

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER  
MESTRADO ACADÊMICO

BIANCA MARIA OLIVEIRA LUVISARO

**DETERMINANTES E IMPACTO DA VACINA CONTRA O HPV NA  
MORTALIDADE POR CÂNCER DO COLO UTERINO NO BRASIL**

BELO HORIZONTE  
2018

BIANCA MARIA OLIVEIRA LUVISARO

**DETERMINANTES E IMPACTO DA VACINA CONTRA O HPV NA  
MORTALIDADE POR CÂNCER DO COLO UTERINO NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Patologia Ginecológica e Reprodução Humana.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho.

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Antônio Pascoal Xavier.

BELO HORIZONTE  
2018

L976d Luvisaro, Bianca Maria Oliveira.  
Determinantes e impacto da vacina contra o HPV na mortalidade por  
câncer do colo uterino no Brasil [manuscrito]. / Bianca Maria Oliveira  
Luvisaro. - - Belo Horizonte: 2018.  
84f.: il.  
Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho.  
Coorientador: Marcelo Antônio Pascoal Xavier.  
Área de concentração: Saúde da Mulher.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias do Colo do Útero. 2. Vacinas contra Papillomavirus. 3..  
Determinantes Sociais da Saúde. 4. Modelos Matemáticos. 5. Dissertações  
Acadêmicas. I. Silva Filho, Agnaldo Lopes da. II. Xavier, Marcelo Antônio  
Pascoal. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de  
Medicina. IV. Título.

NLM: WP 480

Bibliotecária Responsável: Cibele de Lourdes Buldrini Filogônio Silva CRB-6/999

## DEDICATÓRIA

À minha mãe Luisa Helena.  
Aos meus amados avós Luiz e Luiza, que estarão sempre presentes em meu coração.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar ao Deus que me fortalece, que está presente em todos os momentos de minha vida dando-me sabedoria e esperança.

Ao Professor Dr. Agnaldo da Silva Lopes, por ter aceitado a participação como orientador desse trabalho, pelo incentivo e apoio acerca da temática.

Ao Professor Dr. Marcelo Antônio Pascoal Xavier pela oportunidade, colaboração na gerência, análise dos dados e conselhos preciosos. Sua participação foi essencial para o desenvolvimento desse trabalho.

A todos, que direta ou indiretamente, contribuíram e tornaram possível a realização dessa dissertação.

A todos os meus familiares que estiveram presentes durante esse percurso, especialmente à minha mãe Luisa, Helena minha irmã Camila Maria e meu irmão Hugo Luis, meu muito obrigada e minha eterna gratidão.

Por fim, aos amigos antigos e aos novos que estiveram ao meu lado dando força e apoio para continuidade e conclusão de mais uma etapa em meus estudos.

A todos, meus sinceros agradecimentos.

Muito obrigada!

## RESUMO

O Papilomavírus Humano (HPV) é o principal fator de risco para o desenvolvimento de lesões pré-cursoras do câncer do colo do útero. A vacinação contra o HPV tem o potencial de prevenir a transmissão e infecção do vírus, assim como o desenvolvimento do câncer do colo uterino. No Brasil, onde dados sobre a saúde da população são intermitentes, temos poucos dados sobre os desfechos da vacinação contra o HPV. Assim, este trabalho verificou a associação de fatores sociais, econômicos e técnicos com as taxas de cobertura da vacinação contra o HPV. Trata-se de um estudo observacional, transversal, descritivo e retrospectivo realizado a partir de evidências disponíveis em base de dados oficiais e estimado por meio da modelagem matemática. Os dados deste estudo foram oriundos a partir da base de dados secundários do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), entre os anos de 2013 a 2015. As correlações entre as taxas de cobertura e as variáveis do estudo foram avaliadas utilizando análise de componentes principais e de regressão linear multivariada. Além disso, foi utilizada a análise de séries temporais para extrapolar o impacto do modelo predito no tempo. Ao analisar as taxas de cobertura vacinal, observa-se uma baixa cobertura na maioria das unidades federativas analisadas. Verificou-se por meio do uso da correlação, que as variáveis socioeconômicas, como desempenho na prova de Ciências Naturais do Exame Nacional do Ensino Médio (ENEM CN), e variáveis do serviço médico, como as taxas de enfermeiro e de médicos ginecologistas, possuem uma grande influência no resultado da taxa de cobertura efetiva da vacina contra o HPV. Considerando a disparidade na taxa de cobertura vacinal nas regiões demográficas do Brasil, destaca-se para a maior influência da variável ENEM CN nas regiões com menor desenvolvimento econômico. Assim, esse estudo evidencia a importância da melhor informação ao público alvo da vacina contra o HPV, bem como da estruturação dos serviços de saúde, e fortalece a necessidade de estratégias educacionais atreladas às campanhas de vacinação.

**Palavras-chaves:** Neoplasias do Colo do Útero; Vacinas contra Papillomavirus; Determinantes Sociais da Saúde; Modelos Matemáticos.

## ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is the major risk factor for the development of preceding lesions of cervical cancer. HPV vaccination has the potential to prevent the transmission and infection of the virus, as well as the development of cervical cancer. In Brazil, where data on the health of the population are intermittent, we have few data on the outcomes of HPV vaccination. The study aims to estimate the socioeconomic and technical factors associated with HPV vaccine coverage rates. That is an observational, cross-sectional, descriptive and retrospective study based on the available official database evidence and estimated through mathematical modeling. Data from this study were obtained from the secondary database of the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS) between the years 2013 to 2015. Correlations between the coverage rates and the study variables were assessed using the analysis of main components and multivariate linear regression. In addition, time series analysis was used to extrapolate the impact of the predicted model over time. Analyzing vaccination coverage rates, it is possible to observe a low coverage of it in most of the federative units that were analyzed. It was verified through the use of correlation that socioeconomic variables, such as performance on the Natural Sciences exam of the National High School Examination (ENEM CN), and variables of the medical service, such as the rates of nurses and gynecologists, have a major influence on the outcome of the effective coverage rate of the HPV vaccine. Considering the disparity of vaccination coverage rate in the demographic regions of Brazil, the evidence is to the biggest influence of the ENEM CN variable in the regions with less economic development. Thus, this study highlights the importance of more information to the target audience of the HPV vaccine, as well as the structuring of health services, and strengthens the necessity for educational strategies linked to vaccination campaigns.

**Keywords:** Uterine Cervical Neoplasms; Papillomavirus Vaccines; Social Determinants of Health; Mathematical Models.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Representação do genoma do HPV

Figura 2- História natural da infecção pelo HPV e câncer do colo uterino

Figura 3- Representação do epitélio infectado pelo HPV

Figura 4 – Gráfico de pontos representando a taxa de mortalidade por câncer do colo uterino dos Estados do Brasil por Região, 2015

Figura 5 – Gráfico de pontos representando a taxa proporcional de diagnóstico citopatológico da lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) do colo uterino dos Estados do Brasil por Região, 2015

Figura 6 – Gráfico de pontos representando o coeficiente de vacinação efetiva contra o HPV dos Estados do Brasil por Estado e Região, 2015

Figura 7 – Gráfico de pontos representando o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos Estados do Brasil por Região, Brasil, 2010

Figura 8 – Gráfico de pontos representando o Produto Interno Bruto *Per Capta* dos Estados do Brasil por Região, 2015

Figura 9 – Gráfico de pontos representando a nota média na prova de Ciências Naturais do Exame Nacional do Ensino Médio (ENEM) dos Estados do Brasil, 2015

Figura 10 – Gráfico de pontos representando o percentual de médicos ginecologistas por Estados das Regiões do Brasil, 2015

Figura 11 – Gráfico de pontos representando o percentual de realização de exames de Papanicolaou nos Estados do Brasil, por Região, 2014-2015

Figura 12 – Gráfico de pontos representando a taxa de profissionais enfermeiros por 100 mil habitantes dos Estados em cada Região do Brasil, 2015

Figura 13 – Gráficos do teste da normalidade dos resíduos do modelo de explicação da MCCE pelo CV Ef.

Figura 14- Representação das componentes 1 e 2 do Índice Socioeconômico (ISEC)

Figura 15 – Representação das componentes 1 e 2 do Índice de Serviço Médico (ISMED)

Figura 16- Gráfico de dispersão da relação entre cobertura vacinal efetiva e índice socioeconômico

Figura 17- Gráfico de dispersão da relação entre cobertura vacinal efetiva e índice de serviços médicos

Figura 18 - Gráfico tridimensional da representação da Taxa de Cobertura Efetiva da Vacinação contra o HPV pelo Índice de Serviço Médico e pelo Índice Socioeconômico



Figura 19 – Gráficos do teste da normalidade dos resíduos do modelo de explicação da CV Ef pelos índices ISEC e ISMED

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1- Tipos de HPV e doenças associadas

Tabela 2- Características das vacinas contra o HPV

Tabela 3- Plataforma dos dados

Tabela 4- Variáveis selecionadas para análises estatísticas

Tabela 5- Média e desvio padrão das variáveis selecionadas por Região do Brasil, 2015

Tabela 6- Coeficiente da equação de regressão

Tabela 7 – Casos de morte por câncer do colo uterino evitado pela vacinação efetiva contra o HPV no Brasil

Tabela 8 – Resultado da Análise de Componentes Principais (CP) do ISEC

Tabela 9 – Resultado da Análise de Componentes Principais (CP) do ISMED

Tabela 10- Valores médios do ISEC e ISMED por cada Região e Distrito Federal do Brasil

Tabela 11 – Coeficientes da equação de regressão

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|           |   |
|-----------|---|
| ANVISA    | Agência Nacional de Vigilância Sanitária  |
| ACP       | Análise de Componentes Principais   |
| COEP      | Comitê de Ética em Pesquisa   |
| CV Ef.    | Cobertura Efetiva da Vacina Contra o HPV  |
| DALY      | <i>Disability-Adjusted Life Year</i> ou Anos de Vida Ajustado pela Incapacidade                     |
| DATASUS   | Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde   |
| DNA       | Ácido Desoxirribonucleico   |
| ENEM CN   | Exame Nacional do Ensino Médio da Prova de Ciências da Natureza                                     |
| ENFERHAB  | Percentual de Enfermeiros por Habitantes  |
| FDA       | <i>Food and Drug Administration</i> ou Administração de Alimentos e Medicamentos                    |
| FUTURE I  | <i>Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease Study Group I</i>                 |
| FUTURE II | <i>Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease Study Group II</i>                |
| HPV       | <i>Human Papillomavirus</i> ou Papilomavírus Humano   |
| HSIL      | <i>High-Grade Intraepithelial Lesion</i> ou Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau              |
| IARC      | <i>International Agency for Research on Cancer</i> ou Agência Internacional para Pesquisa em Câncer |
| IBGE      | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística   |
| ICER      | <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ou Relação Custo-Efetiva Incremental                    |
| IDH       | Índice de Desenvolvimento Humano  |
| INCA      | Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva  |
| INEP      | Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira                              |
| ISMED     | Índice de Serviço Médico  |
| ISEC      | Índice Socioeconômico   |
| LCR       | <i>Long Control Region</i> ou Longa Região de Controle  |

|        |  |
|--------|--|
| LSIL   | <i>Low-Grade Intraepithelial Lesion</i> ou Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau     |
| MCCE   | Mortalidade por Carcinoma Cervical   |
| MS     | Ministério da Saúde  |
| MGO%   | Percentual de Médicos Ginecologistas   |
| NIC    | Neoplasia Intraepitelial Cervical  |
| OMS    | Organização Mundial da Saúde   |
| OPAS   | Organização Pan-Americana de Saúde   |
| PIB    | Produto Interno Bruto  |
| PNI    | Programa Nacional de Imunização  |
| PNUD   | Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento no Brasil                                |
| QALY   | <i>Quality-Adjusted Life Year</i> ou Ano de Vida Ajustado pela Qualidade                   |
| QPAPA% | Percentual de Exame de Papanicolaou  |
| SIM    | Sistema de Informação de Mortalidade   |
| SISCAM | Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero e Sistema de Informação do Câncer de Mama |
| SUS    | Sistema Único de Saúde   |
| VLP    | <i>Virus Like Particles</i> ou Partículas Semelhantes a Vírus                              |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>2 CONTEXTUALIZAÇÃO DA TEMÁTICA DO ESTUDO.....</b>                                 | <b>15</b> |
| 2.1 CÂNCER DO COLO UTERINO.....  | 15        |
| 2.2 O PAPILOMAVÍRUS HUMANO.....  | 17        |
| 2.3 VACINAS CONTRA O HPV .....   | 22        |
| 2.3.1 Eficácia, imunogenicidade e segurança das vacinas .....                        | 25        |
| 2.4 VACINAÇÃO CONTRA O HPV E BRASIL .....  | 26        |
| 2.4.1 Vacinação no Brasil.....   | 32        |
| 2.5 MODELAGEM MATEMÁTICA .....   | 34        |
| 2.5.1 Componentes Principais .....   | 36        |
| 2.5.2 Regressão Linear .....   | 37        |
| <b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>   | <b>39</b> |
| <b>4 OBEJTIVOS .....</b>   | <b>40</b> |
| 4.1 OJETIVO GERAL .....  | 40        |
| 4.2 OJETIVOS ESPECÍFICOS .....   | 40        |
| <b>5 METODOLOGIA.....</b>  | <b>41</b> |
| 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....   | 41        |
| 5.2 PREPARAÇÃO E EXTRAÇÃO DOS DADOS.....   | 41        |
| 5.3 CONSTRUÇÃO E AJUSTE/CALIBRAÇÃO DO MODELO .....                                   | 43        |
| 5.4 ANÁLISE DOS DADOS .....  | 44        |
| 5.5 ASPECTOS ÉTICOS .....  | 44        |
| <b>6 RESULTADOS .....</b>  | <b>45</b> |
| 6.1 ANÁLISE DESCRITIVA .....   | 45        |
| 6.2 ANÁLISES MULTIVARIADA E DE REGRESSÃO LINEAR.....                                 | 57        |
| 6.2.1 Análise de regressão linear da MCCE em função da CV Ef.....                    | 57        |
| 6.2.2 Análise de regressão linear da CV Ef em função dos indicadores ISEC e ISMED .. | 60        |
| <b>7 DISCUSSÃO .....</b>   | <b>69</b> |
| <b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>   | <b>73</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>   | <b>74</b> |
| <b>ANEXO A- Parecer Consubstanciado do CEP.....</b>                                  | <b>82</b> |
| <b>ANEXO B- Ata da Defesa .....</b>  | <b>83</b> |
| <b>ANEXO C- Folha de Aprovação .....</b>   | <b>84</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública mundial. De acordo com a última estimativa mundial do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve, em 2012, 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer em todo o mundo (Ferlay *et al.*, 2015).

De acordo com a última estimativa realizada pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), para o Brasil são esperados para o ano de 2018, com validade também para o ano de 2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano, isso incluindo os casos de câncer de pele não melanoma, reforçando assim a magnitude do problema do câncer no país (Inca, 2017).

O maior fator de risco para o desenvolvimento de lesões pré-cursoras e do câncer de colo uterino é a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), encontrando-se em até 99% dos tumores de colo uterino (Iarc, 1995; Walboomers *et al.*, 1999). O HPV apresenta-se em mais de 200 tipos diferentes de sorotipos com elevada diversidade na capacidade de malignização (Iarc, 2007).

A vacina contra o HPV constituiu tecnologia recente na prevenção primária do câncer do colo uterino. Atualmente, existem três vacinas aprovadas no mercado mundial, variando em tipo de proteção, custo e população-alvo. No Brasil, há duas vacinas profiláticas que foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para comercialização, sendo elas a vacina bivalente e quadrivalente. A vacina quadrivalente oferece proteção contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 e a vacina bivalente protege contra os tipos 16 e 18 (Brasil, 2014).

Existe também a vacina nonavalente, que protege contra os quatro vírus contidos na vacina quadrivalente e ainda inclui mais cinco tipos oncogênicos adicionais (31, 33, 45, 52 e 58), porém esta, ainda não foi aprovada em nosso país. Estudos mostram que a vacina nonavalente permitirá aumentar de 70% para 90% a proteção total contra o câncer do colo do útero e de 50% para aproximadamente 75 a 85% das displasias de colo do útero de alto grau (De Sanjose *et al.*, 2010; Serrano *et al.*, 2012; Joura *et al.*, 2015).

Após diversos estudos realizados para avaliar o custo-efetividade e a pertinência da introdução dessa imunização como forma de proteção à infecção por este vírus e consequentemente para a prevenção do câncer uterino, o Brasil passou a adotar a partir de 2014 a estratégia de vacinação contra o HPV e a incluiu no calendário de imunização nacional. A

vacina que é disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é a vacina quadrivalente, que é recomendada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (Brasil, 2013b; a; 2014).

O SUS possui uma boa experiência em cobertura vacinal com a realização de programas nacionais de imunização (PNI), como no caso da varíola e poliomielite. Ambas doenças foram erradicadas do nosso país com a introdução da vacinação no programa do SUS. Entretanto, no caso da vacina quadrivalente contra o HPV, apesar de disponível gratuitamente, a cobertura vacinal encontra-se relativamente baixa em todos os estados do Brasil, principalmente quando comparamos a primeira e a segunda dose da vacina. Dados do Ministério da Saúde (MS) mostram que a taxa de cobertura da vacinação em meninas está em 10,41% no ano de 2017, já para os meninos, para os quais a vacina foi introduzida nesse mesmo ano, o índice é ainda mais baixo, de 9,65 % até outubro de 2017. Em ambos os casos, a realidade está muito aquém da meta de cobertura vacinal, onde o esperado é de 80% (Brasil, 2017a).

Assim como no Brasil, estudos realizados em países de baixo e médio rendimento, onde reside 56% do peso global dessa neoplasia, apenas 1,0% e 0,1%, respectivamente, das mulheres com idades entre 10-20 anos foram vacinadas (Bruni *et al.*, 2016). Vale ressaltar que o sucesso de um programa de vacinação, no entanto, não depende da eficácia biológica da vacina, mas sim de vários outros fatores locais, tais como pobreza, desigualdade, gênero, tradições culturais ou religiosas e crenças, que podem restringir de forma significativa o sucesso de qualquer programa de vacinação (Woo e Omar, 2011).

Estudos demonstram que os modelos matemáticos têm identificado questões importantes e de interesse sobre a prevenção e o controle do câncer de colo do útero (Campos *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2016) e, diante da magnitude do problema exposto, temos as seguintes questões: Que determinantes podem explicar a baixa adesão, apesar da disponibilidade da vacina contra o HPV no SUS? Qual será o impacto da cobertura atual da vacinação nas estimativas do câncer do colo uterino? Como verificar o impacto da vacinação contra o HPV sobre o impacto na mortalidade por Câncer do Colo do Útero no Brasil? Essas questões motivaram a realização desse estudo.

## 2 CONTEXTUALIZAÇÃO DA TEMÁTICA DO ESTUDO

Este capítulo tem a finalidade de contextualizar o campo da temática do estudo a partir da exploração de tópicos relevantes sobre o tema. Inicialmente, é apresentado um breve panorama geral sobre o Câncer do Colo Uterino, assim como o seu fator determinante, o HPV. Posteriormente, são discutidas as características da nova intervenção desta patologia, a prevenção primária, ou seja, a vacina contra o HPV. A partir de então, temos a problematização dessa vacina em nosso país, assim como a apresentação de alguns estudos. Finalizando o capítulo, temos um breve panorama geral sobre a modelagem matemática.

### 2.1 CÂNCER DO COLO UTERINO

O câncer do colo uterino ou também chamado de câncer do colo do útero e/ou câncer cervical, embora tenha grande chance de ser prevenido, ainda é responsável por grande número de mortes de mulheres, sobretudo em países em desenvolvimento. Cerca de 70% dos casos diagnosticados ocorrem em regiões menos desenvolvidas, em áreas com menores níveis de desenvolvimento humano. Ao longo das últimas três décadas, na maioria dos países em processo de transição socioeconômica, observa-se que as taxas de incidência da doença estão diminuindo, o que reflete, a implementação de programas de prevenção, porém, ainda são altas (Brasil, 2013a; Inca, 2016; 2017).

Atualmente, de acordo com a última estimativa mundial, essa neoplasia foi responsável por 266 mil óbitos em mulheres no ano de 2012, e no Brasil ocorrem cerca de 5.430 mortes (Ferlay *et al.*, 2015; Inca, 2015). Ainda, sobre os dados do Globocan de 2012, o Brasil, o México, a Índia e a China contribuíram juntos para 41% e 42% de novos diagnósticos e mortes por câncer cervical, respectivamente (Ferlay *et al.*, 2015).

A partir da última estimativa do INCA, que são válidas para os anos de 2018 e 2019, no Brasil são esperados 16.370 casos novos de câncer do colo uterino, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando assim a terceira posição nos casos de câncer em mulheres. Ainda, quando não consideramos os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o primeiro mais incidente na Região Norte (25,62/100 mil). Já nas Regiões Nordeste (20,47/100 mil) e Centro-Oeste (18,32/100 mil) vem ocupando a segunda posição, enquanto, nas Regiões Sul (14,07/100 mil) e Sudeste (9,97/100 mil), aparece na quarta posição (Inca, 2017).



Estudos demonstram que o principal fator de risco para o desenvolvimento dessa patologia é a infecção pelo HPV. Esta relação começou a ser investigada em 1949, quando o patologista George Papanicolaou introduziu o exame mais difundido no mundo para detectar a doença: o Papanicolaou (Kurman *et al.*, 1994). Esse exame permitiu identificar mulheres com alterações celulares pré-maligna, possibilitando observar uma associação da atividade sexual com o desenvolvimento do câncer. No entanto, somente no final da década de 70, o conhecimento acerca da etiologia da doença teve considerável avanço (Schiffman *et al.*, 1993). Estudos constataram que tal associação implicava na presença de um agente etiológico de transmissão sexual. Harold Zur Hausen, um infectologista alemão, constatou que o HPV poderia ser esse agente estabelecendo inicialmente a relação do vírus com as verrugas e condilomas (Zur Hausen, 1999).

A partir de então, a relação foi sendo mais bem estabelecida até que, em 1996, a Associação Mundial de Saúde reconheceu o HPV como importante causa para o desenvolvimento do câncer do colo uterino, quando a infecção por esse vírus é persistente (Burd, 2003). Em todo o mundo o HPV16 e 18, que são os dois tipos evitáveis pela vacina, contribuem para mais de 70% de todos os casos de câncer cervical. Após os HPV 16/18, os seis tipos de HPV mais comuns são os mesmos em todo o mundo, embora sua contribuição varie de país e região, sendo eles os 31/33/35/45/52 e 58 e representam mais 20% dos casos de câncer cervical (Serrano *et al.*, 2012).

O HPV é indispensável para a formação das lesões pré-cursoras do câncer cervical, mas quando associado a fatores culturais e comportamentais, esse risco aumenta. Dentre esses fatores, os mais comuns são: o início da atividade sexual precoce, múltiplos parceiros sexuais, multiparidade, o uso prolongado contraceptivos hormonais, processos inflamatórios moderados, idade inferior a 20 anos, tabagismo, o não uso de preservativos, imunossupressão, alterações no pH vaginal e polimorfismo da proteína p53, desse modo, quando associados à presença do vírus, propiciam o desenvolvimento das lesões que levam à carcinogênese (Burd, 2003; Inca, 2017).

Essa patologia é considerada de fácil diagnóstico, de evolução lenta e com fases pré-clínicas que podem ser detectadas, tratadas e curadas. Com a detecção precoce é possível que quase 100% dos casos sejam prevenidos e curados (Inca, 2016). Este é o tipo de câncer que possui maior possibilidade de prevenção e cura quando descoberto em estágio inicial.

A história natural do câncer do colo do útero geralmente apresenta um longo período precedido por lesões precursoras, assintomáticas, curáveis na quase totalidade dos casos quando tratadas adequadamente, são conhecidas como neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), que

variam entre os graus II e III, ou lesões de alto grau e adenocarcinoma *in situ*. Já o grau I ou NIC I representa a expressão citomorfológica de uma infecção transiente ou produzida pelo HPV com alta probabilidade de regredir, de tal forma que nos dias de hoje não é considerada como lesão precursora do câncer cervical, mas sim como lesão de baixo grau. (Inca, 2016).

O exame preventivo ou exame do Papanicolaou, é considerado como uma medida de rastreio seguro, de alta eficácia e baixo custo na detecção precoce das lesões precursoras. Atualmente, de acordo com o MS, o rastreamento é recomendado às mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos, sendo que a rotina de repetição ocorre a cada três anos, isso após dois exames consecutivos negativos realizado com um intervalo de um ano (Inca, 2016).

