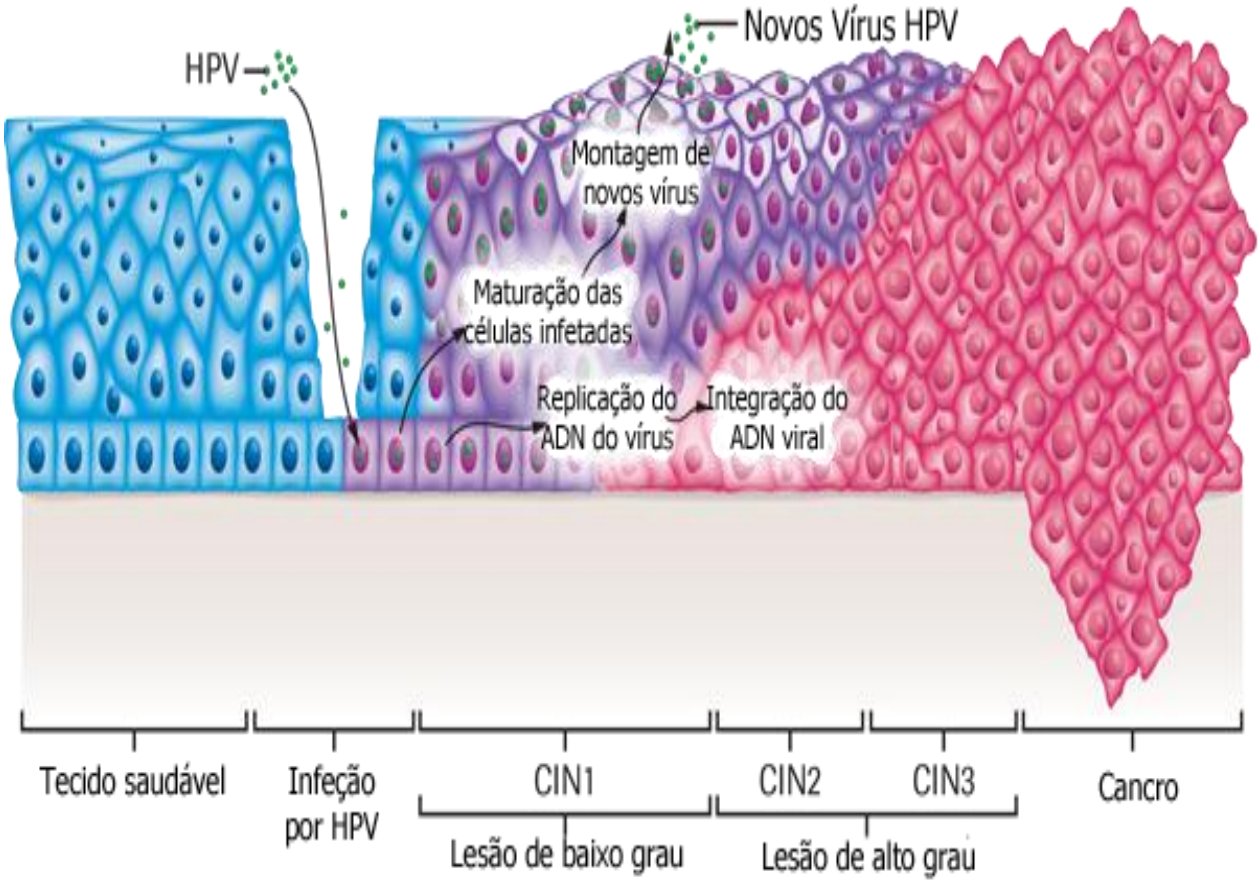
O ácido desoxirribonucléico (DNA) é o genoma do HPV composto por três regiões: a região precoce (*early* [E]), expressa logo após a infecção, codifica as proteínas envolvidas na indução e na regulação da síntese de DNA, sendo as proteínas E6 e E7 diretamente relacionadas com o grau da lesão cervical; a região tardia (*late* [L]) expressa em estágios posteriores da infecção, codifica as proteínas do capsídeo icosaédrico viral e a região reguladora não codificante (LCR) (LETO, M. DAS G. P. *et al*,2011).

A partir de variações mínimas na estrutura do genoma surgem diferentes tipos de HPV. Em relação aos que infectam o trato genital, a maioria é adquirida sexualmente sendo divididos em dois grupos, que são os seguintes: alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) e baixo risco oncogênico (6, 11, 40,42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108) (MUÑOZ *et al*. 2003).

Os tipos de HPV com alto risco encontrados por Muñoz et al. (2003) são complementados pelo estudo realizado no Hospital da China Ocidental em mulheres infectadas por pelo menos um tipo de HPV, conduzido por Tao et al. (2018) em que o HPV 66 e o HPV 56 foram incluídos na classificação de alto risco oncogênico.

O ciclo biológico da infecção por HPV se inicia quando o vírus penetra na mucosa do hospedeiro (mulheres) através de lesões ou microlacerações ocorridas no epitélio cervical. O vírus então se liga ao receptor celular específico e entra na célula por endocitose, porém as infecções são transitórias e lentamente curadas pelo sistema imunológico do hospedeiro (Figura1):

Figura 1 - Ciclo Biológico desde a Infecção por HPV até o câncer de colo de útero



Baseado na Classificação histológica de Richart (1967)

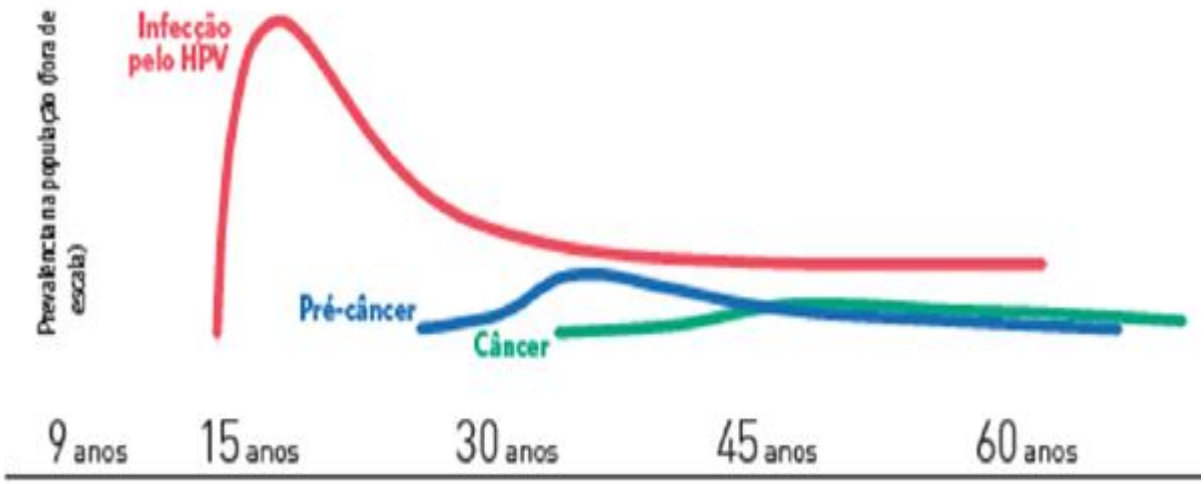
Fonte: https://www.roche.pt/sites-tematicos/infocancro/index.cfm/tipos/hpv/colo-utero/.

Numa pequena parcela da população a infecção por HPV pode ser constituída pela ativação da expressão do gene viral, levando a replicação do vírus, desenvolvendo uma evolução das células alteradas (CHOW; BROKER; STEINBERG, 2010).

A figura 1 mostra a evolução da infecção por HPV e o surgimento de lesões de baixo grau que se caracterizam pela desordenação nas camadas mais basais do epitélio estratificado (1/3 proximal da membrana), sendo classificada de Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau I (NIC I). Em relação às lesões de alto risco tem-se a Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau II (NIC II) que é definida como a desordenação maior que 2/3 proximais da membrana e também Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau III (NIC III), quando ocorre desordenação em toda a extensão das camadas. No câncer o tumor consegue ultrapassar a membrana basal e pode invadir progressivamente os tecidos vizinhos (INCA, 2016).

A infecção pelo HPV quase sempre se apresenta na forma latente que ocorre quando as pessoas infectadas não desenvolvem qualquer lesão, sendo persistente no organismo durante anos de maneira latente (forma adormecida sem manifestação) (Figura 2) (OPAS, 2013).

Figura 2 - Progressão da infecção por HPV para o câncer de colo de útero por idade



Fonte: Adaptado da Nota de orientação da OPAS/OMS - Prevenção e controle de amplo alcance do câncer do colo do útero: um futuro mais saudável para meninas e mulheres, 2013.

Na figura 2, percebe-se que a infecção pelo HPV é mais comum em jovens entre 16 e 24 anos, caso haja a persistência viral ocorre o desenvolvimento do pré-câncer com maior prevalência em mulheres entre 32 e 40 anos, a falta de diagnóstico precoce favorece o surgimento do câncer que acontece principalmente em mulheres a partir de 45 anos. Considerando todas as fases desde a infecção pelo HPV até o câncer o processo de desenvolvimento dura em média 29 anos.

4.1.1 Manifestações e Diagnósticos

Os tipos de manifestações da infecção por HPV podem ser: na forma subclínica - são microlesões somente diagnosticadas através de exames específicos; na forma clínica - são lesões exofíticas, com superfície granulosa, únicas ou múltiplas, limitada ou disseminada, da cor da pele, eritematosas ou hiperpigmentadas e de tamanho variável, sendo denominadas de verruga genital ou condiloma acuminado (BRASIL, 2015).

O diagnóstico das lesões percursoras do câncer do colo do útero ocorre por meio do exame físico e o histórico do paciente, porém a maioria é assintomática, sendo imprescindível a utilização dos seguintes exames (BRASIL, 2016):

- Papanicolau (Preventivo) - em vários países é o exame ginecológico mais utilizado para o rastreamento do câncer de colo de útero, tendo a finalidade de detectar modificações que o HPV pode causar nas células, incluindo o desenvolvimento de câncer, porém a presença do vírus não é detectada;
- Colposcopia - exame confirmatório feito em casos de resultados anormais do exame de Papanicolau para se identificar as lesões precursoras do câncer de colo de útero.

O rastreamento mundial do câncer de colo de útero é realizado pelo Papanicolau (Preventivo) podendo variar em cada país a faixa etária recomendada, o intervalo entre os exames e a utilização de novas tecnologias, a fim de melhorar a triagem do exame (THRALL, M. J, 2019). No Brasil é recomendado para mulheres de 25 a 64 anos, sendo os dois primeiros exames realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos (INCA, 2016).

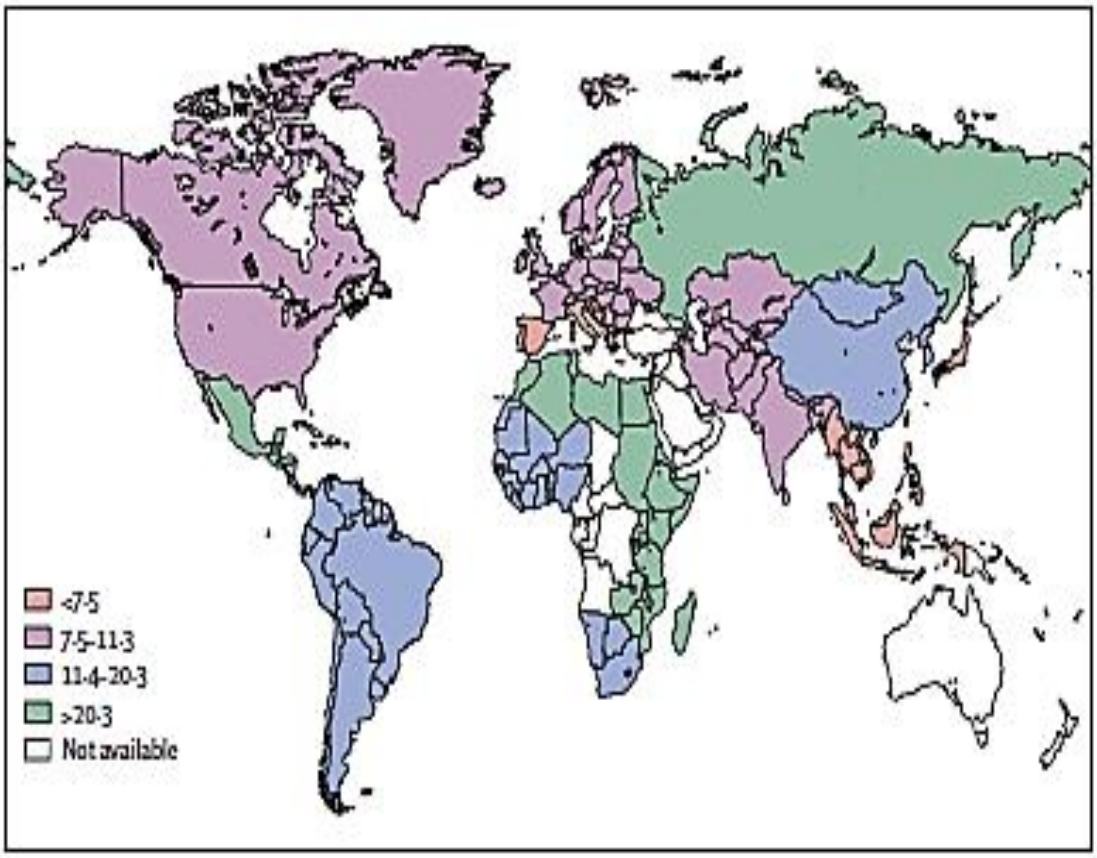
A detecção molecular do HPV é uma forma de identificar vários tipos de HPV e pode ser utilizado para as decisões de condutas clínicas. Os exames disponíveis para a detecção molecular do HPV são:

- Captura híbrida - investiga a presença de HPV de alto risco oncogênico através da detecção de seu DNA;
- PCR (reação em cadeia da polimerase) - detecta a presença do genoma do HPV em células, tecidos e fluidos corporais, por meio de métodos de biologia molecular.

4.2 EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL - HPV E CÂNCER DO COLO DE ÚTERO

Uma meta-análise identificou estudos que estimaram a prevalência de HPV no mundo no período de 1995 a 2005. Foram analisados 78 artigos cuja população de estudo era de mulheres sem diagnóstico de câncer cervical, a fim de obter melhores estimativas de prevalência (DESANJOSÉ. et al, 2007). A figura 3 mostra a distribuição da prevalência estimada do HPV no mundo de acordo com essa meta- análise.

Figura 3 - Prevalência ajustada do HPV no mundo.
Legenda: prevalência ajustada nas regiões e denotam a distribuição quartil de todas as estimativas.



Fonte: DESANJOSÉ. *et al*, 2007.

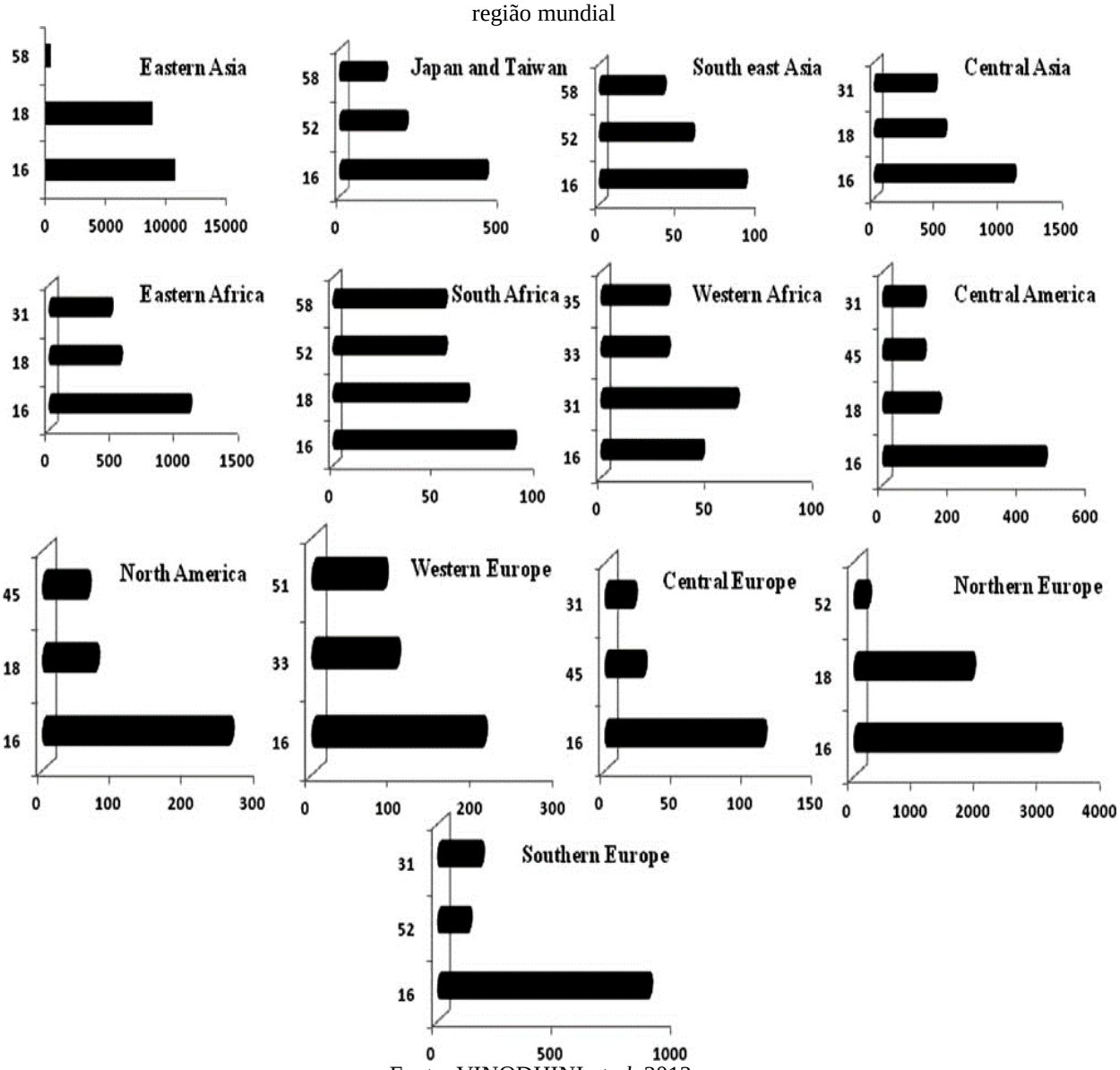
Na figura 3, pode-se observar que países do continente africano localizados na parte oriental e setentrional, além do México e a Rússia possuem estimativas de prevalência de HPV ≥20,3%. Os países localizados no sul do continente americano, no ocidente e no sul do continente africano e os países Mongolia e China do continente asiático têm-se estimativa de prevalência entre 11,4% a 20,3%.

Um estudo conduzido por Li et al (2019) num ambulatório ginecológico em Pequim, 1.783 mulheres realizaram colposcopia e biópsia. A partir de resultados anormais do teste de citologia e / ou na genotipagem do subtipo HPV para exame de câncer do colo do útero foram identificados a prevalência para infecção pelo HPV em 84,7%, sendo a prevalência de uma única infecção por HPV de 59,8% e as infecções por mais de um tipo de HPV encontradas em 24,8% das amostras.

Em uma revisão sistemática foram identificados 120 artigos que mediam a prevalência de HPV por tipo viral no período de 2000 a 2011 tendo como população de estudo mulheres

com citologia anormal em regiões dos seguintes continentes: africano, americano, europeu e asiático. (VINODHINI et al, 2012).

Figura 4 - A prevalência dos três tipos de HPV mais frequentes entre as mulheres com citologia anormal, por região mundial



Fonte: VINODHINI *et al*, 2012.

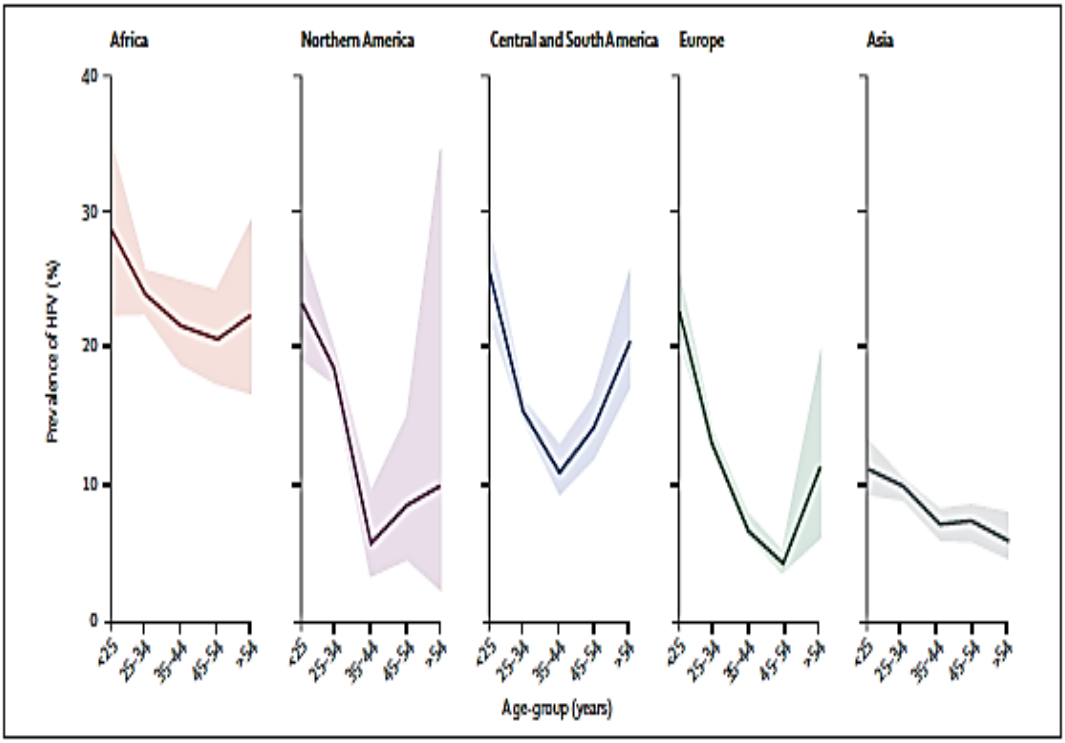
Na figura 4 observa-se que os tipos de HPV predominantes em mulheres com citologia anormal foram: 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52 e 58, sendo o HPV 16 o que acomete maior número de mulheres independente da região estudada. Nas regiões Sudeste da Ásia, Oeste da África, Europa Ocidental, Europa Central, Sul da Europa houve maior prevalência do HPV 16, seguida de outro tipo de HPV que não o HPV 18, no entanto os tipos listados (HPV 52, HPV 31, HPV 33 e HPV 45) possuem alto risco oncogênico para o desenvolvimento do câncer do colo de útero.