Todo caso diagnosticado como positivo para a neoplasia deve ser avaliado e orientado por um profissional especializado. Entre os tratamentos mais comuns estão a cirurgia, a radioterapia e quimioterapia, podendo estes serem associados ou não. O tipo de tratamento dependerá do estadiamento da doença, tamanho do tumor e fatores pessoais (Brasil, 2013a; Inca, 2016).

## 2.2 O PAPILOMAVÍRUS HUMANO

A infecção pelo Papilomavírus Humano é considerada atualmente a doença sexualmente transmissível com maior prevalência em todo o mundo. Essa transmissão ocorre pelo contato direto de pele com pele ou de pele com mucosa, comprometendo 50% dos indivíduos adultos sexualmente ativos (Stanley, 2010).

O HPV pertence à família *Papillomaviridae*, e são pequenos vírus, não-envelopados, com 55 nm de diâmetro, que podem infectar as células do epitélio basal da pele ou dos tecidos e são categorizados como cutâneos ou mucosos (Iarc, 1995). O genoma deste vírus é uma molécula com ácido desoxirribonucleico (DNA) duplo com cerca de 8000 bases pareadas, com três regiões: uma região distal (L), contendo dois genes, L1 e L2, que codificam as cápsulas das proteínas virais; uma região proximal (E) que codifica as proteínas envolvidas na replicação viral e controle de transcrição denominadas de E1 e E2, e dos principais genes que se transformam em E6, E7 e E5 e, por último, entre as regiões E e L, encontra-se uma longa região de controle (LCR), vinculada a vários locais que contêm fatores de transcrição nucleares e virais e divulgador sequências (Figura 1).



Tabela 1- Tipos de HPV e doenças associadas

| Doença   | Tipo de HPV*   |
|--|--|
| Verrugas plantar   | <b>1, 2</b> , 4, 63  |
| Verrugas comuns  | <b>2, 1</b> , 7, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65, 77, 1, 3, 4, 10, 28            |
| Outras lesões cutâneas (cisto epidermóide/ carcinoma de laringe) | 6, 11, 16, 30, 33, 36, 37, 38, 41, 48, 60, 72, 73                          |
| Papilomatose respiratória recorrente                             | <b>6, 11</b>   |
| Papilomas Conjuntivais/ carcinomas                               | <b>6, 11, 16</b>   |
| Condiloma Acuminado (verrugas genitais)                          | <b>6, 11</b> , 30, 42, 43, 45, 51, 54, 55, 70                              |
| Neoplasia Cervical Intraepitelial Indeterminado                  | 30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69                     |
| Baixo Risco  | <b>6, 11</b> , 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 89.                         |
| Alto Risco   | <b>16, 18</b> , 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 |
| Carcinoma do Colo do Útero                                       | <b>16, 18</b> , 31, 45, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 66, 68, 70                 |

**Fonte:** Adaptado de Burd, 2003. **Nota:** \*negrito indica associação mais frequente

Aqueles que são classificados como de baixo risco estão mais associados com a presença de verrugas, papiloma laríngeo, tumores ano-genitais e são considerados benignos. Já aqueles associados ao de alto risco, são os que possuem maior potencial oncogênico e são considerados agentes etiológicos no câncer (Iarc, 2007; Hpv, 2010). Estima-se que os tipos virais 16 e 18 sejam responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical, enquanto os tipos 6 e 11 estão associados até 90% das lesões anogenitais (Cfm, 2002; Hpv, 2010). Dados do MS mostram que no Brasil o tipo de HPV mais frequente é o 16 com 53,2%, seguido pelo tipo 18 com 15,8%.

A principal forma de transmissão é pela via sexual, que inclui contato epitelial direto: oral-genital, genital-genital ou mesmo manual-genital. Portanto, o contágio com o HPV pode ocorrer mesmo na ausência de penetração vaginal ou anal, podendo também haver transmissão durante o parto. Ainda, a infecção é possível ocorrer em um único contato com um parceiro infectado (Stanley, 2010).

A infecção na maioria dos casos é assintomática e possui altos índices de regressão espontânea, aproximadamente 70% dessas infecções pelo HPV são eliminadas espontaneamente em um ano e mais de 90% em dois anos e podem também perdurar por anos em um mesmo organismo e evoluir para câncer a longo prazo (Hpv, 2010).

O HPV ao infectar uma célula incorpora seu DNA ao genoma do hospedeiro. Primeiramente ocorre uma linearização do DNA circular viral e posteriormente sua inserção ao DNA do hospedeiro. Nesse processo de inserção o genoma viral perde o gene E2, responsável pelo controle da transcrição. Como consequência disso, há uma superexpressão dos demais genes virais gerando grande aumento na quantidade de proteínas responsáveis pelo estímulo da

proliferação e transformação celular, proteínas E6 e E7. É dessa forma que o HPV é capaz de iniciar um processo maligno na célula, pois os genes E6 e E7 são capazes de se ligar a proteínas importantes na regulação do ciclo celular, como as proteínas supressoras de tumor pRb e p53, resultando na degradação ou inativação delas e consequentemente desregulando o ciclo celular (FIGURA 2) (Iarc, 1995; Weinberg, 2008).

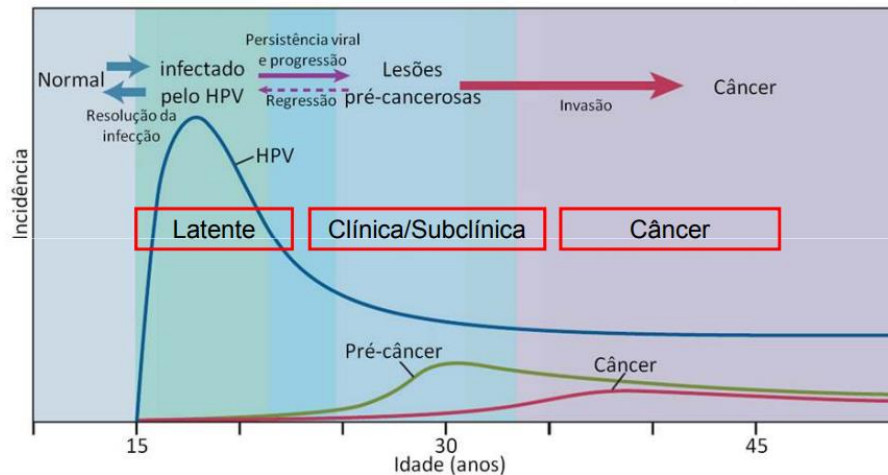


Figura 2: História natural da infecção pelo HPV e câncer do colo uterino. Fonte: Adaptado de (Schiffman e Castle, 2005).

Nas lesões benignas, o genoma do HPV é separado do DNA da célula e fica como um plasmídeo extracromossomal. De forma diferente, nas lesões malignas relacionadas aos tipos 16 e 18, o DNA do vírus fica unido ao da célula (Burd, 2003; Iarc, 2007; Limberger *et al.*, 2012). Além disso, a resposta imune celular, mediada por linfócitos T citotóxicos antígenoespecíficos, também está diminuída ou abolida no carcinoma, pela ação do HPV. Em adição, células T CD4+ reguladoras dificultam a ação citotóxica na destruição das células infectadas com o genoma viral (Bolhassani *et al.*, 2009).

Dessa forma, o HPV manipula o sistema imune à infecção natural, de forma a tornar sua presença pouco incômoda ao organismo, o que permite a manutenção de infecções crônicas latentes e, por conseguinte, a indução de alterações no epitélio do colo uterino (Mariani e Venuti, 2010).

Os vírus penetram nas células epiteliais (Figura 3) e podem provocar manifestações clínicas como lesões em peles e mucosas, entretanto essas infecções não necessariamente causam os carcinomas e as verrugas, também denominadas condilomas acuminados ou popularmente conhecidas como crista de galo. O indivíduo infectado pode não apresentar manifestações clínicas, sendo isento de lesões macroscópicas, essas infecções podem ser dos tipos:

- ✓ Latente: quando a infecção só pode ser detectada por testes moleculares, logo há o vírus, mas não há lesão;
- ✓ Subclínica: quando a pessoa não apresenta sintomas clínicos, porém pode-se verificar alterações leves através de colposcopia;
- ✓ Clínica: quando há lesões facilmente identificáveis com o exame clínico.

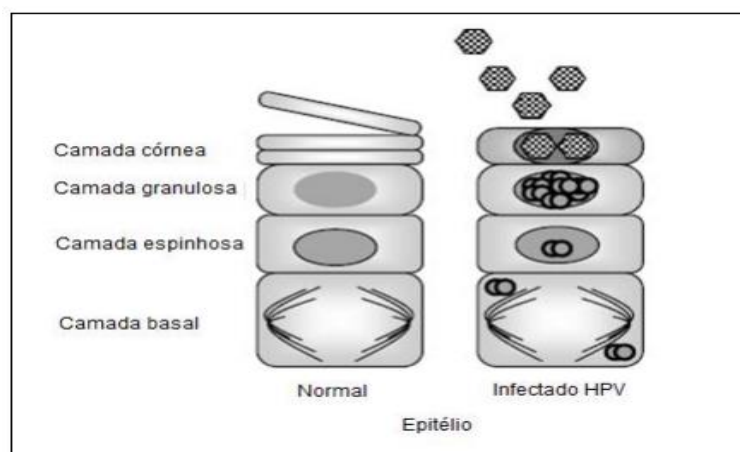


Figura 3- Representação do epitélio infectado pelo HPV. **Fonte:** Adaptado de (Fehrman e Laimins, 2003).

As localizações mais frequentes dessas lesões são a vulva, o períneo, a região perianal, a vagina e o colo do útero, porém podem estar presentes também na mucosa nasal, oral e laríngea (Brasil, 2013a).

Os HPVs oncogênicos são uma causa necessária para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, e também causam aproximadamente 50% dos cânceres de vulva e 65% dos cânceres vaginais (Weaver, 2006; Iarc, 2007). Além disso, o HPV também provoca aproximadamente 40-50% dos cânceres de pênis, 85% anal, 60-70% de orofaríngeo, e 10% do câncer da laringe (Giuliano *et al.*, 2015). Já os HPVs do tipo não oncogênico causam as verrugas genitais benignas e outras lesões de tecidos epiteliais (Inca, 2016; 2017).

A prevalência do vírus na população mundial é de cerca de 17,9% entre as mulheres e entre os homens gera em torno de 8% entre os homens (Faridi *et al.*, 2011). A revisão sistemática de Ayres e Silva (2010), nos mostra uma prevalência entre os valores 13,7% e 54,3% na população brasileira, podendo variar de 10,4% a 24,5% em mulheres com citologia normal. Ainda, neste estudo, os autores admitem limitações para a estimativa da prevalência do HPV na população brasileira, pois as técnicas de citologia e de pesquisa do vírus utilizadas nos estudos avaliados pelas mesmas são diferentes, além do fato de existir maior concentração de estudos na região sudeste do país, o que poderia afetar o resultado (Ayres e Silva, 2010).

### 2.3 VACINAS CONTRA O HPV

O desenvolvimento das vacinas contra o HPV baseou-se no estudo da imunologia da infecção pelo vírus. Isso foi possível devido a descoberta da estrutura molecular do vírus e a produção de partículas semelhantes ao vírus a partir de proteínas do capsídeo viral, não possuidoras de DNA (Roden e Wu, 2006; Szarewski, 2012).

Assim, foram desenvolvidos inicialmente dois tipos de vacinas contra o HPV, a profilática e a terapêutica, porém esta última ainda se mostra com baixa eficácia e encontra-se ainda em estudo, onde seria utilizada para induzir a regressão de lesões pré-neoplásicas ou remissão do carcinoma avançado do colo uterino (Franco e Harper, 2005).

As vacinas profiláticas contra o HPV foram desenvolvidas a partir de 1993, com o objetivo de prevenir o câncer do colo do útero, refletindo na redução da incidência e da mortalidade por esta enfermidade. Desfechos como prevenção de outros tipos de câncer induzidos pelo HPV e verrugas genitais são considerados desfechos secundários. A partir de 2006 começaram a ser comercializadas, e atualmente mais de cem países já aprovaram essas vacinas para uso, com diversos deles incluindo o financiamento da imunização em seus sistemas de saúde. Essa vacina estimula a resposta humoral, baseada no contato com partículas semelhantes ao vírus ou VLP (vírus like particles), que se caracterizam com morfologia semelhante ao vírus sem, contudo, conter o DNA viral, responsável pelos danos da infecção por esse agente. O capsídeo do papiloma vírus contém duas proteínas, a L1 e a L2. A expressão dessas proteínas gera os VLP, que são a principal fonte de antígenos empregada em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas profiláticas. Esses anticorpos induzidos pela vacina são liberados na mucosa genital, impedindo o quadro infeccioso precocemente (Linhares e Villa, 2006; Roden e Wu, 2006).

Com base nesse mecanismo, foram desenvolvidas de início e testadas três vacinas profiláticas: uma específica para o tipo HPV-16, uma bivalente contra os tipos 16 e 18 e uma quadrivalente contra os tipos 6, 11, 16 e 18. Destas, apenas as duas últimas chegaram ao mercado.

A Gardasil® é a vacina quadrivalente, contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18, fabricada pelo laboratório Merck Sharp & Dohme (MSD). Foi licenciada pela Food and Drug Administration- (FDA) em 2006 (Rimer *et al.*, 2014). Já a tecnologia para a produção nacional desta vacina, é o resultado da parceria entre o laboratório privado MSD e o laboratório público Instituto Butantan (Brasil, 2013a; b). Essa vacina quadrivalente, é indicada para mulheres e homens na faixa etária entre 9 e 26 anos de idade (Brasil, 2014).

Posteriormente, a vacina bivalente, Cevaxix®, que foi licenciada e fabricada pelo laboratório GlaxoSmithKline (GSK) contra os tipos de HPV 16 e 18. Já está vacina tem indicação para mulheres a partir de 9 anos, sem restrição de idade (Brasil, 2014).

Em dezembro de 2014 e em junho de 2015, a FDA e Agência Europeia de Medicamentos, respectivamente, aprovaram a Gardasil 9® (Merck Sharp & Dohme), uma vacina para a prevenção contra os quatros tipos de HPV da vacina quadrivalente (6, 11, 16, 18) mais outros cinco tipos de HPV (31, 33, 45, 52 e 58) (Joura *et al.*, 2015; Huh *et al.*, 2017). Está vacina tem a mesma indicação que a quadrivalente, sendo tanto para mulheres como para homens de 9 a 26 anos de idade. A Tabela 2 elucida as características de todas as vacinas contra o HPV existente no mundo, abordando aspectos de sua composição, posologia, indicação, imunogenicidade, segurança, proteção cruzada e custo.

Tabela 2- Características das Vacinas Contra o HPV

| Característica                    | Quadrivalente  | Bivalente  | Nonavalente  |
|-----------------------------------|--|--|--|
| Nome comercial                    | Vacina Quadrivalente Recombinante contra Papilomavírus Humano Gardasil® (Brasil) | Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18) Recombinante com ASO4) Cervarix® (Brasil) | Vacina contra o Papilomavírus Humano, nonavalente (Recombinante)- Gardasil <sup>9</sup> (Europa) |
| Laboratório                       | Merck Sharp & Dohme BV   | GlaxoSmithKline  | Merck Sharp & Dohme BV   |
| Tipo de HPV                       | VLP L1 HPV 6,11,16,18  | VLP L1 HPV 16,18   | VLP L1 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58  |
| Concentração                      | 20 µg HPV 6 e 18 40 µg HPV 11 e 16   | 20 µg HPV 16 e 18  | 30 µg HPV 6<br>40 µg HPV 11 e 18<br>60 µg HPV 16<br>20 µg HPV 31, 33, 45, 53, 58.                |
| Adjuvante                         | 225 µg sulfato de hidroxifosfato amorfo de alumínio (AAHS)                       | 500 µg hidróxido de alumínio + 50 µg de monofosforil lipídio-a (ASO4)            | 0,5 miligramas amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio                                   |
| Tecnologia recombinante           | Expressão em levedura ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )                        | Expressão com baculovírus em células de inseto ( <i>Trichoplusia ni</i> )        | Expressão em levedura ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )  |
| Posologia                         | 0,5 mL IM 0, 2 e 6 meses   | 0,5 mL IM 0, 1 e 6 meses   | 0,5 mL IM 0, 2 e 6 meses   |
| Indicação (Brasil)                | Homens e mulheres de 9 a 26 anos   | Mulheres de 10 a 25 anos   | Homens e mulheres de 9 a 26 anos   |
| Imunogenicidade/<br>Soroconversão | 100% para os quatro tipos de HPV   | 100% para os dois tipos de HPV   |  |
| Resposta amnética                 | Evidente e robusta   | Evidente e robusta   | Evidente e robusta   |
| Segurança Geral                   | Geralmente segura e bem tolerada   | Geralmente segura e bem tolerada   | Geralmente segura e bem tolerada   |
| Proteção cruzada                  | Eficácia (NIC 2/3 ou AIS)  | Eficácia (infecção persistente)  | -----  |
| Valor por dose                    | R\$ 300,00   | R\$ 200,00   | EUR \$120,00   |

**Fonte:** Elaborado pela autora baseado nas bulas de cada vacina.

**Nota:** VLP: Vírus Like Partículas.



Segundo a Organização Mundial da Saúde, as vacinas comercializadas utilizando o calendário de três doses são altamente imunológicas em meninas de 9 a 15 anos, onde se observa a permanência dos anticorpos por até oito anos. Com as vacinas quadrivalentes as taxas de soropositividade em ensaio IgG total chegam a 94,3% para o tipo 6, 89,4% para o tipo 11, 99,5% para o tipo 16 e 88,8% para o tipo 18 (Who, 2014). Estudos recentes mostram que os esquemas com duas doses não apresentam respostas imunológicas inferiores em meninas saudáveis de 9 a 14 anos quando comparadas as mulheres de 15 a 25 anos em que receberam as três doses.

Essas vacinas não são terapêuticas, por isso não são eficazes em mulheres com infecção no momento da vacinação, o que reforça a necessidade de que ela seja aplicada na pré-adolescência e adolescência, de preferência antes do início da vida sexual. Mulheres sexualmente ativas podem até se beneficiar, mas apenas para a proteção contra subtipos que ainda não tenham sido adquiridos. Porém, a eficácia real da vacinação contra o HPV na população feminina também dependerá dos níveis de cobertura da vacina e da conformidade em concluir todas as doses da vacinação (Future, 2010).

Por ser uma vacina nova e a população não estar familiarizada com o tipo de doença que irá prevenir, acabam-se criando receios principalmente em relação aos efeitos adversos que ela pode causar (Who, 2014). Porém, estudos de revisão sistemática da literatura, mostraram que as vacinas possuem um perfil adequado de segurança, onde não foram identificados riscos significativamente elevados em relação a efeitos adversos graves, quando se comparou a população vacinada com as não vacinadas (Quintão *et al.*, 2014).

Ainda, a aceitabilidade e adesão à vacinação contra HPV apresenta desafios para além dos habituais, e se referem a fatores individuais, como a aceitabilidade dos pais e dos próprios indivíduos vinculada a valores, crenças e informação sobre a epidemiologia do HPV, do câncer e da vacina e as possibilidades de acesso, e a fatores externos, sendo estes as atitudes dos profissionais da saúde, fatores organizacionais, comunitários, econômicos e sociais (Brasil, 2013b).

Na população feminina, o principal objetivo da vacinação é proteger contra o câncer de colo do útero, vulva, vagina, ânus, lesões pré-cancerosas, verrugas genitais e infecções causadas pelo vírus. Já a administração da vacinação na população masculina, apresenta como objetivo reduzir os casos de câncer de pênis, garganta e ânus e doenças diretamente relacionadas ao HPV (Brasil, 2013b).

### 2.3.1 Eficácia, imunogenicidade e segurança das vacinas

Estudos sobre a eficácia, imunogenicidade e segurança destas vacinas foram realizados por centros especializados, por meio de ensaios clínicos com o objetivo de comparar as probabilidades de aquisição de infecções e/ou de lesões por elas provocadas entre indivíduos inoculados com as VLPs e indivíduos que receberam apenas um placebo. O estudo reconhecido mundialmente que refere sobre a eficácia da vacina bivalente, a Cervarix®, é o estudo “PATRÍCIA”, realizado em mulheres na faixa etária de 15 a 26 anos e, nos mostra uma eficácia da vacina em 93,2% para NIC 2, NIC 3, adenocarcinoma *in situ* ou câncer de colo do útero (Paavonen *et al.*, 2009; Lehtinen *et al.*, 2012).

Diversos ensaios clínicos randomizados de fase 2 e 3 duplo-cego e placebo-controle foram realizados em mulheres, adolescentes e em homens, com o intuito de verificar os aspectos associados a eficácia da vacina quadrivalente, a Gardasil®. Três desses estudos, os Protocolos Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease Study Group I (FUTURE I), Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease Study Group II (FUTURE II) e protocolo feito por Villa 2006, envolveram mulheres que após receberem as três doses da vacina, foram acompanhadas por um período de até cinco anos (Villa *et al.*, 2006; Future, 2007; Garland *et al.*, 2007).

O FUTURE I, é um estudo de fase III, em que 5.455 mulheres entre 16 e 24 anos foram randomizadas para avaliação das lesões vaginais, vulvares, perineais, cervicais associadas ao HPV por um período de 36 meses. Do total de mulheres participantes desse ensaio clínico, 2.723 receberam as três doses da vacina, enquanto que 2.732 receberam o placebo. Este estudo nos mostra que esta vacina é 100% efetiva na prevenção de NIC 1, 2 e 3 e adenocarcinoma *in situ*, em mulheres sorologicamente negativas para os sorotipos contemplados nesta vacina (Garland *et al.*, 2007).

O estudo FUTURE II, também de fase III, utilizou 12.167 mulheres randomizadas de maneira duplo-cego, placebo-controle, com idade entre 15 e 26 anos que não apresentavam evidência de infecção viral pelos sorotipos 16 e 18 e foram acompanhadas também, por um período de 36 meses. O estudo demonstrou eficácia vacinal de 98% na redução da incidência de NIC 2 e 3, e adenocarcinoma *in situ*. Nas pacientes com infecção viral prévia pelos subtipos 16 e 18, a vacina demonstrou uma eficácia de 44%. Quando a infecção viral prévia não era somente pelos sorotipos 16 e 18, a eficácia contra NIC 2 e 3 caiu para 17% (Future, 2007).

O estudo de Villa 2006 de fase II avaliou 552 mulheres com idade entre 16 e 23 anos que receberam a vacina HPV, das quais 276 receberam a vacina e 275 o placebo; esse estudo

teve um seguimento de 60 meses, sendo este prazo considerado o de mais longa duração para avaliação de uma vacina HPV já publicado. Assim, como os outros estudos, este estudo também demonstra um elevado índice de redução das doenças genitais primárias e que não houve casos de avanço das mesmas (Villa *et al.*, 2006).

Já a vacina nonavalente, Gardasil 9®, foi introduzida em 2014 como uma das mais novas formas de prevenção do câncer entre homens e mulheres para as idades de 9 a 26 anos (Joura *et al.*, 2015). Pesquisadores de vários centros testaram a eficácia e imunogenicidade em um estudo de fase III, randomizado, em dupla ocultação, realizado com mulheres de 16 a 26 anos. Assim, foi observado que a vacina 9vHPV pode prevenir cerca de 90% dos cânceres cervicais, 90% dos cânceres de vulva e vagina, relacionadas com o HPV, 70-85% da doença cervical de alto grau em mulheres, e cerca de 90% dos cânceres anais relacionados com o HPV e verrugas genitais em homens e mulheres em todo o mundo, e ainda mostra uma semelhança à da vacina quadrivalente para os sorotipos 6, 11, 16 e 18 (Joura *et al.*, 2015; Huh *et al.*, 2017).

#### 2.4 VACINAÇÃO CONTRA O HPV E BRASIL

Como citado anteriormente, a vacina contra o HPV foi introduzida no SUS a partir do ano de 2014, sendo assim é uma tecnologia recente e ainda não temos muitos dados na literatura científica sobre o seu manejo, aceitação e informações de dados estatísticos. Porém, para a sua introdução no PNI, foram realizados alguns estudos sobre custo-efetividade. Assim, este tópico teve como objetivo identificar os artigos originais que avaliaram por meio de um modelo matemático a introdução dessa vacina no Brasil em comparação com a estratégia atual de rastreio.

Foram encontrados pela estratégia de busca refinada nas bases de dados BVS e PubMed, por meio dos descritores (Theoretical Models OR Mathematical Models OR Cost Efficiency Analysis OR Analytical models AND Uterine Cervical Neoplasms OR Cervical Intraepithelial Neoplasia AND Papillomaviridae OR Papillomavirus Vaccines OR Vaccination AND Brasil OR Brazil), um total de 19 artigos originais. Foram lidos e analisados todos os títulos e os resumos, após essa análise oito artigos foram incluídos no trabalho, os outros foram descartados, pois não preenchiam os critérios de busca e do estudo.

O primeiro estudo avaliado foi o de Goldie *et al.* (2007), intitulado: Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. Este estudo teve como avaliação o valor comparativo da vacina contra HPV (16 e 18) para usos alternativos. Assim, avaliou a relação custo-eficácia das estratégias de vacinação e rastreio para a prevenção do câncer uterino. O modelo utilizado nesse

estudo foi o do tipo de transmissão dinâmico, que simulou a história da infecção natural do HPV. Ainda, o modelo assume que as meninas pré-adolescentes seriam ou não vacinadas, e utilizou duas estratégias de rastreamento, sendo elas: (1) triagem em mulheres com mais de 30 anos; e (2) realização da citologia cervical, três vezes durante a vida da mulher. Cada estratégia de rastreamento foi modelada por si só e em combinação com a estratégia de vacinação. O preço para a vacinação em massa no Brasil não tinha ainda sido estabelecido, então os autores variaram o preço da vacinação entre US\$ 25 e US\$ 450 nas suas análises. Os resultados deste estudo, nos mostram que a vacinação contra o HPV 16, 18 e uma cobertura vacinal de 70% da população alvo, trará uma redução do risco de câncer em aproximadamente 43%, e ainda, com uma abordagem combinada da vacinação das meninas junto com o rastreamento das mulheres em três vezes ao longo da vida após 30 anos de idade, irá fornecer mais benefícios, tendo uma redução estimada de 53 a 70% no risco de câncer. A taxa de cobertura de 100% da redução do câncer esperado com a vacinação por si só seria 61%, e com a vacinação mais o rastreamento três vezes ao longo da vida, seria cerca de 75%. Para finalizar, os autores reforçam a ideia de que os fatores mais importantes sobre o impacto previsto da vacina, são aqueles relacionados ao nível de cobertura viável e a capacidade de atingir uma elevada eficácia ao realizar a vacinação nas meninas antes do início da vida sexual (Goldie *et al.*, 2007).

O segundo trabalho avaliado foi o de Kim *et al.* (2007), que tem como título: The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. Esse estudo buscou avaliar também a relação custo-eficácia da estratégia de vacinação, porém os autores incluíram em sua análise a vacinação de meninos e meninas, contra uma estratégia de vacinação incluindo apenas as meninas. Para isso, foi proposto o uso de um modelo de transmissão dinâmico, para simular a história natural da infecção por HPV em ambos os sexos, e ainda assumiu-se que ambos os sexos seriam vacinados antes da sua primeira relação sexual. Ainda, foi realizado uma tentativa de incorporar o efeito imunidade rebanho da vacina, para isso os autores fizeram uma ligação do modelo baseado no indivíduo estático para um modelo compartimental dinâmico. É importante ressaltar que nessa análise os resultados clínicos foram exclusivamente relacionados ao câncer cervical, sendo assim os meninos não tiveram benefícios clínicos considerados neste estudo, e também o modelo partiu do pressuposto de que a vacinação impeça a infecção pelo HPV 16 e 18 e que a proteção seja ao longo da vida. Sendo que os resultados desta análise, foram comparados com aqueles de uma estratégia de rastreamento envolvendo o teste de Papanicolaou. O custo da vacinação foi estimado entre US\$ 25 a US\$ 400 para cada indivíduo. As taxas de cobertura foram de 0 a 90% em meninas e meninos, de forma independente. Os resultados desse trabalho para as meninas

vacinadas exclusivamente, foi uma redução de 63% no risco de desenvolver o câncer ao longo de uma vida, tendo uma cobertura vacinal de 90% da população-alvo, e se os meninos fossem adicionados ao modelo com a mesma taxa de cobertura da vacina, teríamos uma redução adicional de 4% no risco estimado, aumentando a redução de risco de câncer para 67%. Ainda nos mostra que para o menor custo, a estratégia de vacinação domina a estratégia de não vacinação, quando apenas as meninas são vacinadas. Quando foram incluídos os meninos na estratégia de vacinação, observou que essa estratégia não se torna rentável. Supondo-se que o custo da vacinação é que US\$ 100 e que a cobertura seja de 90%, a relação custo-efetiva incremental (ICER) para a estratégia de vacinação em meninas, variou de R\$610,00 para R\$810,00 para cada ano de vida, enquanto a inclusão de meninos aumentou o ICER para R\$2.190 para R\$37.720 para cada ano de vida, sendo que esses últimos valores, excedem os limites convencionais para considerar uma estratégia rentável. Sendo assim, os autores nos mostram que nessa análise ao acrescentar os meninos na estratégia de vacinação contra HPV produziu apenas um pequeno ganho adicional no benefício clínico, mas um elevado aumento dos custos no geral, o que aumentou e muito a relação custo-eficácia da estratégia de vacinação. Assim, os autores sugerem que os esforços devem concentrar-se na expansão da cobertura vacinal apenas para o grupo de meninas, e não para os meninos, pois não se tornou uma relação custo-efetiva rentável (Kim *et al.*, 2007).

O terceiro trabalho avaliado foi o de Colantonio *et al* (2009): Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. Este estudo avaliou a relação custo-efetiva da introdução da vacinação contra o HPV, nos programas de estratégias para a prevenção do câncer uterino em cinco países latino-americanos: Argentina, Brasil, Chile, México e Peru. Para isso foram desenvolvidos modelos do tipo Markov para simular a história natural do HPV, sendo o modelo validado pela comparação dos resultados modelados com um conjunto de parâmetros epidemiológicos para cada país, sendo eles: prevalência da infecção por HPV oncogênico e número de casos e número de mortes do câncer uterino. Quanto ao Brasil, a vacinação contra o HPV trará uma redução considerável no número de lesões por NIC 2 e 3, 62,8%, e para casos da neoplasia teriam uma redução de 62,7%. No caso da incidência por câncer do colo do útero, estima-se pelo modelo que para 100.000 mulheres vacinadas, teria uma redução de 643 casos, e quanto a morte teria 309 casos a menos. O estudo ainda nos mostra que a vacinação em massa de meninas brasileiras contra HPV aumentaria o custo anual do programa preventivo de US\$ 85 milhões, estratégia atual, para US\$ 385 milhões. A análise de custo-eficácia indica que a vacinação implicaria um investimento de aproximadamente US\$ 10.000/QALY (quality-adjusted life year ou ano de vida ajustado pela qualidade) poupado a

um preço de US\$ 210 e considerando a cobertura de 70% da população alvo. Assim, com base nesses resultados, a vacinação foi considerada rentável no Brasil e também nos outros países analisados. Além disso, a implementação deste programa é uma intervenção de baixo custo em todos os países analisados, usando um limiar de custo-efetividade de 3 vezes o PIB (produto interno bruto) per capita (Colantonio *et al.*, 2009).

O quarto trabalho foi de Kawai *et al.* (2012): Estimated health and economic impact of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccination in Brazil using a transmission dynamic model. Este estudo avaliou a relação custo-eficácia da introdução da vacina quadrivalente para prevenção do câncer cervical e verrugas genitais no Brasil. O modelo utilizado foi o dinâmico de transmissão e a população foi dividida em grupos de sexo e em 23 faixas etárias, simulando assim as características demográficas da população. O componente epidemiológico do modelo simula a transmissão heterossexual do HPV tipos 6/11/16/18 e progressão para NIC 1, 2 e 3, câncer do colo do útero e verrugas genitais. Ainda, foi examinado a saúde e os impactos econômicos de três cenários diferentes, sendo eles: 1) ausência de vacinação; 2) a vacinação de rotina de mulheres de 12 anos de idade; e 3) vacinação de rotina de mulheres de 12 anos de idade e uma vacinação de alcance de mulheres de 12 a 26 anos de idade. O modelo assumiu uma cobertura da vacinal de 85% para a população alvo, a duração da proteção da vacina será ao longo da vida e o custo da série de três vacinas foi estimado em US\$ 45,45. O diferencial desse estudo é que este incorporou o potencial impacto da vacinação sobre as verrugas genitais relacionadas com o HPV 6/ 11. Os resultados nos mostram que a vacinação de rotina de meninas de 12 anos de idade, irá diminuir a incidência de câncer atribuível ao HPV 16/18 de 59% para 71% no ano 50, e de 97% para 99% no ano de 100. Além disso, a incidência de verrugas genitais seria reduzida em 94% em ambos os sexos, estimando que 278,283 mortes por essa neoplasia seriam evitadas. As relações de custo-efetividade incremental (ICER) para as estratégias de vacinação contra o HPV variaram de US\$ 219 a US\$ 450/QALY ganho, que caiu abaixo de um PIB per capita, US\$ 10.710 no Brasil. Os autores finalizam com o relato de que uma vacinação de rotina de meninas de 12 anos de idade em combinação com uma vacina de alcance das mulheres 12 a 26 anos de idade, pode ser uma estratégia de baixo custo, que poderá alcançar mais cedo uma maior redução de doenças relacionadas com o HPV do que apenas a vacinação de rotina (Kawai *et al.*, 2012).

O quinto trabalho avaliado foi de Vanni *et al.* (2012): Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: A dynamic individual-based approach. Este estudo avaliou relação de custo-eficácia da vacina quadrivalente contra o HPV para a população feminina pré-adolescente do Brasil. O modelo utilizado nesse trabalho foi baseado no indivíduo

dinâmico, representando a história natural do HPV e câncer cervical, bem como o impacto dos programas de rastreamento e de vacinação. O sexo, idade e o comportamento sexual de cada indivíduo determinou a probabilidade de adquirir diferentes tipos de HPV e foi avaliado pela força de infecção. A população que foi considerada sexualmente ativa foi a de 15 a 50 anos de idade. No modelo, assumiu que a vacinação ocorre antes do início da atividade sexual, aos 10 anos de idade, e consiste na aplicação de três doses. Foram considerados 12 cenários durante as análises, combinando coberturas de 50%, 70% e 90% e os custos por menina vacinada variaram de US\$ 25, US\$ 55, US\$ 125 a US\$ 556. Os resultados para cada cenário variaram na redução de custos de cobertura de 50% ou 70% e custo por mulher vacinada US\$ 25, a relação custo-benefício ICER foi de US\$ 5.950/QALY. Foi avaliado o cenário em que uma dose de reforço será necessária após 10 anos, para garantir a proteção ao longo da vida, o ICER resultou em US\$ 13.576 /QALY, que não é muito custo-efetivo, mas ainda é rentável. Apesar da grande incerteza a que estimativas de cobertura de vacinação e de custos são submetidos, todas as combinações resultaram em ICERs abaixo do limiar, sendo muito custo-efetivos. As análises de sensibilidade indicam que o custo por dose da vacina teve o impacto mais importante nos resultados, o que acaba reforçando a importância da negociação de preços entre os governos e os seus fornecedores. Por fim os autores mostram que a vacinação foi considerada muito rentável, mesmo considerando uma dose de reforço (Vanni *et al.*, 2012).

O sexto trabalho é de Fonseca *et al.* (2013): Cost-effectiveness of the vaccine against human papillomavirus in the Brazilian Amazon region. Este estudo avaliou o custo-efetividade da vacinação contra o HPV na prevenção do câncer do colo do útero na Região de Amazonas no Brasil. Sendo desenvolvido um modelo de Markov para simular o curso natural da infecção por HPV até a sua progressão para o câncer cervical invasivo e teve em conta o programa de prevenção atual, o teste do papanicolau. O modelo foi avaliado em três cenários independentes de vacinação ou não vacinação. As variáveis avaliadas foram o custo da vacinação, a eficácia, o cenário do programa de triagem pré-existente, a cobertura, o tempo da imunidade, a taxa de desconto anual e as características do teste de Papanicolau. O modelo nos mostra que as mulheres fazendo três exames de Papanicolau, o risco de câncer estimado foi de 3,4%, equivalente a 27,5 casos por 100.000 mulheres. Com uma cobertura vacinal de 90%, a estratégia de vacinação para meninas pré-adolescentes, reduziria a 42% a incidência de câncer cervical ao longo da vida nesta população e reduzindo as taxas de mortalidade em aproximadamente 43,4%. A adição da vacina geraria um custo adicional de cerca de US\$ 165 por mulher para a estratégia atual. A relação custo-efetividade incremental foi de US\$ 825/QALY poupado, dados os parâmetros de caso base. A duração da imunidade foi o parâmetro com maior variação no

ICER. Mesmo comparando a estratégia de vacinação com uma melhor e mais frequente estratégia de linha de base, 10 testes de citologia cervical ao longo da vida, o uso da vacina nesta região seria muito rentável. Os autores relatam ainda, que as políticas públicas sobre a saúde das mulheres, particularmente em programas de prevenção, devem ser descentralizadas e ajustadas à realidade regional, devido a heterogeneidade inerente a um país de dimensões continentais como o Brasil (Fonseca *et al.*, 2013).

O sétimo é de Demarteau *et al.* (2012). *Selecting a Mix of Prevention Strategies against Cervical Cancer for Maximum Efficiency with an Optimization Program*. Este trabalho usou um modelo de avaliação e um modelo de otimização com programação linear, para definir a combinação ideal de estratégias de prevenção do câncer do colo do útero, rastreamento ou vacinação, com o objetivo de minimizar o número de casos de câncer cervical sob restrições de orçamento, rastreamento e cobertura da vacina. O modelo de coorte Markov foi utilizado para estimar os custos e resultados de 52 diferentes estratégias de prevenção. O outro foi um modelo de otimização em que os resultados de cada estratégia de prevenção do modelo anterior foram introduzidos como dados de entrada. O modelo foi aplicado em dois países com diferentes organizações de saúde, epidemiologia, práticas de rastreamento, as definições de recursos e os custos de tratamento: Reino Unido e Brasil. Foram incluídos no estudo 100.000 mulheres com idade entre 12 anos e acima. A intervenção foi o teste do Papanicolau, programas de triagem esfregaço e/ou vacinação bivalente contra HPV 16/18. As diferentes estratégias de prevenção consideradas foram: triagem, vacinação, rastreamento de vacinação e nenhuma triagem ou vacinação e os custos associados. A estratégia de prevenção ideal seria, após a introdução da vacinação com uma taxa de cobertura de 80% em meninas com idades entre 12 anos e retenção de cobertura da triagem na pré- vacinação níveis 65% no Reino Unido, 50% no Brasil, para aumentar o intervalo de rastreamento de 6 anos no Reino Unido e a 5 anos no Brasil. Isso resultaria em uma redução de câncer cervical em 41% no Reino Unido e em 54% no Brasil a partir de níveis pré-vacinação sem aumento do orçamento. A análise de sensibilidade mostra que apenas a vacinação, sem a triagem, com uma cobertura de 80%, teria um alcance da taxa de redução câncer cervical de 20% no Reino Unido e 43% no Brasil em comparação com a pré-vacinação situação com uma redução do orçamento de 30% e 14%, respectivamente. Em ambos os países, a forte redução do câncer cervical é vista quando a vacina contra a taxa de cobertura excede a taxa máxima cobertura da triagem, ou quando o rastreamento taxa de cobertura excede a taxa máxima de cobertura da vacina, mantendo o orçamento. As limitações deste trabalho ocorrem para o valor das previsões, dependendo das suposições feitas em cada modelo (Demarteau *et al.*, 2012).



O oitavo e último estudo avaliado é de Novaes *et al.* (2015): Cost-effectiveness analysis of introducing universal humanpapillomavirus vaccination of girls aged 11 years into the National Immunization Program in Brazil. Esse estudo avaliou o impacto e a relação custo-eficácia da introdução da vacinação contra o HPV no Programa Nacional de Imunização no Brasil, tendo como modelo de apoio à decisão o CERVIVAC, para estimar o impacto na saúde e relação custo-eficácia. Esse é um modelo de apoio à decisão baseado no programa Excel e rastreia uma única coorte de meninas pré-adolescentes, e não leva em conta o efeito da vacina contra o HPV na população masculina, os indivíduos não vacinados, as verrugas genitais, ou outros tipos de câncer. Foi comparado duas estratégias nesse modelo, sendo elas: ausência de vacinação e a vacinação de um grupo de meninas de 11 anos de idade, usando um calendário de vacinação de três doses. O modelo calcula o número de casos, óbitos e anos de vida ajustados por incapacidade ou disability-adjusted life years (DALY), esperados para ocorrer ao longo da vida. Os custos totais de tratamento do câncer foram estimados multiplicando o número total de casos de câncer cervical em cada grupo etário dos custos médios de receber tratamento no setor público e privado. Com o modelo na atual estratégia de rastreamento e sem o uso da vacinação é estimado para ocorrer 4476 casos de câncer cervical, 528 mortes e 15.429 DALYs. Já com um programa de vacinação, foi estimado que haveria 2539 casos de câncer cervical, uma redução de 43%, 300 mortes e 8752 DALYs. As relações ICERs por DALY evitado a partir das perspectivas do governo, US\$ 7.663, sistema de saúde, US\$ 7.412, e da sociedade, US\$ 7.298, seriam todas consideradas custo-benéficas. A vacinação contra o HPV seria considerada uma estratégia muito rentável, com ICERs abaixo de 1 PIB per capita, US\$ 8.121. Na análise de sensibilidade, os ICERs foram mais sensíveis a variações na taxa de desconto, a carga da doença, a eficácia da vacina, e proporção de câncer cervical causado pelos tipos 16 e 18. No entanto, a vacinação HPV universal permaneceu uma estratégia rentável na maioria variações da estimativa chave. Enquanto, a maioria dos estudos adotaram uma taxa de desconto anual de 3%, este modelo seguiu as diretrizes brasileiras e adotou uma taxa de 5%. O estudo finaliza com o relato que para alcançar os resultados favoráveis, seriam necessário condições essenciais como a sustentabilidade do programa de imunização, uma melhor perspectiva da população, a melhoria do programa de triagem e o desenvolvimento de um sistema de vigilância (Novaes *et al.*, 2015).

#### 2.4.1 Vacinação no Brasil

A OMS reconhece a importância do câncer cervical e das doenças relacionadas ao HPV como um problema global de saúde pública e recomenda a inclusão da vacina nos programas nacionais de vacinação, com o intuito de diminuir a incidência de novos casos de câncer do colo do útero (Brasil, 2013b).

Assim, em nosso país a primeira vacina que ganhou registro na ANVISA, foi a quadrivalente em 28/06/2006 e posteriormente em 25/02/2008 foi a vez da vacina bivalente, sendo que apenas no ano de 2014, o SUS, começou a disponibilizar a vacina quadrivalente para meninas entre 11 e 13 anos, em unidades de saúde e escolas (Brasil, 2014).

Atualmente, as meninas entre 9 e 11 anos estão sendo vacinadas e no ano de 2017 o Brasil foi o primeiro país da América do Sul e o sétimo no mundo a introduzir a vacinação contra o HPV para os meninos no programa nacional de imunização. Para a população masculina o esquema de vacinação foi inicialmente para as idades de 12 e 13 anos, sendo que em junho de 2017, foi estendido para os meninos de 11 a 15 anos incompletos (14 anos, 11 meses e 29 dias) (Brasil, 2017b).

Em diversos países, a vacina é administrada em três doses, em um esquema vacinal de 0, 2 e 6 meses, mas, no Brasil, era previsto ser administrada em um esquema de 0, 2 e 60 meses (Brasil, 2014). Porém em nota informativa de 2015 pelo MS, houve uma alteração para que sejam realizadas em apenas duas doses 0 e 6 meses. Essa mudança foi feita, pois, estudos recentes mostram que os esquemas com duas doses apresentam uma resposta de anticorpos em meninas saudáveis de 9 a 14 anos não inferior quando comparada com a resposta imune de mulheres de 15 a 25 anos que receberam três doses. Já para as pessoas que vivem com HIV, a faixa etária é mais ampla, de 9 a 26 anos, e o esquema vacinal é de três doses (intervalo de 0, 2 e 6 meses), sendo que nesses casos de HIV positivo, é necessário apresentar uma prescrição médica para a liberação da vacina (Brasil, 2013b).

Na análise dos dados do MS do Programa Nacional de Imunizações, é possível acompanhar as taxas de vacinação das meninas desde a sua introdução no SUS, em 2014. Nessas análises, temos a cobertura da segunda dose da vacina no ano de 2014 em meninas de 9 a 14 anos de idade por regiões, sendo elas: Norte: 43,53%; Nordeste: 58,98%; Sudeste: 71,43%; Sul: 72,99% e Centro-Oeste: 66,03%, sendo a média de vacinação no país de 64,59% (Brasil, 2017a).

No ano seguinte, em 2015, temos os dados da taxa de cobertura da segunda dose em meninas de 9 a 12 anos de idade e observamos uma diminuição dessas taxas em todas as regiões, tendo uma média no Brasil de 44,75%, e para as regiões: Norte: 30,14%, Nordeste: 41,09%,

Sudeste: 52,51%, Sul: 45,68% e Centro-Oeste de 37,98%, estes dados foram obtidos no mês de novembro de 2017 (Brasil, 2017a).

Os dados de 2016 desta vacina ainda não foram consolidados no site. Ao avaliar os dados de 2017, em nota o MS nos apresenta os dados da vacinação de meninas da primeira e segunda dose com os seguintes parâmetros por região: Norte: 11,14%; Nordeste: 11,13%; Sudeste: 10,15%; Sul: 9,07% e Centro-Oeste: 10,24%, tendo uma média no país de 10,41%. Já para as taxas da vacinação dos meninos em média fica em 9,65%, sendo região Norte de 9,05%, Nordeste: 9,56%, Sudeste 9,57%, Sul: 11,14% e Centro-Oeste de 8,56% (Brasil, 2017a).

De acordo com o parecer técnico do MS, a meta de vacinação seria uma taxa de cobertura de 80%, sendo assim, temos uma média geral das taxas de cobertura muito aquém da esperada (Brasil, 2014). Isso nos leva a pensar e questionar, o porquê desta situação, sendo que em nosso país o programa nacional de imunizações sempre teve as metas das taxas de coberturas altas, independentemente do tipo de vacina ofertada, seja ela na faixa etária infantil ou adulta. Assim, temos a necessidade de compreender o motivo dessas taxas da vacina contra o HPV serem tão baixas.

## 2.5 MODELAGEM MATEMÁTICA

Na área da saúde temos a necessidade de tomada de decisões, porém a dificuldade é que lidamos com grande variabilidade e incerteza. Assim, a modelagem matemática e a estatística permitem tratar a variabilidade de forma adequada, e ainda quantifica a incerteza por meio de cálculo de probabilidades (Siqueira e Tibúrcio, 2011).

O termo modelagem é amplo e tem sido utilizado em diversas perspectivas. No contexto das avaliações de saúde e intervenções, modelo é qualquer estrutura matemática que se propõe representar desfechos em saúde e econômicos de pacientes ou populações, em cenários variados. O modelo é um arcabouço matemático que permite a integração de fatos e valores e que procuram representar a complexidade do mundo real de forma mais compreensível, simplificando a análise de problemas complexos sem modificá-los nos seus atributos essenciais (Thornton *et al.*, 1992).

Na modelagem matemática/estatística, faz-se o mapeamento dos dados mais importantes, estabelece a relação entre eles e a relação com os “outputs” do modelo, e o impacto que estes componentes menores podem ter na decisão final. Um modelo é uma representação da realidade, é uma metodologia analítica que prevê eventos que acontecerão ao longo do tempo (Weinstein *et al.*, 2003).

Contudo, um modelo será sempre uma representação simplificada da realidade, não podendo ser reconhecido como uma “verdade” inquestionável por ter sido produzido pelo método científico (Cantor *et al.*, 2003; Coelho De Soárez *et al.*, 2014).

Os modelos devem ser alimentados com as informações disponíveis e combinarão dados de múltiplas fontes primárias e/ou secundárias. Em algumas situações, a construção de um modelo deverá se basear somente em dados secundários. A dificuldade dessa abordagem está relacionada à disponibilidade de informações, e mostra-se necessário então, ajustar os dados existentes para que eles possam ser incluídos na perspectiva que orienta o modelo de decisão (Roberts e Martin, 2006).