No estudo realizado por Borena et al. (2016) com mulheres australianas que não tinham anormalidades citológicas e realizaram exames anuais, foram observadas maior detecção de infecção por HPV entre participantes com menos de 30 anos de idade, que haviam iniciado a vida sexual mais jovem e que possuíam vários parceiros sexuais.

O risco estimado no mundo para a exposição à infecção pelo HPV é 15% a 25% a cada novo parceiro, pois o número de parceiros está diretamente relacionado à exposição ao HPV (BRASIL, 2015), sendo mais frequente em mulheres mais jovens.

A figura 5 apresenta a prevalência de HPV entre mulheres com citologia normal em que a idade é um fator de risco que influencia diretamente a prevalência de infecção por HPV.

Figura 5 - Prevalência HPV entre mulheres com citologia normal, por idade e Região mundial.
*As áreas sombreadas representam 95% de intervalo de confiança.



Fonte: DE SANJOSÉ *et al*, 2007.

Percebe-se que a região da África possui maior prevalência de HPV, em relação às demais regiões. A faixa etária com maior prevalência nas regiões da África, América do Norte, do Sul e Central, Europa e Ásia é em mulheres menores de 25 anos, tendo uma redução brusca na faixa etária de 35 a 44 anos (regiões da América do Norte, do Sul e Central e Ásia) e mais tardiamente na faixa etária de 45 a 54 anos (regiões África e Europa).

O aumento da prevalência na faixa etária de 45 a 54 anos é atribuída aos seguintes fatores: resposta imune prejudicada como resultado de alterações hormonais na menopausa de

alguma forma favorece a reativação de infecções por HPV existentes e mudanças no comportamento sexual (DE SANJOSÉ et al, 2007).

As imunodeficiências atuam de forma sinérgica com infecção por HPV. No estudo conduzido por Mukanyangezi et al. (2018) que recrutou pacientes em Clínica de tratamento anti-retroviral em Ruanda , a prevalência de infecção pelo HPV foi maior no grupo HIV positivo do que no HIV negativo (27,7 e 11,6%, respectivamente; P <0,001), sendo as infecções de alto risco oncogênico mais comuns no grupo HIV positivo do que no HIV negativo (21,4 e 8,1%, respectivamente, P <0,01).

Em um estudo conduzido por Camargo et al (2018) foram selecionados 1.399 amostras a partir do exame Papanicolau e para detecção e tipagem de HPV de mulheres HIV – positivas e HIV negativas na Colômbia. Os resultados identificaram que mulheres HIV positivas tinham maior prevalência de HPV (68,3%) e foram mais infectadas com múltiplos tipos de HPV (78,7%) ao comparar com mulheres HIV negativas.

4.3 PREVENÇÃO DO HPV E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

As medidas de prevenção são específicas de acordo com a faixa etária, a fim de reduzir a incidência, prevalência e a mortalidade por câncer de colo de útero. Os tipos de prevenções podem ser divididos em (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013):

- Primária - reduzir a infecção por HPV tendo como estratégias a educação sexual de forma lúdica no ambiente escolar, vacinação conforme a faixa etária preconizada, orientação aos jovens para terem uma vida sexual saudável e informa-los em relação a outras infecções sexualmente transmissíveis.
- Secundária - diminuir a incidência, prevalência e mortalidade por câncer do colo do útero, através do rastreamento ou caso a mulher já apresente a lesão percussora a rápida atuação do profissional de saúde para que não ocorra o agravamento do quadro.
- Terciária - reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero direcionando a prática profissional para o diagnóstico diferencial, o manejo específico conforme cada estágio e a promoção de cuidados paliativos.

A vacina contra HPV é uma medida de prevenção primária. Sua tecnologia é classificada como de segunda geração (subunidade proteica) sendo produzida a partir de partículas semelhantes ao *Virus-Like-Particles* (VLP), através de tecnologia recombinante. A proteção vacinal pode ser obtida após a indução de anticorpos, oriundas da proteína L1 do

capsídeo viral dos tipos de HPV, no entanto as VLPs não contêm DNA viral, não tendo capacidade de infectar células, se reproduzirem ou causarem doenças (DINIZ, M. DE O.; FERREIRA, L. C. DE S, 2010).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprova desde 2006 a comercialização da vacina contra HPV no Brasil. O desenvolvimento comercial foi se aprimorando ao longo do tempo e é realizado por dois laboratórios, *GlaxoSmithKline* (GSK) e *Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda* (MSD) que utilizam o mesmo conceito, mas com tipos de vacinas diferentes (Quadro1).

Quadro1 - Características das vacinas contra HPV

Vacina Papilomavírus Humano 16 e 18 (recombinante) - Bivalente	Vacina Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – Quadrivalente	Vacina Papilomavírus Humano 6, 11, 16,18, 31, 33, 45, 52 e 58 (recombinante) –Nonavalente
Ano de aprovação da ANVISA: 2006	Ano de aprovação da ANVISA: 2006	Ano de aprovação da ANVISA: 2017
Ano de uso pelo SUS: vacina somente disponível em clínicas privadas	Ano de uso pelo SUS: 2013	Ano de uso pelo SUS: vacina ainda não implementada.
Laboratório produtor GSK	Laboratório produtor: MSD	Laboratório produtor: MSD
Composição Cada dose (0,5 mL) contém: Proteína L1do HPV 16..... 20,0 µg Proteína L1 do HPV 18..... 20,0 µg	Composição Cada dose (0,5 mL) contém: Proteína L1 do HPV 6..... 20,0 µg Proteína L1 do HPV 11..... 40,0 µg Proteína L1 do HPV 16..... 40,0 µg Proteína L1 do HPV 18..... 20,0 µg	Composição Cada dose (0,5 ml) contém Proteína L1 do HPV 6..... 30,0 µg Proteína L1 do HPV 11..... 40,0 µg Proteína L1 do HPV 16..... 60,0 µg Proteína L1 do HPV 18..... 40,0 µg Proteína L1 do HPV 31..... 20,0 µg Proteína L1 do HPV 33..... 20,0 µg Proteína L1 do HPV 45..... 20,0 µg Proteína L1 do HPV 52..... 20,0 µg Proteína L1 do HPV 58..... 20,0 µg
Indicação: **meninas e mulheres** a partir de 9 anos de idade para prevenir eventos que podem evoluir para câncer de colo de útero, incluindo infecções incidentes e persistentes, anormalidades citológicas, neoplasia intraepitelial e lesões pré-cancerosas.	Indicação: **meninas e mulheres** de 9 a 45 anos de idade para prevenir as seguintes doenças: cânceres de colo do útero, da vulva, da vagina e de ânus causados pelos tipos de HPV 16 e 18; infecções e as lesões pré-cancerosas ou displásicas e verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas pelos tipos de HPV 6 e 11. **Meninos e homens** de 9 a 26 anos de idade para prevenção das seguintes doenças: câncer de ânus causado pelos tipos de HPV 16 e 18; lesões pré-cancerosas ou displásicas; verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas pelos tipos de HPV 6 e 11.	Indicação: **crianças e adolescentes** a partir dos 9 anos de idade para prevenir lesões pré-cancerosas e cânceres dos órgãos genitais femininos (colo do útero, vulva e vagina), lesões pré-cancerosas e câncer de ânus e verrugas genitais em homens e mulheres.

Fontes: bulas Cervarix GlaxoSmithKline Brasil Ltda; Gardasil vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda ; Gardasil 9, vacina contra o Papilomavírus Humano, nonavalente (Recombinante, adsorvida).

A vacina bivalente foi aprovada pela ANVISA em 2006, porém só foi disponibilizada em clínicas particulares. A vacina quadrivalente teve o mesmo ano de aprovação pela ANVISA, no entanto só foi disponibilizada no SUS em 2014. A vacina nonavalente foi aprovada em 2017, porém no Brasil ainda não está disponível no SUS. O esquema vacinal pode ser completado com o mesmo tipo de vacina independente se a 1º dose foi realizada em clínica particular, sendo descrito no anexo A que aborda a indicação da vacina HPV quadrivalente relacionada as possíveis situações vacinais encontradas.

A vacina bivalente só pode ser administrada em meninas a partir de 9 anos, já a vacina quadrivalente é indicada para meninas e mulheres na faixa etária de 9 a 45 anos, meninos e homens de 9 a 26 anos, por fim, a nonavalente é indicada para crianças e adolescentes a partir de 9 anos. A faixa etária indicada na bula pode ser diferente em relação a idade preconizada em cada país, porém a OMS enfatiza que a vacinação ocorra prioritariamente na faixa etária de 9 a 14 anos (OMS, 2017).

A contraindicação ocorre quando há hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes da vacina. Caso o indivíduo desenvolva hipersensibilidade na 1º dose, posteriormente as demais vacinas serão contraindicadas.

4.4 EFICÁCIA E SEGURANÇA DA VACINA CONTRA HPV

A efetividade da vacinação depende do público elegível, situação epidemiológica antes da introdução da vacina, desfechos propostos para cada tipo de vacina e a comparação do cenário antes e após a vacinação numa determinada localidade. Mesher, D. et al. (2018) realizou um estudo com mulheres de 16 a 24 anos entre 2010 e 2016 na Inglaterra comparando a prevalência do HPV 16 e 18 nos dois períodos, tendo estimado a eficácia da vacina em 82,0% (IC 95%, 60,6% - 91,8%) para mulheres vacinadas <15 anos e 48,7% (IC95%, 20,8% -66,8%) para mulheres vacinadas entre 15 a 17 anos independente do número de doses realizadas.

Na Austrália, a eficácia da vacina contra HPV foi estimada numa revisão sistemática conduzida por Patel, C. et al (2018) no período de 2007 a 2016 e tendo como resultados que a prevalência dos tipos HPV 6, 11, 16 e 18 em mulheres entre 18 e 24 anos reduziu de 28,7% antes implementação do programa de vacinação de 2005 a 2007 para 2,3% em mulheres vacinadas ($p < 0,0001$) no período de 2010 a 2012.

Em três coortes de meninas de 17 anos, duas não vacinadas e uma vacinada na Noruega, foram analisadas amostra de urinas para 37 tipos de HPV, sendo observada uma

redução da prevalência de 42% em qualquer tipo de HPV e em relação a prevalência dos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 houve um declínio de 81% ao comparar coortes vacinadas com não-vacinadas (FEIRING, B. et al, 2018).

Num estudo com meninas e mulheres residentes na Dinamarca e Suécia na faixa etária entre 13 a 30 anos e obteve com resultado a associação da redução do risco de ser diagnosticado com NIC II após três doses nas faixas etárias mais jovens em comparação com não vacinados (DEHLENDORFF, C. *et al*. 2018).

Herweijer, E.; Ploner, A.; Sparén, P (2018) destacaram que a vacinação contra HPV foi introduzida na Suécia no final de 2006 e está disponível para meninas na faixa etária entre 13 a 17 anos. Por meio do estudo realizado, foi possível acompanhar a tendência de incidência de codilomas em residentes suecos no período de 2006 a 2012, no qual observou que para mulheres 15 a 19 anos houve uma redução na incidência de codilomas por 100.000 pessoas-ano da seguinte forma: 2,8% em 2006-2007, 13,0% em 2008-2009 e 18,6% em 2010 a 2012.

Em relação aos potenciais eventos adversos relacionados a vacinação, é importante destacar que, segundo Brasil (2014), evento adverso após a imunização (EAPV) é definido como qualquer evento médico indesejado que está ou não relacionado como a causa do uso da vacina.

No caso da vacina contra o HPV, um estudo com bancos de dados de imunização de 2008 a 2016 na região da Itália obteve como resultados, o registro de 100 eventos adversos, no qual 19 casos eram graves e 12 casos necessitam hospitalizados. Após a avaliação de causalidade, 9 casos foram classificados como consistentes e entre os pacientes internados 5 casos possuem uma associação causal consistente (TAFURI, S. *et al*, 2018).

Um estudo conduzido por Suragh, T. A. et al (2018) realizou a análise de 97 fichas de notificação de eventos adversos de 2009 a 2017 relacionados somente com a vacina contra HPV bivalente a partir de registros do Sistema de Notificação dos Estados Unidos. Como principais resultados, os autores observaram que 90% dos eventos foram classificados como não grave, sendo os mais relatados dor de cabeça, tontura e eritema no local da injeção.

Os eventos adversos da vacina contra HPV quadrivalente no período de 2009 a 2015 foram registrados no sistema através da ficha de notificação de eventos adversos, em que 94,2% dos relatos eram não graves, a maioria das fichas (40,7%) era referente a faixa etária entre 11 e 17 anos, tendo como principais sintomas tontura, sincope e náusea (ARANA, J. E. et al, 2018).

A mudança de esquema vacinal para 2 doses, com um intervalo mínimo de 6 meses entre as doses é indicado, visto que a resposta imunológica mostrou-se mais efetiva em situações onde este intervalo é respeitado (BRASIL, 2018).

Num estudo multicêntrico foi realizado um grupo focal com mães de filhas vacinadas e não vacinadas na Argentina, Malásia, África do Sul, Coreia do Sul e Espanha e Islam et al (2018) obtiveram como resultados que a redução do esquema vacinal minimiza as barreiras logísticas dos pacientes e dos responsáveis, porém é necessário informações adicionais sobre segurança e eficácia da vacinação contra o HPV.

Em uma revisão sistemática e meta- análise, Kostaras; Karampli; Athanasakis (2018) analisaram estudos de avaliação econômica tanto da vacina bivalente e /ou quadrivalente. Como principais resultados, os autores destacaram que a introdução da vacina pode ser uma intervenção custo-efetiva quando o limite de aceitação é o Produto Interno Bruto (PIB) per capita do país examinado de acordo com as recomendações da OMS ou índice de custo-benefício recuperável (ICER) estava abaixo de 3 vezes o PIB per capita.

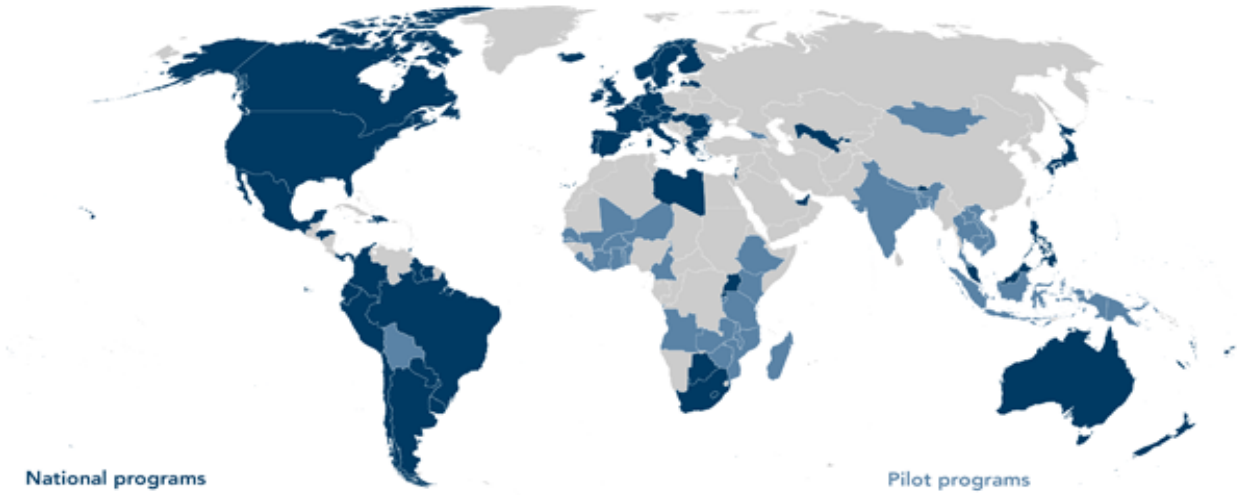
No Brasil, Fonseca; De Lima Pereira (2014) realizaram um estudo de revisão sistemática para avaliar implicações econômicas de novas tecnologias preventivas para o câncer de colo de útero entre 2000 a 2014 e obtiveram como resultado que a vacinação contra o HPV em meninas é custo-efetiva.

O custo – efetividade da vacina contra HPV também foi analisado por meio de um modelo matemático validado para simular o impacto da vacina nonavalente, em uma escola localizada em Singapura, comparado com as vacinas bivalente e quadrivalente, os resultados encontrados foram: 80% das meninas 11 e 12 anos imunizadas contra HPV (nonavalente) tiveram uma redução de 53,3% nos casos de câncer de colo de útero e de 48,3% nas mortes por câncer de colo de útero quando comparado ao rastreamento de citologia sozinho (80% mulheres elegíveis realizaram o rastreamento). O custo estimado da vacina contra HPV (nonavalente) reduziria o custo geral do tratamento do HPV (6/11/16/18/31/33/45/52/58) e doenças relacionadas a US$ 10,49 milhões ou a 7,5% quando comparado a vacina quadrivalente e, mais significativamente, por US$ 61.8 milhões ou 32,4% quando comparado com vacina bivalente (TAY, *et al*, 2018).

4.5 INTRODUÇÃO DA VACINA CONTRA HPV NO MUNDO

Na figura 6, é descrito a expansão da utilização da vacina contra HPV no mundo em 2017 percebe-se que em torno de 67,8% dos países já possuem a vacina contra HPV no programa de vacinação ou estão realizando a vacinação em programas piloto.

Figura 6 - Expansão da vacina contra HPV no mundo em 2017



National programs

American Samoa
Andorra
Anguilla
Argentina
Aruba
Australia
Austria
Bahamas
Barbados
Belgium
Belize
Bermuda
Bhutan
Bonaire
Botswana
Brazil
Brunei
Bulgaria
Canada
Cayman Islands
Chile
Colombia
Cook Islands
Curacao
Czech Republic
Denmark
Dominican Republic
Ecuador
Fiji
Finland
France
French Polynesia
Germany
Greece
Guam
Guyana
Honduras
Hungary
Iceland
Ireland
Israel
Italy
Japan
Kiribati
Latvia
Lesotho
Libya
Lichtenstein
Luxembourg
Macedonia
Malaysia
Malta
Marshall Islands
Mexico
Micronesia
Monaco
Netherlands
New Caledonia
New Zealand
Niue
Northern Marianas
Norway
Palau
Panama
Paraguay
Peru
Philippines
Portugal
Puerto Rico
Romania
Rwanda
Samoa
San Marino
Seychelles
Singapore
Slovenia
South Africa
Spain
St. Eustatius
Suriname
Sweden
Switzerland
Trinidad and Tobago
Uganda
United Arab Emirates
United Kingdom
United States
Uruguay
US Virgin Islands
Uzbekistan
Vanuatu

Pilot programs

Angola
Bangladesh
Benin
Bolivia
Burkina Faso
Burundi
Cambodia
Cameroon
Cote d'Ivoire
Ethiopia
Gambia
Georgia
Ghana
Haiti
India
Indonesia
Kenya
Lao PDR
Liberia
Madagascar
Malawi
Mali
Moldova
Mongolia
Mozambique
Nepal
Niger
Papua New Guinea
Sao Tome
Senegal
Sierra Leone
Solomon Islands
Tanzania
Thailand
Togo
Vietnam
Zambia
Zimbabwe

Fonte: http://www.cervicalcanceraction.org/comments/comments3.php.

O processo de implementação da vacina contra HPV em Programa Nacional de Imunização ocorreu de forma gradativa, sendo cada país responsável pela organização, planejamento e ações de oferta a vacina, com base na epidemiologia da doença e no financiamento disponível (OMS,2017).

A Austrália foi um dos países pioneiros a financiar e incluir no Programa Nacional de Imunização a vacina contra HPV em 2007, sendo a vacina quadrivalente ofertada no programa escolar para meninas (com idades entre 12 e 13 anos) e programa comunitário para mulheres até a idade de 26 anos (que concluiu em 2009) (PATEL, C. *et al*, 2018).

Na América Latina em torno de 60% dos países implementaram a vacina contra HPV no seu programa de vacinação e 10% dos países estava realizando o programa de demonstração (piloto) em 2017. Em relação ao ano de implementação da vacina, em Porto Rico ocorreu em 2006 e na Bolívia mais tardiamente em 2017.

Luciani, S. *et al* (2018) revisaram artigos publicados em revistas e documentos oficiais sobre Programa Nacional de Imunizações e identificaram que todos os países da América Latina disponibilizam a vacina quadrivalente gratuitamente com público alvo de meninas entre 9-13 anos.

O ritmo de implementação é mais lento em países de renda média e baixa, por exemplo o Senegal, que durante o período de 2014 a 2017 realizou um programa de demonstração para introduzir a vacina de HPV (quadrivalente) tendo como público elegível meninas de 9 anos, (LAMONTAGNE, D. S. *et al*, 2017).

A implantação no Brasil foi de forma gradativa incialmente foram vacinadas meninas entre 11 e 13 anos de idade no ano da introdução da vacina (2014), depois foram vacinadas meninas na faixa etária de 9 a 11 anos no segundo ano de introdução da vacina (2015) e por último, foram vacinadas meninas de 9 anos a 14 anos de idade no quarto ano de introdução da vacina em diante (2017), podendo ser observada no anexo B a evolução das indicações da vacina contra HPV (quadrivalente) desde a implantação no SUS.

As estratégias utilizadas para administração da vacina contra HPV no mundo foram em (OMS, 2017):

- Unidades de saúde - vacinação realizada em unidades de saúde para meninas elegíveis reduzindo o custo do transporte e do deslocamento do profissional. No entanto, o horário de funcionamento das unidades é um fator que limita o acesso.
- Escolas - o programa saúde na escola é uma política intersetorial entre saúde e educação sendo facilitador para a vacinação contra HPV. Porém, em locais aonde não há o programa será preciso o deslocamento dos profissionais de saúde da unidade para a escola. Além disso, os professores possuem um papel primordial na conscientização dos responsáveis e dos adolescentes.
- Outras Locais - a população vulnerável que não tem acesso a unidade básica e nem a

escola precisa ser vacinada em locais de conveniência da população.

- Campanhas - mobilização para realizar uma vacinação em larga escala podendo ser conciliada com outros eventos.

4.6 FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO À VACINA CONTRA HPV

Em alguns países como Austrália, Reino Unido e Bélgica o programa de vacinação contra HPV alcançou sucesso e mantêm elevadas coberturas vacinais. Já em outros casos, como no Japão, Irlanda e Dinamarca, houve diminuição significativa na cobertura vacinal com o tempo. Além disso, existem países como a EUA e França que iniciaram com coberturas vacinais razoáveis e continuam tendo dificuldades em alcançar melhores coberturas, enquanto em outros países como a Romênia a vacina contra HPV foi implementada somente em algumas partes do território (VORSTERS, A.; VAN DAMME, P.; 2018).

No Brasil, Fregnani *et al* (2013) realizaram um estudo no qual utilizaram a estratégia de administrar a vacina contra HPV num grupo de meninas do sexto e sétimo ano de escolas públicas e particulares de Barretos (São Paulo) após a realização de uma reunião numa semana, com a finalidade de explicar o projeto e sanar as dúvidas. Como principais resultados, os autores destacaram a aceitação de 96,1% dos pais ou responsáveis.