No contexto da assistência à saúde os modelos podem ser classificados como empíricos, que são aqueles em que todos os “inputs” do modelo são obtidos de um ensaio clínico ou de um estudo observacional que fornece dados dos pacientes; ou teóricos, que são aqueles em que os parâmetros são sintetizados usando fórmulas matemáticas, técnicas estatísticas ou simulação. Contudo, observa-se em vários estudos que a taxonomia para classificar os diferentes tipos de modelo tem variado bastante. Assim, Kim e Goldie (2008) sugeriram os seguintes atributos para a categorização dos modelos:

- ✓ Dinâmico: as principais características do modelo modificam-se ao longo do tempo, caso não ocorra isto ele é classificado como estático;
- ✓ Estocásticos ou probabilísticos: as mudanças ocorrem aleatoriamente.
- ✓ Determinísticos: são estabelecidas regras de mudanças;
- ✓ Agregados: o modelo utiliza na simulação do comportamento populacional variável agregada e valores de médias populacionais;
- ✓ Nível individual: segue os comportamentos de indivíduos de uma determinada população;
- ✓ Discretos: Assume-se que os eventos ocorrem em um intervalo de tempo discreto;
- ✓ Contínuos: Assume-se que os eventos aconteçam em um determinado ponto de um período contínuo;
- ✓ Caso o modelo permita a entrada de indivíduos, ele é classificado como aberto, caso isso não ocorra é fechado;
- ✓ Caso o modelo seja expresso por equações que são funções de parâmetros ligados linearmente, é considerado como linear ou caso contrário. Caso contrário, é considerado não linear (Kim e Goldie, 2008).

Já a avaliação da qualidade dos modelos deve ser baseada fundamentalmente em atributos que definem um bom modelo de análise de decisão em saúde, sendo que esses

atributos são compostos pela estrutura do modelo, seus dados e a validação (Buxton *et al.*, 1997; Kim e Goldie, 2008).

Para que ocorra a validação do modelo, é preciso que os seus resultados sejam válidos, confiáveis e relevantes. Para isso o modelo tem que apresentar algumas características de acordo com Buxton *et al.*, 1997:

- ✓ Representar de forma plausível a realidade do estudo, ser explícito e realista;
- ✓ Incluir variáveis e opções relevantes para o propósito do estudo;
- ✓ Ser reproduzível;
- ✓ Documentar todas as fontes de dados e os pressupostos incluídos no modelo;
- ✓ Descrever e justificar o tipo de análise que foi escolhido;
- ✓ Apontar os graus de incerteza nas estimativas e resultados;
- ✓ Validar os resultados por meio de comparações com outros resultados de estudos ou modelos;

O processo de desenvolvimento e parametrização do modelo exige que o modelador faça escolhas e assuma alguns pressupostos. A escolha do tipo do modelo a ser utilizado bem como dos valores dos parâmetros que alimentam o modelo introduzem variabilidades nos resultados obtidos (Roberts e Martin, 2006).

Dessa forma, é muito importante que as fontes de variabilidade sejam explicadas, quantificadas e discutidas com os tomadores de decisão para que eles possam melhor entender o impacto das escolhas feitas nos resultados apresentados (Brisson e Edmunds, 2003).

Os modelos matemáticos em epidemiologia têm como objetivo explorar a relação entre uma ou mais variáveis explicativas (ou independentes) e uma variável resposta (ou dependente). As técnicas de modelagem utilizadas nessa perspectiva e nesse trabalho foram o de análise de componentes principais e a de tipo regressão linear, com o objetivo de estudar o efeito dos componentes sociodemográficos, médicos e da vacina contra o HPV, em relação à mortalidade por câncer do colo do útero.

### 2.5.1 Componentes Principais

A análise de componentes principais (ACP) ou do inglês “principal component analysis” (PCA) é uma técnica multivariada de modelagem da estrutura de covariância. Inicialmente foi descrita por Person em 1901 e desenvolvida de forma independente por Hotelling em 1930. Com os avanços computacionais e ao longo dos anos a técnica, se tornou conhecida e amplamente utilizada em diversos estudos. Essa técnica representa dados multivariados em um subespaço de dimensão reduzido, ou seja, reduz o número de variáveis observadas,  $X_1, X_2, \dots$ ,

$X_n$ , produzindo variáveis não correlacionadas,  $Y_1, Y_2 \dots, Y_n$ , que são combinações lineares das variáveis observadas e que representam o máximo possível de variabilidade de  $X_1, X_2 \dots, X_n$  (Mingoti, 2013).

A utilização das componentes principais para definir um espaço de fatores que englobe os dados não modifica os dados em si, mas simplesmente encontra um sistema de coordenadas mais convenientes, capaz de remover ruídos dos dados sem distorcê-los e de diminuir sua dimensionalidade sem comprometer seu conteúdo de informações (Roberts e Martin, 2006).

O objetivo mais imediato é verificar se existe um pequeno número das primeiras componentes principais que seja responsável por explicar uma proporção elevada da variação total associada ao conjunto original (Roberts e Martin, 2006; Mingoti, 2013).

### 2.5.2 Regressão Linear

A análise de regressão é uma técnica estatística que permite modelar e analisar a relação entre duas ou mais variáveis. A regressão linear simples considera duas variáveis: um regressor ou preditor e uma variável dependente ou de resposta (Siqueira e Tibúrcio, 2011). Em suma, o objetivo da regressão é obter um modelo matemático que melhor se ajuste aos valores observados da variável resposta em função da variação dos níveis das variáveis regressoras.

Um modelo linear simples é representado por uma reta com parâmetros  $\beta_0$  e  $\beta_1$ , chamada reta de regressão, que explica a relação (linear) entre as variáveis  $x$  (variável explicativa) e  $y$  (variável resposta). Os valores observados de  $x$  e  $y$  podem ser iguais ou não aos valores de  $x'$  e  $y'$  estimados pela reta. Quando não há igualdade entre esses valores, a diferença é chamada de erro, resíduo ou desvio, indicada pela letra  $e$ . (Charnet *et al.*, 2008; Siqueira e Tibúrcio, 2011).

O que difere a regressão linear simples da múltipla é que a última envolve mais de um regressor, ou seja, o comportamento de  $y$  é explicado por mais de uma variável independente, podendo ser uma, duas, três e assim por diante. Nesse caso, a análise tem por finalidade prever valores de  $y$  a partir das variáveis preditoras, e o objetivo dos regressores adicionais é aperfeiçoar a capacidade de predição do modelo (Charnet *et al.*, 2008).

A possibilidade da existência de relação entre as variáveis orienta análises, conclusões e evidenciam achados numa pesquisa. Assim, o coeficiente de correlação é uma medida de associação entre duas variáveis aleatórias. A intensidade da relação linear entre duas variáveis intervalares denomina-se coeficiente de correlação do produto de momentos de Person ( $r$ ), trata-se uma medida de associação. Seu valor varia de -1 a +1, quanto maior a capacidade de explicação da variável independente, mais próximo de -1 ou +1 será o valor do coeficiente. Um

dispositivo bastante útil na verificação de associação das variáveis quantitativas, ou entre dois conjuntos de dados, é a representação pelo gráfico de dispersão. A inferência sobre a existência de associação entre as variáveis faz-se à medida que se observa a proporcionalidade entre variáveis estudadas, ou seja, aumento no valor da variável independente e aumento ou decréscimo da variável dependente (Charnet *et al.*, 2008; Mingoti, 2013).

### 3 JUSTIFICATIVA

Alguns estudos mostram que os níveis de conhecimento da população em geral sobre o HPV são baixos em diversas regiões do mundo, especialmente quanto à sua relação com resultados alterados de citologia oncológica, com câncer cervical e com verrugas genitais, e o mesmo observa-se quanto ao conhecimento da vacina contra o HPV (Klug *et al.*, 2008; Bruni *et al.*, 2016).

Atualmente está sendo bastante discutida a aceitabilidade dessa vacina. Recomenda-se a imunização de meninas e meninos antes da exposição ao HPV, ou seja, antes do início da vida sexual. Essa recomendação, porém, não é sempre bem recebida e compreendida em vários países, tanto pelos pais quanto pelos médicos pediatras, e ainda a vacinação de pessoas adultas também enfrenta certos obstáculos, como o alto custo para a população em locais onde não é provida pelo sistema público de saúde (Darus e Mueller, 2013; Duarte Osis *et al.*, 2014).

Dados do MS em relação as taxas de cobertura em nosso país, desde que essa vacinação contra o HPV foi estabelecida no SUS, mostram a baixa adesão da população à vacina, visto que a maioria dos estados brasileiros não atingiram a meta de vacinação, que é de 80% (Brasil, 2017a).

Vários estudos baseados em modelos matemáticos mostram um nível elevado de ganho para a saúde pública, na maioria dos países, com a prevenção de malignidade em mulheres através da vacinação contra o HPV. Estes estimam que com uma cobertura de 90% da população as vacinas contra o HPV, que contêm VLP para os HPV 16 e 18, poderão baixar em 70% a incidência de câncer do colo do útero, 50% as lesões de alto grau (NIC 2/3 e Adenocarcinoma in situ) e 25% as lesões de baixo grau (NIC1).

Dessa forma, a partir de tais considerações e sobre relevância da vacinação contra o HPV para prevenir o câncer do colo do útero, surgiram vários questionamentos. Assim, esse trabalho tem a necessidade de compreender e entender melhor os determinantes que estão influenciando as taxas de vacinação, e poderá fornecer informações importantes para a gestão pública em nosso país.



## 4 OBEJTIVOS

### 4.1 OJETIVO GERAL

Estudar o impacto da vacina contra o HPV (quadrivalente) na mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil, por meio da modelagem matemática.

### 4.2 OJETIVOS ESPECÍFICOS

- A- Preparar e extrair os dados da base pública do Brasil;
- B- Ajustar modelos de regressão linear para demonstrar a influência da cobertura vacinal contra o HPV na mortalidade por câncer de colo uterino;
- C- Construir índices socioeconômicos e de serviços médicos por análise de componentes principais;
- D- Ajustar modelos de regressão linear para explicar a influência dos índices socioeconômicos e de serviços médicos na cobertura vacinal contra o HPV.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, transversal, descritivo realizado a partir de evidências disponíveis em base de dados oficiais e pelo uso da modelagem matemática, considerando os Estados brasileiros e o Distrito Federal como unidade de análise. Esta pesquisa foi dividida em três etapas: 1ª) Preparação e extração dos dados; 2ª) Construção e ajuste/calibração dos modelos; 3ª) Análise dos modelos.

### 5.2 PREPARAÇÃO E EXTRAÇÃO DOS DADOS

A pesquisa foi desenvolvida com a utilização de bases de dados públicos do Brasil. Os dados secundários utilizados foram coletados por todos os Estados (26) mais o Distrito Federal, totalizando 27 unidades federativas. Esses dados estão disponíveis pelo Ministério da Saúde (MS) na página do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), e são oriundos das plataformas, de acordo com a tabela 3.

Tabela 3- Plataforma dos dados

| Plataforma  | Sigla  |
|---|--------|
| Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero e Sistema de Informação do Câncer de Mama. | SISCAM |
| Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva                                    | INCA   |
| Sistema de Informação de Mortalidade  | SIM    |
| Programa Nacional de Imunização   | PNI    |
| Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento no Brasil                                 | Pnud   |
| Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística   | IBGE   |
| Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira                      | INEP   |

Os dados foram coletados nas bases citadas acima, no período de outubro de 2016 a fevereiro de 2017, sendo que os dados utilizados no estudo foram dos anos de 2014, 2015 e 2016. O banco de dados foi construído e organizado por meio de tabelas no programa Microsoft Excel 2016 para análise das seguintes variáveis do estudo (Tabela 4):

Tabela 4- Variáveis selecionadas para análises estatísticas

| Variável | Denominação   | Unidade  | Fonte  |
|----------|---|--|--------|
| MCCE     | Mortalidade por carcinoma cervical                              | Número de óbitos por câncer do colo uterino para cada 1000 habitantes                                      | SIM    |
| IHSIL    | Índice de lesão intraepitelial de alto grau                     | Número de casos de HSIL diagnosticados no total de exames de Papanicolaou realizados                       | SISCAM |
| CV Ef.   | Cobertura Efetiva da Vacina contra o HPV                        | Proporção do número de segunda dose da vacina contra o HPV aplicada no total de doses distribuídas         | PNI    |
| IDHM     | Índice de Desenvolvimento Humano                                | Medida composta de indicadores de três dimensões do desenvolvimento humano: longevidade, educação e renda. | Pnud   |
| PIB PC   | Produto Interno Bruto <i>Per Capta</i>                          | Produto interno bruto (PIB) dividido pela quantidade de habitantes dos Estados do Brasil                   | IBGE   |
| ENEM CN  | Exame Nacional do Ensino Médio da prova de Ciências da Natureza | Nota da prova de Ciências da Natureza do ENEM  | INEP   |
| MGO%     | Percentual de Médicos Ginecologistas                            | Percentual de médicos ginecologistas no total de médicos   | IBGE   |
| QPAPA%   | Percentual de exame de Papanicolaou                             | Percentual de exames de Papanicolaou realizados no total de exames distribuídos                            | IBGE   |
| ENFERHAB | Percentual de Enfermeiros por habitantes                        | Percentual de enfermeiros no total da população de mulheres  | IBGE   |

No primeiro momento, a coleta desses dados ocorreu de uma forma mais geral, por meio de dados brutos, onde foram selecionados e verificados os dados que estavam disponíveis nas bases de dados secundários e foram compostos por várias variáveis, sendo elas: dados sobre a mortalidade por câncer do colo do útero; dados gerais sobre a citologia, tipos de lesões precursoras, quantidade do exame Papanicolaou, quantidade de médicos ginecologistas e enfermeiros; dados sobre a cobertura da vacinação contra o HPV no Brasil por faixa etária e, por fim, foram selecionados os dados socioeconômicos de maior impacto em nosso país, sendo eles o índice de desenvolvimento humano (IDH) e o produto interno bruto per capita (PIB

PC). Essas variáveis são oriundas de buscas visando a melhor medida em função dos critérios estabelecidos, selecionando aquelas que melhor explicam os fatores associados ao câncer uterino e a vacinação contra o HPV. Posteriormente, percebeu-se a necessidade de agrupar cada uma dessas variáveis em grupos específicos de acordo com a sua característica. Assim, pelas análises de componentes principais, as variáveis IDHM, PIB PC e ENEM CN foram agrupadas no Índice Socioeconômico (ISEC) e as variáveis MGO%, QPAPA% e ENFERHAB foram agrupadas no Índice de Serviços Médicos (ISMED) para posterior análise de regressão logística.

### 5.3 CONSTRUÇÃO E AJUSTE/CALIBRAÇÃO DO MODELO

Neste trabalho foi utilizada a técnica de análise de componentes principais, para reduzir o número de variáveis do estudo e agrupá-las de acordo com suas características. Essa técnica tem como objetivo principal de explicar a estrutura de variância e covariância de um vetor aleatório, composto por  $x$ -variáveis aleatórias, por meio da construção de combinações lineares das variáveis originais. Essas combinações lineares são chamadas de componentes principais e assim, deseja-se obter a redução do número de variáveis a serem avaliadas e interpretação das combinações lineares construídas (Mingoti, 2013). Após a determinação das componentes principais do modelo (componentes regressoras) com seus respectivos valores numéricos, essas componentes serão analisadas, utilizando-se técnicas estatísticas usuais, como o caso da análise de regressão linear.

A regressão linear é uma técnica estatística que tem como objetivo verificar a existência de uma relação funcional entre uma variável dependente com uma ou mais variáveis independentes, ou seja, consiste na obtenção de uma equação que tenta explicar a variação da variável dependente pela variação dos níveis das variáveis independentes (Charnet *et al.*, 2008).

A equação representativa do modelo de regressão linear múltiplo é dada por:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_n X_{ni} + e_i$$

em que:  $Y_i$  = representa o valor para a variável resposta ou dependente,  $Y$ , na observação  $i$ ;  $\beta_0$  = corresponde ao coeficiente de intercepto de inclinação;  $\beta_1$  = coeficientes da variável independente;  $\beta_n$  = coeficiente de inclinação da variável  $X_n$ ;  $X_n$  = representa o valor da variável independente,  $X$ , na observação  $i$ ;  $e_i$  = erro aleatório associado à variável  $Y$  na observação  $i$ ;

Nos modelos utilizados neste trabalho, as variáveis independentes que foram originadas na análise de ACP são denotadas por  $X_1$ ,  $X_2$  e  $X_3$ . Já variável resposta ou dependente é chamada de  $Y$ , sendo compostas da seguinte forma:  $X_1$  = Fatores sociodemográficos;  $X_2$  = Vacina contra

o HPV;  $X_3$  = Fatores relacionados ao serviço de saúde; e  $Y$  = Mortalidade por Carcinoma Cervical (MCCE). Dessa forma, os modelos de regressão da pesquisa adotaram a seguinte equação:

$$MCCE_i = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + E_i$$

A partir de então, o objetivo é utilizar os dados para estimar os parâmetros desconhecidos  $\beta_0$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ , que utilizando a notação estatística, são denotados como  $\hat{\beta}_0$ ,  $\hat{\beta}_1$ ,  $\hat{\beta}_2$ , e  $\hat{\beta}_3$  que são os estimadores dos valores reais de  $\beta_0$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ . Para encontrar os valores desses estimadores, utiliza-se o método dos mínimos quadrados (Mingoti, 2013). Esse método é uma técnica matemática simples que assegura que uma linha reta representará melhor a relação entre as diversas variáveis independentes e a única variável dependente, e ainda minimiza os erros na previsão da variável dependente a partir das variáveis independentes. Ainda em relação à regressão, adotou-se que diante de níveis de significância  $(p) \geq 0,05$ . (Charnet *et al.*, 2008; Mingoti, 2013).

#### 5.4 ANÁLISE DOS DADOS

A realização deste trabalho se propôs no processamento e análise dos dados, sendo utilizada a estatística descritiva com média e desvio padrão para caracterizar as variáveis por região do estudo, seguido por análises dos componentes principais e de regressão linear multivariada do modelo para examinar as relações entre as variáveis dependentes e independentes. Todos os dados analisados foram realizados usando os softwares R e MINITAB 17.

#### 5.5 ASPECTOS ÉTICOS

Embora, o banco de dados utilizado é de uso público, o projeto de pesquisa foi submetido para avaliação por meio da Plataforma Brasil ao Comitê de Ética em Pesquisa-COEP da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG, tendo sido aprovado com o seguinte número de CAAE: 70210217.6.0000.5149, conforme ANEXO A.

## 6 RESULTADOS

O presente trabalho propôs o uso de duas técnicas estatísticas a fim de aperfeiçoar o desempenho do modelo de associação entre as variáveis independentes com a variável dependente.

Na primeira parte, temos como variável dependente a mortalidade por carcinoma cervical (MCCE) e como variável independente a vacinação contra o HPV. Após essa análise, temos a segunda parte do estudo, com a variável dependente sendo a taxa de cobertura da vacina contra o HPV e, como variáveis independentes, temos as variáveis que correspondem aos dados socioeconômicos e ao serviço médico.

Com o intuito de facilitar a compreensão do capítulo de resultados e dos passos do estudo, este capítulo foi dividido em duas partes: 1) Análise descritiva para apresentação e descrição das variáveis que foram abordadas para o desenvolvimento do trabalho; 2) Análises multivariada e de regressão linear para avaliação dos modelos matemáticos.

### 6.1 ANÁLISE DESCRITIVA

As estimativas para os valores de cada variável foram calculadas, a partir dos dados brutos coletados de todas as Unidades Federativas do Brasil, totalizando 27, e posteriormente foram agrupadas por região geográfica (CO- Centro Oeste; N- Norte; NE- Nordeste; S- Sul e SE- Sudeste) e para o Distrito Federal (DF). Optou-se por utilizar o DF separado da região Centro-Oeste, devido as suas características físicas, sócias e econômicas muito diferentes de qualquer outro Estado.

Assim, para cada variável, utilizou-se o cálculo da soma dos valores absolutos por Unidade de Federação (UF), e posteriormente, foram estimados a média e o desvio padrão de cada variável das localidades correspondente. A tabela 5, apresenta as variáveis selecionadas para o estudo, com respectivas unidades de análise e os valores da média e do desvio padrão para cada Região do Brasil.

Tabela 5- Média e desvio padrão das variáveis selecionadas por Região do Brasil, 2015

| Variável (unidade)   | Região       | Média   | Desvio Padrão |
|--|--------------|---------|---------------|
| MCCE (Número de óbitos por câncer do colo uterino para cada 1000 habitantes)                                     | Centro-Oeste | 7,803   | 0,442         |
|  | Norte        | 14      | 2,32          |
|  | Nordeste     | 8,139   | 0,824         |
|  | Sul          | 5,727   | 0,148         |
|  | Sudeste      | 5,338   | 0,691         |
| IHSIL (Número de casos de HSIL diagnosticados no total de exames de Papanicolaou realizados)                     | Centro-Oeste | 0,658   | 0,183         |
|  | Norte        | 0,6198  | 0,0974        |
|  | Nordeste     | 0,2301  | 0,0163        |
|  | Sul          | 0,363   | 0,0894        |
|  | Sudeste      | 0,3112  | 0,0402        |
| CV Ef.( Proporção do número de segunda dose da vacina contra o HPV aplicada no total de doses distribuídas)      | Centro-Oeste | 49,54   | 4,15          |
|  | Norte        | 44,31   | 4,05          |
|  | Nordeste     | 49,58   | 2,77          |
|  | Sul          | 59,54   | 1,96          |
|  | Sudeste      | 61,98   | 5,73          |
| IDHM (Medida composta de indicadores de três dimensões do desenvolvimento humano: longevidade, educação e renda) | Centro-Oeste | 0,72967 | 0,00291       |
|  | Norte        | 0,68386 | 0,00893       |
|  | Nordeste     | 0,65978 | 0,00616       |
|  | Sul          | 0,75633 | 0,00888       |
|  | Sudeste      | 0,7538  | 0,0116        |
| PIB PC (Produto interno bruto (PIB) dividido pela quantidade de habitantes dos Estados do Brasil)                | Centro-Oeste | 4,33    | 0,224         |
|  | Norte        | 2,889   | 0,152         |
|  | Nordeste     | 2,13    | 0,129         |
|  | Sul          | 5,107   | 0,132         |
|  | Sudeste      | 5,463   | 0,605         |
| ENEM CN (Nota da prova de Ciências da Natureza do ENEM)  | Centro-Oeste | 481,07  | 2,84          |
|  | Norte        | 466,16  | 3,26          |
|  | Nordeste     | 472,19  | 2,79          |
|  | Sul          | 493,14  | 4,64          |
|  | Sudeste      | 497,78  | 5,43          |
| MGO% (Percentual de médicos ginecologistas no total de médicos)  | Centro-Oeste | 2,023   | 0,588         |
|  | Norte        | 0,627   | 0,205         |
|  | Nordeste     | 1,977   | 0,438         |
|  | Sul          | 5,79    | 1,26          |
|  | Sudeste      | 12,7    | 5,38          |
| QPAPA% (Percentual de exames de Papanicolaou realizados no total de exames distribuídos)                         | Centro-Oeste | 11,73   | 1,29          |
|  | Norte        | 9,78    | 1,38          |
|  | Nordeste     | 10,14   | 1,19          |
|  | Sul          | 11,64   | 1,17          |
|  | Sudeste      | 11,66   | 1,35          |
| ENFERHAB (Percentual de enfermeiros no total da população de mulheres)   | Centro-Oeste | 1,3533  | 0,078         |
|  | Norte        | 1,324   | 0,163         |
|  | Nordeste     | 1,08    | 0,118         |
|  | Sul          | 1,39    | 0,219         |
|  | Sudeste      | 1,815   | 0,18          |

A primeira variável está representada na figura 4 e se refere aos dados sobre a mortalidade por câncer do colo uterino segundo Estados e Região do Brasil. Essa variável foi composta pelos dados sobre mortalidade do câncer do colo do útero no ano de 2015, e foram oriundos do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Essa variável representará o desfecho ou variável resposta/dependente na primeira análise de regressão linear.

A região com maior média de mortalidade por câncer do colo do útero foi a região Norte (14,00), seguida da região Nordeste (8,139), Centro-Oeste (7,803), Distrito-Federal (7,41), Sul (5,727) e Sudeste (5,338). Esses dados, estão de acordo com a última estimativa do câncer realizado pelo INCA (Inca, 2017), tendo destaque para as elevadas taxas de mortalidade nos estados das regiões Norte e Nordeste.

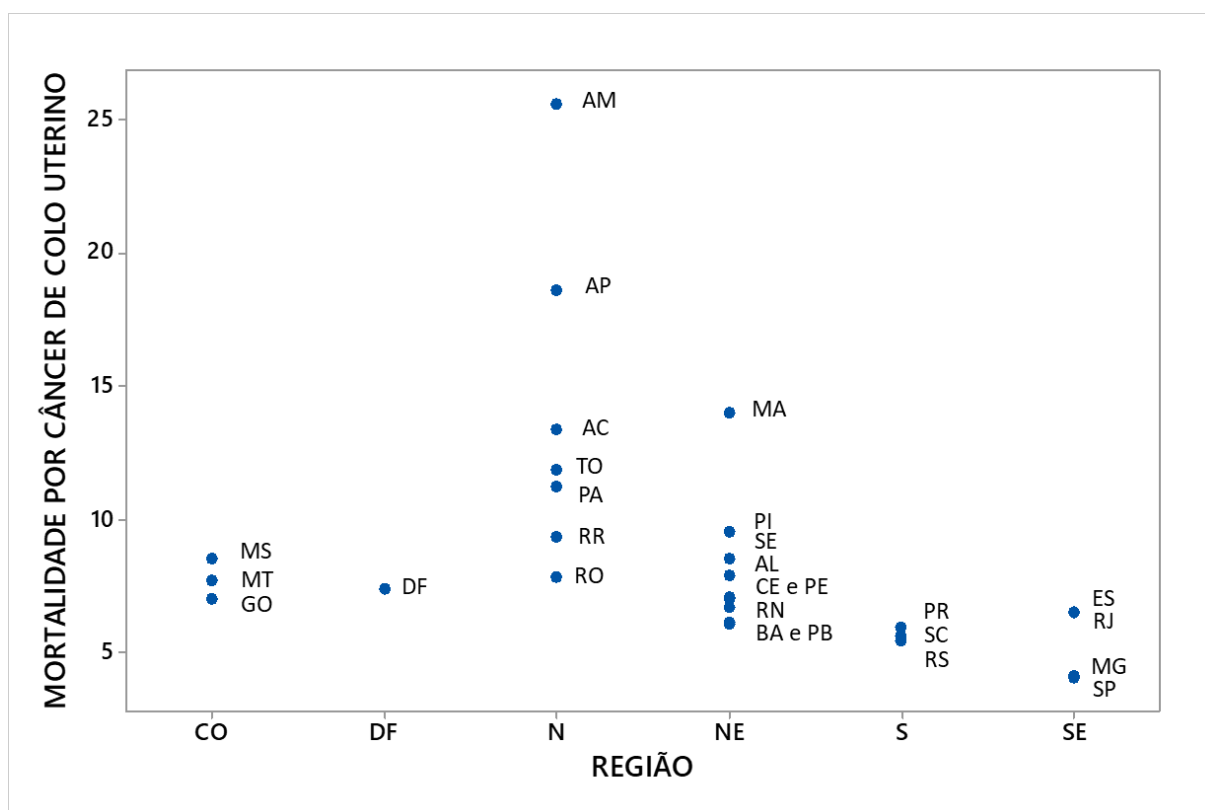


Figura 4 – Gráfico de pontos representando a taxa de mortalidade por câncer do colo uterino dos Estados do Brasil por Região, 2015. Fonte: SIM.

**Nota:** CO: Centro Oeste; N: Norte; NE: Nordeste; S: Sul; SE: Sudeste; DF: Distrito Federal. Acre: AC; Alagoas: AL; Amapá: AP; Amazonas: AM;; Bahia: BA; Ceará: CE; Distrito Federal: DF; Espírito Santo: ES; Goiás: GO; Maranhão: MA; Mato Grosso: MT; Mato Grosso do Sul: MS; Minas Gerais: MG; Pará: PA; Paraíba: PB; Paraná: PR; Pernambuco: PE; Piauí: PI; Rio de Janeiro: RJ; Rio Grande do Norte: RN; Rio Grande do Sul: RS; Rondônia: RO; Roraima: RO; Santa Catarina: SC; São Paulo: SP; Sergipe: SE; Tocantins: TO.



A distribuição do Índice de lesão intraepitelial de alto grau (IHSIL), segundo Estado e Região do Brasil, em 2015, está representada pela figura 5. Os dados foram coletados por meio da plataforma SISCAM e do INCA, referentes aos anos de 2014 e 2015. Observa-se a média dos dados por região: Centro-Oeste (0,658), Norte (0,6198), Distrito-Federal (0,54059), Sul (0,363), Sudeste (0,3112) e Nordeste (0,2301). Por estes dados conseguimos observar, que os dados seguem de acordo com os dados de mortalidade, pois quanto maior a presença de lesões pré-cursoras do câncer do colo do útero, teoricamente maior será as taxas de mortalidade por esta doença. O destaque nessa figura é para as elevadas taxas de mortalidade nos estados das regiões Centro-Oeste e Norte. Ainda é possível verificar que a região Nordeste teve um número de lesões diagnosticadas abaixo do esperado, em comparação com os dados de mortalidade, o que pode nos mostrar a fragilidade dos dados apresentados por determinadas regiões.

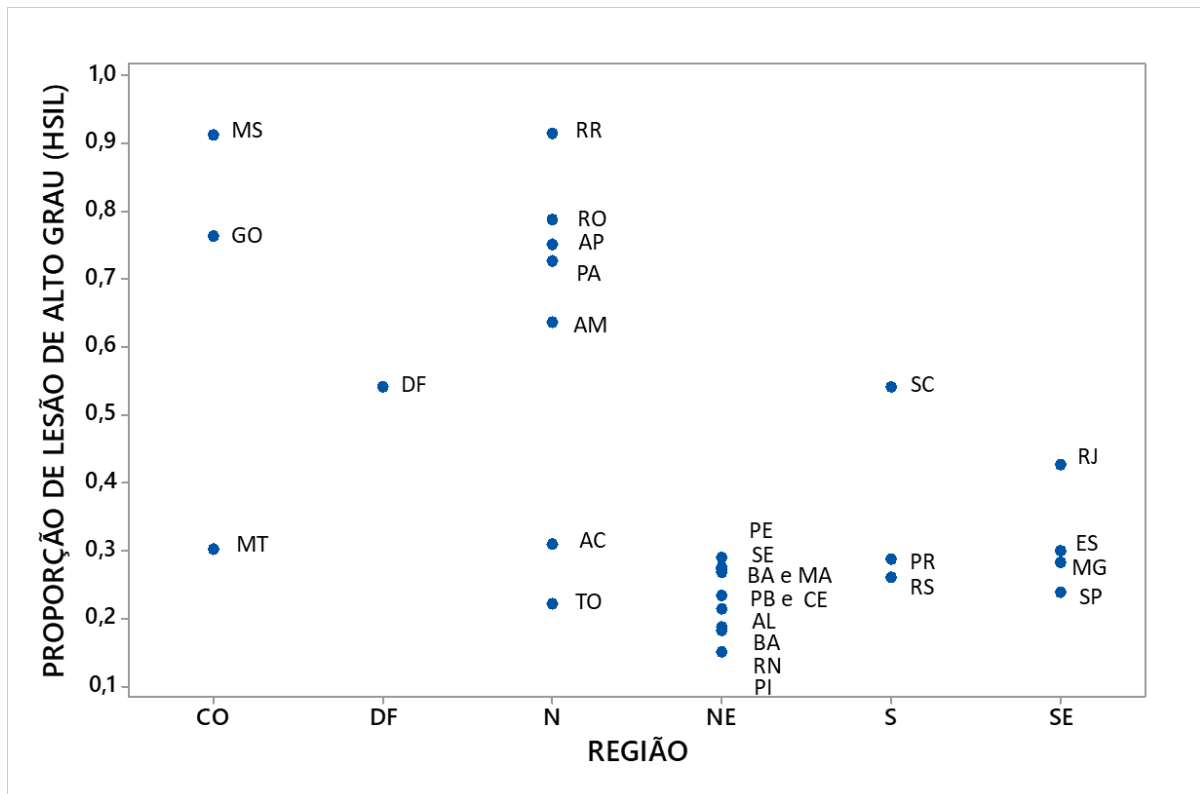


Figura 5 – Gráfico de pontos representando a taxa proporcional de diagnóstico citopatológico da lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) do colo uterino dos Estados do Brasil por Região, 2015. Fontes: SISCAM e INCA.

**Nota:** CO: Centro Oeste; N: Norte; NE: Nordeste; S: Sul; SE: Sudeste; DF: Distrito Federal. Acre: AC; Alagoas: AL; Amapá: AP; Amazonas: AM;; Bahia: BA; Ceará: CE; Distrito Federal: DF; Espírito Santo: ES; Goiás: GO; Maranhão: MA; Mato Grosso: MT; Mato Grosso do Sul: MS; Minas Gerais: MG; Pará: PA; Paraíba: PB; Paraná: PR; Pernambuco: PE; Piauí: PI; Rio de Janeiro: RJ; Rio Grande do Norte: RN; Rio Grande do Sul: RS; Rondônia: RO; Roraima: RO; Santa Catarina: SC; São Paulo: SP; Sergipe: SE; Tocantins: TO.

A distribuição da cobertura vacinal efetiva (CV Ef.) é apresentada na figura 6. Os dados coletados foram referentes ao da primeira dose da vacinação em meninas na faixa etária de 9-13 anos de idade, e os dados da segunda dose para meninas de 9-14 anos de idade, após isso, foi realizado uma média das proporções da cobertura vacinal (CV) desses anos, realizando assim a chamada cobertura efetiva das taxas de vacinação, pois sabemos que para que ocorra a eficácia da vacinação é necessário que a população complete o esquema vacinal.

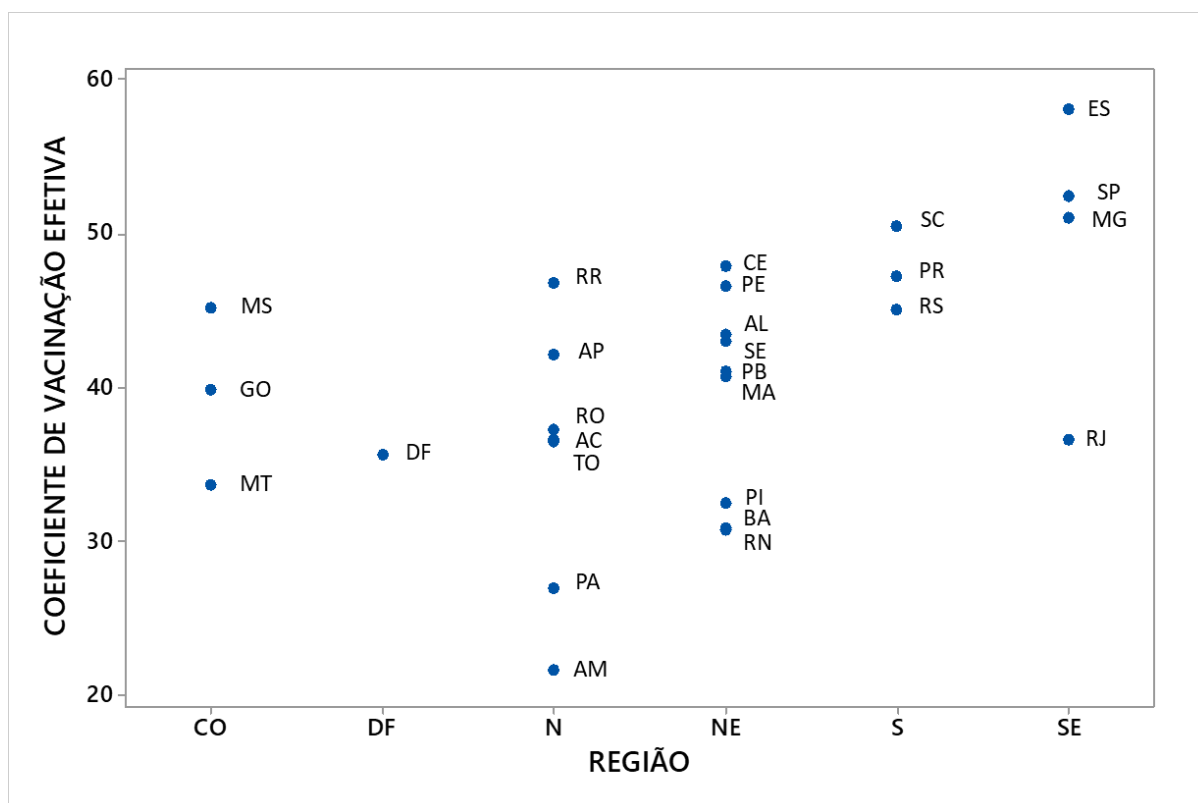


Figura 6 – Gráfico de pontos representando o coeficiente de vacinação efetiva contra o HPV dos Estados do Brasil por Estado e Região, 2015. Fonte: PNI.

**Nota:** CO: Centro Oeste; N: Norte; NE: Nordeste; S: Sul; SE: Sudeste; DF: Distrito Federal. Acre: AC; Alagoas: AL; Amapá: AP; Amazonas: AM;; Bahia: BA; Ceará: CE; Distrito Federal: DF; Espírito Santo: ES; Goiás: GO; Maranhão: MA; Mato Grosso: MT; Mato Grosso do Sul: MS; Minas Gerais: MG; Pará: PA; Paraíba: PB; Paraná: PR; Pernambuco: PE; Piauí: PI; Rio de Janeiro: RJ; Rio Grande do Norte: RN; Rio Grande do Sul: RS; Rondônia: RO; Roraima: RO; Santa Catarina: SC; São Paulo: SP; Sergipe: SE; Tocantins: TO.

Nessa figura, temos em destaque as elevadas taxas de vacinação efetiva nos Estados das Regiões Sudeste e Sul, sendo a região que mais se aproximou de uma melhor cobertura vacinal foi o Sudeste (61,98), seguida pelo Sul (59,54), Nordeste (49,58), Centro-Oeste (49,54), Distrito-Federal (44,595) e por fim Norte (44,31).

A distribuição do Índice de Desenvolvimento Humano (IDHM) nos Estados e Regiões do Brasil, no ano de 2010, está representada na figura 7.

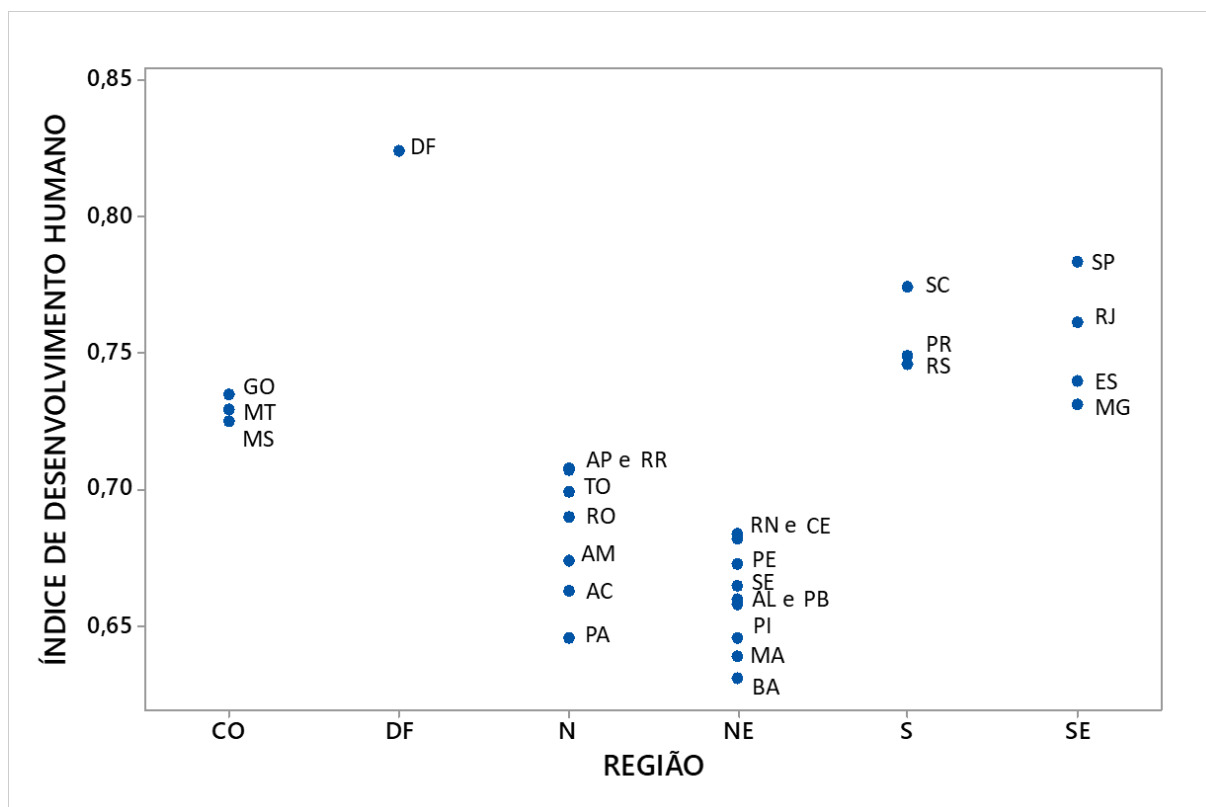


Figura 7 – Gráfico de pontos representando o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos Estados por Região, Brasil, 2010. Fonte: Pnud e IBGE.

**Nota:** CO: Centro Oeste; N: Norte; NE: Nordeste; S: Sul; SE: Sudeste; DF: Distrito Federal. Acre: AC; Alagoas: AL; Amapá: AP; Amazonas: AM;; Bahia: BA; Ceará: CE; Distrito Federal: DF; Espírito Santo: ES; Goiás: GO; Maranhão: MA; Mato Grosso: MT; Mato Grosso do Sul: MS; Minas Gerais: MG; Pará: PA; Paraíba: PB; Paraná: PR; Pernambuco: PE; Piauí: PI; Rio de Janeiro: RJ; Rio Grande do Norte: RN; Rio Grande do Sul: RS; Rondônia: RO; Roraima: RO; Santa Catarina: SC; São Paulo: SP; Sergipe: SE; Tocantins: TO.

O destaque nessa figura é para os elevados índices do Distrito Federal e dos Estados das Regiões Sul e Sudeste. Observamos que Distrito Federal ocupa a primeira posição (0,824), seguido pela região Sul (0,75633), Sudeste (0,7538), Centro-Oeste (0,72967), Norte (0,68386), Nordeste (0,65978).

A distribuição do Produto Interno Bruto Per Capta (PIB PC) está representada na figura 8. Com estes dados é possível também avaliarmos as diferenças econômicas de cada região geográfica. Assim, temos em destaque para os elevados índices do Distrito Federal e dos Estados das Regiões Sudeste e Sul. Sendo que o Distrito Federal (10,444) se mantém na primeira posição, seguido pela região Sudeste (5,463), Sul (5,107), Centro-Oeste (4,33), Norte (2,889) e Nordeste (2,13).

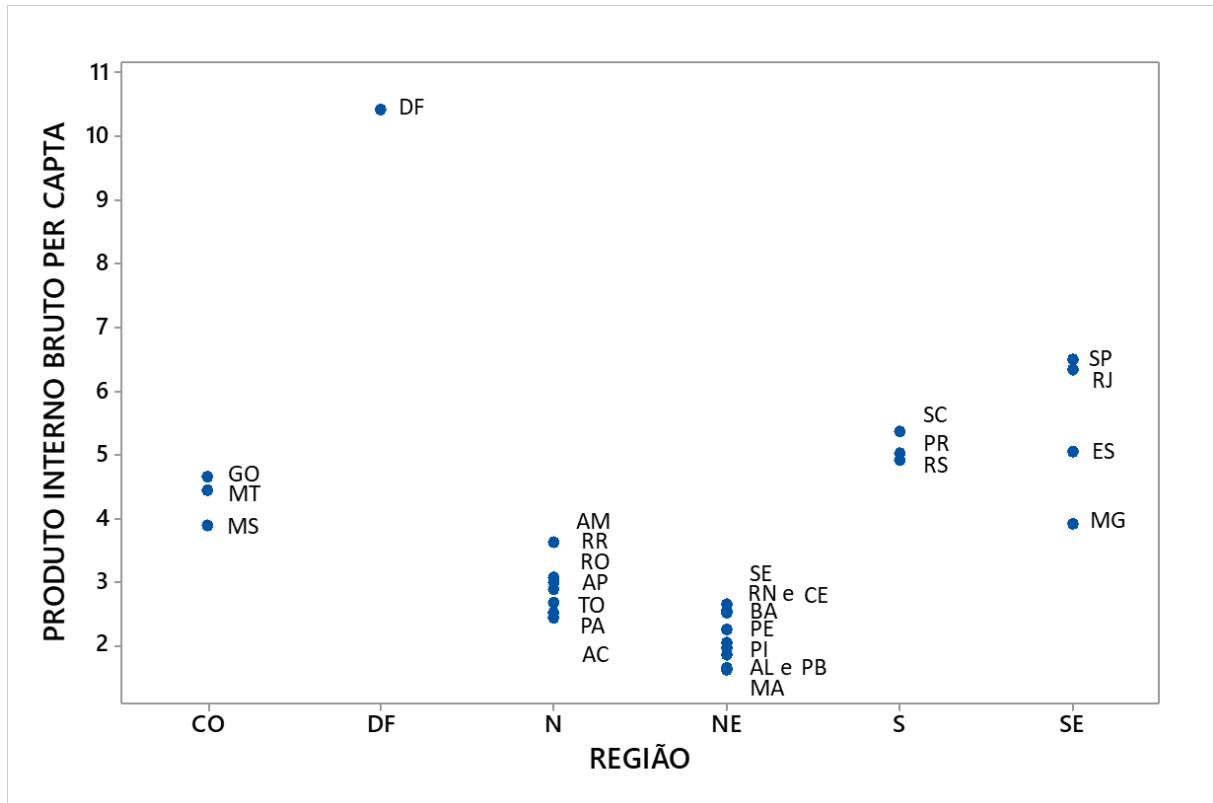


Figura 8 – Gráfico de pontos representando o Produto Interno Bruto *Per Capta* dos Estados do Brasil por Região, 2015. Fonte: IBGE.

**Nota:** CO: Centro Oeste; N: Norte; NE: Nordeste; S: Sul; SE: Sudeste; DF: Distrito Federal. Acre: AC; Alagoas: AL; Amapá: AP; Amazonas: AM;; Bahia: BA; Ceará: CE; Distrito Federal: DF; Espírito Santo: ES; Goiás: GO; Maranhão: MA; Mato Grosso: MT; Mato Grosso do Sul: MS; Minas Gerais: MG; Pará: PA; Paraíba: PB; Paraná: PR; Pernambuco: PE; Piauí: PI; Rio de Janeiro: RJ; Rio Grande do Norte: RN; Rio Grande do Sul: RS; Rondônia: RO; Roraima: RO; Santa Catarina: SC; São Paulo: SP; Sergipe: SE; Tocantins: TO.

A distribuição da nota da prova de Ciências da Natureza do Exame Nacional do Ensino Médio (ENEM CN), por Estado e Região do Brasil, no ano de 2016, está representada na figura 9. Novamente em primeiro lugar encontra-se o Distrito Federal (508,3), seguido pelas regiões Sudeste (497,78), Sul (493,14), Centro-Oeste (481,07), Nordeste (472,19) e Norte (466,16). Em uma primeira análise, observa-se que os dados onde temos uma maior média da nota do ENEM coincide com as regiões, em que foram apresentadas as menores médias de mortalidade por câncer do colo do útero, assim isso nos leva a refletir a relação e a importância da educação e do conhecimento acerca da doença para a sua prevenção.