Um estudo transversal conduzido por Mendes Lobão, W. et al (2018) entrevistou por contato telefônico 826 responsáveis residentes em sete cidades brasileiras (Belém, Belo Horizonte, Brasília, Porto Alegre, Rio de Janeiro, São Paulo e Salvador), no qual 291 pais tinham filha elegível para receber a vacina contra o HPV no SUS (9 a 14 anos de idade), sendo que 207 (71,1%) receberam pelo menos uma dose e somente 170 (58,4%) relataram que sua filha havia completado o esquema.

Os fatores associados com a dificuldade de adesão a vacina contra HPV em países europeus foram identificados em uma revisão sistemática: informação insuficiente e/ou inadequada sobre a vacina (44,2%), medo de eventos adversos (43,3%), falta de confiança nos profissionais de saúde, independente da vacina, (39,7%), dúvidas sobre a eficácia da vacina (33,7%), baixa percepção de necessidade da vacina ou baixo risco de HPV / câncer de colo de útero (14,1%) e medo de injeções (9,4%). (KARAFILLAKIS, E. *et al*., 2019). No quadro 2, foi apresentada a descrição dos fatores socioeconômicos por delineamento do estudo.

Quadro 2 - Descrição dos fatores socioeconômicos relacionados à adesão a vacina contra HPV, segundo vacina no período de 2014 a 2018.

Autor, ano	Delineamento do estudo	País	Vacina	Fatores socioeconômicos
ABREU, M. N. S. et al., 2018.	Transversal	Brasil	HPV	Gênero, religião, escolaridade, estado civil, tipo de serviço de saúde mais utilizados, idade, número de filhos dos entrevistados e renda familiar dos entrevistados.
BERNSTEIN, S. et al. 2016.	Ecológico	Estados Unidos	HPV, dTpa, meningocócica	Renda familiar, índice Gini de renda, desigualdade, escolaridade, raça, medidas de acesso ao cuidado e política de vacinação.
JEAN, S.; ELSHAFEI, M.; BUTTENHEIM, 2018.	Ecológico	Reino Unido	HPV	Educação, raça, ocupação e status de migrante.
GRDADOLNIK, U.; SOČAN, M. 2016.	Ecológico	Eslovenia	HPV e Rotavírus	O salário bruto médio, a taxa de desemprego, a estrutura educacional e familiar, taxa de desemprego, densidade populacional ou o número de habitantes por quilômetro quadrado (habitantes / km2).
VAIDAKIS, D. et al. , 2017.	Transversal	Grecia	HPV	Sexo, area de residencia, nacionalidade, idade media do pai e da mãe, educação do pai e da mãe, religião e mora com os pais.
GONTIJO, T. L, et all, 2017.	Ecológico	Brasil	Influenza	Tamanho populacional e a cobertura de estratégia de saúde da família.
ZANINI, N. V. et al., 2017.	Transversal	Brasil	HPV	Idade da menina e do responsavel, escolaridade da menina e do responsável, renda familiar, raça e religião.
RIVADENEIRA, M. F.; BASSANESI, S. L.; FUCHS, S. C, 2018.	Ecológico	Equador	Sarampo	Censo equatoriano de 2010 - proporção de domicílios com condições básicas, percentual da população cursando o ensino médio, crianças que não frequentam a escola, escolaridade chefe de família com menos de 3 anos de escolaridade, ou número total de membros da família para o número de atualmente membros da família empregados, e superlotação (mais de três pessoas compartilhando um quarto), percentual da população auto declarada como indígena ou africano-equatoriano, taxa de emprego da faixa etária economicamente ativa (15-60 anos).
OSIS, M. J. D.; DUARTE, G. A.; SOUSA, M. H. DE, 2014.	Transversal	Brasil	HPV	Idade, sexo, escolaridade, estado conjugal, cor da pele, total de filho vivo dos responsáveis, religião, classe social, trabalho remunerado e sexo dos filhos.
DROLET, M. et al., 2016.	Ecológico	Canadá	HPV	Censo canadense de 2006 - falta de acesso a condições mínimas, proporção de indivíduos sem diploma do ensino médio, proporção entre emprego e população, a renda pessoal média, a proporção de pessoas morando sozinhas, a proporção de indivíduos separados / divorciados / viúvos e a proporção de famílias com apenas um dos pais.

Fonte: A autora, 2019.

Nos estudos selecionados, apresentados acima percebe- se que o conhecimento sobre a vacina contra HPV é um dos fatores que influenciam na decisão dos responsáveis em vacinar ou não. Além disso, independente do tipo de vacina relacionada ou o delineamento do estudo alguns fatores foram recorrentes.

A renda, educação, condições básicas inadequadas do domicílio e áreas mais rurais apresentaram concordância entre os estudos podendo estar associada a baixa cobertura vacinal. Na dissertação foram selecionados indicadores socioeconômicos como baixa escolaridade do responsável, índice de pobreza, condições básicas do domicílio (água encanada e lixo coletado), e concentração da população urbana que foram destacados nos estudos. Além disso, foi complementado com indicadores que contribuíam para o acesso a saúde.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo secional do tipo ecológico, as unidades de análise foram os 5.565 municípios brasileiros. O estudo tem como população as coortes nascidas nos anos de 2001, 2002 e 2003 e para o qual o desfecho cobertura vacinal foi avaliado em 2017.

5.2 ÁREA DO ESTUDO

A área do estudo de escolha foi o Brasil, um país com território heterogêneo, localizado na porção centro-oriental da América do Sul, entre as latitudes $+5^{o}$ 16’ 20” N e – 33^{o} 47’32” S (SCHNEEBERGER, 2003). A população do Brasil no censo de 2010 era de 190.732.694 habitantes em uma área 8.515.759,090 km², resultando em uma densidade demográfica de 22,4 habitantes /km^2, no qual 84,35% dos brasileiros viviam em área urbana (IBGE 2010).

O território brasileiro é composto por 26 estados e um 1 Distrito Federal que possui autonomia e se localiza a capital federal (Brasília) (Figura 7):

Figura 7 - Divisão territorial do Brasil em Unidades da Federação e Macrorregiões

Fonte: http://meioambiente.culturamix.com/noticias/divisao-administrativa-do-brasil

A Macrorregião é uma extensa região composta por territórios ou agrupamentos regionais que possuem características similares, sendo classificadas em: região Norte, região Nordeste, região Sudeste, região Sul e região Centro-Oeste. No quadro 3 foi descrito o número de municípios, tamanho populacional (habitantes) e extensão territorial em quilômetros quadrado (km^2), por Macrorregião em 2010.

Quadro 3 - Número de municípios, tamanho populacional (habitantes) e extensão territorial (km^2), por Macrorregião do Brasil, em 2010.

Macrorregião	Número de municípios	Tamanho populacional (habitantes)	Extensão territorial (km^2)
Norte	449	15,8 milhões de habitantes	3.853.397,2 km²
Nordeste	1.794	53.081.950 habitantes	1.554.257,0 km²
Sudeste	1.688	80.364.410 habitantes	924.511,3 km²
Centro-oeste	466	14.058.094 habitantes	1.604.850 km²
Sul	1.188	27,3 milhões de habitantes	576.409,6 km²

Fonte: IBGE (2010).

A região Nordeste tem o maior número de municípios comparado com as demais regiões. Em relação ao tamanho populacional, a região Sudeste se destaca das demais regiões. A região Norte possui a maior extensão territorial comparado com as demais regiões.

O câncer do colo do útero é mais incidente comparando com todos os tipos de câncer e sem considerar os tumores de pele não melanoma, na região norte (25,62/100 mil). Nas regiões Nordeste (20,47/100mil) e Centro-Oeste (18,32/100 mil), ocupam a segunda posição em relação a todos os tipos de câncer; no entanto, nas regiões Sul (14,07/100 mil) e Sudeste (9,97/100 mil), se destaca na quarta posição no biênio 2018-2019 (INCA, 2018).

O município é unidade de menor hierarquia dentro da organização político-administrativa do país que possui uma sede, que normalmente é a cidade, e uma estrutura de poder público para atender as necessidades específicas. No quadro 4, destaca-se a população do município mais e menos populoso por Macrorregião em 2010.

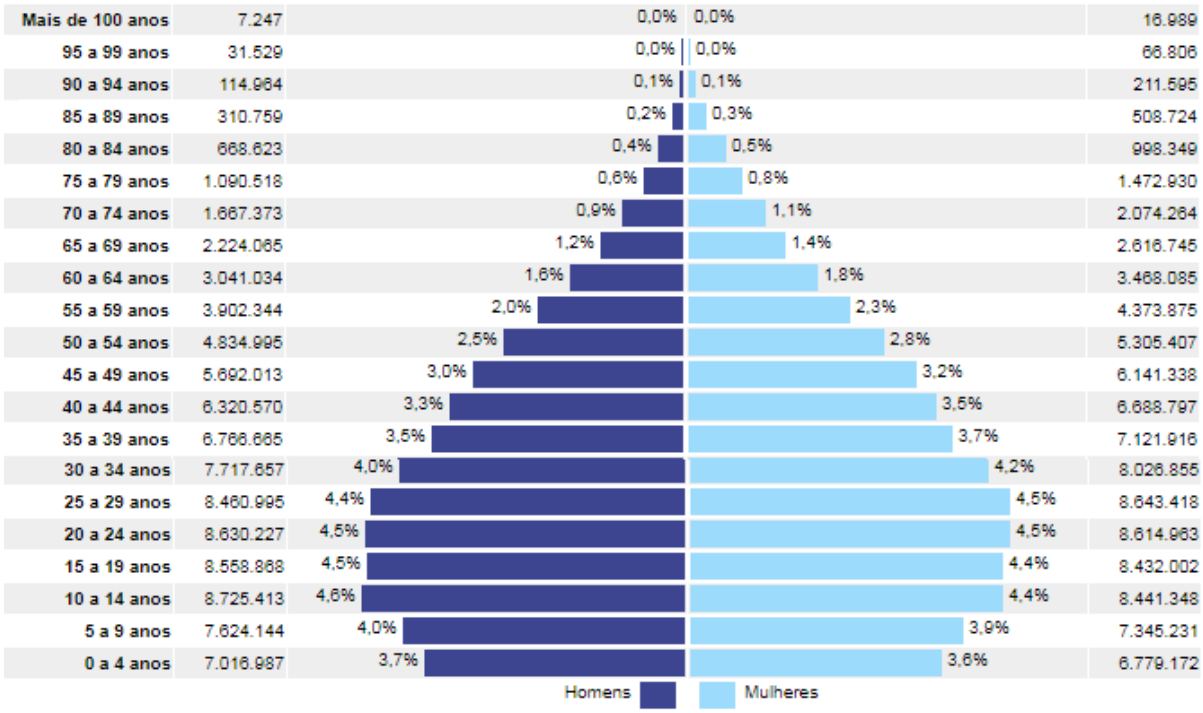
Quadro 4 - Municípios mais e menos populosos de cada Macrorregião em 2010

Macrorregião	População do município mais populoso	População do município menos populoso
Norte	2.145.444 habitantes	38 515 habitantes
Nordeste	2.953.986 habitantes	68.303 habitantes
Sudeste	12.106.920 habitantes	142.546 habitantes
Centro-Oeste	3.039.444 habitantes	931 habitantes
Sul	1. 917.185 habitantes	70.100 habitantes

Fonte: IBGE (2010).

Na figura 8 é possível observar a distribuição da população segundo as faixas etárias e sexo.

Figura 8 - Distribuição da população por sexo, segundo as faixas etárias no Brasil em 2010.



Fonte: IBGE (2010).

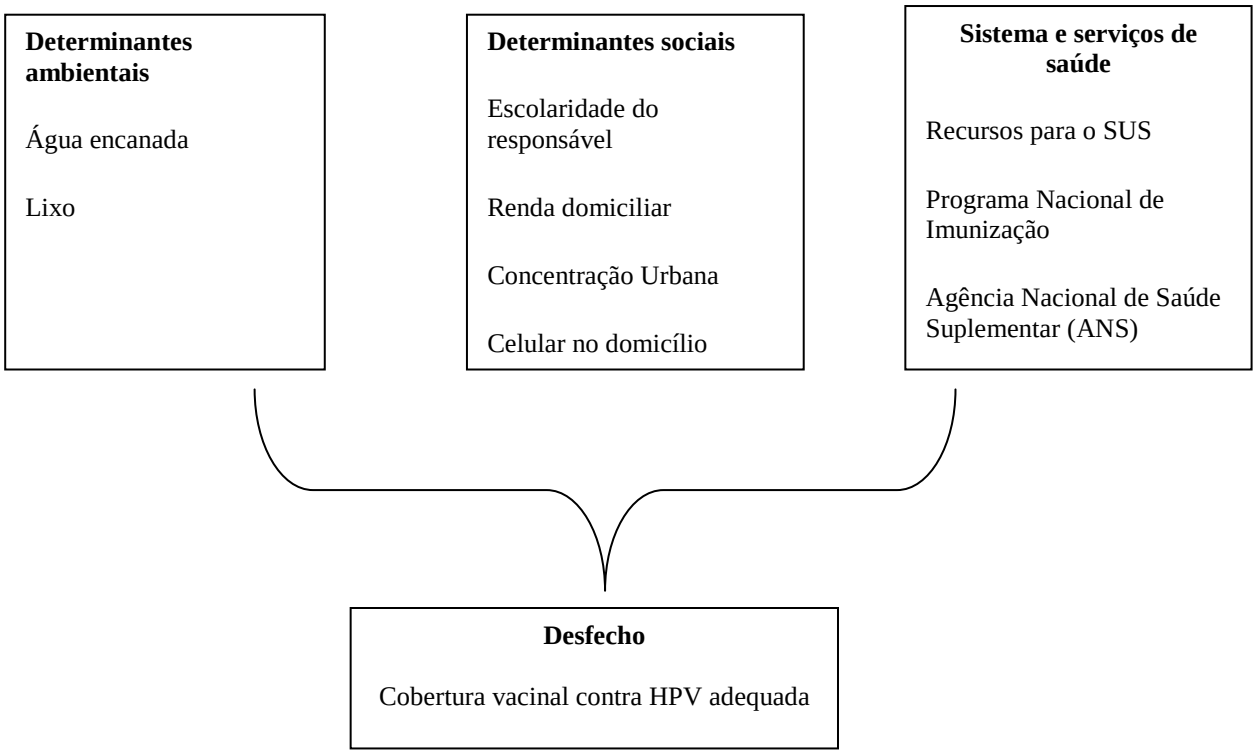
Ao comparar o ano de 2000 com 2010, percebe-se que o crescimento populacional não ocorreu de forma uniforme. As regiões Norte (22,98%) e Centro-Oeste (20,74%) foram as que tiveram os maiores crescimentos, onde o componente migratória e a maior fecundidade contribuíram para o crescimento diferencial (IBGE,2010). Ressaltamos que o presente estudo

teve como população, o conjunto de meninas na faixa etária 5 a 9 anos em 2010 (7.016.987), em torno de 4,0% da população total em 2010.

5.3 DEFINIÇÃO DE DETERMINANTES DE RISCO PARA O DESFECHO COBERTURA VACINAL CONTRA HPV

Os determinantes de risco foram definidos a partir de alguns estudos encontrados na literatura além da disponibilidade de dados em nível municipal. No quadro 5 encontra-se o modelo lógico conceitual dos potenciais determinantes de risco para o alcance da cobertura vacinal contra HPV.

Quadro 5 - Modelo lógico conceitual de determinantes de risco para o desfecho cobertura vacinal contra HPV



Fonte: A autora, 2019.

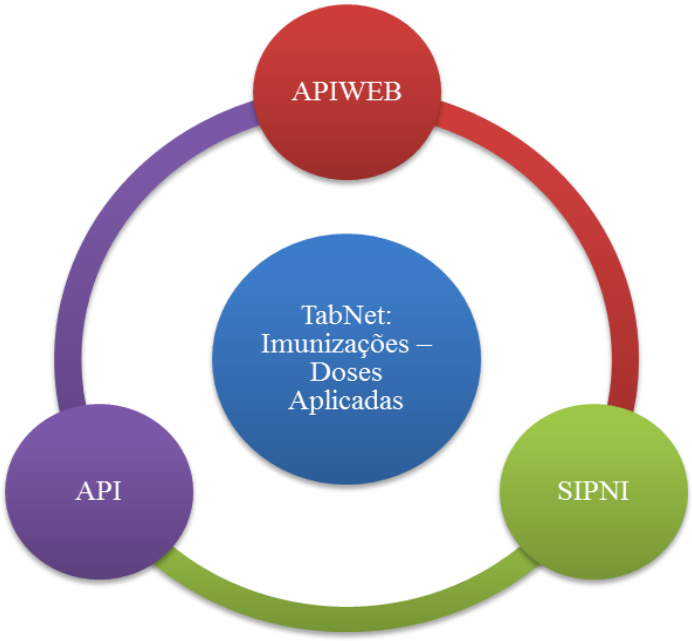
5.4 DADOS

5.4.1 Doses Aplicadas

Para o presente estudo, foram obtidos dados de doses aplicadas no Brasil entre 2013 a 2017, por meio do aplicativo Informações de Saúde (TabNet Win32 3.0: Imunizações - Doses Aplicadas), desenvolvido pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS)[1], que é um tabulador genérico de domínio público que permite organizar e agregar dados de todas as bases dos sistemas de imunizações de forma rápida.

A figura 9, mostra como o TabNet Win32 3.0: Imunizações - Doses Aplicadas é composto pelos seguintes Sistemas de Informação: Avaliação do Programa de Imunizações (API), que posteriormente tornou-se disponível na versão WEB (APIWEB) e o Sistema de Informação Nominal do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI) disponível para digitação pela sala de vacinação.

Figura 9 - Sistemas de Informação do Programa de Imunização



Fonte: A autora, 2019.

[1] (http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/cnv/DPnibr.def).

A tabulação feita no TabNet Win32 3.0: Imunizações - Doses Aplicadas foi para obtenção das doses aplicadas da vacina HPV quadrivalente feminina no ano (2013 a 2017) por município e idade (estratificada em 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16 anos) tanto na primeira dose quanto na segunda dose.

5.4.2 Sócio - Demográficos

Para o cálculo da população residente, foi obtido o número de pessoas do sexo feminino residentes no ano de 2010 por município e idade (7, 8 e 9 anos) no TabNet[2] módulo demográficas e socioeconômicas.

Os indicadores socioeconômicos foram obtidos no Sistema IBGE de Recuperação Automática (SIDRA)[3] que disponibiliza os dados agregados por município Censo demográfico 2010 (IBGE/SIDRA, 2010).

Além disso, o Sistema de Informações sobre Orçamentos Públicos em Saúde (SIOPS)[4] utilizou dados de transferência para a saúde (SUS) no ano de 2010 por município.

Da base de dados da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), obteve-se informações por município, de indivíduos com um ou mais vínculo a planos de saúde em dezembro/2010.

Os Dados de cobertura vacinal para a vacina rotavírus e poliomelite foram utilizados para compreender a estrutura do Programa Nacional de Imunizações e obtidos no TabNet[5] Win32 3.0: Imunizações - cobertura para o ano de 2010 por município.

As malhas geográficas da Unidade da Federação e dos municípios brasileiros do ano de 2015 foram obtidas no IBGE[6], e utilizadas para confecções dos mapas.

5.5 MÉTODO PARA CÁLCULO DE COBERTURA VACINAL ACUMULADA NAS COORTES

O método de cálculo de cobertura vacinal acumulada por coorte de meninas é recomendado pelo PNI, a partir do ano de 2016 (BRASIL, 2018). Ele consiste inicialmente na identificação de coortes etárias, definidas como o conjunto de pessoas que completam o

[2] (http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popbr.def)
[3] (https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-demografico/demografico-2010/inicial).
[4] (http://siops-asp.datasus.gov.br/CGI/deftohtm.exe?SIOPS/serhist/municipio/mIndicadores.def)
[5] (http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/cnv/cpnibr.def)
[6] (https://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/malhas-digitais.html)

mesmo número de anos de vida, no mesmo ano calendário. Após a definição das coortes, calcula-se a cobertura vacinal da coorte somando de forma acumulada as doses vacinais aplicadas à cada coorte desde o primeiro ano em que tornaram-se elegíveis.

No presente estudo, a cobertura vacinal acumulada em 2017 foi calculada para: I) a coorte de meninas que tinham 10 anos em 2013 (coorte I) sendo a primeira coorte alvo da vacinação contra HPV no Brasil, completando 14 anos de idade em 2017; II) a coorte de meninas com 11 anos em 2013 (coorte II), completando 15 anos em 2017; III) a coorte de meninas de 12 anos em 2013 (coorte III), completando 16 anos em 2017. A escolha do recorte temporal ocorreu, pois em 2013 alguns municípios já haviam disponibilizado a vacina no SUS e em 2017 os dados eram mais estáveis. No quadro 6 é apresentada as oportunidades de vacinação por coorte.

Quadro 6 - Idade-período-coorte indicando as três coortes alvo (c1 = coorte I, c2 = coorte II, c3 = coorte III). Em cinza, as oportunidades de vacinação.

	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos	16 anos
2013*		c1	c2	c3				
2014			c1	c2	c3			
2015				c1	c2	c3		
2016					c1	c2	c3	
2017						c1	c2	c3

Fonte: A autora, 2019.

*Em 2013, vacinação só ocorreu no Estado do Amazonas e no Distrito Federal.

O PNI sugere que para a vacina HPV seja feito o cálculo de cobertura vacinal anual por idade assim como o cálculo por coorte com o que foi feito neste estudo. Para o cálculo da cobertura acumulada, cada gestor recebe um treinamento para utiliza-lo de modo que o gestor tem autonomia para avaliar logisticamente a sua aplicabilidade no dia a dia. Entretanto, na rotina ainda se utiliza o método de cobertura anual para realizar o cálculo de cobertura vacinal. A fórmula para cada coorte é apresentada no Quadro 7.

Para cada coorte, calcula-se a cobertura vacinal acumulada utilizando a fórmula:

meninas vacinadas com i anos = (aquelas que foram vacinadas com i-4 anos em 2013 + aquelas que foram vacinadas com i-3 anos em 2014 + aquelas que foram vacinadas com i – 2 anos em 2015+ aquelas que foram vacinadas com i - 1anos em 2016+ aquelas que foram vacinadas com i anos em 2017 x 100) / população de meninas com i anos em 2010

Quadro 7- Cálculo da cobertura vacinal acumulada para as três coortes de meninas com 14, 15 e 16 anos em 2017.

Coortes	Numeradores	Denominadores
Coorte I	doses aplicadas em 2013 no município em meninas com 10 anos + doses aplicadas em 2014 no município em meninas com 11 anos + doses aplicadas em 2015 no município em meninas com 12 anos + doses aplicadas em 2016 no município em meninas com 13 anos + doses aplicadas em 2017 no município em meninas com 14 anos.	população de meninas residentes no município com 7 anos no censo de 2010.
Coorte II	doses aplicadas em 2013 no município em meninas com 11 anos + doses aplicadas em 2014 no município em meninas com 12 anos + doses aplicadas em 2015 no município em meninas com 13 anos + doses aplicadas em 2016 no município em meninas com 14 anos + doses aplicadas 2017 no município em meninas com 15 anos.	população de meninas residentes no município com 8 anos no censo de 2010.
Coorte III	doses aplicadas em 2013 no município em meninas com 12 anos + doses aplicadas em 2014 no município em meninas com 13 anos + doses aplicadas em 2015 no município em meninas com 14 anos + doses aplicadas em 2016 no município em meninas com 15 anos + doses aplicadas em 2017 no município em meninas com 16 anos.	população de meninas residentes no município com 9 anos no censo de 2010.

Fonte: Manuais/images_Boletim_informativo__HPV002-2016.pdf

A cobertura vacinal foi calculada separadamente para a primeira e segunda dose da vacina HPV. Para análise subsequente, a cobertura vacinal acumulada de cada município foi categorizada conforme o quadro 8:

Quadro 8 - Classificação da cobertura vacinal acumulada

Cobertura Vacinal Acumulada	Parâmetros
Baixa	<80%
Adequada	≥80%

Fonte: Ministério da Saúde (2014).

5.6 INDICADORES SOCIOECONÔMICOS

Eixo índice de pobreza: Índice de pobreza. Hipótese: municípios com famílias com menor índice de pobreza, terão mais acesso a serviços de saúde e maior adesão à vacinação. Uma variável foi construída para medir o índice de pobreza dos municípios, calculada a partir da porcentagem de domicílios cujas famílias de casal com filho ou a mulher com filho tinham renda até 1 salário mínimo (510 reais em 2010). Para a análise, a variável foi dicotomizada, como índice de pobreza Baixa e Alta, usando a mediana de 51% como ponto de corte.

Eixo Baixa escolaridade: Baixa escolaridade. Hipótese: municípios com maior proporção de responsáveis com alta escolaridade, terão mais acesso à informação e maior adesão à vacinação. Uma variável foi construída para medir o nível de escolaridade dos municípios, calculada a partir da porcentagem de domicílios cujo responsável pela família tinha até o ensino fundamental incompleto. Para a análise, a variável foi dicotomizada, como baixa escolaridade Baixa e Alta, usando a mediana de 66% como ponto de corte.

Eixo moradia: água canalizada e coleta de lixo.

Hipótese: municípios com maior proporção de domicílios com água canalizada ou maior proporção de domicílios com coleta de lixo são municípios mais estruturados em termos de infraestrutura, resultando em maior adesão à vacinação.

Água canalizada: uma variável foi construída para medir a porcentagem de domicílios com água canalizada em pelo menos um cômodo. Para a análise, a variável foi dicotomizada, água canalizada Baixa e Alta, usando a mediana de 69% como ponto de corte.

Coleta de lixo: uma variável foi construída para medir a porcentagem de domicílios com coleta de lixo. Para a análise, a variável foi dicotomizada, coleta de lixo Baixa e Alta, usando a mediana de 74% como ponto de corte.

Eixo moradia: Celulares no domicílio. Hipótese: municípios com grande proporção de domicílios com celulares são municípios mais estruturados em termos de comunicação, resultando num ambiente com maior acesso à informação e maior adesão à vacinação. Postulamos que a maior informação está associada com uma maior adesão à vacinação. Uma variável foi construída para medir a porcentagem de domicílios com pelo menos 1 celular.

Para a análise, a variável foi dicotomizada, domicílios com acesso a celular no domicilio Baixa e Alta, usando a mediana de 79% como ponto de corte.

Eixo população: Concentração da população urbana. Hipótese: municípios mais urbanos terão mais acesso à informação e serviços e maior adesão à vacinação. Uma variável foi construída para medir a porcentagem de população urbana. Para a análise, a variável foi dicotomizada, concentração da população urbana Baixa e Alta, usando a mediana de 65% como ponto de corte.

Eixo recursos para o SUS: Hipótese: municípios que destinam menor recursos para o SUS terão menos recursos disponíveis vacinação e portanto menor adesão à vacinação. A variável para mensurar os recursos para o SUS, se baseou na Emenda Constitucional nº29/2000 que estabelece valores mínimos as Esferas de Gestão. Para a análise, a variável foi dicotomizada, como recursos para o SUS Baixa e Alta, usando 15% como ponto de corte.

Eixo saúde: Cobertura de Plano de saúde e cobertura vacinal.

Cobertura de plano de saúde. Hipótese: municípios com maior cobertura de plano de saúde terão mais acesso a saúde complementar e portanto maior adesão à vacinação. Uma variável foi construída para mensurar a cobertura do plano de saúde, calculada a partir da porcentagem da população com plano de saúde. Para a análise, a variável foi dicotomizada, como cobertura de plano de saúde Baixa e Alta, usando a mediana de 3.15% como ponto de corte.

Foi coletada a cobertura vacinal para duas vacinas, rotavirus e poliomielite, que estavam disponíveis em 2010 e para as quais, respectivamente, foi observada a menor e maior cobertura nacional em crianças menores de 1 ano. Hipótese:. municípios com cobertura não adequada de crianças menores de 1 anos teriam menor infraestrutura do Programa Nacional de Imunização.

Cobertura da vacina rotavírus: a cobertura da vacina rotavírus foi definida como a cobertura da 2º dose aos 4 meses. Para a análise, a variável foi dicotomizada, como cobertura não adequada e adequada, usando a meta preconizada pelo PNI de 90% como ponto de corte.

Cobertura da vacina contra poliomelite: a cobertura da vacina poliomielite foi definida como a cobertura da 3º dose aos 6 meses. Para a análise, a variável foi dicotomizada, como

cobertura não adequada e adequada, usando a meta preconizada pelo PNI de 95% como ponto de corte.

5.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados em três etapas utilizando-se o software R, versão 3.5.0. A primeira etapa abrangeu uma análise descritiva da cobertura vacinal acumulada da 1º e 2º dose segundo o tipo de coorte, coorte I, coorte II e coorte II, por meio de contagens e proporções. A partir da análise descritiva da cobertura vacinal acumulada foi possível comparar as coortes no Brasil e entre os municípios e identificar as coortes que tiveram os melhores e piores resultados. Na segunda etapa os indicadores socioeconômicos foram estimados, analisados de forma descritiva, por meio de estatísticas (números absoluto e percentuais).

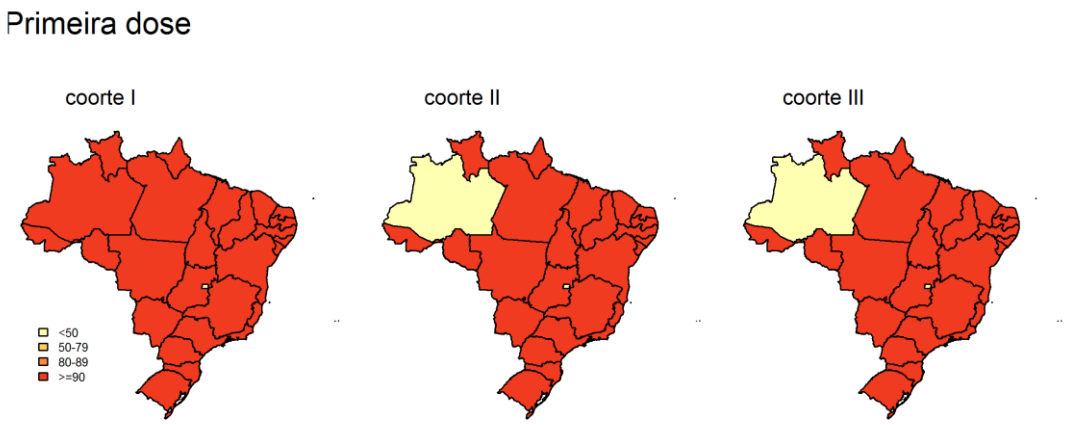
Na terceira etapa do estudo foram utilizados modelos de regressão, com o objetivo de determinar, dentre os indicadores socioeconômicos, aqueles que estão relacionados com cobertura vacinal acumulada em cada município, estratificando por região. No modelo de regressão logística, a variável desfecho foi a cobertura vacinal, dicotomizada, atribuindo-se o código 0 quando a cobertura vacinal acumulada foi <80% (cobertura baixa) e o código 1 para ≥80% (cobertura adequada). Todas as variáveis independentes entraram dicotomizadas nas regressões. Foram ajustados modelos simples e com todos indicadores, para a obtenção da razão de chances (Odds Ratio [OR] simples e ajustado). O índice Akaike Information Criteria (AIC) foi utilizado para avaliar a qualidade do ajuste do modelo. Quanto menor o AIC, melhor ajuste. Não foram testados modelos parcimoniosos, tampouco foi explorada a interação entre variáveis.

6 RESULTADOS

6.1 COBERTURA VACINAL CONTRA HPV NO BRASIL, A NIVEL ESTADUAL

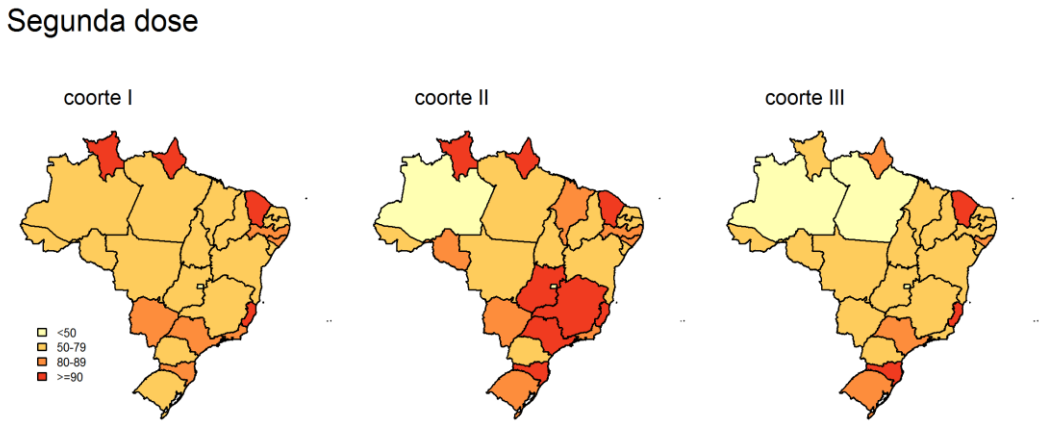
Nas figuras 10 e 11, observa-se a cobertura vacinal contra o HPV tanto na primeira quanto na segunda dose de acordo com as coortes I, meninas com 14 anos em 2017, coorte II, meninas com 15 anos em 2017 e coorte III, meninas com 16 anos em 2017.

Figura 10 - Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose), segundo coorte no ano de 2017.



Fonte: A autora, 2019.

Figura 11 - Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose), segundo coorte no ano de 2017.



Fonte: A autora, 2019.

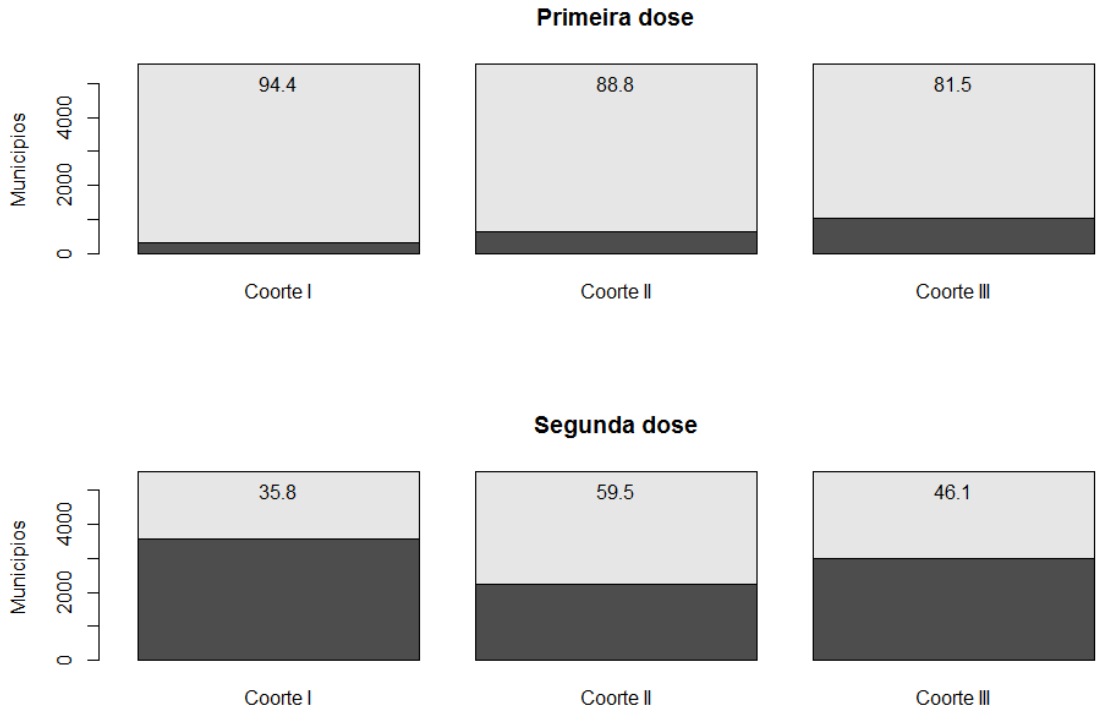
Na figura 10, para a coorte I, o Distrito Federal se destaca por apresentar cobertura vacinal <50% enquanto os 26 estados possuem cobertura vacinal ≥90%. Em relação as coortes II e III, percebe-se que o Distrito Federal e Amazonas tem cobertura vacinal <50%, os demais se destacam com a cobertura vacinal ≥90% (Figura 10). Na figura 11, a segunda dose da vacina contra HPV se destaca por diferentes coberturas vacinais entre os estados independente da coorte. Na coorte I, Roraima, Amapá, Ceará e Espírito Santo possuem cobertura vacinal ≥90%, enquanto Mato Grosso do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro, Pernambuco e Alagoas apresentam cobertura vacinal de 80% -90%. O Distrito Federal é o estado com a menor cobertura vacinal (<50%). Os estados de Roraima, Amapá, Ceará, Espírito Santo, São Paulo, Santa Catarina, Minas Gerais, Goiás Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Maranhão, Pernambuco e Alagoas tem cobertura vacinal ≥80% na coorte II. Cobertura vacinal de 50%-79% é observada no Acre, Pará, Mato Grosso, Tocantins, Piauí, Rio Grande do Norte, Paraíba, Sergipe e Bahia. Na coorte III, a cobertura vacinal <50% é observada no Amapá, Pará e Distrito Federal. Apenas, Santa Catarina, Espirito Santo, Ceará, Amapá, Alagoas, São Paulo e Rio Grande do Sul apresentaram cobertura vacinal ≥90%.

Esses resultados mostram que de forma geral, a nível estadual, o país foi homogeneamente bem-sucedido em alcançar altas coberturas da vacina contra o HPV na primeira dose, considerando todas as três coortes investigadas. Apenas Amazonas e Distrito Federal não alcançaram coberturas acima de 90%. Já a cobertura da segunda dose foi mais heterogênea. É importante destacar que estados como Ceará, Espirito Santo, Amapá e São Paulo, se mantiveram sistematicamente com alta cobertura em todas as coortes, enquanto que o Distrito Federal não alcançou a meta em nenhuma das coortes.

6.2 COBERTURA VACINAL CONTRA HPV NO BRASIL, A NIVEL MUNICIPAL

A cobertura da primeira e segunda dose da vacina para o HPV em 2017, para as três coortes estudadas, estão apresentadas na figura 12.

Figura 12 - Cobertura acumulada da primeira e segunda dose da vacina contra HPV em municípios brasileiros nas coortes de meninas de 14 (coorte I), 15 (coorte II) e 16 anos (coorte III) no ano de 2017. Em cinza a proporção dos municípios com cobertura adequada e em preto a proporção de municípios com cobertura baixa.



Fonte: A autora, 2019.

Na corte I (meninas de 14 anos), 94,4% dos municípios atingiram cobertura adequada, caindo para 35,8% na segunda dose. Na coorte II (meninas de 15 anos), 88,8% dos municípios atingiram a cobertura adequada na primeira dose enquanto que 59,5% dos municípios alcançaram a meta para a segunda dose. Na coorte III (meninas de 16 anos), 81,5% dos municípios atingem a cobertura adequada na primeira dose e 46% na segunda. Ao comparar a primeira com a segunda dose percebe-se um declínio do percentual de municípios que atingiram a cobertura vacinal adequada.

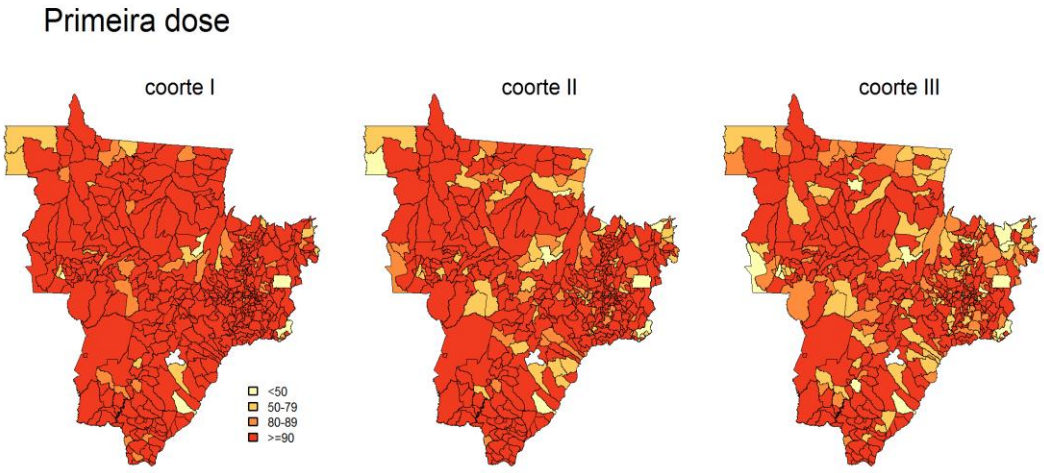
6.3 COBERTURA VACINAL CONTRA HPV NO BRASIL, A NIVEL REGIONAL

As coberturas vacinais contra HPV no Brasil, a nível regional, são apresentadas nos subitens abaixo.

6.3.1 Região Centro-Oeste

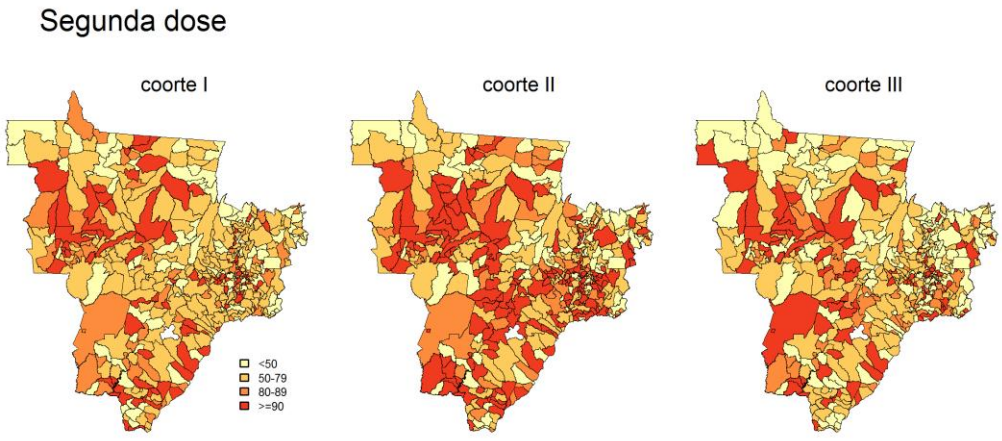
As figuras 13 e 14 apresentam respectivamente a cobertura vacinal contra HPV primeira e segunda dose

Figura 13 - Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose) na região Centro-Oeste, segundo coorte no ano de 2017.



Fonte: A autora, 2019.

Figura 14 - Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose) na região Centro-Oeste, segundo coorte no ano de 2017.



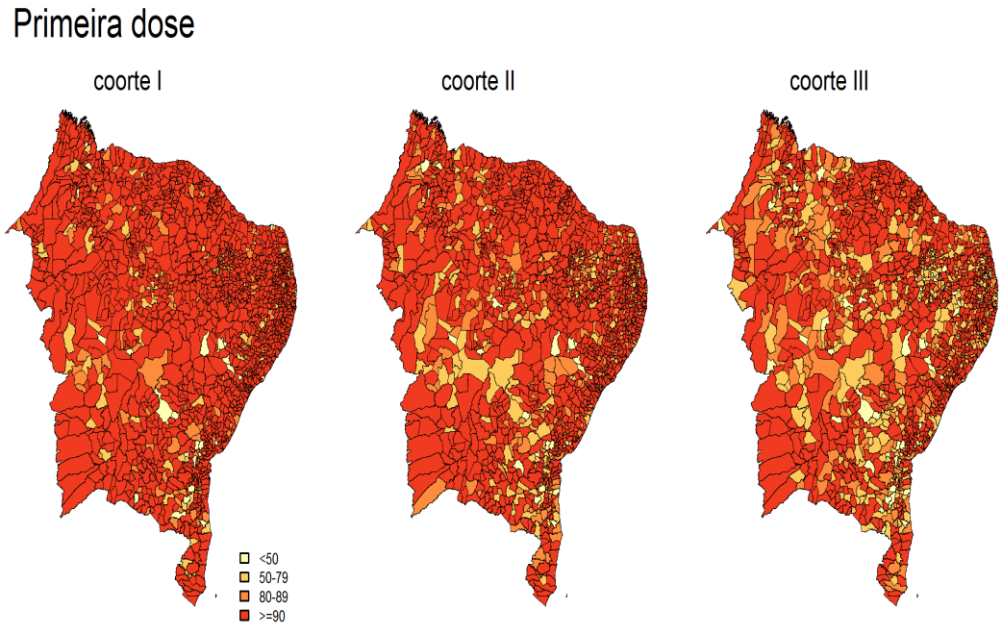
Fonte: A autora, 2019.

Na região Centro-Oeste a cobertura vacinal na primeira dose se caracteriza por estar acima da meta preconizada (≥80%) de forma homogênea (Figura 13). A segunda dose se destaca por ter a maioria dos municípios com uma cobertura entre 50%-79%, porém há o predomínio da heterogeneidade. Na segunda dose, a grande maioria dos municípios da região Centro-Oeste tem uma cobertura entre 50%-79% na coorte I. A maior concentração de municípios na coorte II é na cobertura vacinal >90%, já na coorte III é na cobertura vacinal <50% (Figura 14).