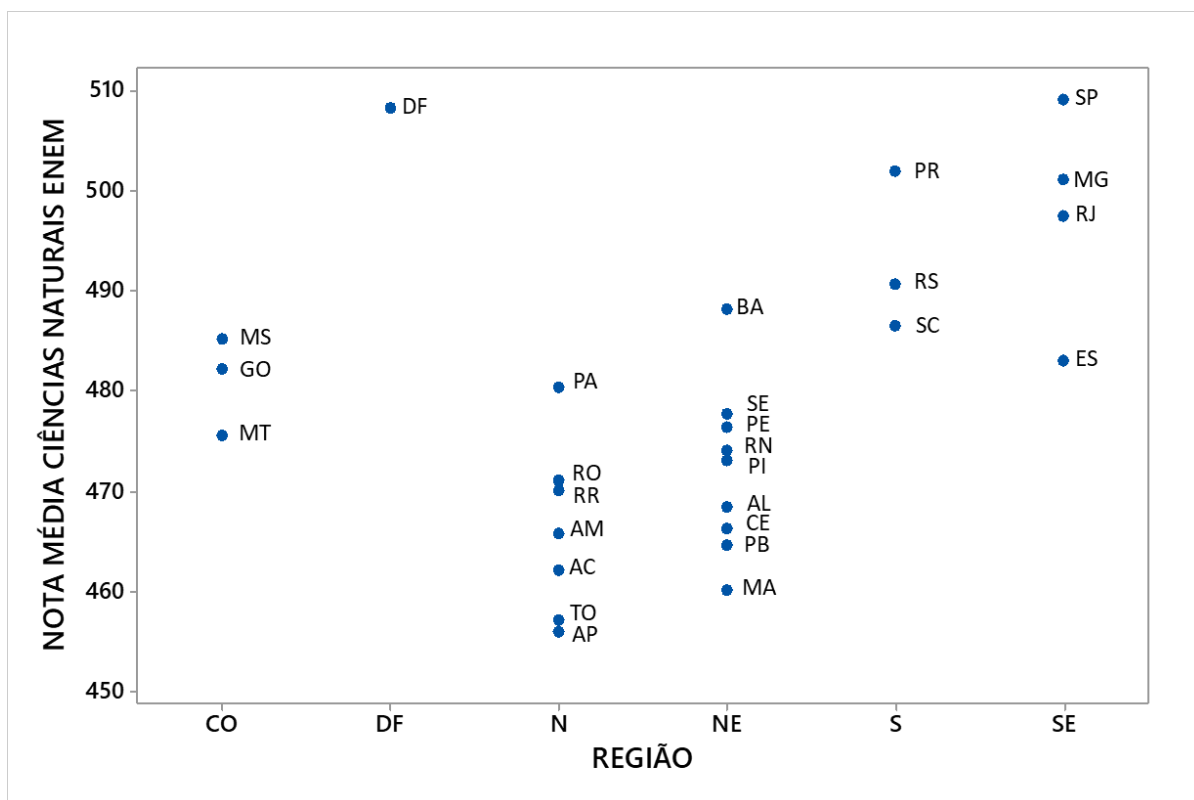


Figura 9 – Gráfico de pontos representando a nota média na prova de Ciências Naturais do Exame Nacional do Ensino Médio (ENEM) dos Estados do Brasil, 2015. Fonte: INEP.

**Nota:** CO: Centro Oeste; N: Norte; NE: Nordeste; S: Sul; SE: Sudeste; DF: Distrito Federal. Acre: AC; Alagoas: AL; Amapá: AP; Amazonas: AM;; Bahia: BA; Ceará: CE; Distrito Federal: DF; Espírito Santo: ES; Goiás: GO; Maranhão: MA; Mato Grosso: MT; Mato Grosso do Sul: MS; Minas Gerais: MG; Pará: PA; Paraíba: PB; Paraná: PR; Pernambuco: PE; Piauí: PI; Rio de Janeiro: RJ; Rio Grande do Norte: RN; Rio Grande do Sul: RS; Rondônia: RO; Roraima: RO; Santa Catarina: SC; São Paulo: SP; Sergipe: SE; Tocantins: TO.

As três últimas variáveis apresentadas são em relação ao serviço médico disponível no setor público. A sétima variável refere-se ao Percentual de Médicos Ginecologistas (MGO%) cuja distribuição por estado e região está apresentada pela figura 10, sendo esses dados coletados a partir da plataforma DATASUS oriundo do SIA. Assim, é possível identificar a quantidade de médicos ginecologistas por região, e esses dados ainda levam em conta a quantidade de população de cada região estudada. Em destaque, estão os elevados percentuais dos Estados São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, sendo assim a região Sudeste (12,7) apresenta-se em primeiro lugar, seguida pela região Sul (5,79), Distrito Federal (3,5926), Centro-Oeste (2,023), Nordeste (1,977) e Norte (0,627).

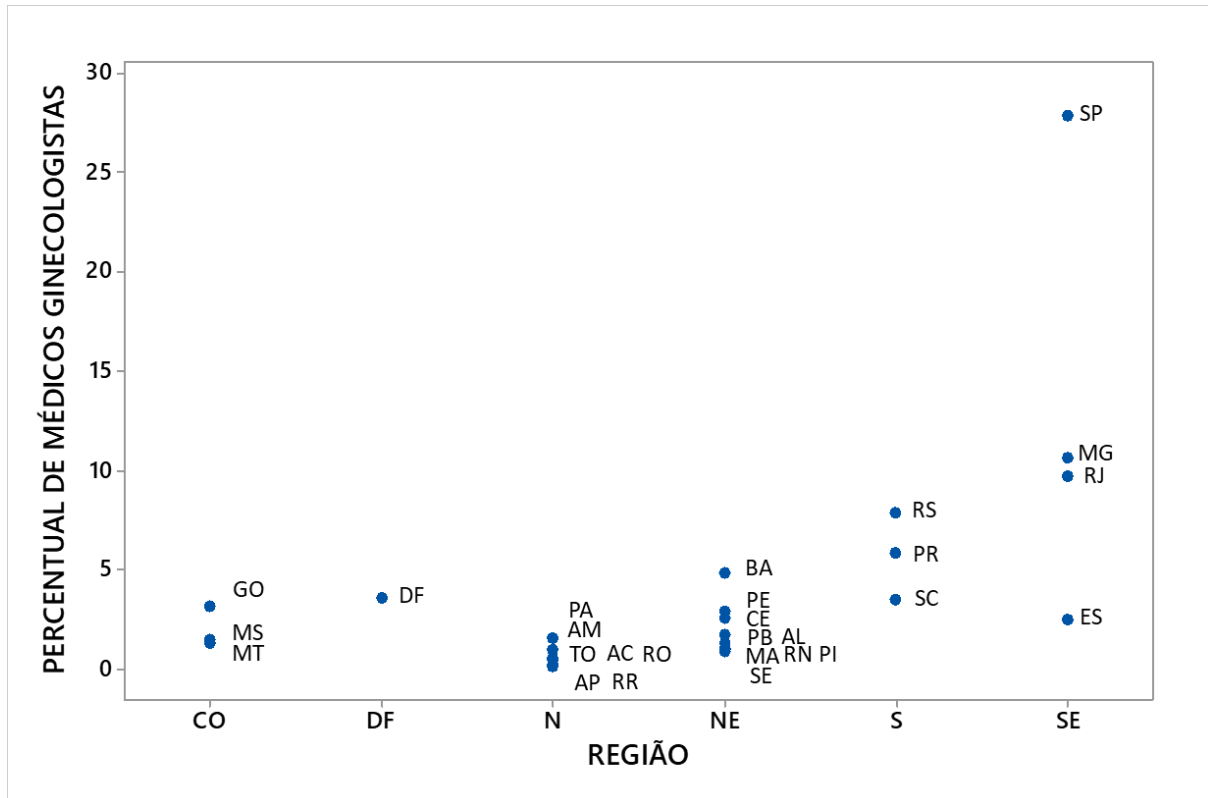


Figura 10 – Gráfico de pontos representando o percentual de médicos ginecologistas por Estados das Regiões do Brasil, 2015. Fonte: IBGE

**Nota:** Destaque para os elevados percentuais dos Estados São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro.

CO: Centro Oeste; N: Norte; NE: Nordeste; S: Sul; SE: Sudeste; DF: Distrito Federal.

Acre: AC; Alagoas: AL; Amapá: AP; Amazonas: AM;; Bahia: BA; Ceará: CE; Distrito Federal: DF; Espírito Santo: ES; Goiás: GO; Maranhão: MA; Mato Grosso do Sul: MS; Minas Gerais: MG; Pará: PA; Paraíba: PB; Paraná: PR; Pernambuco: PE; Piauí: PI; Rio de Janeiro: RJ; Rio Grande do Norte: RN; Rio Grande do Sul: RS; Rondônia: RO; Roraima: RO; Santa Catarina: SC; São Paulo: SP; Sergipe: SE; Tocantins: TO.

A oitava variável refere-se ao Percentual de Exames Papanicolaou (QPAPA%), cuja distribuição por estado e região está apresentada na figura 11. Estes dados são amostras dos anos de 2014 e 2015, e foram coletados da plataforma do SISCAM. Estes dados refletem a quantidade de exames realizados em cada região. Observamos uma maior quantidade de exames realizados na região Centro-Oeste (11,73), seguida por Sudeste (11,66), Sul (11,64), Nordeste (10,14), Norte (9,78) e Distrito Federal (7,4632).

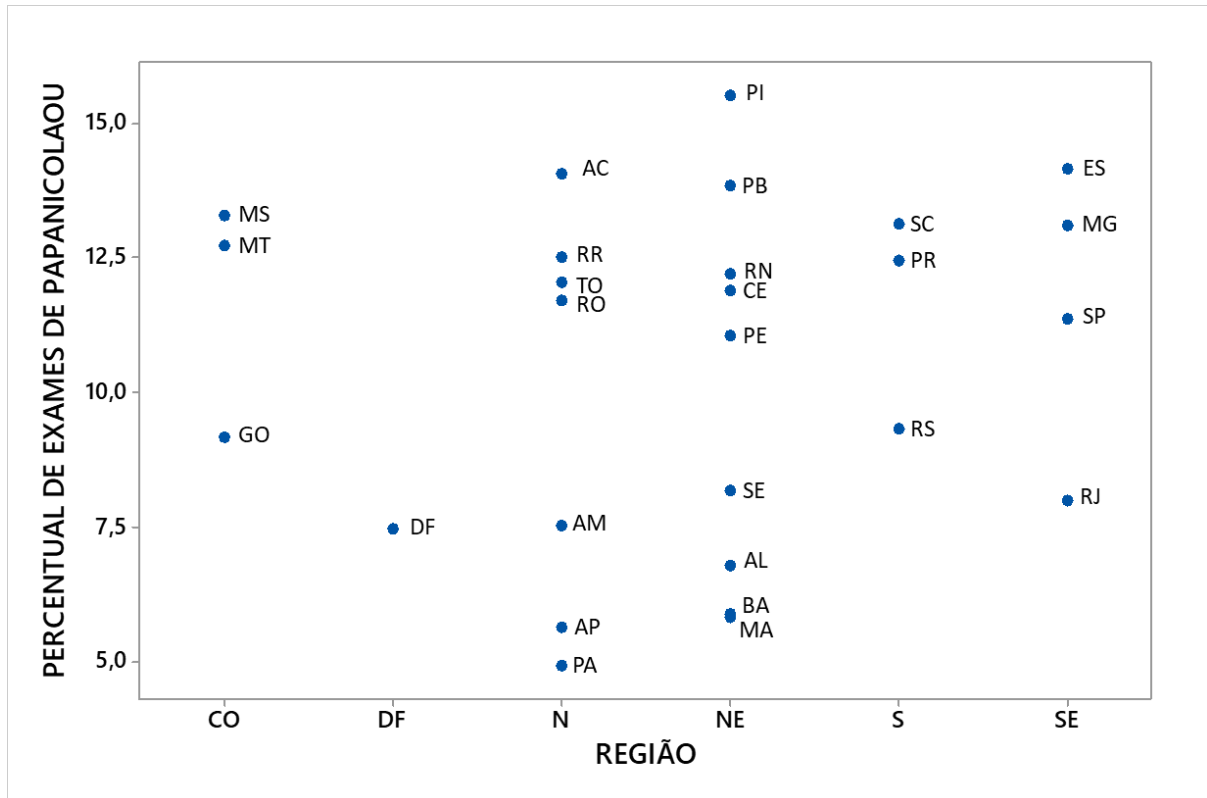


Figura 11 – Gráfico de pontos representando o percentual de realização de exames de Papanicolaou nos Estados do Brasil, por Região, 2014-2015. Fonte: SISCAM.

**Nota:** CO: Centro Oeste; N: Norte; NE: Nordeste; S: Sul; SE: Sudeste; DF: Distrito Federal.

Acre: AC; Alagoas: AL; Amapá: AP; Amazonas: AM;; Bahia: BA; Ceará: CE; Distrito Federal: DF; Espírito Santo: ES; Goiás: GO; Maranhão: MA; Mato Grosso: MT; Mato Grosso do Sul: MS; Minas Gerais: MG; Pará: PA; Paraíba: PB; Paraná: PR; Pernambuco: PE; Piauí: PI; Rio de Janeiro: RJ; Rio Grande do Norte: RN; Rio Grande do Sul: RS; Rondônia: RO; Roraima: RO; Santa Catarina: SC; São Paulo: SP; Sergipe: SE; Tocantins: TO.

E por fim, a nona e última variável do estudo é sobre o Percentual de Enfermeiros por habitantes (ENFERHAB) cuja distribuição por estado e região está apresentada na figura 12. Estes dados também foram obtidos por meio da plataforma DATASUS em SIA. Assim, temos o Distrito Federal (2,08) ocupando a primeira posição, seguido pelas regiões Sudeste (1,815), Sul (1,39), Sul (1,39), Centro-Oeste (1,35), Norte (1,32), Nordeste (1,08).

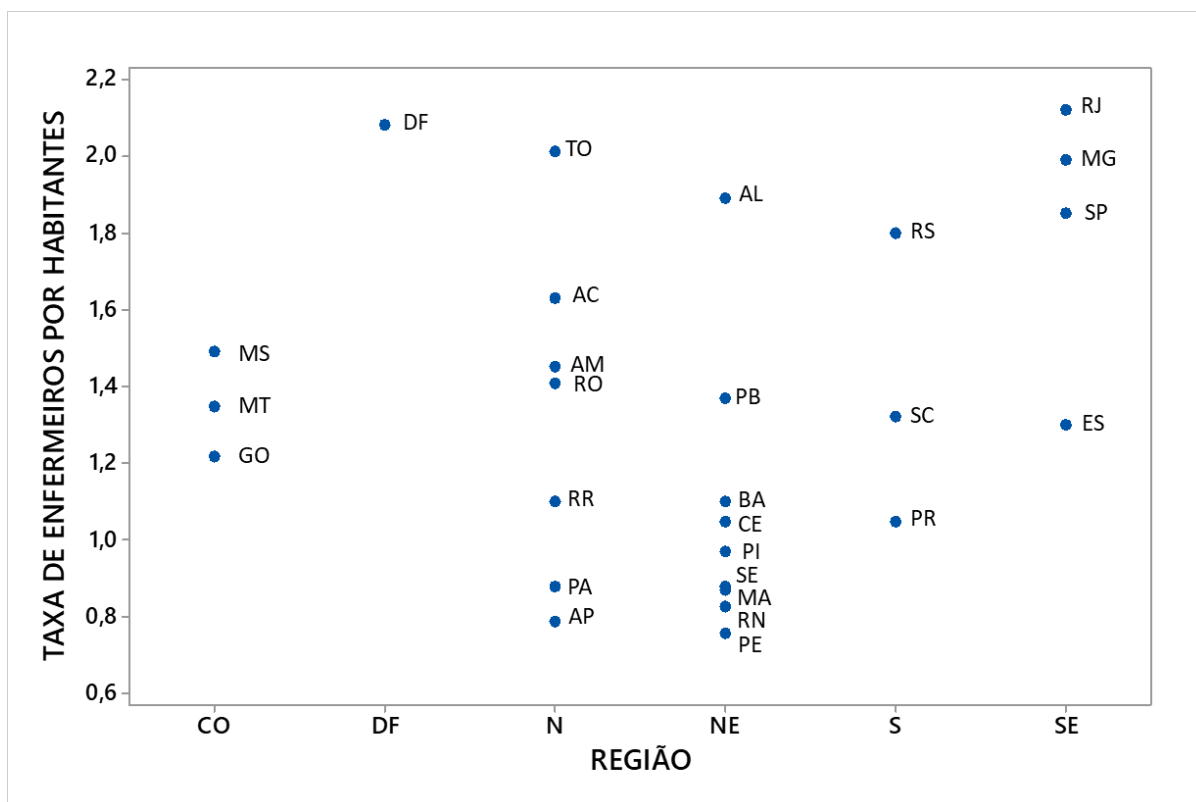


Figura 12 – Gráfico de pontos representando a taxa de profissionais enfermeiros por 100 mil habitantes dos Estados em cada Região do Brasil, 2015. Fonte: DATASUS.

**Nota:** CO: Centro Oeste; N: Norte; NE: Nordeste; S: Sul; SE: Sudeste; DF: Distrito Federal. Acre: AC; Alagoas: AL; Amapá: AP; Amazonas: AM;; Bahia: BA; Ceará: CE; Distrito Federal: DF; Espírito Santo: ES; Goiás: GO; Maranhão: MA; Mato Grosso: MT; Mato Grosso do Sul: MS; Minas Gerais: MG; Pará: PA; Paraíba: PB; Paraná: PR; Pernambuco: PE; Piauí: PI; Rio de Janeiro: RJ; Rio Grande do Norte: RN; Rio Grande do Sul: RS; Rondônia: RO; Roraima: RO; Santa Catarina: SC; São Paulo: SP; Sergipe: SE; Tocantins: TO.

## 6.2 ANÁLISES MULTIVARIADA E DE REGRESSÃO LINEAR

### 6.2.1 Análise de regressão linear da MCCE em função da CV Ef

Após a descrição de todas as variáveis, foi realizada a análise de regressão para explicar a mortalidade por câncer do colo uterino em função da taxa de cobertura efetiva e verificar qual seria o impacto da vacina no número de mortes evitadas por essa neoplasia.

Então, considerando-se MCCE a variável dependente (y) e CV Ef a variável independente (x), a análise de regressão gerou a seguinte equação:

$$MCCE_i = 20,82 - 0,2337CV + E_i$$

Os valores dos coeficientes desta equação, bem como do desvio padrão e valores de T e P estão representados na tabela 6 abaixo:



Tabela 6 – Coeficientes da equação de regressão

| Termo     | Coeficiente | Desvio padrão | T-valor | P-valor |
|-----------|-------------|---------------|---------|---------|
| Constante | 20,82       | 3,91          | 5,33    | 0,000   |
| CV Ef     | -0,2337     | 0,0752        | -3,11   | 0,005   |

Para verificar a confiabilidade nos resultados do ajuste do modelo de regressão, foi realizado o teste da normalidade dos resíduos, uma suposição essencial de confiança. A figura 13 apresenta os gráficos do teste da normalidade dos resíduos do modelo de explicação da MCCE pelo CV Ef.

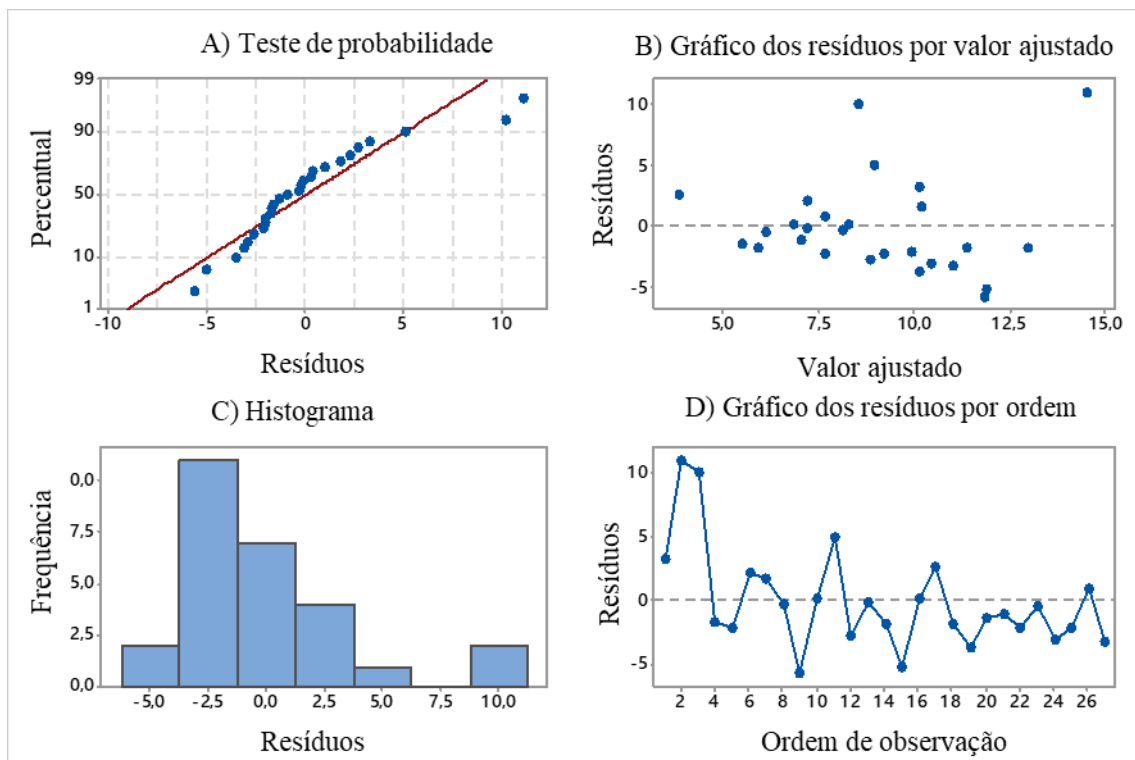


Figura 13 – Gráficos do teste da normalidade dos resíduos do modelo de explicação da MCCE pelo CV Ef.

A partir do modelo de regressão observamos que 27,88% da cobertura atual da vacinação contra o HPV (CV Ef) explica a nossa variável resposta que é a mortalidade por carcinoma cervical (MCCE). Dessa forma, temos uma relação de dependência entre elas, explicando assim, o quanto a efetividade da vacina poderá reduzir as taxas de mortalidade por essa neoplasia.

Então, considerando o poder preditivo desse modelo de explicação da MCCE pelo CV Ef ( $R^2$  de 27,88%), foram elaboradas estimativas do impacto do aumento ou acréscimo em porcentagens 10, 20, 30, 40 e 50% da cobertura vacinal sobre a CV Ef previamente calculada, para os três tipos de vacina contra o HPV disponíveis no mercado brasileiro (Tabela 7).

Tabela 7 – Casos de Morte por Câncer do Colo Uterino Evitado pela Vacinação Efetiva Contra o HPV no Brasil

| COBERTURA VACINAL       | Atual    | 10%      | 20%      | 30%      | 40%      | 50%      |
|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <b>NORTE</b>            |          |          |          |          |          |          |
| Bivalente               | 552,19   | 607,41   | 662,6295 | 717,8486 | 773,0677 | 828,2868 |
| Quadrivalente           | 581,8789 | 640,0668 | 698,2547 | 756,4426 | 814,6305 | 872,8184 |
| Nonavalente             | 593,754  | 653,1294 | 712,5048 | 771,8802 | 831,2556 | 890,631  |
| <b>NORDESTE</b>         |          |          |          |          |          |          |
| Bivalente               | 617,89   | 679,68   | 741,4641 | 803,2527 | 865,0414 | 926,8301 |
| Quadrivalente           | 651,1064 | 716,2171 | 781,3277 | 846,4384 | 911,549  | 976,6597 |
| Nonavalente             | 664,3943 | 730,8338 | 797,2732 | 863,7126 | 930,1521 | 996,5915 |
| <b>SUDESTE</b>          |          |          |          |          |          |          |
| Bivalente               | 772,38   | 849,62   | 926,855  | 1004,093 | 1081,331 | 1158,569 |
| Quadrivalente           | 813,9049 | 895,2954 | 976,6859 | 1058,076 | 1139,467 | 1220,857 |
| Nonavalente             | 830,5153 | 913,5668 | 996,6183 | 1079,67  | 1162,721 | 1245,773 |
| <b>SUL</b>              |          |          |          |          |          |          |
| Bivalente               | 741,95   | 816,14   | 890,3351 | 964,5297 | 1038,724 | 1112,919 |
| Quadrivalente           | 781,8355 | 860,0191 | 938,2026 | 1016,386 | 1094,57  | 1172,753 |
| Nonavalente             | 797,7913 | 877,5705 | 957,3496 | 1037,129 | 1116,908 | 1196,687 |
| <b>CENTRO-OESTE</b>     |          |          |          |          |          |          |
| Bivalente               | 617,31   | 679,04   | 740,7662 | 802,4967 | 864,2272 | 925,9578 |
| Quadrivalente           | 650,4936 | 715,543  | 780,5923 | 845,6417 | 910,6911 | 975,7404 |
| Nonavalente             | 663,769  | 730,1459 | 796,5228 | 862,8997 | 929,2766 | 995,6535 |
| <b>DISTRITO FEDERAL</b> |          |          |          |          |          |          |
| Bivalente               | 555,74   | 611,32   | 666,8915 | 722,4658 | 778,04   | 833,6143 |
| Quadrivalente           | 585,6215 | 644,1837 | 702,7458 | 761,308  | 819,8702 | 878,4323 |
| Nonavalente             | 597,573  | 657,3303 | 717,0876 | 776,8449 | 836,6022 | 896,3595 |

Em conjunto, esses dados nos mostram que o aumentar da taxa de vacinação efetiva atual impacta positivamente na redução do número de óbitos evitados pelo câncer cervical em todas as regiões do país.