6.3.2 Região Nordeste

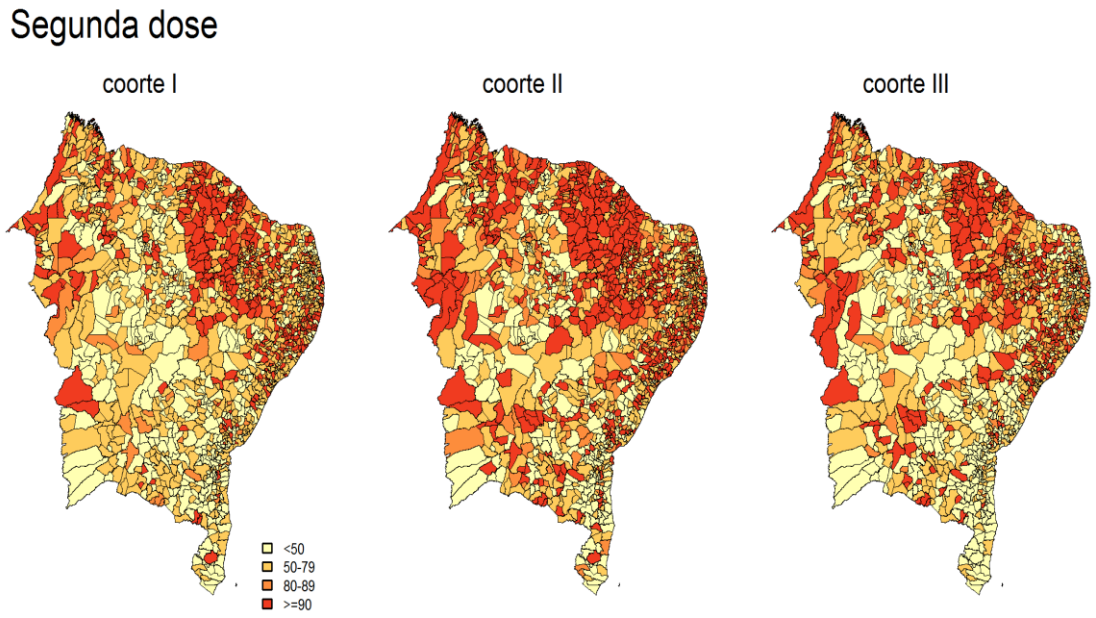
As figuras 15 e 16 apresentam respectivamente a cobertura vacinal contra HPV referentes a primeira e segunda dose na região Nordeste.

Figura 15 - Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose) na região Nordeste, segundo coorte no ano de 2017.



Fonte: A autora, 2019.

Figura 16 - Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose) na região Nordeste, segundo coorte no ano de 2017.



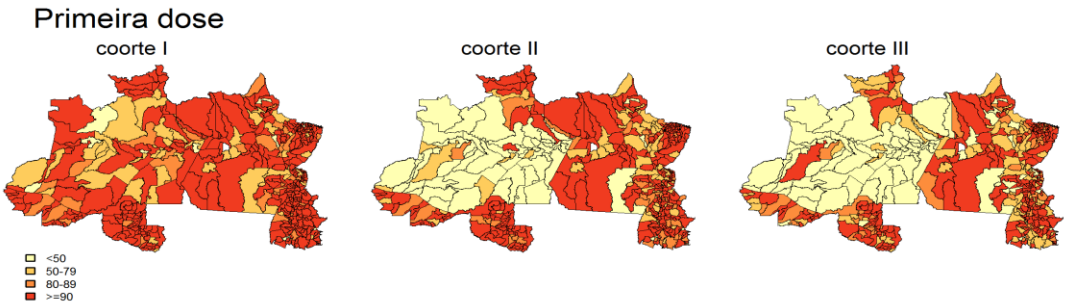
Fonte: A autora, 2019.

A maioria dos municípios da região Nordeste se destaca pela cobertura ≥90% na primeira dose em todas as coortes de modo que se observa uma cobertura mais homogênea (Figura 15). Entretanto, a segunda dose evidencia uma cobertura vacinal abaixo do esperado e o predomínio da heterogeneidade. Na figura 16, a coorte II, de meninas com 15 anos em 2017, apresenta os melhores resultados mais ainda observa-se uma parcela considerável dos municípios com cobertura vacinal <50%. A cobertura vacinal heterogênea está presente em todas as coortes.

6.3.3 Região Norte

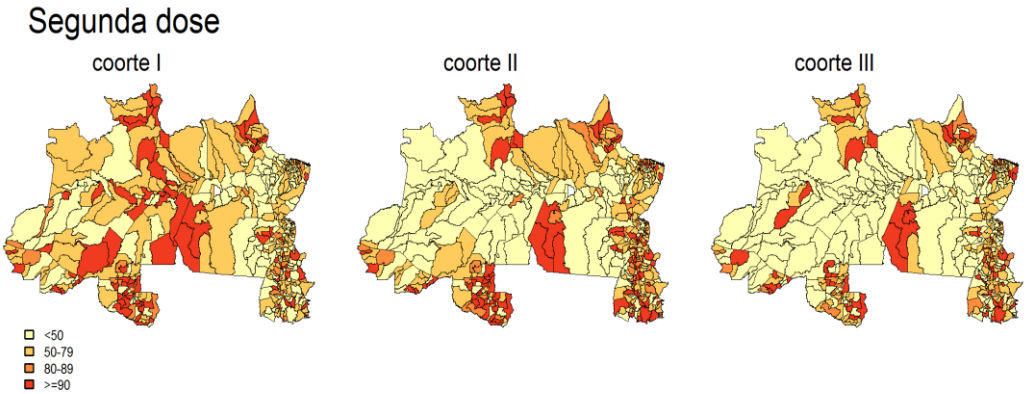
As figuras 17 e 18 apresentam respectivamente a cobertura vacinal contra HPV referentes a primeira e segunda dose na região Norte.

Figura 17 - Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose) na região Norte, segundo coorte no ano de 2017.



Fonte: A autora, 2019.

Figura 18 - Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose) na região Norte, segundo coorte no ano de 2017.



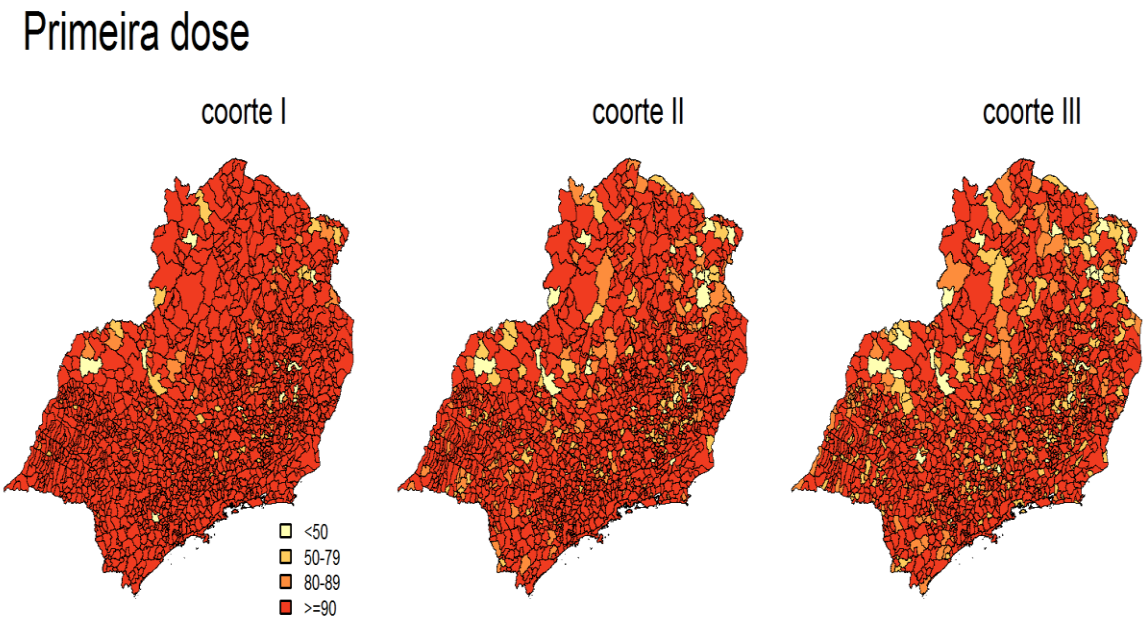
Fonte: A autora, 2019.

Os municípios da região Norte têm melhores resultados na coorte I, meninas com 14 anos em 2017, com a maioria dos municípios apresentando cobertura ≥80%. Em relação às demais coortes ocorrem uma queda na cobertura para <50%. A heterogeneidade na cobertura é observada nas coortes II e III, sendo a coorte I mais homogênea (Figura 17). Na segunda dose, percebe-se uma maior concentração de municípios com cobertura entre 50%-79% na coorte I, porém nas demais coortes há um predomínio de municípios com cobertura <50%. A heterogeneidade é observada nas três coortes estudadas (Figura 18).

6.3.4 Região Sudeste

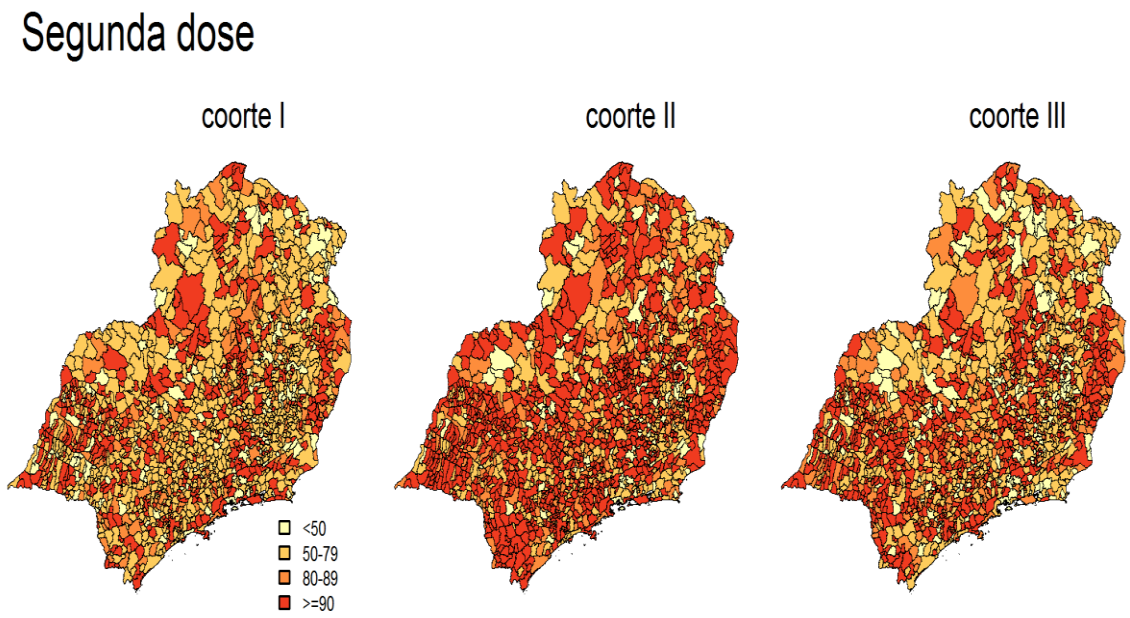
As figuras 19 e 20 apresentam respectivamente a cobertura vacinal contra HPV referentes a primeira e segunda dose na região Sudeste.

Figura 19 - Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose) na região Sudeste, segundo coorte no ano de 2017.



Fonte: A autora, 2019.

Figura 20 - Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose) na região Sudeste, segundo coorte no ano de 2017.



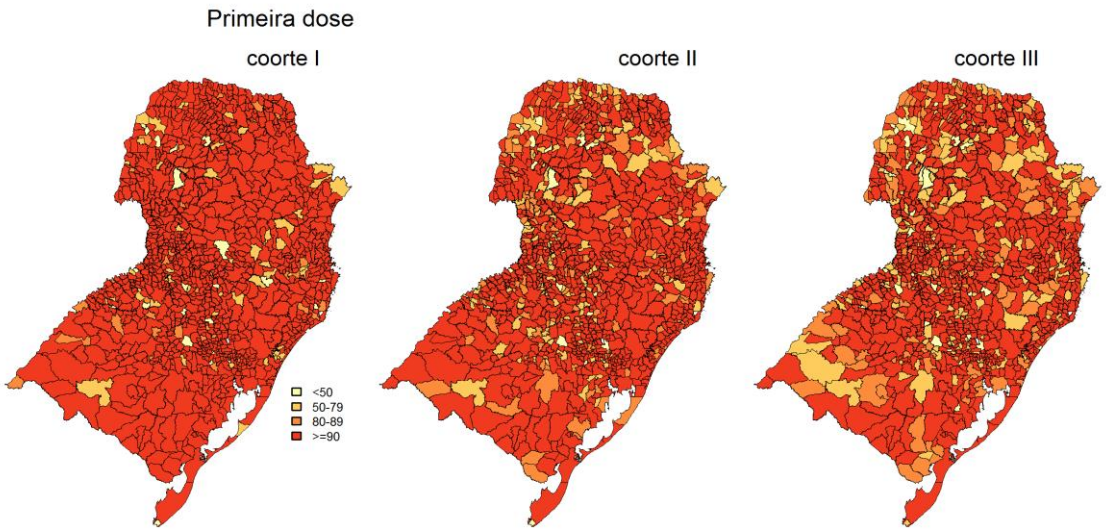
Fonte: A autora, 2019.

A região Sudeste apresenta uma distribuição parecida com outras regiões, tendo homogeneidade na cobertura vacinal da primeira dose e heterogeneidade na cobertura vacinal da segunda dose assim como uma cobertura abaixo da meta preconizada. A região Sudeste se destaca pela cobertura vacinal ≥90% na primeira dose independente da coorte estudada e a homogeneidade entre os municípios que pertencem a essa região, como observado na Figura 19. Na Figura 20, a segunda dose se destaca pela maioria dos municípios terem cobertura a vacinal entre 50%-79% independente da coorte, porém de forma heterogênea.

6.3.5 Região Sul

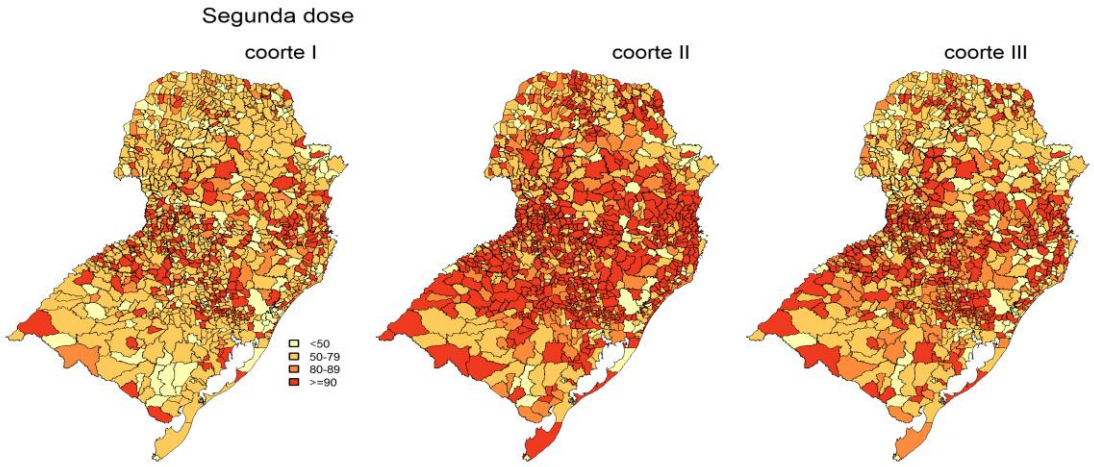
As figuras 21 e 22 apresentam respectivamente a cobertura vacinal contra HPV referentes a primeira e segunda dose na região Sul.

Figura 21 - Cobertura vacinal contra HPV (primeira dose) na região Sul, segundo coorte no ano de 2017.



Fonte: A autora, 2019.

Figura 22 - Cobertura vacinal contra HPV (segunda dose) na região Sul, segundo coorte no ano de 2017.



Fonte: A autora, 2019.

Na região Sul, existem diferenças sutis entre as coortes I, II e III, sendo que a aplicação da primeira dose pode ser considerada um sucesso na região Sul, pois a maioria dos municípios tem cobertura vacinal >90% (Figura 21). A coorte II se destaca na segunda dose por ter uma concentração maior de municípios com cobertura entre 50%-90%, no entanto as coortes I e III possuem distribuição da cobertura vacinal entre 50%-79%. Todas as coortes apresentam heterogeneidade nas coberturas (Figura 22). Os resultados demostram que apesar

da cobertura vacinal não atingir a meta preconizada na grande maioria dos municípios, na segunda dose é possível observar uma melhora na cobertura vacinal principalmente em coortes mais velhas (15 e 16 anos), no entanto não é uniforme para todos os municípios.

Em suma, os resultados demostram que na primeira dose, a nível regional, as regiões Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul tiveram altas coberturas da vacina contra HPV de forma homogênea, somente a região Norte teve alta cobertura vacinal de forma heterogênea. A segunda dose é marcada por coberturas da vacina contra HPV entre 50%-79% ou até <50% de forma heterogênea.

6.4 ANÁLISE DOS INDICADORES SOCIOECONÔMICOS ASSOCIADOS COM ADEQUADA COBERTURA VACINAL CONTRA HPV, A NÍVEL REGIONAL

A modelagem para identificação de fatores associados com a alta cobertura vacinal para HPV, na primeira e segunda dose foi realizada apenas para a coorte I, isso é, a de meninas com 14 anos em 2017. A coorte I é formada por meninas que tiveram maior oportunidade de serem vacinadas (até 2017) quando comparado com as demais coortes e os resultados foram sumarizados na tabela 1.

Tabela 1- Associação entre as regiões e o alcance da meta de cobertura vacinal (80% de cobertura vacinal categorizada em baixa se <80% e adequada se ≥80%) na primeira dose e segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).

	Baixa N (%)	Adequada N (%)	Razão de chances OR (IC 95%)
Primeira dose	313 (5,6)	5252 (94,4)	
Centro-oeste	21 (4,5)	445 (95,5)	0,71 (0,43-1,21)
Nordeste	107 (6,0)	1687 (94,0)	0,53 (0,40-0,73)
Norte	58 (13,0)	391 (87,0)	0,22 (015-0,33)
Sudeste	54 (3,2)	1614 (96,7)	1,0
Sul	73 (6,1)	1115 (93,8)	0,51 (0,35-0,73)
Segunda dose	3573 (64,2)	1992 (35,8)	
Centro-oeste	313 (67,1)	153 (32,8)	0,64 (0,51-0,80)
Nordeste	1216 (67,7)	578 (32,2)	0,62 (0,54-0,71)
Norte	330 (73,4)	119 (26,5)	0,47 (0,37-0,60)
Sudeste	945 (56,6)	723 (43,3)	1,0
Sul	769 (64,7)	419 (35,2)	0,71 (0,61-0,83)

Fonte: A autora, 2019.

A análise preliminar mostrou grandes diferenças regionais na cobertura vacinal (Tabela 1) assim a análise dos fatores associados com o alcance da cobertura vacinal foi feita separadamente para as cinco regiões.

A região Norte tem uma maior concentração de municípios com cobertura vacinal baixa (13%) para a primeira dose quando comparada com as outras regiões. Os resultados do modelo logísticos indicam que, comparado com a região Sudeste, a região Nordeste, Norte e Sul tem menor chance de alcançar a cobertura vacinal adequada sendo a chance 47%, 78% e 49% menor, respectivamente. Para a segunda dose, observa-se novamente que a região Norte tem maior concentração de municípios com cobertura vacinal baixa (73,4%), enquanto a região Sudeste tem maior concentração de municípios com cobertura vacinal adequada (43,3%) na segunda dose. O resultado do modelo mostra que, comparado ao Sudeste, as regiões Centro-Oeste, Nordeste, Norte e Sul tem menor chance de alcançar a cobertura vacinal adequada, sendo a chance 36%, 38% 53% e 29% menor, respectivamente (Tabela 1).

Região Centro-Oeste

Primeira dose

Quando o modelo logístico foi ajustado para cada variável separadamente para cálculo da razão de chances bruta, encontrou-se associação entre cobertura vacinal para HPV e infraestrutura do município (medido pelos indicadores de coleta de lixo e água encanada), e o indicador concentração de população urbana (Tabela 2).

Tabela 2 - Associação entre indicadores socioeconômicos a nível municipal, na Região Centro - Oeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal na primeira dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).

Variáveis	Baixa (%) (n=21)	Adequada (%) (n=445)	Razão de chances bruta (IC 95%)	AIC	Razão de chances ajustada (IC 95%)
Baixa escolaridade					
Baixa (=66)	16 (76,2)	361 (81,1)			
Alta (>66)	5 (23,8)	84 (18,9)	0,74 (0,28 - 2,32)	174,93	1,44 (0,48 -4,91)
Índice de pobreza					
Baixa (=51)	13 (61,9)	219 (49,2)			
Alta (>51)	8 (38,1)	226 (50,8)	1,67 (0,69-4,31)	173,92	1,46 (0,58 - 3,87)
Água encanada					
Baixa =69	14 (66,7)	198 (44,5)			
Alta >69	7 (33,3)	247 (55,5)	2,49 (1,01 - 6,69)	171,23	1,23 (0,34 - 4,93)
Lixo					
Baixo=74	14 (66,7)	177 (39,8)			
Alto >74	7 (33,3)	268 (60,2)	3,02 (1,23-8,12)	169,33	1,72 (0,39 - 7,51)
Celular no domicílio					
Baixo=79	6 (28,6)	86 (19,3)			
Alto>79	15 (71,4)	359 (80,7)	1,66 (0,58-4,23)	174,24	0,87 (0,26 - 2,61)
Recursos para o SUS					
Baixo ou preconizado <15	19 (95)	381 (85,6)			
Alto =15	1 (5)	64 (14,4)	3,19 (0,64 - 57,83)	167,2	2,24 (0,41- 41,57)
Cobertura do plano de saúde					
Baixo =3.15	14 (66,7)	219 (49,2)			
Alto >3.15	7 (33,3)	226 (50,8)	2,06 (0,84 - 5,53)	172,74	1,53 (0,51 - 4,93)
Cobertura da vacina rotavírus					
Adequada	8 (38,1)	182 (40,9)			
Não Adequada	13 (61,9)	263 (59,1)	0,88 (0,34 - 2,15)	175,16	0,70 (0,22 - 2,07)
Cobertura da vacina poliomelite					
Adequada	13 (61,9)	310 (69,7)			
Não Adequada	8 (38,1)	135 (30,3)	0,70 (0,29 - 1,82)	174,68	0,74 (0,24 - 2,35)
Concentração de população urbana					
Baixa =65	12 (57,1)	132 (29,7)			
Alta >65	9 (42,9)	313 (70,3)	3,16 (1,30 - 7,91)	168,75	2,11 (0,61 - 8.13)

AIC do modelo nulo = 173,22 e AIC do modelo ajustado = 175,09

Fonte: A autora, 2019.