## 6.2.2 Análise de regressão linear da CV Ef em função dos indicadores ISEC e ISMED

Após análise do impacto da vacinação contra o HPV na mortalidade por câncer do colo uterino, são apresentadas agora as explicações da cobertura vacinal efetiva (CV Ef) em função de variáveis socioeconômicas e de serviços médicos. Para tanto, foram elaborados os seguintes índices socioeconômico (ISEC) e de serviços médicos (ISMED) por análise de componentes principais.

- ISEC – Índice socioeconômico

Após a coleta dos dados brutos, as variáveis referentes ao IDH-2015, PIB PC-2015 e nota da prova de Ciências Naturais do ENEM-2016 foram transformadas em um único índice, que recebeu o nome de Índice Socioeconômico (ISEC).

- ISMED – Índice de serviços médicos

Após a coleta dos dados brutos, as variáveis referentes ao MGO%, QPAPA% e ENFERHAB foram transformadas em um único índice, que recebeu o nome de Índice de Serviço Médico (ISMED).

A análise por componentes principais estabeleceu, para cada índice, dois componentes principais que explicaram o papel ou importância de cada variável dentro do índice. O peso de cada variável dentro do ISEC e a representação gráfica das suas componentes principais estão demonstrados na tabela 8 e na figura 15.

Tabela 8 – Resultado da Análise de Componentes Principais (CP) do ISEC

| Variável | CP 1  | CP 2         |
|----------|-------|--------------|
| IDHM     | 0,588 | -0,446       |
| PIB PC   | 0,595 | -0,326       |
| ENEM CN  | 0,547 | <b>0,834</b> |

**Nota:** O valor em negrito refere-se à componente principal selecionada. IDHM: Índice de desenvolvimento humano; PIB PC: Produto interno bruto per capita; ENEM CN: Exame nacional do ensino médio ciências naturais.

Pela análise de componentes principais do ISEC observa-se que a componente principal 2 (CP2) explica 97,5% da variância do índice, contra 87,2% da CP1, e direciona peso maior à variável ENEM CN (0,834) na composição do referido índice. Graficamente, a figura 14 destaca as componentes principais 1 e 2 do ISEC.

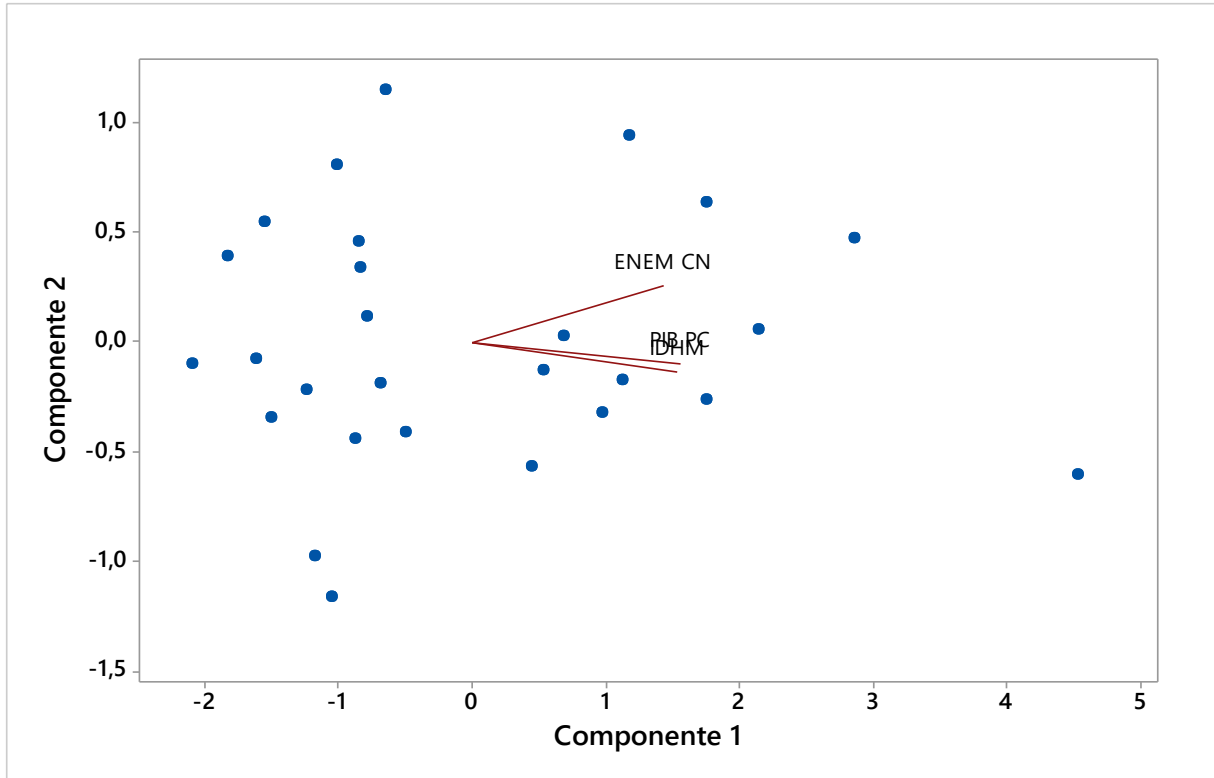


Figura 14- Representação das componentes 1 e 2 do Índice Socioeconômico (ISEC).

**Nota:** IDHM: Índice de desenvolvimento humano; PIB PC: Produto interno bruto per capita; ENEM CN: Exame nacional do ensino médio ciências naturais.

O peso de cada variável dentro do ISMED e a representação gráfica das suas componentes principais estão demonstrados na tabela 9 e na figura 15.

Tabela 9 – Resultado da Análise de Componentes Principais (CP) do ISMED

| Variável | CP 1         | CP 2   |
|----------|--------------|--------|
| MGO%     | <b>0,692</b> | 0,179  |
| QPAPA%   | 0,167        | -0,782 |
| ENFERHAB | <b>0,702</b> | 0,057  |

**Nota:** O valor em negrito refere-se à componente principal selecionada. MGO%: Percentagem de médicos ginecologistas; QPAPA%: Percentagem de exame de Papanicolaou; ENFERHAB: Percentagem de enfermeiros por habitantes.

Pela análise de componentes principais do ISEC observa-se que a componente principal 1 (CP1) explica 80,7% da variância do índice, contra 47,7% da CP2, e direciona peso maior às variáveis MGO% (0,692) e ENFERHAB (0,702) na composição do referido índice. Graficamente, a figura 16 destaca as componentes principais 1 e 2 do ISMED.

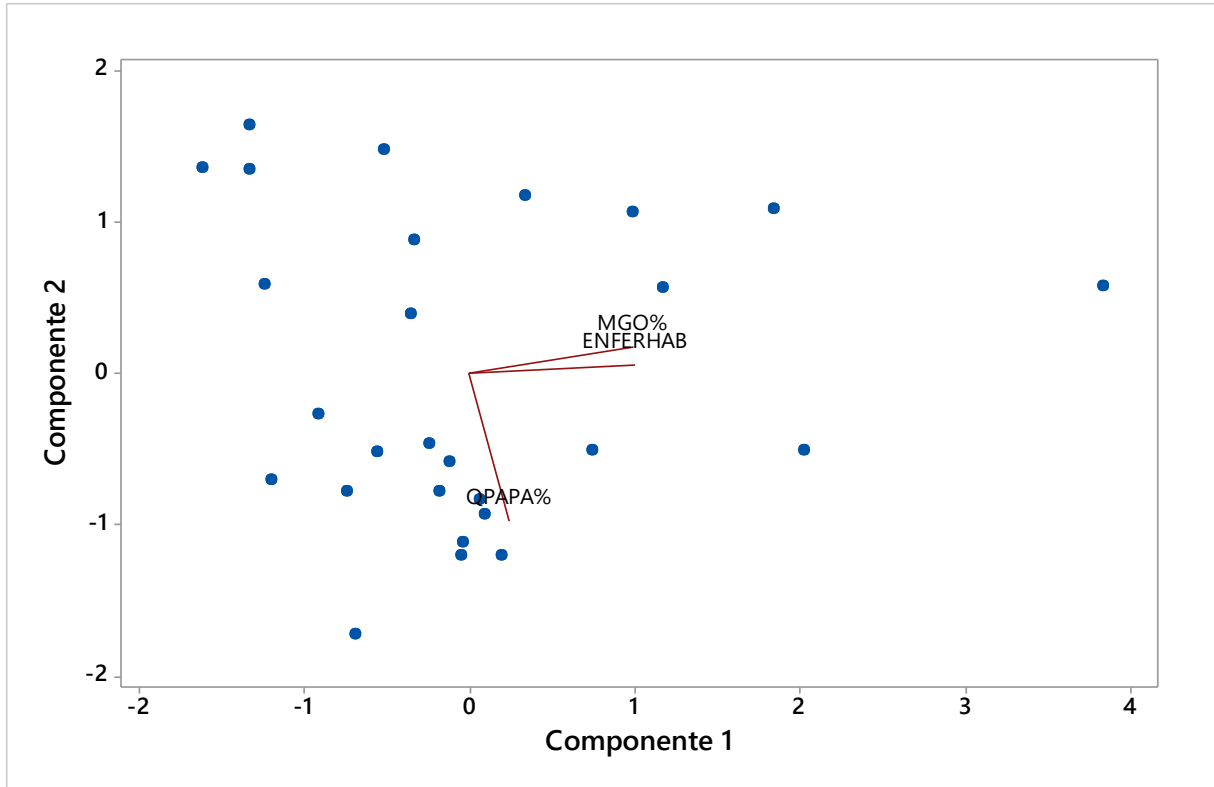


Figura 15 – Representação das componentes 1 e 2 do Índice de Serviço Médico (ISMED).

**Nota:** MGO%: Percentagem de médicos ginecologistas; QPAPA%: Percentagem de exame de Papanicolaou; ENFERHAB: Percentagem de enfermeiros por habitantes.

Considerando os resultados das análises de componentes principais, com peso importante das variáveis ENEM CN no índice socioeconômico e MGO% e ENFERHAB no índice de serviços médicos, foram definidas a CP2 para representação do ISEC e a CP1 para representação do ISMED.

Dessa forma, o estudo definiu índices socioeconômico e de serviços médicos para todas as regiões brasileiras, significando, cada um dos índices, as medidas compostas de indicadores de três dimensões socioeconômicas (IDH-2015, PIB PC-2015 e ENEM-CN-2016) e três dimensões de serviços médicos (MGO%, QPAPA% e ENFERHAB).

Após essas definições das componentes principais representativas de cada índice, foram calculadas a média e o desvio padrão dos valores dos índices ISMED e ISEC para cada Região do Brasil. A tabela 10 apresenta os valores médios desses índices nas Regiões e no Distrito Federal do Brasil.

Tabela 10- Valores médios do ISEC e ISMED por cada Região e Distrito Federal do Brasil

| Variável | Região           | Média  | Desvio Padrão |
|----------|------------------|--------|---------------|
| ISEC     | Centro-Oeste     | 399,48 | 2,4           |
|          | Distrito Federal | 420,15 | *             |
|          | Norte            | 387,53 | 2,72          |
|          | Nordeste         | 392,82 | 2,3           |
|          | Sul              | 409,27 | 3,87          |
|          | Sudeste          | 414,03 | 4,47          |
| ISMED    | Centro-Oeste     | 4,309  | 0,172         |
|          | Distrito Federal | 5,1926 | *             |
|          | Norte            | 2,997  | 0,278         |
|          | Nordeste         | 3,82   | 0,308         |
|          | Sul              | 6,923  | 0,785         |
|          | Sudeste          | 12,01  | 3,72          |

**Nota:** ISEC: Índice Socioeconômico; ISMED: Índice de Serviço Médico.

Definidos os valores de ISEC e ISMED, as próximas etapas desse estudo foram as análises de correlação e de regressão linear entre os índices e a CV Ef contra o HPV. Iniciando pela análise de correlação entre o ISEC e a CV Ef, a figura 16 apresenta gráfico de dispersão da cobertura vacinal efetiva contra o HPV pelo índice socioeconômico.

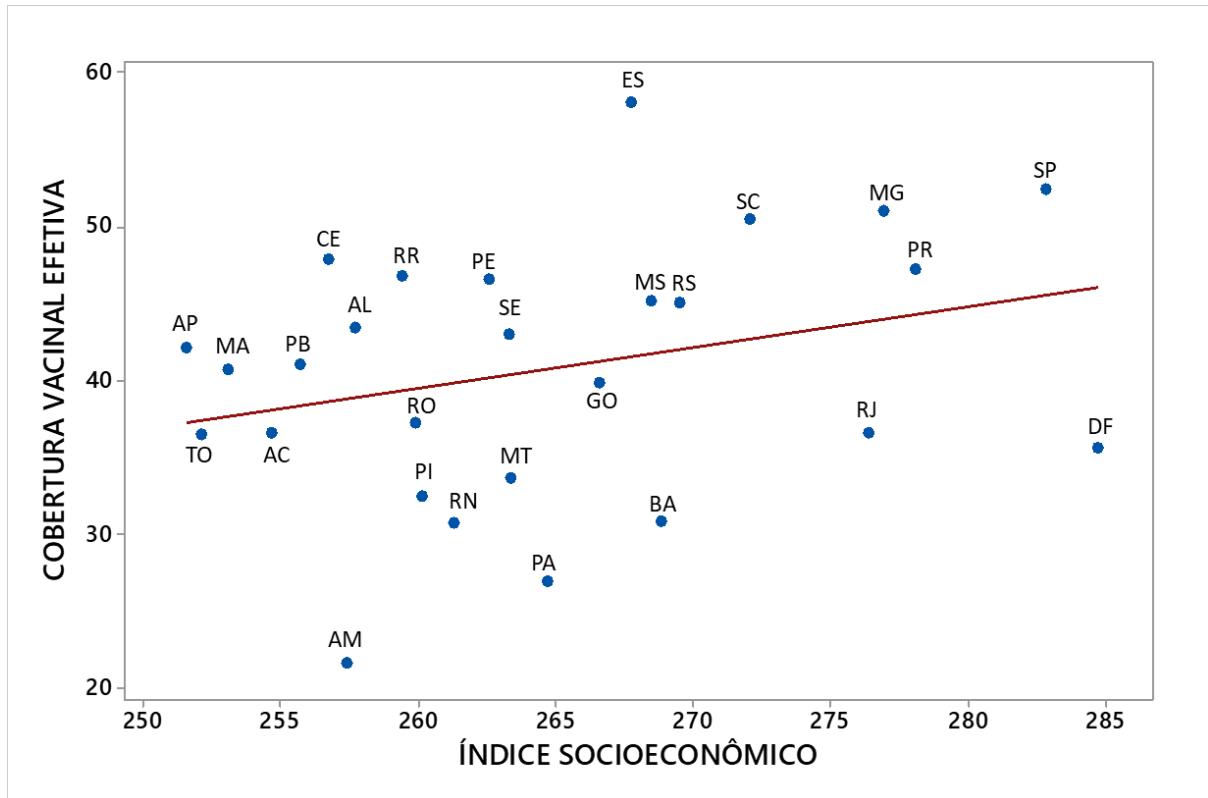


Figura 16- Gráfico de dispersão da relação entre cobertura vacinal efetiva e índice socioeconômico.

**Nota:** Acre: AC; Alagoas: AL; Amapá: AP; Amazonas: AM; Bahia: BA; Ceará: CE; Distrito Federal: DF; Espírito Santo: ES; Goiás: GO; Maranhão: MA; Mato Grosso: MT; Mato Grosso do Sul: MS; Minas Gerais: MG; Pará: PA; Paraíba: PB; Paraná: PR; Pernambuco: PE; Piauí: PI; Rio de Janeiro: RJ; Rio Grande do Norte: RN; Rio Grande do Sul: RS; Rondônia: RO; Roraima: RO; Santa Catarina: SC; São Paulo: SP; Sergipe: SE; Tocantins: TO.

A avaliação do gráfico indica que os estados com melhor perfil socioeconômico têm uma taxa de vacinação maior do que aqueles com menor desenvolvimento econômico. Assim, as regiões Sudeste, Sul e Distrito Federal apresentam uma maior taxa de vacinação do que as regiões Nordeste e Norte, que contam com uma taxa menor.

A figura 17 representa gráfico de dispersão da taxa de cobertura vacinal efetiva pelo ISMED de todos os Estados e Distrito Federal do Brasil.

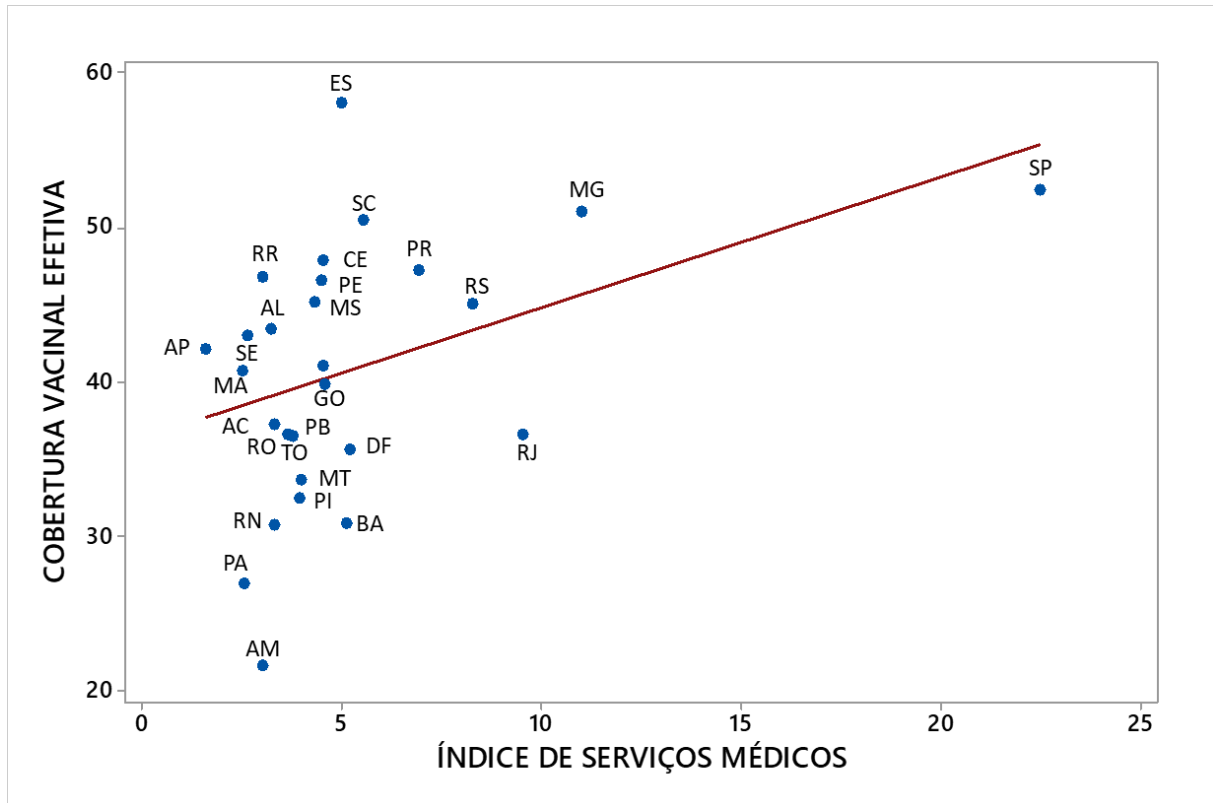


Figura 17- Gráfico de dispersão da relação entre cobertura vacinal efetiva e índice de serviços médicos.

**Nota:** Destaque para o estado de São Paulo.

Acre: AC; Alagoas: AL; Amapá: AP; Amazonas: AM;; Bahia: BA; Ceará: CE; Distrito Federal: DF; Espírito Santo: ES; Goiás: GO; Maranhão: MA; Mato Grosso: MT; Mato Grosso do Sul: MS; Minas Gerais: MG; Pará: PA; Paraíba: PB; Paraná: PR; Pernambuco: PE; Piauí: PI; Rio de Janeiro: RJ; Rio Grande do Norte: RN; Rio Grande do Sul: RS; Rondônia: RO; Roraima: RO; Santa Catarina: SC; São Paulo: SP; Sergipe: SE; Tocantins: TO.

Nessa primeira análise de correlação entre CV Ef e ISMED, fica clara a grande diferença de São Paulo dos demais estados brasileiros. Abstraindo essa influência de São Paulo, o gráfico também indica a influência da maior oferta de serviços médicos na cobertura vacinal efetiva contra o HPV. Há também percepção de maiores prestação de serviços médicos e cobertura vacinal efetiva nos demais Estados da Região Sudeste e da Região Sul.

Complementarmente, a visualização das relações entre os dois índices (ISEC e ISMED) com a cobertura vacinal efetiva contra o HPV fortalece as evidências anteriores (Figura 18).



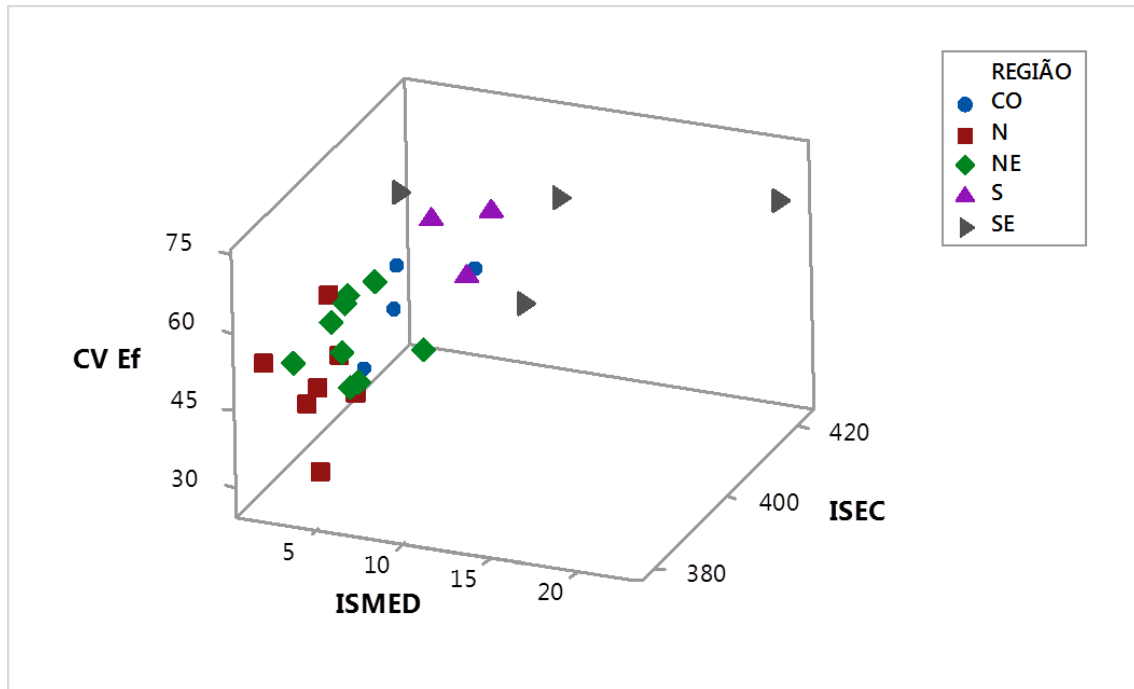


Figura 18- Gráfico tridimensional da representação da Taxa de Cobertura Efetiva da Vacinação contra o HPV pelo Índice de Serviço Médico e pelo Índice Socioeconômico

**Nota:** Destaque para as similaridades entre as Regiões Sudeste e Sul e as Regiões Nordeste e Norte.

CO: Centro Oeste; N: Norte; NE: Nordeste; S: Sul; SE: Sudeste; DF: Distrito Federal.