Observa-se que municípios com domicílios com maior acesso à água encanada possuem 2,49 mais chance de terem cobertura adequada quando comparada a municípios com pior acesso. Além disso, municípios com melhor coleta de lixo possuem 3,02 mais chance de possuírem cobertura adequada quando comparada a municípios com pior coleta de lixo. A respeito do eixo população, municípios mais urbanos têm 3,16 mais chance de possuírem cobertura adequada comparado com municípios menos urbanos.

O modelo de menor AIC é o com a variável recursos para o SUS, porém apenas 1 município disponibilizou recursos para o SUS igual ou maior que 15%, refletindo num amplo intervalo de confiança para a estimativa de razão de chances, isto é, há a incerteza na estimativa do efeito desta variável.

O ajuste de modelo logístico múltiplo resultou em estimativa de razão de chances ajustadas. Nesse modelo, todas as variáveis perderam significância estatística. Usando o critério AIC, esse modelo apresenta pior ajuste que os modelos simples.

Segunda dose

Para a segunda dose, na região Centro-Oeste, encontrou-se associação entre cobertura vacinal para HPV aos eixos infraestrutura do município, saúde e população (medido pelos indicadores de coleta de lixo, água encanada, celular no domicílio, cobertura da vacina rotavírus e concentração da população urbana) (Tabela 3).

Tabela 3 - Associação entre indicadores socioeconômicos a nível municipal, na Região Centro - Oeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal na segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).

Variáveis	Baixa (%) (n=313)	Adequada (%) (n=153)	Razão de chances bruta (IC 95%)	AIC	Razão de chances ajustada (IC 95%)
Baixa escolaridade					
Baixa (=66)	246 (78,6)	131 (85,6)			
Alta (>66)	67 (21,4)	22 (14,4)	0,61 (0,35 - 1,02)	590,53	0,79 (0,43 - 1,41)
Índice de pobreza					
Baixa (=51)	159 (50,8)	73 (47,7)			
Alta (>51)	154 (49,2)	80 (52,3)	1,13 (0,76- 1,66)	593,55	1,09 (0,73- 1,62)
Água encanada					
Baixa =69	156 (49,8)	56 (36,6)			
Alta >69	157 (50,2)	97 (63,4)	1,72 (1,16 - 2,56)	586,61	1,26 (0,74 - 2,17)
Lixo					
Baixo=74	143 (45,7)	48 (31,4)			
Alto >74	170 (54,3)	105 (68,6)	1,84 (1,22 - 2,78)	585,08	1,30 (0,70 - 2,44)
Celular no domicílio					
Baixo=79	72 (23)	20 (13,1)			
Alto>79	241 (77)	133 (86,9)	1.98 (1,17 - 3,48)	587,18	1,42 (0,77 - 2,68)
Recursos para o SUS					
Baixo ou preconizado =15	268 (85,9)	132 (86,3)			
Alto >15 (acima do preconizado)	44 (14,1)	21 (13,7)	0,96 (0,54- 1,67)	593,13	0,75 (0,41 -1,35)
Cobertura do plano de saúde					
Baixo =3.15	164 (52,4)	69 (45,1)			
Alto >3.15	149 (47,6)	84 (54,9)	1,33 (0,90 - 1,97)	591,75	0,93 (0,59 - 1,48)
Cobertura da vacina rotavírus					
Adequada	117 (37,4)	73 (47,7)			
Não Adequada	196 (62,6)	80 (52,3)	0,65 (0,44 - 0,96)	589,43	0,67 (0,43- 1,04)
Cobertura da vacina poliomelite					
Adequada	224 (71,6)	99 (64,7)			
Não Adequada	89 (28,4)	54 (35,3)	1,37 (0,90 - 2,07)	591,7	1,21 (0,76 - 1,92)
Concentração de população urbana					
Baixa =65	109 (34,8)	35 (22,9)			
Alta >65	204 (65,2)	118 (77,1)	1,80 (1,16 - 2,83)	586,85	1,17 (0,61- 2,23)

AIC do modelo nulo =591,94 e AIC do modelo ajustado = 591,72.

Fonte: A autora, 2019.

Observa-se que municípios com domicílios com maior acesso à água encanada possuem 1,72 mais chance de terem cobertura adequada quando comparada a municípios com pior acesso. Além disso, municípios com melhor coleta de lixo possuem 1,84 mais chance de possuírem cobertura adequada quando comparada a municípios com pior coleta de lixo. Municípios com maior presença de celular no domicílio tem 1,98 mais chance de terem cobertura adequada, quando comparado com municípios com menor presença de celular no domicílio. Observa-se que municípios com cobertura não adequada da vacina rotavírus tem chance 35% menor de terem cobertura adequada na vacina contra HPV. No eixo população, municípios mais urbanos têm 1,80 mais chance de possuírem cobertura adequada comparado com municípios menos urbanos.

O modelo de menor AIC é o com a variável lixo. No ajuste do modelo logístico múltiplo, a variável lixo perdeu significância estatística. Usando o critério AIC, o modelo múltiplo apresenta pior ajuste que os modelos simples.

Região Nordeste

Primeira dose

Na região Nordeste, para a primeira dose, encontrou-se associação entre cobertura vacinal para HPV e o eixo saúde e população do município (medido pelos indicadores de recursos para o SUS, cobertura vacinal contra poliomelite e concentração da população urbana). Os resultados estão sumarizados na tabela 4.

Tabela 4 - Associação entre indicadores socioeconômicos a nível municipal, na Região Nordeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal na primeira dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).

Variáveis	Baixa (%) (n=107)	Adequada (%) (n=1687)	Razão de chances bruta (IC 95%)	AIC	Razão de chances ajustada (IC 95%)
Baixa escolaridade					
Baixa (=66)	12 (11,2)	306 (18,1)			
Alta (>66)	95 (88,8)	1380 (81,9)	0,56 (0,29 -1,01)	811,02	0,80 (0,36-1,67)
Índice de pobreza					
Baixa (=51)	50 (46,7)	755 (44,8)			
Alta (>51)	57 (53,3)	931 (55,2)	1,08 (0,72 - 1,59)	814,56	1,03 (0,69 - 1,53)
Água encanada					
Baixa =69	74 (69,2)	1128 (66,9)			
Alta >69	33 (30,8)	559 (33,1)	1,11 (0,73-1,71)	814,59	0,83 (0,50 - 1,38)
Lixo					
Baixo=74	84 (78,5)	1261 (74,7)			
Alto >74	23 (21,5)	426 (25,3)	1,23 (0,78-2,02)	814,05	0,63 (0,33 -1,26)
Celular no domicílio					
Baixo=79	96 (89,7)	1425 (84,5)			
Alto>79	11 (10,3)	262 (15,5)	1,60 (0,88-3,21)	812,47	1,24 (0,61 - 2,73)
Recursos para o SUS					
Baixo ou preconizado <15	96 (89,7)	1354 (80,9)			
Alto =15 (acima do preconizado)	11 (10,3)	320 (19,1)	2,06 (1,14 - 4,12)	807,3	1,65 (0,88 - 3,37)
Cobertura do plano de saúde					
Baixo=3.15	95 (88,8)	1421 (84,2)			
Alto >3.15	12 (11,2)	266 (15,8)	1,48 (0,83 - 2,88)	813,11	0,93 (0,44 - 2,12)
Cobertura da vacina rotavírus					
Adequada	73 (68,2)	1086 (64,4)			
Não Adequada	34 (31,8)	600 (35,6)	1,18 (0,78 - 1,82)	814,06	1,05 (0,66 - 1,69)
Cobertura da vacina poliomelite					
Adequada	62 (57,9)	1146 (68)			
Não Adequada	45 (42,1)	540 (32)	0,64 (0,43-0,97)	810,28	0,66 (0,42 - 1,03)
Concentração de população urbana					
Baixa =65	88 (82,2)	1156 (68,5)			
Alta >65	19 (17,8)	531 (31,5)	2,12 (1,31-3,63)	805,03	2,53 (1,31 - 5,06)

AIC do modelo nulo = 812,83 e AIC do modelo ajustado = 810,28

Fonte: A autora, 2019.

Observa-se que os municípios com mais recursos públicos do que o preconizado pela lei possuem 2,06 mais chance de terem cobertura adequada quando comparada a municípios com menos recursos públicos. Em relação a outras vacinas, aqueles que não alcançam cobertura adequada para a vacina da Poliomielite tem uma chance 36% menor de alcançar cobertura adequada para o HPV. A respeito do eixo população, municípios predominantemente urbanos têm 2,12 mais chance de possuírem cobertura adequada.

O modelo de menor AIC é o com a variável concentração da população urbana. No

modelo ajustado, a variável concentração da população urbana segue estatisticamente significativa. Usando o critério AIC, o melhor modelo é o ajustado que pode ser interpretado da seguinte forma: municípios predominantemente urbanos tem 2,53 mais chance de ter cobertura vacinal adequada, controlado por todas as variáveis.

Segunda dose

Na região Nordeste, para a segunda dose, encontrou-se associação entre cobertura vacinal para HPV e o eixo moradia, medido pela presença de celulares no domicílio (Tabela 5).

Tabela 5 - Associação entre indicadores socioeconômicos a nível municipal, na Região Nordeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal na segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).

Variáveis	Baixa (%) (n=1216)	Adequada (%) (n=578)	Razão de chances bruta (IC 95%)	AIC	Razão de chances ajustada (IC 95%)
Baixa escolaridade					
Baixa (=66)	206 (16,9)	112 (19,4)			
Alta (>66)	1010 (83,1)	465 (80,6)	0,84 (0,65 - 1,09)	2255,2	0,88 (0,63-1,24)
Índice de pobreza					
Baixa (=51)	543 (44,7)	262 (45,4)			
Alta (>51)	673 (55,3)	315 (54,6)	0,97 (0,50 - 1,55)	2256,7	0,95 (0,77 -1,16)
Água encanada					
Baixa =69	828 (68,1)	374 (64,7)			
Alta >69	388 (31,9)	204 (35,3)	1,16 (0,94 - 1,43)	2257,1	1,05 (0,81- 1,36)
Lixo					
Baixo=74	921 (75,7)	424 (73,4)			
Alto >74	295 (24,3)	154 (26,6)	1,13 (0,90 - 1,42)	2257,9	0,96 (0,69, 1,34)
Celular no domicílio					
Baixo=79	1046 (86)	475 (82,2)			
Alto>79	170 (14)	103 (17,8)	1,33 (1,01 - 1,74)	2254,7	1,32 (0,95 - 1,84)
Recursos para o SUS					
Baixo ou preconizado =15	988 (81,9)	462 (80,3)			
Alto >15 (acima do preconizado)	218 (18,1)	113 (19,7)	1,10 (0,85 - 1,42)	2243,9	1,11 (0,84 - 1,45)
Cobertura do plano de saúde					
Baixo =3.15	1031 (84,8)	485 (83,9)			
Alto >3.15	185 (15,2)	93 (16,1)	1,06 (0,81 - 1,39)	2243,9	0,87 (0,60- 1,27)
Cobertura da vacina rotavírus					
Adequada	838 (69)	321 (55,5)			
Não Adequada	377 (31)	257 (44,5)	1,77 (0,78 -1,82)	2227,8	1,93 (1,53- 2,43)
Cobertura da vacina poliomelite					
Adequada	808 (66,5)	400 (69,2)			
Não Adequada	407 (33,5)	178 (30,8)	0,88 (0,71 - 1,09)	2257	1,14 (0,89 - 1,45)
Concentração de população urbana					
Baixa =65	855 (70,3)	389 (67,3)			
Alta >65	361 (29,7)	189 (32,7)	1,15 (0,92- 1,42)	2257,4	1,05 (0,77 -1,42)

AIC do modelo nulo =2257,1 e AIC do modelo ajustado =2219,1

Fonte: A autora, 2019.

Observa-se que municípios com maior acesso de celulares no domicílio tem 1,33 mais chance de terem cobertura vacinal adequada comparado aos municípios com menor acesso de celulares no domicílio.

No modelo ajustado, a variável cobertura da vacina rotavírus se tornou estatisticamente significativa. Usando o critério AIC, o melhor modelo pode ser interpretado da seguinte forma: municípios com cobertura não adequada para a vacina rotavírus tem 1,93 mais chance de possuírem cobertura adequada na vacina contra HPV, controlado por todas as variáveis.

Região Norte

Primeira dose

Na região Norte, para a primeira dose, encontrou-se associação entre cobertura vacinal para HPV e infraestrutura do município (medido pelos indicadores de coleta de lixo, água encanada e presença de celulares no domicílio). Os resultados foram apresentados na tabela 6.

Tabela 6 - Associação entre indicadores socioeconômicos a nível municipal, na Região Norte, e o alcance da meta de cobertura vacinal na primeira dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).

Variáveis	Baixa (%) (n=58)	Adequada (%) (n=391)	Razão de chances bruta (IC 95%)	AIC	Razão de chances ajustada (IC 95%)
Baixa escolaridade					
Baixa (=66)	34 (58,6)	226 (57,9)			
Alta (>66)	24 (41,4)	164 (42,1)	1,02 (0,58-1,81)	349,28	1,46 (0,79- 2,74)
Índice de pobreza					
Baixa (=51)	40 (69)	234 (60)			
Alta (>51)	18 (31)	156 (40)	1,48 (0,83- 2,73)	347,54	1,21 (0,66 - 2,29)
Água encanada					
Baixa =69	56 (96,6)	339 (86,7)			
Alta >69	2 (3,4)	52 (13,3)	4,29 (1,28 -26,70)	343,56	2,14 (0,54 - 14,36)
Lixo					
Baixo=74	55 (94,8)	311 (79,5)			
Alto >74	3 (5,2)	80 (20,5)	4,71 (1,68 -19,63)	339,58	2,96 (0,77 - 14,47)
Celular no domicílio					
Baixo=79	53 (91,4)	277 (70,8)			
Alto>79	5 (8,6)	114 (29,2)	4,36 (1,86 -12,77)	336,43	2,96 (1,08 - 9,94)
Recursos para o SUS					
Baixo ou preconizado =15	51 (89,5)	323 (83,9)			
Alto >15 (acima do preconizado)	6 (10,5)	62 (16,1)	1,63 (0,72 - 4,39)	342,52	1,37 (0,57 - 3,84)
Cobertura do plano de saúde					
Baixo =3.15	52 (89,7)	326 (83,4)			
Alto >3.15	6 (10,3)	65 (16,6)	1,72 (0,76 - 4,64)	347,92	0,71 (0,26 - 2,22)
Cobertura da vacina rotavírus					
Adequada	50 (86,2)	281 (71,9)			
Não Adequada	8 (13,8)	110 (28,1)	2,44 (1,18 - 5,72)	343,55	1,98 (0,87 - 4,94)
Cobertura da vacina poliomelite					
Adequada	32 (55,2)	253 (64,7)			
Não Adequada	26 (44,8)	138 (35,3)	0,67 (0,38 - 1,17)	347, 63	0,80 (0,43 - 1,50)
Concentração de população urbana					
Baixa =65	44 (75,9)	255 (65,2)			
Alta >65	14 (24,1)	136 (34,8)	1,67 (0,90 - 3,27)	346,87	0,90 (0,42 - 2,07)
AIC do modelo nulo = 347,57 e AIC do modelo ajustado = 336.44					

Fonte: A autora, 2019.

Observa-se que municípios com domicílios com maior acesso à água encanada possuem 4,29 mais chance de terem cobertura adequada quando comparada a municípios com pior acesso. Além disso, municípios com melhor coleta de lixo possuem 4,71 mais chance de possuírem cobertura adequada quando comparada a municípios com pior coleta de lixo. A respeito da presença de celular no domicilio, municípios com maior presença de celular no domicílio tem 4,36 mais chance de terem cobertura adequada comparado com municípios com menor presença de celular no domicílio.

O modelo de menor AIC é o com a variável celular no domicílio, porém apenas 5 municípios estão acima da mediana nacional, refletindo num amplo intervalo de confiança para a estimativa de razão de chances, isso é, há a incerteza na estimativa do efeito da variável. O ajuste de modelo logístico múltiplo resultou em estimativa de razão de chances ajustadas onde a variável celular no domicílio continua estatisticamente significativa, porém, há a incerteza na estimativa do efeito da variável.

Segunda Dose

Na região Norte, para a segunda dose, encontrou-se associação entre cobertura vacinal para HPV e o indicador cobertura da vacina rotavírus. (tabela 7).

Tabela 7 - Associação entre indicadores socioeconômicos a nível municipal, na Região Norte, e o alcance da meta de cobertura vacinal na segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).

Variáveis	Baixa (%) (n=330)	Adequada (%) (n=119)	Razão de chances bruta (IC 95%)	AIC	Razão de chances ajustada (IC 95%)
Baixa escolaridade					
Baixa (=66)	186 (56,4)	74 (62,7)			
Alta (>66)	144 (43,6)	44 (37,3)	0,76 (0,58- 1,81)	519,16	0,71 (0,43 -1,15)
Índice de pobreza					
Baixa (=51)	195 (59,1)	79 (66,9)			
Alta (>51)	135 (40,9)	39 (33,1)	0,71 (0,45 - 1,10)	518,32	0,69 (0,43-1,08)
Água encanada					
Baixa =69	292 (88,5)	103 (86,6)			
Alta >69	38 (11,5)	16 (13,4)	1,19 (0,62- 2,19)	522,97	1,16 (0,54 - 2,41)
Lixo					
Baixo=74	270 (81,8)	96 (80,7)			
Alto >74	60 (18,2)	23 (19,3)	1,07 (0,62 -1,81)	523,2	0,94 (0,43- 2,04)
Celular no domicílio					
Baixo=79	246 (74,5)	84 (70,6)			
Alto>79	84 (25,5)	35 (29,4)	1,22 (0,76 -1,93)	522,28	1,20 (0,65 -2,18)
Recursos para o SUS					
Baixo ou preconizado =15	275 (84,9)	99 (83,9)			
Alto >15 (acima do preconizado)	49 (15,1)	19 (16,1)	1,07 (0,59 -1,89)	516,85	1,03 (0,54-1,91)
Cobertura do plano de saúde					
Baixo =3.15	279 (84,5)	99 (83,2)			
Alto >3.15	51 (15,5)	20 (16,8)	1,10 (0,61- 1,92)	523,16	1,09 (0,53-2,18)
Cobertura da vacina rotavírus					
Adequada	252 (76,4)	79 (66,4)			
Não Adequada	78 (23,6)	40 (33,6)	1,63 (1,03 -2,57)	518,92	1,58 (0,93-2,70)
Cobertura da vacina poliomelite					
Adequada	205 (62,1)	80 (67,2)			
Não Adequada	125 (37,9)	39 (32,8)	0,79 (0,51 -1,23)	522,28	0,94 (0,56 -1,57)
Concentração de população urbana					
Baixa =65	219 (66,4)	80 (67,2)			
Alta >65	111 (33,6)	39 (32,8)	0,96 (0,61 -1,49)	523,24	0,77 (0,40-1,43)

AIC do modelo nulo = 521,27 e AIC do modelo ajustado = 522,69

Fonte: A autora, 2019.

Observa-se que municípios com cobertura não adequada da vacina rotavírus tem 1,63 mais chance de terem cobertura adequada na vacina contra HPV comparado com municípios com cobertura adequada da vacina rotavírus.

O modelo de menor AIC é o com a variável índice de pobreza, porém esta não é

significativa. Nesse modelo, a variável cobertura da vacina rotavírus perdeu significância estatística. Usando o critério AIC, esse modelo apresenta pior ajuste que os modelos simples.

Região Sudeste

Primeira Dose

Na região Sudeste, para a primeira dose, encontrou-se associação entre cobertura vacinal para HPV e os eixos domicílio, saúde, educação e população (medido pelos indicadores de coleta de lixo, cobertura de plano de saúde, baixa escolaridade e concentração da população urbana). Os resultados foram sumarizados na tabela 8.

Tabela 8 - Associação entre indicadores socioeconômicos a nível municipal, na Região Sudeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal na primeira dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).

Variáveis	Baixa (%) (n=54)	Adequada (%) (n=1614)	Razão de chances bruta (IC 95%)	AIC	Razão de chances ajustada (IC 95%)
Baixa escolaridade					
Baixa (=66)	20 (37)	1036 (64,2)			
Alta (>66)	34 (63)	578 (35,8)	0,32 (0,18 - 0,57)	464,9	0,32 (0,15 - 0,71)
Índice de pobreza					
Baixa (=51)	21 (38,9)	669 (41,4)			
Alta (>51)	33 (61,1)	945 (58,6)	0,89 (0,50 - 1,55)	480,57	1,05 (0,58 - 1,85)
Água encanada					
Baixa =69	23 (42,6)	509 (31,5)			
Alta >69	31 (57,4)	1105 (68,5)	1,61 (0,92 - 2,77)	477,91	0,67 (0,26 - 1,68)
Lixo					
Baixo=74	24 (44,4)	413 (25,6)			
Alto >74	30 (55,6)	1201 (74,4)	2,32 (1,33 - 4,01)	472,07	1,38 (0,59 - 3,31)
Celular no domicílio					
Baixo=79	22 (40,7)	489 (30,3)			
Alto>79	32 (59,3)	1125 (69,7)	1,58 (0,89 - 2,73)	478,16	0,71 (0,35- 1,45)
Recursos para o SUS					
Baixo ou preconizado =15	51 (94,4)	1476 (91,5)			
Alto >15 (acima do preconizado)	3 (5,6)	137 (8,5)	1,57 (0,57 - 6,54)	479,99	1,49 (0,52 - 6,32)
Cobertura do plano de saúde					
Baixo =3.15	19 (35,2)	315 (19,5)			
Alto >3.15	35 (64,8)	1299 (80,5)	2,23 (1,24 - 3,92)	473,75	1,29 (0,62- 2,70)
Cobertura da vacina rotavírus					
Adequada	21 (38,9)	487 (30,2)			
Não Adequada	33 (61,1)	1127 (69,8)	1,47 (0,83 - 2,55)	478,92	1,73 (0,91 - 3,23)
Cobertura da vacina poliomelite					
Adequada	42 (77,8)	1232 (76,3)			
Não Adequada	12 (22,2)	382 (23,7)	1,08 (0,58 - 2,17)	480,65	1,22 (0,59 - 2,64)
Concentração de população urbana					
Baixa =65	23 (42,6)	454 (28,1)			
Alta >65	31 (57,4)	1160 (71,9)	1,89 (1,08 - 3,27)	475, 74	1,10 (0,42 - 2,86)

AIC do modelo nulo = 478,72 e AIC do modelo ajustado = 477,41

Fonte: A autora, 2019.

Observa-se que municípios com melhor coleta de lixo possuem 2,32 mais chance de possuírem cobertura adequada quando comparada a municípios com a pior coleta de lixo. A respeito do eixo saúde, municípios com maior contratação de planos privados de saúde tem 2,23 mais chances possuírem cobertura vacinal contra HPV adequada quando comparado com municípios com menor contratação de planos privados de saúde. Os municípios com baixa escolaridade acima da mediana nacional tem uma chance 68% menor de terem cobertura vacinal adequada comparado com os municípios com baixa escolaridade abaixo da mediana nacional. Os municípios mais urbanos têm 1,89 mais chance de terem cobertura adequada da vacina contra HPV comparado com municípios menos urbanos.

O modelo de menor AIC é o com a variável baixa escolaridade onde essa variável continua estatisticamente significativa. Usando o critério AIC, esse modelo apresenta melhor ajuste que os modelos simples, sendo a interpretação que municípios com baixa escolaridade acima da mediana nacional tem uma chance 68% menor de alcançar a cobertura adequada, controlado pelas demais variáveis.

Segunda Dose

Na região Sudeste, para a segunda dose, encontrou-se associação entre cobertura vacinal para HPV nos eixos educação e domicílio (medido pelos indicadores de baixa escolaridade e celular no domicílio) (Tabela 9).

Tabela 9 - Associação entre indicadores socioeconômicos a nível municipal, na Região Sudeste, e o alcance da meta de cobertura vacinal segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).

Variáveis	Baixa (%) (n=945)	Adequada (%) (n=723)	Razão de chances bruta (IC 95%)	AIC	Razão de chances ajustada (IC 95%)
Baixa escolaridade					
Baixa (=66)	570 (60,3)	486 (67,2)			
Alta (>66)	375 (39,7)	237 (32,8)	0,74 (0,60 - 0,90)	2278,3	0,70 (0,52- 0,94)
Índice de pobreza					
Baixa (=51)	380 (40,2)	310 (42,9)			
Alta (>51)	565 (59,8)	413 (57,1)	0,89 (0,73- 1,09)	2285,5	0,93 (0,76- 1,14)
Água encanada					
Baixa =69	306 (32,4)	226 (31,3)			
Alta >69	639 (67,6)	497 (68,7)	1,05 (0,85 - 1,29)	2286,5	0,87 (0,62-1,22)
Lixo					
Baixo=74	264 (27,9)	173 (23,9)			
Alto >74	681 (72,1)	550 (76,1)	1,23 (0,98-1,54)	2283,3	1,13 (0,79 -1,61)
Celular no domicílio					
Baixo=79	316 (33,4)	195 (27)			
Alto>79	629 (66,6)	528 (73)	1,36 (1,10 - 1,68)	2278,6	1,30 (0,99 -1,71)
Recursos para o SUS					
Baixo ou preconizado =15	855 (90,6)	672 (92,9)			
Alto >15 (acima do preconizado)	89 (9,4)	51 (7,1)	0,72 (0,50 -1,03)	2282,5	0,75 (0,52- 1,08)
Cobertura do plano de saúde					
Baixo =3.15	193 (20,4)	141 (19,5)			
Alto >3.15	752 (79,6)	582 (80,5)	1,05 (0,83-1,35)	2286,5	0,78 (0,56 - 1,07)
Cobertura da vacina rotavírus					
Adequada	304 (32,2)	204 (28,2)			
Não Adequada	641 (67,8)	519 (71,8)	1,20 (0,97-1,49)	2283,7	1,13 (0,89-1,44)
Cobertura da vacina poliomelite					
Adequada	707 (74,8)	567 (78,4)			
Não Adequada	238 (25,2)	156 (21,6)	0,81 (0,64-1,02)	2283,7	0,85 (0,65-1,10)
Concentração de população urbana					
Baixa =65	274 (29)	203 (28,1)			
Alta >65	671 (71)	520 (71,9)	1,04 (0,84- 1,29)	2286,5	0,88 (0,61- 1,28)

AIC do modelo nulo = 2284,7 e AIC do modelo nulo ajustado = 2278,9

Fonte: A autora, 2019.

Observa-se que municípios com baixa escolaridade acima da mediana nacional tem uma chance 26% menor de alcançar a cobertura adequada, comparado municípios com baixa escolaridade abaixo da mediana nacional. A respeito ao acesso à comunicação, os municípios com maior presença de celulares no domicílio tem 1,36 mais chance de terem cobertura adequada, quando comparado com municípios com menor presença de celulares no domicílio.

O modelo de menor AIC é o com a variável baixa escolaridade. No modelo ajustado, a variável continua estatisticamente significativa, sendo a interpretação que municípios com baixa escolaridade acima da mediana nacional tem uma chance 30% menor de terem cobertura vacinal adequada, controlado pelas demais variáveis.

Região Sul

Primeira Dose

Na região Sul, para a primeira dose, encontrou-se associação entre cobertura vacinal para HPV nos eixos educação e domicílio (medido pelos indicadores de baixa escolaridade e celular no domicílio). A tabela 10 apresenta os resultados da associação.

Tabela 10 - Associação entre indicadores socioeconômicos a nível municipal, na Região Sul, e o alcance da meta de cobertura vacinal primeira dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).

Variáveis	Baixa (%) (n=73)	Adequada (%) (n=1115)	Razão de chances bruta (IC 95%)	AIC	Razão de chances ajustada (IC 95%)
Baixa escolaridade					
Baixa (=66)	38 (52,1)	737 (66,1)			
Alta (>66)	35 (47,9)	378 (33,9)	0,55 (0,34- 0,89)	546, 98	0,65 (0,35 - 1,21)
Índice de pobreza					
Baixa (=51)	50 (68,5)	823 (73,8)			
Alta (>51)	23 (31,5)	292 (26,2)	0,77 (0,46 - 1,30)	551,74	0,72 (0,43 - 1,23)
Água encanada					
Baixa =69	34 (46,6)	439 (39,4)			
Alta >69	39 (53,4)	676 (60,6)	1,34 (0,83 -2,15)	551,23	1,04 (0,59 - 1,83)
Lixo					
Baixo=74	29 (39,7)	405 (36,3)			
Alto >74	44 (60,3)	710 (63,7)	1,15 (0,70 -1,86)	552,36	0,58 (0,31 - 1,08)
Celular no domicílio					
Baixo=79	19 (26)	309 (27,7)			
Alto>79	54 (74)	806 (72,3)	0,91 (0,52 -1,54)	552,6	0,66 (0,35 - 1,16)
Recursos para o SUS					
Baixo ou preconizado =15	71 (97,3)	1067 (95,7)			
Alto >15 (acima do preconizado)	2 (2,7)	48 (4,3)	1,59 (0,48 - 9,89)	552,23	1,09 (0,29 - 6,45)
Cobertura do plano de saúde					
Baixo =3.15	30 (41,1)	288 (25,8)			
Alto >3.15	43 (58,9)	827 (74,2)	2,00 (1,22 - 3,24)	545,19	1,71 (0,96 - 3,01)
Cobertura da vacina rotavírus					
Adequada	28 (38,4)	440 (39,5)			
Não Adequada	45 (61,6)	675 (60,5)	0,95 (0,58 - 1,54)	552,66	1,05 (0,59 -1,84)
Cobertura da vacina poliomelite					
Adequada	51 (69,9)	729 (65,4)			
Não Adequada	22 (30,1)	386 (34,6)	1,22 (0,74 - 2,09)	552,07	1,33 (0,74 - 2,45)
Concentração de população urbana					
Baixa =65	50 (68,5)	597 (53,5)			
Alta >65	23 (31,5)	518 (46,5)	1,88 (1,14 - 3,18)	546,34	1,85 (0,93 - 3,70)

AIC do modelo nulo=550,07 e AIC do modelo ajustado=552,93

Fonte: A autora, 2019.

Observa-se que municípios com baixa escolaridade acima da mediana nacional tem chance 45% menor de terem cobertura adequada, comparado municípios com baixa

escolaridade abaixo da mediana nacional. No eixo saúde, municípios com maior contratação de planos privados de saúde tem 2,0 mais chance de possuírem cobertura vacinal contra HPV adequada quando comparado com municípios com menor contratação de planos privados de saúde. Os municípios mais urbanos tem 1,88 mais chance de atingirem a cobertura vacinal comparado com municípios menos urbanos.

O modelo de menor AIC é o com a variável concentração de população urbana. No modelo ajustado, a variável concentração de população urbana perdeu a significativa estatística. Usando o critério AIC, esse modelo apresenta pior ajuste que os modelos simples.

Segunda Dose

Na região Sul, para a segunda dose, encontrou-se associação entre cobertura vacinal para HPV e os eixos índice de pobreza, saúde e concentração da população urbana (medido pelos indicadores índice de pobreza, cobertura da vacina rotavírus e concentração da população urbana) (Tabela 11).

Tabela 11 - Associação entre indicadores socioeconômicos a nível municipal, na Região Sul, e o alcance da meta de cobertura vacinal segunda dose, em 2017, na coorte de meninas com 14 anos de idade (coorte I).

Variáveis	Baixa (%) (n=769)	Adequada (%) (n=419)	Razão de chances bruta (IC 95%)	AIC	Razão de chances ajustada (IC 95%)
Baixa escolaridade					
Baixa (=66)	513 (66,7)	262 (62,5)			
Alta (>66)	256 (33,3)	157 (37,5)	1,20 (0,93-1,53)	1544,2	1,07 (0,77-1,48)
Índice de pobreza					
Baixa (=51)	532 (69,2)	341 (81,4)			
Alta (>51)	237 (30,8)	78 (18,6)	0,51 (0,38-0,68)	1524,7	0,53 (0,39- 0,72)
Água encanada					
Baixa =69	303 (39,4)	170 (40,6)			
Alta >69	466 (60,6)	249 (59,4)	0,95 (0,74-1,21)	1546,1	1,20 (0,89 - 1,63)
Lixo					
Baixo=74	276 (35,9)	158 (37,7)			
Alto >74	493 (64,1)	261 (62,3)	0,92 (0,72-1,18)	1545,9	1,21 (0,86 -1,69)
Celular no domicílio					
Baixo=79	215 (28)	113 (27)			
Alto>79	554 (72)	306 (73)	1,05 (0,80-1,37)	1546,1	1,12 (0,83 -1,52)
Recursos para o SUS					
Baixo ou preconizado =15	734 (95,4)	404 (96,4)			
Alto >15 (acima do preconizado)	35 (4,6)	15 (3,6)	0,77 (0,40 -1,41)	1545,6	0,85 (0,44 - 1,58)
Cobertura do plano de saúde					
Baixo =3.15	205 (26,7)	113 (27)			
Alto >3.15	564 (73,3)	306 (73)	0,98 (0,75-1,28)	1546,2	1,07 (0,78 -1,47)
Cobertura da vacina rotavírus					
Adequada	322 (41,9)	146 (34,8)			
Não Adequada	447 (58,1)	273 (65,2)	1,34 (1,05 - 1,72)	1540,6	1,27 (0,95 - 1,70)
Cobertura da vacina poliomelite					
Adequada	492 (64)	288 (68,7)			
Não Adequada	277 (36)	131 (31,3)	0,80 (0,62 -1,03)	1543,5	0,89 (0,66- 1,21)
Concentração de população urbana					
Baixa =65	391 (50,8)	256 (61,1)			
Alta >65	378 (49,2)	163 (38,9)	0,65 (0,51-0,83)	1534,7	0,55 (0,38 -0,78)

AIC do modelo nulo = 1544,3 e AIC do modelo ajustado = 1522,3

Fonte: A autora, 2019.

Observa-se que municípios com cobertura da vacina rotavirus não adequada tem 1,34 mais chance de terem a cobertura da vacina contra HPV adequada, comparado com municípios com cobertura da vacina rotavírus adequada. Os municípios com índice de pobreza acima da mediana nacional tem chance 49% menor de terem cobertura vacinal adequada comparada com os municípios com renda abaixo da mediana nacional. Os municípios mais urbanos têm chance 35% menor de possuírem cobertura adequada em relação a municípios menos urbanos.

O modelo de menor AIC é o com a concentração da população urbana. No modelo ajustado, as variáveis concentração urbana e índice de pobreza continuam estatisticamente significativas. Usando o critério AIC, esse modelo tem melhor ajuste, sendo interpretado da

seguinte forma: municípios mais urbanos tem uma chance 45% menor de alcançar a cobertura vacinal adequada, controlado pelas demais variáveis.

Todas as regiões

O presente estudo relacionou a cobertura da vacina contra HPV com indicadores socioeconômicos em regiões brasileiras, o quadro 9 mostra o resumo dos indicadores que estão relacionados com a cobertura baixa ou adequada da vacina contra HPV.

Quadro 9 - Resumo dos indicadores socioeconômicos associados com cobertura adequada vacinal contra HPV, a nível regional. Os indicadores que se mostraram positivamente associados com o alcance da cobertura adequada estão ressaltados com um sinal de mais (+) e os indicadores que se mostraram negativamente associados com o alcance da cobertura adequada estão ressaltados com um sinal de menos (-).

	1ª dose					2ª dose				
	CO	NE	N	SE	S	CO	NE	N	SE	S
Baixa escolaridade				-	-					
Indice de pobreza										-
Agua encanada	+		+			+				
Coleta de lixo	+		+	+		+				
Celular no domicilio			+			+	+		+	
Recursos para o SUS		+								
Cobertura do plano de saúde				+	+					
Cobertura não adequada da vacina rotavírus						-	+	+		+
Cobertura não adequada da vacina poliomielite		-								
Concentração da população urbana	+	+		+	+					-

Fonte: A autora, 2019.

O eixo moradia, representado pelas variáveis água encanada, coleta de lixo e celular no domicílio, apresentou associação consistentemente positiva com o alcance da cobertura vacinal adequada para a vacina HPV. Supomos que essas variáveis, ao possivelmente refletir uma maior infraestrutura dos domicílios do município, estariam associadas a um melhor planejamento urbano e de saúde, relacionando-se positivamente com o alcance da cobertura vacinal adequada. Esse foi o resultado encontrado nos modelos da região Centro-Oeste (1ª e 2ª dose), Norte (1ª dose) e Sudeste (1ª dose).

De modo semelhante, a associação positiva encontrada entre concentração da população urbana e alcance da cobertura vacinal pode refletir a hipótese de estudo que supunha que municípios mais urbanos teriam mais acesso à serviços de saúde assim como a

meios de informação e com isso alcançariam a meta de cobertura vacinal contra HPV. Neste estudo encontramos, para a 1ª dose, uma associação positiva entre concentração de população urbana e alcance da cobertura vacinal em todas as regiões exceto na região Norte. Nota-se, entretanto, que, para a 2ª dose, foi observado uma associação negativa entre concentração da população urbana e alcance da meta da cobertura vacinal somente na região Sul.

7 DISCUSSÃO

Este trabalho objetivou estimar a cobertura da vacina contra HPV em municípios brasileiros, no ano de 2017 e identificar fatores associados com o alcance da cobertura preconizada. Foi feita a estimativa da cobertura da vacina contra HPV em três coortes de meninas elegíveis para a 1º e 2º dose de vacina. Para a primeira dose, uma maior proporção de municípios alcançou a meta preconizada quando avaliamos a coorte I, de meninas de 14 anos em 2017. Essa é a coorte que, considerando a inclusão da vacina HPV no calendário assim como a inclusão do público-alvo de forma gradativa (das diferentes idades ao longo dos anos), teve maior chance de realizar a primeira dose da vacina quando comparada com a coorte II, meninas de 15 anos em 2017 e coorte III, meninas de 16 anos em 2017. Sendo assim, esse pode ser um motivo da maior proporção de municípios com cobertura vacinal adequada nesta coorte. No entanto, na segunda dose, mais municípios alcançam a meta preconizada na coorte II. Ou seja, para a coorte I, a maior oportunidade para realizar a primeira dose não contribuiu para um superior desempenho na segunda dose.

Os resultados apresentados sugerem uma alta cobertura e uma maior homogeneidade na primeira dose da vacina contra HPV. A nível estadual e regional, nota-se altas coberturas da vacina contra o HPV na primeira dose, considerando todas as três coortes investigadas. Vale destacar aqui que apenas o Amazonas e Distrito Federal não alcançaram coberturas acima de 90%. Já a cobertura da segunda dose foi mais heterogênea. Observamos que os estados do Ceará, Espírito Santo, Amapá e São Paulo se mantiveram sistematicamente com alta cobertura em todas as coortes, enquanto que o Distrito Federal não alcançou a meta em nenhuma das coortes. Especificamente, o Ceará se destaca com coberturas ≥90% para todas as coortes. Entretanto, para a maioria dos estados, na segunda dose, há um predomínio de baixa cobertura da vacina contra HPV e uma maior heterogeneidade. A heterogeneidade da cobertura vacinal por município não é restrita à vacina contra HPV. Estudo feito avaliando o período de 2003 a 2007, mostrou heterogeneidade da cobertura da vacina oral contra a poliomielite, vacina tetravalente, vacina contra hepatite B e a tríplice viral por município (TEXEIRA; ROCHA, 2010). Essa heterogeneidade implica em uma necessidade de estratégias de direcionamento das intervenções para locais com baixa cobertura vacinal. Ainda, pode ser útil a identificação de fatores que possam explicar o não alcance da cobertura vacinal preconizada em determinado município versus os municípios vizinhos.

Uma parcela da heterogeneidade pode ser explicada pela possível ocorrência de invasão ou evasão de pessoas para serviços de outras regiões influenciando o numerador, os

seja as doses aplicadas, e portanto o cálculo da cobertura vacinal (OLVEIRA; MARTINEZ; ROCHA, 2014).

O PNI realizou o seguimento das coortes de meninas de 9 a 14 anos vacinadas com a vacina HPV no período de 2013 a 2016 no Brasil e obteve as seguintes coberturas: 38,5% em meninas com 9 anos, 107,1% meninas com 10 anos, 87,8% em meninas com 11 anos, 63,0% em meninas com 12 anos, 132,6% em meninas com 13 anos e 121,3% em meninas com 14 anos. Em relação a segunda dose, as coberturas foram: 12,7% em meninas com 9 anos, 36,3% meninas com 10 anos, 56,4% em meninas com 11 anos, 61,1% em meninas com 12 anos, 69,0% em meninas com 13 anos e 89,7% em meninas com 14 anos (BRASIL, 2016).

O presente estudo realizou o cálculo de cobertura vacinal acumulada em coortes de meninas que tiveram a oportunidade de realizar a primeira dose no período de 2013 a 2017 dando continuidade ao seguimento das coortes realizado pelo PNI até 2016, as coortes comuns em ambos estudos são: meninas com 13 anos, meninas com 14 anos em 2016 e meninas com 15 anos em 2016 que correspondem com as coortes I, II e III do presente estudo. Os resultados do PNI e do presente estudo são similares, na primeira dose todas as coortes apresentam cobertura adequada enquanto na segunda dose nenhuma coorte possui cobertura adequada.

Moro *et al* (2017) calcularam cobertura vacinal para HPV em 2014 para meninas com 11 a 13 anos. Nesse cálculo, estão agregadas as meninas das três coortes aqui estudadas, o que torna o resultado não diretamente comparável. Ainda assim, Moro et al (2017) também encontram uma cobertura vacinal abaixo de 40% no Estado do Amazonas, bem inferior ao restante do país. Por outro lado, este estudo não concorda com os resultados obtidos na presente pesquisa quanto a cobertura no Distrito Federal, que segundo eles, apresentava níveis acima de 80% para ambas as doses (MORO et al (2017).

O estado do Amazonas foi o primeiro da região Norte a oferecer a vacina para HPV dentro do SUS em 2013, enquanto o restante do país iniciava em 2014. Nesse ano inicial da vacinação, a população-alvo era de meninas nascidas em 2000 a 2002, isso é, correspondem às coortes 2 e 3 desse estudo. Estudo realizado por Magalhães, Neves e Silva Filho (2018) em municípios do Amazonas sugere que em 2013 a cobertura foi alta para a primeira dose, com 95,4% da população-alvo atendida. As discrepâncias entre os estudos de Moro, Magalhães, Neves e Silva Filho e o presente estudo, podem decorrer da definição dos denominadores. Em Magalhães, Neves e Silva Filho o tamanho estimado da população-alvo era de 108.283 meninas, dados esses provenientes do censo escolar. Em Moro *et al* (2017) o tamanho estimado da população-alvo foi de meninas residentes nos 5.565 municípios brasileiros com

idade entre 11 anos a 13 anos 11 meses e 29 dias e em nosso estudo foi de 1.452.364 para a coorte I, 1.467.609 para a coorte II, e 1.564.739 para a coorte III. Magalhães, Neves e Silva Filho (2018) destacam algumas dificuldades para a vacinação que são específicas do estado do Amazonas, incluindo adversidades ambientais geográficas e climáticas, como por exemplo, dificuldades geográficas para deslocamento da população.

Como esperado, foi observado que quanto maior o índice de pobreza e mais baixa a educação, menor a chance de alcançar a meta da cobertura vacinal. Essa associação se mostrou estatisticamente significativa nas regiões Sudeste e Sul (1ª dose) e Sul (2ª dose). Resultados semelhantes foram observados em um estudo ecológico conduzido no Equador (RIVANDENEIRA *et al* 2018). Foi observada grande heterogeneidade espacial na cobertura da vacina contra o sarampo. Ao correlacionar a cobertura com índices sociodemográficos os autores observaram que regiões mais vulneráveis, economicamente e socialmente, apresentavam menor cobertura vacinal e portanto estão mais suscetíveis a epidemias de sarampo. Já no estudo ecológico de Grdadolnik *et al* (2016) não foi observada uma correlação entre cobertura das vacinas HPV e rotavírus e fatores sociodemográficos (GRDADOLNIK, U.; SOČAN, M. 2016).

Em contrapartida, observou-se uma associação positiva entre recursos para o SUS e cobertura de plano de saúde e o alcance da cobertura vacinal possivelmente sugerindo que municípios com mais recursos públicos ou mais acesso à saúde privada seriam capazes de alcançar maiores coberturas. Aqui é importante ressaltar que os dados obtidos de cobertura vacinal teoricamente contemplam as duas formas de acesso à vacinação (pública e privada) apesar de ser possível supor que a completude dos dados possa ser distinta.

As limitações do estudo estão relacionadas aos dados serem de bases secundárias o que pode sugerir uma baixa qualidade dos dados. Ainda, é possível que o numerador possa ser influenciado pela invasão da população para regiões vizinhas com mais/menos infraestrutura para vacinação. Além disso, as formas como as variáveis foram dicotomizadas (corte na mediana) também é uma limitação. O registro de doses aplicadas não é feito de forma identificada pelos estabelecimentos saúde tanto público quanto privado. Sendo assim a cobertura acumulada no estudo principalmente nas coortes II e coortes III podem representar uma maior parcela de doses aplicadas em estabelecimentos de saúde particulares devido as oportunidades de vacinação ocorrerem em momentos e faixas etárias que não necessariamente são correspondentes à do SUS. Outra fonte importante de imprecisão no cálculo de cobertura vacinal provem de incertezas nas estimativas dos denominadores. Os dados de população-elegível vieram do censo 2010 e seu uso pressupõe que fatores associados com mortalidade e

mobilidade populacional nessa faixa etária, não sejam significativos. Além disso, algumas variáveis não foram contempladas no modelo lógico, devido a qualidade da informação ou a indisponibilidade por município como por exemplo porcentagem de estratégia de saúde da família, porcentagem de religião e porcentagem de crianças na escola.

As principais virtudes do trabalho são: apresentar os resultados de cobertura vacinal acumulado por regiões e relacionar essa com potenciais indicadores que possam influenciar ao alcance da cobertura vacinal.

8 CONCLUSÃO

O presente trabalho destaca diversos desafios no que diz respeito a cobertura vacinal contra HPV no Brasil. A estimativa da cobertura vacinal da 1ª dose da vacina contra HPV no Brasil sugere altas coberturas apesar de alguns locais não acompanharem o padrão (Distrito Federal e Amazonas).

Para a 2ª dose, o oposto foi observado com uma baixa cobertura vacinal acumulada em todas as coortes sendo que a coorte I se destaca pelo pior desempenho e sugere que apesar da maior oportunidade para realizar a 1ª pode existir uma descontinuidade da vacinação também chamada de atraso vacinal. A descontinuidade da vacinação é reconhecido pelo PNI como um dos fatores recorrentes em outras vacinas, dificultando a proteção de doenças imunopreveniveis na população.

Através do estudo da associação de potenciais indicadores socioeconômicos com a cobertura vacinal, buscávamos entender se determinados fatores seriam consistentemente associados à vacinação adequada. Entretanto, os resultados observados divergiram consideravelmente de acordo como a região dificultando conclusões mais gerais.

O impacto dos resultados para o PNI implicarão na incompletude da base de dados secundária TABNET, utilizada pela presente dissertação, pois diverge nos resultados divulgados nos Boletins Informativos. Além disso, é possível supor que o PNI tenha uma estrutura base para as estratégias de vacinações no Brasil, porém é necessário que a vacinação seja adaptada para cada região de acordo com as suas peculiaridades. No entanto percebe-se que tanto o alcance da cobertura vacinal quanto os potenciais indicadores socioeconômicos são multifatoriais e sendo imprescindível o apoio de outros setores.

REFERÊNCIAS

ABREU, M. N. S. *et al*. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 3, p. 849–860, mar. 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/csc/v23n3/1413-8123-csc-23-03-0849.pdf. Acesso em: 17 jan. 2017.

ARANA, J. E. *et al*. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009–2015. **Vaccine**, v. 36, n. 13, p. 1781–1788, mar. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477308. Acesso em: 17 mar. 2017.

BERNSTEIN, S. *et al.* State-Level Voting Patterns and Adolescent Vaccination Coverage in the United States, 2014. **American Journal of Public Health**, v. 106, n. 10, p. 1879–1881, out. 2016. Disponível em: https://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2016.303381. Acesso em: 18 mar. 2017.

BORENA, W. *et al*. Pre-vaccine era cervical human papillomavirus infection among screening population of women in west Austria. **BMC Public Health**, v. 16, n. 1, dez. 2016. Disponível em: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-016-3581-0. Acesso em: 12 abr. 2017.

BRASIL. **Emenda Constitucional Nº 29, de 13 de Setembro de 2000**. Altera os arts. 34, 35, 156, 160, 167 e 198 da Constituição Federal e acrescenta artigo ao Ato das Disposições Constitucionais Transitórias, para assegurar os recursos mínimos para o financiamento das ações e serviços públicos de saúde. Brasília: Congresso Nacional, 2000. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Emendas/Emc/emc29.htm#art6. Acesso em: 12 abr. 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE / FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações** - Avaliação do Programa de Imunizações. 2001. 67 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**. 120 p., Brasília, 2015. Disponível em: http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907.pdf. Acesso em: 04 ago. 2017.

_____. **Programa Nacional de Imunizações 30 anos**. Brasília – DF, 2003. 212p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_30_anos_pni.pdf.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações **Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada)**. 2018.39p.

_____. Ministério da Saúde. DATA SUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. **Tabnet**. Imunizações. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/cnv/DPnibr.def. Acesso em: 10 jan. 2017.

_____. Ministério da Saúde. DATA SUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. **Tabnet**. População Residente. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popbr.def. Acesso em: 10 mar. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS. Departamento de Vigilância

das Doenças Transmissíveis – DEVIT. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações – CGPNI. PNI-Programa Nacional de Imunizações. Boletim Informativo. Vacinação contra HPV. 2016 Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/28/Boletim-informativo.pdf

CAMARGO, M. *et al*. Association of HIV status with infection by multiple HPV types. **Tropical Medicine & International Health**, v. 23, n. 11, p. 1259–1268, nov. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30133078. Acesso em: 12 jan. 2019.

CHOW, L. T.; BROKER, T. R.; STEINBERG, B. M. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. **APMIS**, v. 118, n. 6–7, p. 422–449, 15 jun. 2010. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553526. Acesso em: 10 mar. 2017.

DEHLENDORFF, C. *et al*. Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. **Vaccine**, v. 36, n. 43, p. 6373–6378, out. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30249423. Acesso em: 12 jan. 2019.

DE SANJOSÉ, S. *et al*. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 7, p. 453–459, jul. 2007. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17597569. Acesso em: 12 jan. 2018.

DINIZ, M. DE O.; FERREIRA, L. C. DE S. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 19–30, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142010000300003. Acesso em: 20 jan. 2018.

DROLET, M. *et al*. Can high overall human papillomavirus vaccination coverage hide sociodemographic inequalities? An ecological analysis in Canada. **Vaccine**, v. 34, n. 16, p. 1874–1880, abr. 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26954465. Acesso em: 12 abr. 2017.

FONSECA, A. J.; DE LIMA FERREIRA, L. C. Systematic review of the cost-effectiveness of the vaccination against HPV in Brazil. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 10, n. 12, p. 3484–3490, 2 dez. 2014. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514073/. Acesso em: 15 abr. 2018.

FREGNANI, J. H. T. G. et al. A School-Based Human Papillomavirus Vaccination Program in Barretos, Brazil: Final Results of a Demonstrative Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e62647, 24 abr. 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638130. Acesso em: 24 abr. 2017.

GONTIJO, T. L, *et al*. Análise da cobertura vacinal contra influenza no estado de minas gerais. **Ciencia y Enfermeria**, v. 23, n. 3, 2017. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/pdf/cienf/v23n3/0717-9553-cienf-23-03-00069.pdf. Acesso em: 12 mar. 2018.

GRDADOLNIK, U.; SOČAN, M. The Impact of Socio-Economic Determinants on the Vaccination Rates with Rotavirus and Human Papiloma Virus Vaccine. **Slovenian Journal of Public Health**, v. 55, n. 1, p. 43–52, 1 mar. 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4820181/. Acesso em: 12 mar. 2017.

HERWEIJER, E.; PLONER, A.; SPARÉN, P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. **Vaccine**, v. 36, n. 15, p. 1917–1920, abr. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523448. Acesso em: 12 jan. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA (IBGE). **Sistema IBGE de Recuperação Automática – SIDRA**. Censo Demográfico. Disponível em: https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-demografico/demografico-2010/inicial. Acesso em: 10 mar. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.128p. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/. Acesso em: 12 mar. 2017.

_____. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2. ed. rev. Rio de Janeiro: INCA, 2016.114p. Disponível em: http://www.citologiaclinica.org.br/site/pdf/documentos/diretrizes-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero_2016.pdf. Acesso em: 12 mar. 2017.

ISLAM, J. Y. et al. Acceptability of two- versus three-dose human papillomavirus vaccination schedule among providers and mothers of adolescent girls: a mixed-methods study in five countries. **Cancer Causes & Control**, v. 29, n. 11, p. 1115–1130, nov. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718309. Acesso em: 12 jan. 2019.

JEAN, S.; ELSHAFEI, M.; BUTTENHEIM, A. Social determinants of community-level human papillomavirus vaccination coverage in aschool-based vaccination programme. **Sexually Transmitted Infections**, v. 94, n. 4, p. 248–253, jun. 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/322454959_Social_determinants_of_community-level_human_papillomavirus_vaccination_coverage_in_a_school-based_vaccination_programme. Acesso em: 12 dez. 2018.

KARAFILLAKIS, E. *et al*. HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, p. 1–13, 11 jan. 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30633623. Acesso em: 12 fev. 2019.

KOSTARAS, D.; KARAMPLI, E.; ATHANASAKIS, K. Vaccination against HPV virus: a systematic review of economic evaluation studies for developed countries. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, p. 1–12, dez. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501434. Acesso em: 12 jan. 2019.

LAMONTAGNE, D. S. *et al*. Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 89, n. 11, p. 821- 830B, 1 nov. 2011. Disponível em: https://www.who.int/bulletin/volumes/89/11/11-089862/en/. Acesso em: 12 abr. 2017.

LETO, M. DAS G. P. *et al*. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *In*: **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306–317, abr. 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962011000200014&script=sci_abstract&tlng=es. Acesso em: 19 out. 2017.

LI, M. *et al*. Prevalence characteristics of single and multiple HPV infections in women with cervical cancer and precancerous lesions in Beijing, China: LI ET AL. **Journal of Medical Virology**, v. 91, n. 3, p. 473–481, mar. 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30281807. Acesso em: 10 abr. 2019.

LUCIANI, S. *et al*. HPV vaccine implementation and monitoring in Latin America. **Salud Pública de México**, v. 60, n. 6, nov- dic, p. 683, 13 dez. 2018. Disponível em:

https://www.medigraphic.com/pdfs/salpubmex/sal-2018/sal186l.pdf. Acesso em: 10 jan. 2019.

MAGALHÃES, Patrícia da Silva; NEVES, André Luiz Machado; FILHO, Zilmar Augusto de Souza. Estimativa de custos diretos para a implantação e efetivação da vacinação contra o HPV no Estado do Amazonas. *In*: **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 39, n. 1, p. 41-50, jan./jun. 2018.

MENDES LOBÃO, W. *et al*. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? **PLOS ONE**, v. 13, n. 11, 12 nov. 2018. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0206726. 10 jan. 2019.

MESHER, D. *et al*. The Impact of the National HPV Vaccination Program in England Using the Bivalent HPV Vaccine: Surveillance of Type-Specific HPV in Young Females, 2010–2016. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 218, n. 6, p. 911–921, 14 ago. 2018. Disponível em: https://academic.oup.com/jid/article/218/6/911/5025126. Acesso em: 12 jan. 2019.

MOLINARO, Etelcia Moraes; CAPUTO, Luzia Fátima Gonçalves; AMENDOEIRA, Maria Regina Reis (ogr.). **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**: v. 2. Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, 2010. Disponível em: http://www.fiocruz.br/ioc/media/vol_2[1].pdf. Acesso em: 12 abr. 2017.

MORO, Adriana ; *et al*. Coberturas vacinais do Papiloma Vírus Humano no contexto brasileiro. **Saúde Meio Ambient**. v. 6, n. 2, p. 124-132, jul./dez. 2017. Disponível em: http://www.periodicos.unc.br/index.php/sma/article/view/1528. Acesso em: 10 jan. 2018.

MUKANYANGEZI, M. *et al*. Screening for human papillomavirus, cervical cytological abnormalities and associated risk factors in HIV-positive and HIV-negative women in Rwanda. **HIV Medicine**, v. 19, n. 2, p. 152–166, fev. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29210158. Acesso em: 10 abr. 2018.

MUÑOZ, N. *et al*. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 6, p. 518–527, fev. 2003. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021641. Acesso em: 12 jun. 2017.

OLIVEIRA, M.F.S.; MARTINEZ, E.Z.; ROCHA, J.S.Y. Fatores associados à cobertura vacinal em menores de cinco anos em Angola. **Rev. Saúde Pública** v.48, n.6, p. 906-915, dec. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v48n6/pt_0034-8910-rsp-48-6-0906.pdf

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Estratégia global para o sector da saúde relativa a infecções sexualmente transmissíveis 2016-2021**: quadro de execução para a região africana. https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-08/AFR-RC67-7-Estrat%C3%A9gia%20Global%20Sector%20da%20Sa%C3%BAde%20Relativa%20Infec%C3%A7%C3%B5es%20Sexualmente%20Transmiss%C3%ADveis_0.pdf

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Nota de orientação da OPAS/OMS**: prevenção e controle de amplo alcance do câncer do colo do útero: um futuro mais saudável para meninas e mulheres. Washington, DC : OPAS, 2013. 14p. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&layout=default&alias=1485-prevencao-e-controle-amplo-alcance-do-cancer-do-colo-do-utero-5&category_slug=saude-da-mulher-267&Itemid=965. Acesso em: 10 mar. 2017.

OSIS, M. J. D.; DUARTE, G. A.; SOUSA, M. H. DE. Conhecimento e atitude de usuários do SUS sobre o HPV e as vacinas disponíveis no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 1, p. 123–133, fev. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0034-

89102014000100123&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 20 jan. 2017.

PATEL, C. *et al*. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? **Eurosurveillance**, v. 23, n. 41, 11 out. 2018. Disponível em: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737. Acesso em: 10 jam. 2019.

PEREIRA-SCALABRINO, A.; ALMONTE, M.; DOS-SANTOS-SILVA, I. Country-level correlates of cervical cancer mortality in Latin America and the Caribbean.
Salud Pública de México, v. 55, n. 1, jan.-fev. 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370254. Acesso em: 12 mar. 2017.

QUEVEDO, J.P *et al*. A política de vacinação contra o HPV no Brasil: a comunicação pública oficial e midiática face à emergência de controvérsias. **R. Tecnol. Soc.**, Curitiba, v. 12, n. 24, p. 1-26, jan./abr. 2016. Disponível em: https://periodicos.utfpr.edu.br/rts/article/view/3206. Acesso em: 10 jan. 2017.

RIVADENEIRA, M. F.; BASSANESI, S. L.; FUCHS, S. C. Socioeconomic inequalities and measles immunization coverage in Ecuador: A spatial analysis. **Vaccine**, v. 36, n. 35, p. 5251–5257, ago. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30061028. 10 dez. 2018.

SCHNEEBERGER, Carlos Alberto; FARAGO, Luiz Antonio. **Minimanual compacto de geografia do Brasil**: teoria e prática. São Paulo: Rideel, 2003.

SOUTO, R.; FALHARI J. P. B.; CRUZ, A. D. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 2, n. 51, p. 155–160, mai.2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000114&pid=S0103-863X2005000300010000014&lng=pt. Acesso em: 12 set. 2017.

SILVA JUNIOR, J.B. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações:
uma conquista da Saúde Pública brasileira. Epidemiol. **Serv. Saúde, Brasília**, v. 22, n. 1, p. 7-8, jan-mar 2013. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100001.

SURAGH, T. A. *et al*. Safety of bivalent human papillomavirus vaccine in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2009-2017: Safety of bivalent human papillomavirus vaccine in VAERS. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 12, p. 2928–2932, dez. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30229993. Acesso em: 10 fev. 2019.

TAFURI, S. *et al*. Systematic causality assessment of adverse events following HPV vaccines: Analysis of current data from Apulia region (Italy). **Vaccine**, v. 36, n. 8, p. 1072–1077, fev. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29358055. Acesso em: 10 jan. 2019.

TAO, G. *et al*. Human papillomavirus genotype distribution among HPV-positive women in Sichuan province, Southwest China. **Archives of Virology**, v. 163, n. 1, p. 65–72, jan. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28983744. Acesso em: 10 dez. 2018.

TAY, S. *et al*. Clinical and economic impact of school-based nonavalent human papillomavirus vaccine on women in Singapore: a transmission dynamic mathematical model analysis. BJOG: **An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 125, n. 4, p. 478–486, mar. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29266694. Acesso em: 10 jan. 2019.

TEIXEIRA, Antonia Maria da Silva; Rocha, Cristina Maria Vieira. Vigilância das coberturas de vacinação: uma metodologia para detecção e intervenção em situações de risco. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 19, n. 3, p. 217-226, jul-set 2010. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_coberturas_vacinacao.pdf. Acesso em: 10 jan. 2017.

VAIDAKIS, D. *et al*. Knowledge of Greek adolescents on human papilloma virus (HPV) and vaccination: A national epidemiologic study. **Medicine**, v. 96, n. 1, p. e5287, jan. 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5228643/. Acesso em: 20 dez. 2017.

VINODHINI, K. *et al*. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 285, n. 3, p. 771–777, mar. 2012. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22159694. Acesso em: 10 ago. 2017.

VORSTERS, A.; VAN DAMME, P. HPV immunization programs: Ensuring their sustainability and resilience. **Vaccine**, v. 36, n. 35, p. 5219–5221, ago. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30037667. Acesso em: 10 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). **Questions and answers about HPV vaccination. Information for parents and caregivers**. 2017. 17p. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/356841/Q-and-A_HPV_Parents_EN.pdf. Acesso em: 20 jan. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Who guidance note**. Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. 14p, 2013.

ZANINI, N. V. *et al*. Motivos para recusa da vacina contra o Papilomavírus Humano entre adolescentes de 11 a 14 anos no município de Maringá-PR. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 12, n. 39, p. 1–13, 3 out. 2017. Disponível em: https://www.rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/1253. Acesso em: 10 jan. 2018.

ANEXO A - INDICAÇÃO DA VACINA HPV QUADRIVALENTE CONFORME AS POSSÍVEIS SITUAÇÕES VACINAIS ENCONTRADAS.

Situações	Conduta (ano 2014)	Orientações técnicas
Adolescente que fez D1 da vacina bivalente na clínica particular.	O ideal é manter o esquema com a mesma vacina (bivalente). Mas se a vacina usada em doses anteriores não está disponível, recomenda-se administrar a vacina quadrivalente, disponível na rede pública, para completar o esquema.	Não existem dados disponíveis sobre a segurança, imunogenicidade ou eficácia das duas vacinas contra o HPV quando usadas de forma intercambiável.
Adolescente fez D1 e D2 da vacina bivalente na clínica particular.		
Adolescente que fez D1 da vacina quadrivalente na clínica particular.	Administrar D2 com a vacina quadrivalente, respeitando o intervalo mínimo de 30 dias entre as doses. Agendar D3 da quadrivalente para 5 anos após D1, conforme esquema estendido. Caso a adolescente solicite, também é possível agendar para 6 meses após a D1, respeitando o limite de até duas doses na rede pública no intervalo de um ano.	
Adolescente que previamente recebeu D1 e D2 da vacina quadrivalente na clínica particular e, por opção, queira receber a D3 conforme o esquema 0, 2 e 6 meses.	Administrar D3 com a vacina quadrivalente, respeitando o intervalo mínimo de 90 dias entre as doses.	
Adolescente que recebeu a D1 da vacina quadrivalente e, por opção, queira receber a D2 em clínica particular para seguir o esquema 0, 2 e 6 meses	Administrar D3 da vacina quadrivalente após 6 meses da D1, respeitando o intervalo mínimo de 90 dias após a D2.	
Adolescente que referiu ter recebido previamente a vacina contra HPV, mas desconhece o tipo e não tem o comprovante.	Administrar D1 da vacina quadrivalente e agendar D2, indicando a unidade de saúde de referência.	Segundo a OMS, se a vacina com a qual a adolescente iniciou o esquema é desconhecida ou não está disponível, recomenda-se utilizar a vacina disponível na rede pública.
Adolescente que recebeu a D1 da vacina quadrivalente há mais de 6 meses.	Administrar D2 da vacina quadrivalente até a idade de 13 anos 11 meses e 29 dias, agendar D3 e indicar a unidade de saúde de referência.	
Adolescentes com esquema completo da vacina bivalente.	Não revacinar com a quadrivalente.	
Situações	Conduta (a partir de 2015)	Orientações técnicas.
Adolescente com até 13 anos 11 meses e 29 dias que não recebeu D1 da vacina quadrivalente e que pertence à coorte de vacinação.	Administrar D1 da vacina quadrivalente e agendar D2, indicando a unidade de saúde de referência.	

Legenda: D1= 1º dose, D2=2º dose e D3=3º dose.

Fonte: Informe Técnico sobre a Vacina Papilomavírus Humano (HPV) na Atenção Básica 2014.

ANEXO B - EVOLUÇÃO DAS INDICAÇÕES DA VACINA CONTRA HPV (QUADRIVALENTE) DESDE A IMPLANTAÇÃO NO SUS

Ano	População Alvo	Esquema Vacinal
2014	• Adolescentes do sexo feminino de 11 a 13 anos, 11 meses e 29 dias de idade.	Três doses: (0, 6 meses e 60 meses).
	• Indígenas do sexo feminino de 9 a 13 anos, 11 meses e 29 dias de idade.	Três doses: (0, 2 meses e 6 meses).
2015	• Adolescentes do sexo feminino de 9 a 11 anos, 11 meses e 29 dias de idade.	Três doses: (0, 6 meses e 60 meses).
	• Indígenas do sexo feminino de 9 anos a 13 anos, 11 meses e 29 dias de idade	Três doses: (0, 2 meses e 6 meses).
	• Inclusão de mulheres de 9 anos a 26 anos, 11 meses e 29 dias de idade vivendo com HIV.	Três doses: (0, 2 meses e 6 meses).
2016	• Adolescentes do sexo feminino de 9 anos a 13 anos, 11 meses e 29 dias de idade.	Mudança para duas doses: (0 e 6 meses).
	• Indígenas do sexo feminino de 9 anos a 9 anos, 11 meses e 29 dias de idade.	Três doses: (0, 2 meses e 6 meses).
	• Mulheres de 9 anos a 26 anos, 11 meses e 29 dias de idade vivendo com HIV.	Três doses: (0, 2 meses e 6 meses).
2017	• Sexo feminino: faixa etária de 9 a 14 anos de idade (14 anos, 11 meses e 29 dias).	Duas doses: (0 e 6 meses).
	• Sexo masculino: faixa etária de 12 a 13 anos de idade. (13 anos, 11 meses e 29 dias).	Duas doses: (0 e 6 meses).
	• Mulheres e homens vivendo com HIV/Aids 9 a 26 anos de idade.	Três doses: (0, 2 meses e 6 meses).
	• Indígenas do sexo feminino de 9 anos a 9 anos, 11 meses e 29 dias de idade.	Três doses: (0, 2 meses e 6 meses).

Fontes: Nota informativa sobre mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017; Informe Técnico sobre a Vacina Papilomavírus Humano (HPV) na Atenção Básica 2014; Informe Técnico da Vacina Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) .