CV Ef.: Cobertura efetiva da vacina contra o HPV; ISMED: Índice de Serviço Médico;

ISEC: Índice Socioeconômico.

Por último, após a correlação entre a CV Ef e os índices ISEC e ISMED, foi realizada a análise de regressão para explicar a CV Ef em função destes índices para identificar fatores explicativos da adesão vacinal.

Então, considerando-se CV Ef a variável dependente (y) e ISEC e ISMED as variáveis independentes (x), a análise de regressão gerou a seguinte equação:

$$CV\ Ef = 37,5 + 0,020ISEC + 1,019ISMED + E_i$$

Os valores dos coeficientes desta equação, bem como do desvio padrão e valores de T e P estão representados na tabela 11 abaixo:

Tabela 11 – Coeficientes da equação de regressão

| Termo     | Coefficiente | Desvio padrão | T-valor | P-valor |
|-----------|--------------|---------------|---------|---------|
| Constante | 37,5         | 85,6          | 0,44    | 0,665   |
| ISEC      | 0,020        | 0,221         | 0,09    | 0,927   |
| ISMED     | 1,019        | 0,663         | 1,54    | 0,137   |

Para verificar a confiabilidade nos resultados do ajuste do modelo de regressão, foi realizado o teste da normalidade dos resíduos, uma suposição essencial de confiança. A figura 19 apresenta os gráficos do teste da normalidade dos resíduos do modelo de explicação da CV Ef pelos índices ISEC e ISMED.

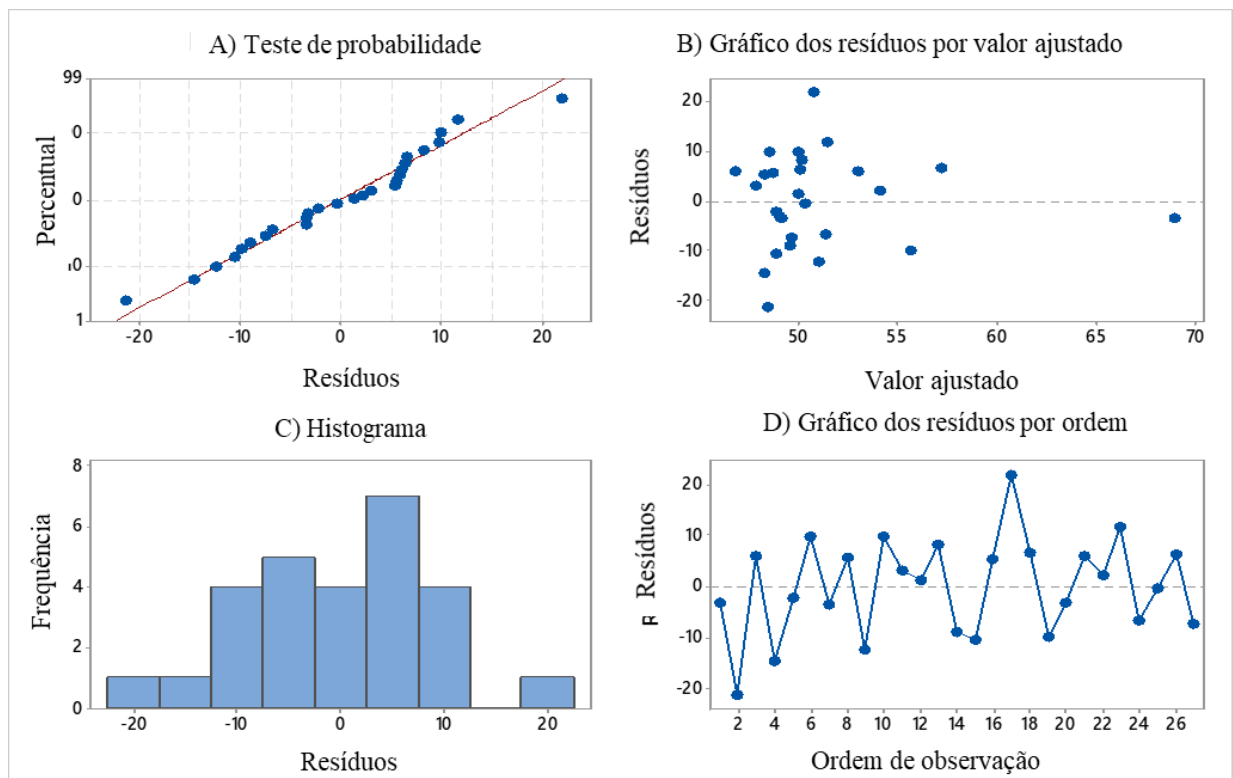


Figura 19 – Gráficos do teste da normalidade dos resíduos do modelo de explicação da CV Ef pelos índices ISEC e ISMED.

A partir do modelo de regressão observamos que somente 16,96% dos índices ISEC e ISMED simultaneamente explicam a nossa variável resposta que é a cobertura vacinal efetiva (CV Ef).

Dessa forma e considerando-se todas as limitações dos dados secundários, temos uma relação de dependência entre elas, explicando assim, o quanto fatores socioeconômicos e de serviços médicos impactam na adesão à vacinação contra o HPV no Brasil.

Em síntese, é possível observar que a vacinação contra o HPV é influenciada por fatores socioeconômicos e de serviços médicos. Por meio das análises estatísticas realizadas, é também possível inferir que a melhoria das taxas de vacinação efetiva demandará investimentos e

recursos sociais, especialmente na educação fundamental, na oferta de informação para a população e na oferta de profissionais capacitados.

## 7 DISCUSSÃO

O Câncer Cervical, devido às suas características epidemiológicas e sua magnitude, é um tema relevante e atual em Saúde Pública, sendo que o HPV é o principal fator predisponente para a ocorrência dessa neoplasia em todo o mundo e caracteriza altas taxas de morbidade e mortalidade, representando elevados custos para a sociedade. A incidência de câncer do colo do útero torna-se evidente e começa a aumentar na faixa etária de 30 a 49 anos, achado consistente com a faixa etária em que é verificada a maior prevalência de infecção pelo HPV (Faridi *et al.*, 2011; Inca, 2017). Assim sendo, é muito importante que se aposte na prevenção da infecção por HPV e conseqüentemente na prevenção no desenvolvimento dessa patologia.

Para a detecção precoce dessa doença é utilizado o teste do Papanicolaou, já muito bem conceituado na literatura, porém ele atua como forma de prevenção secundária. Dessa forma, começou a ser pesquisado e desenvolvido um tipo de prevenção primária, que é a vacina contra o HPV. Vários estudos esperam que a vacinação ofereça uma forma custo-efetiva de reduzir significativamente a morbidade e mortalidade dos cânceres ano-genitais e papilomatose respiratória recorrente, bem como as cargas emocional e econômica de citologias anormais e verrugas genitais (Woo e Omar, 2011; Brasil, 2013b). Porém, a implementação desta medida profilática como uma intervenção de saúde pública é complexa e depende da percepção e relevância da vacinação contra o HPV e do seu impacto na saúde da população.

Ainda, a vacinação de adolescentes representa desafios únicos. Os adolescentes muitas vezes não visitam o seu médico de família por rotina e a vacinação contra o HPV requer ao menos duas visitas durante um período curto, o que acaba por dificultar a adesão da vacina como medida profilática (Bruni *et al.*, 2016).

Assim, para o desenvolvimento de muitos tipos de estudos é necessário a realização de estimativas, para isso é utilizado a técnica de modelagem matemática junto com as técnicas estatísticas, como foi o caso desse trabalho. Então, à luz destas considerações para o desenvolvimento desse trabalho, ao usar técnicas estatística, propôs-se a aperfeiçoar o desempenho do modelo de associação entre as variáveis do estudo com a vacinação contra o HPV, para então avaliar o impacto nas taxas de mortalidade por câncer cervical.

No primeiro momento, temos como variável dependente a mortalidade por carcinoma cervical e como variável independente a vacinação contra o HPV. Na análise desses dados, temos a relação de dependência da variável resposta, ou seja, a mortalidade por câncer do colo do útero terá mais casos de morte evitado, a partir do aumento da cobertura vacinal efetiva para cada região do estudo. Ainda, esses dados nos mostram que independente de qual vacina for

utilizada, terá uma diminuição significativa e positiva nas mortes por câncer do colo de útero na população brasileira, porém ao utilizar a vacina com mais cepas do vírus HPV (como no caso da nonavalente), observa-se que a proteção será maior, pois aumenta a proteção contra mais tipos do vírus, e conseqüentemente diminui a incidência de outros tipos virais, devido a sua relação de proteção cruzada da vacinação. Estudos demonstram que ao comparar a vacina 9vHPV com a vacina qHPV, ambas apresentaram um perfil de imunogenicidade semelhante aos tipos HPV 6, 11, 16 e 18, sendo que a vacina 9vHPV poderia potencialmente fornecer uma cobertura mais ampla e prevenir 90% dos casos de câncer cervical em todo o mundo (Huh *et al.*, 2017). Entretanto, de acordo com Bruni e colaboradores (2016), a comparação das estatísticas de cobertura é considerada limitada, devido as diferenças de idade na vacinação, estratégia do programa e ano. Porém, o que nos chama atenção nesses dados é a baixa taxa de cobertura efetiva da vacina contra o HPV em todas as regiões do país, sendo que estão abaixo da meta estimada que é de 80%, o que não deixa de ser semelhante há outros estudos, em que nos mostra a taxa de adesão da vacina, também abaixo da meta esperada. Estudos mostram que para que se tenha uma relação custo-efetiva ideal, as taxas de cobertura devem ficar acima de 70% (Bruni *et al.*, 2016). Então, após esses resultados, este estudo buscou avaliar por meio de um modelo algumas variáveis socioeconômicas e de saúde, para verificar se as mesmas estariam interferindo nessas taxas de vacinação.

De acordo com Jorge (2016), que estudou sobre o conhecimento e a percepção de adolescentes sobre a imunização contra o HPV, revelou que as participantes pouco percebem o significado e importância da vacinação, e restringem-se apenas ao fato de prevenir uma doença ou câncer e ao medo que sentem da vacina. Ainda, verificou-se uma deficiência no conhecimento em relação ao HPV, que nos leva a refletir sobre a educação em saúde, pois as colocam em situação de vulnerabilidade e apontam para a necessidade da utilização de diferentes estratégias que veiculem informações para essa faixa etária de forma mais aprofundada e com vocabulário próprio, uma vez que a iniciação da atividade sexual tem sido cada vez mais precoce em todo o mundo, principalmente para a população em países subdesenvolvidos. Ainda, nos mostra que a família, escola, amigos e os meios de comunicação são fatores de influência na tomada de decisão dessa população (Jorge, 2016).

De acordo com Pereira (2016), ao analisar o conhecimento sobre a vacina contra o HPV, nota-se um absoluto desconhecimento sobre sua existência e sua finalidade exclusivamente profilática, assim como na literatura internacional, também destaca a falta de informações tanto do público alvo da vacinação quanto de suas mães ou responsáveis. Em um estudo realizado em Roraima, no Brasil, observou-se o desconhecimento dos pais quanto as questões

relacionadas ao conhecimento sobre o HPV e a vacina contra o HPV, sendo que a maioria dos pais 60%, responderam incorretamente as perguntas e ainda nesse estudo, os autores correlacionaram esse desconhecimento acerca da temática com uma menor adesão à vacinação (Farias *et al.*, 2016). Outro estudo que discute a percepção dos adolescentes quanto à vacinação, aponta para a importância de se discutir sobre a prevenção do câncer nas escolas públicas, nas privadas e nos serviços de atenção à saúde, e ainda, de que é preciso explorar com maior frequência o assunto na esfera da sexualidade (Fontela, 2016).

Corroborando com esses dados, temos o informe técnico do Ministério da Saúde, que destaca a necessidade de uma melhor participação por parte das instituições de ensino no incentivo e acompanhamento das ações de saúde, e ainda reiteram que a vacinação deve estar acompanhada do esclarecimento das questões relacionadas à saúde e do desejável entendimento sobre a doença, além da orientação quanto ao comportamento sexual e ao uso de preservativos masculinos e femininos em todas as relações sexuais, sendo que a orientação deve ser voltada tanto para os adolescentes quanto para os seus responsáveis (Brasil, 2013b).

Ao analisar as outras variáveis do modelo, temos que a MGO% e ENFERHAB, também têm uma correlação positiva nas taxas de vacinação efetiva contra o HPV. Sendo que a explicação dessa variável é similar à explicação da variável ENEM CN, e também está relacionado à educação, mas de uma forma diferente, pois agora se trata de níveis de educação e informações dos profissionais de saúde, e ainda, como estes passam essas informações para a população. Sabemos que quanto mais profissionais capacitados na atenção básica, maior é o nível de informação transmitida à toda população, seja ela por busca ativa ou dentro do próprio setor de saúde. Assim, o acesso à saúde de qualidade e com informações para toda a população, principalmente na atenção básica, proporciona às pessoas melhores condições de tratar das doenças de forma preventiva. As iniciativas educacionais direcionadas para os profissionais de saúde devem, sobretudo, fornecer-lhes as ferramentas necessárias para lidar com as preocupações e esclarecer as dúvidas dos pais, para que estes possam, de forma elucidada, orientar e sensibilizar as suas filhas para a problemática do HPV (Silva, 2013).

De acordo com Pereira (2016), quando o profissional de saúde, destacadamente o médico e enfermeiro, tem compromisso com o conhecimento sanitário de seus assistidos, o esclarecimento é mais prevalente e a adesão aos recursos de saúde mais eficaz. Assim, atitude sobre a vacina do HPV expressa a adesão da paciente frente a este recurso de prevenção, tornando-se primordial para a diminuição da incidência e prevalência do câncer cervical e suas doenças associadas. Ainda, esse trabalho nos mostra que o grupo submetido à intervenção de saúde pela ação educativa quanto à instrução sobre o HPV e sua vacina manifestou maior

adesão à vacinação, com isso, evidencia-se que ações educativas em saúde, possuem um papel modificador de conduta, o que pode ser uma importante ferramenta para o sucesso das campanhas de vacinação contra o HPV em nossa sociedade (Pereira *et al.*, 2016).

Em resumo, é possível observar que a vacinação contra o HPV impacta na mortalidade por câncer do colo uterino e é influenciada por fatores socioeconômicos e de serviços médicos. Por meio das análises estatísticas realizadas, é também possível inferir que a melhoria das taxas de vacinação efetiva demandará investimentos e recursos sociais, especialmente na educação fundamental, na oferta de informação para a população e na oferta de profissionais capacitados.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de modelos matemáticos para medidas preventivas do câncer do colo do útero está sendo bem intensiva e estão em constante evolução, sendo esses modelos considerados essenciais no auxílio das tomadas de decisões e nas avaliações dos dados das vacinas contra o HPV. O impacto da vacinação em termos de saúde coletiva se dará pelo alcance de 80% de cobertura vacinal, o que irá gerar uma imunidade coletiva ou de rebanho, dessa forma terá uma redução da transmissão mesmo entre as pessoas não vacinadas. A efetiva operacionalização da campanha de vacinação é de responsabilidade solidária das instituições de saúde e também de ensino, tendo em vista que estas atuam como pontos estratégicos no alcance das metas de campanha da vacinação.

Conforme o proposto, o presente estudo buscou analisar o impacto da vacinação contra o HPV nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero e posteriormente os fatores socioeconômicos e de serviço médico que mostraram influências na taxa de vacinação efetiva contra o HPV e conseqüentemente na taxa de mortalidade por câncer do colo do útero em todas as regiões do Brasil. De forma geral, identificou-se que as variáveis com maior poder de explicação para a ocorrência das baixas adesões à vacinação estão as relacionadas ao ENEM CN, MGO% e ENFERHAB.

Considerando os resultados deste estudo, acredita-se que os formuladores de políticas públicas possam pensar em ações que potencializem os efeitos positivos sobre a educação. Assim, espera-se que a população com maiores informações sobre a vacina contra o HPV e sobre a neoplasia do colo do útero possam aumentar as taxas de adesão a vacina. As ações intersetoriais integradas e com o objetivo de alcançar à saúde para todas as populações devem ser os alvos dos entes governamentais da saúde, assim como da educação.

Por fim, a utilização de base de dados secundários para a condução deste estudo pode ter limitado a exploração de informações fidedignas de certas variáveis. Ainda, este trabalho abre novos caminhos a serem explorados e investigados, seja ele por meio de dados ou/e pesquisas de campo.



## REFERÊNCIAS

AYRES, A. R. G.; SILVA, G. A. Cervical HPV infection in Brazil: systematic review. **Revista de saude publica**, v. 44, n. 5, p. 963-974, 2010. ISSN 0034-8910.

BARNABAS, R. V. et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. **PLoS medicine**, v. 3, n. 5, p. e138, 2006. ISSN 1549-1676.

BOLHASSANI, A.; MOHIT, E.; RAFATI, S. Different spectra of therapeutic vaccine development against HPV infections. **Hum Vaccin**, v. 5, n. 10, p. 671-89, Oct 2009. ISSN 1554-8619. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19684468> >.

BRASIL. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. BÁSICA, A. Ministério da Saúde. Brasília: Secretária de Atenção à Saúde. 2013a.

\_\_\_\_\_. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC: Vacina contra o HPV na prevenção contra o câncer de colo de útero**. Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde: Ministério da Saúde 2013b.

\_\_\_\_\_. **Informe técnico sobre a vacina papilomavírus humano (HPV) na atenção básica**. Secretária de vigilância em saúde. Departamento de vigilância de doenças transmissíveis. Coordenação geral do programa nacional de imunizações: Ministério da saúde 2014.

\_\_\_\_\_. **Informações Estatísticas – Coberturas**. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações: Ministério da Saúde 2017a.

\_\_\_\_\_. **Nota informativa nº 149, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Portal Brasil: Vacina de HPV é ampliada para meninos de 11 a 15 anos incompletos**. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis: Ministério da Saúde 2017b.

BRISSEON, M.; EDMUNDS, W. J. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. **Med Decis Making**, v. 23, n. 1, p. 76-82, 2003 Jan-Feb 2003. ISSN 0272-989X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12583457> >.

BROTHERTON, J. M. L.; GERTIG, D. M. Primary prophylactic human papillomavirus vaccination programs: future perspective on global impact. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 9, n. 8, p. 627-639, 2011. ISSN 1478-7210.

BRUNI, L. et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. **The Lancet Global Health**, v. 4, n. 7, p. e453-e463, 2016. ISSN 2214-109X.

BURD, E. M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clinical microbiology reviews**, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2003. ISSN 0893-8512.

BUXTON, M. J. et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. **Health economics**, v. 6, n. 3, p. 217-227, 1997. ISSN 1099-1050.

CAMPOS, N. G. et al. An updated natural history model of cervical cancer: derivation of model parameters. **American journal of epidemiology**, v. 180, n. 5, p. 545-555, 2014. ISSN 0002-9262.

CANTOR, S. B. et al. Decision science and cervical cancer. **Cancer**, v. 98, n. S9, 2003. ISSN 1097-0142.

CFM. **Projeto diretrizes, Papilomavírus humano (HPV): diagnóstico e tratamento.** CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA CFM: 19 p. 2002.

CHARNET, R. et al. **Análise de Modelos de Regressão Linear: com Aplicações.** 2. Campinas-SP: 2008. 368.

COELHO DE SOÁREZ, P.; OLIVEIRA SOARES, M.; DUTILH NOVAES, H. M. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 10, 2014. ISSN 1413-8123.

COLANTONIO, L. et al. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. **Vaccine**, v. 27, n. 40, p. 5519-29, Sep 4 2009. ISSN 0264-410x.

DARUS, C. J.; MUELLER, J. J. Development and impact of human papillomavirus vaccines. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 56, n. 1, p. 10-16, 2013. ISSN 0009-9201.

DE SANJOSE, S. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. **The lancet oncology**, v. 11, n. 11, p. 1048-1056, 2010. ISSN 1470-2045.

DEMARTEAU, N.; BREUER, T.; STANDAERT, B. Selecting a mix of prevention strategies against cervical cancer for maximum efficiency with an optimization program. **Pharmacoeconomics**, v. 30, n. 4, p. 337-53, Apr 2012. ISSN 1170-7690.

DUARTE OSIS, M. J.; ALVES DUARTE, G.; DE SOUSA, M. H. Conhecimento e atitude de usuários do SUS sobre o HPV e as vacinas disponíveis no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 1, 2014. ISSN 0034-8910.

FARIAS, C. C. et al. Factors related to non-compliance to HPV vaccination in Roraima—Brazil: a region with a high incidence of cervical cancer. **BMC health services research**, v. 16, n. 1, p. 417, 2016. ISSN 1472-6963.

FARIDI, R. et al. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. **Virology Journal**, v. 8, n. 1, p. 269, 2011. ISSN 1743-422X.

FEHRMANN, F.; LAIMINS, L. A. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. **Oncogene**, v. 22, n. 33, p. 5201-5207, 2003. ISSN 0950-9232.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International journal of cancer**, v. 136, n. 5, 2015. ISSN 1097-0215.

FONSECA, A. J.; FERREIRA, L. C.; NETO, G. B. Cost-effectiveness of the vaccine against human papillomavirus in the Brazilian Amazon region. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 59, n. 5, p. 442-51, Sep-Oct 2013. ISSN 0104-4230.

FONTELA, A. K. S. C. Percepção das adolescentes vacinadas contra o HPV quanto à prevenção do câncer de colo uterino. 2016.

FRANCO, E. L.; HARPER, D. M. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. **Vaccine**, v. 23, n. 17, p. 2388-2394, 2005. ISSN 0264-410X.

FUTURE, I. I. S. G. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. **The BMJ**, v. 341, 2010.

FUTURE, I. I. S. G. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. **N Engl J Med**, v. 2007, n. 356, p. 1915-1927, 2007.

GARLAND, S. M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 19, p. 1928-1943, 2007. ISSN 0028-4793.

GIULIANO, A. R. et al. EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. **International journal of cancer**, v. 136, n. 12, p. 2752-2760, 2015. ISSN 1097-0215.

GOLDIE, S. J. et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. **Vaccine**, v. 25, n. 33, p. 6257-6270, 2007. ISSN 0264-410X.

HAUSEN, H. Z. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 9, p. 690-698, 2000. ISSN 1460-2105.

HPV, H. P. Prevenção do Câncer Cervical: associação da citologia oncológica a novas técnicas de Biologia Molecular na detecção do Papilomavírus Humano (HPV). **DST-J bras Doenças Sex Transm**, v. 22, n. 3, p. 135-140, 2010. ISSN 0103-4065.

HUH, W. K. et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. **The Lancet**, 2017. ISSN 0140-6736.

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. **International Agency for Research on Cancer (IARC)**. Lyon France, v. 64, 1995.

\_\_\_\_\_. Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human papillomaviruses. **INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER (IARC)**, v. 90, p. 1-636, 2007.

**INCA. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.** Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede: INCA. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro 2016.

\_\_\_\_\_. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil.** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância: Rio de Janeiro: INCA 2017.

JORGE, E. A. S. Conhecimento sobre HPV (Papilomavírus Humano) e a percepção das adolescentes sobre sua imunização. 2016.

JOURA, E. A. et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 8, p. 711-723, 2015. ISSN 0028-4793.

KAWAI, K. et al. Estimated health and economic impact of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccination in Brazil using a transmission dynamic model. **BMC Infect Dis**, v. 12, p. 250, 2012. ISSN 1471-2334.

KIM, J. J.; ANDRES-BECK, B.; GOLDIE, S. J. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. **Br J Cancer**, v. 97, n. 9, p. 1322-8, Nov 5 2007. ISSN 0007-0920.

KIM, J. J. et al. Cancer Models and Real-World Data: Better Together. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 108, n. 2, 2016. ISSN 0027-8874.

KIM, S.-Y.; GOLDIE, S. J. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 3, p. 191-215, 2008. ISSN 1170-7690.

KLUG, S. J.; HUKELMANN, M.; BLETTNER, M. Knowledge about infection with human papillomavirus: a systematic review. **Preventive medicine**, v. 46, n. 2, p. 87-98, 2008. ISSN 0091-7435.

KURMAN, R. J. et al. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. **Jama**, v. 271, n. 23, p. 1866-1869, 1994. ISSN 0098-7484.

LEHTINEN, M. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. **The lancet oncology**, v. 13, n. 1, p. 89-99, 2012. ISSN 1470-2045.

LIMBERGER, A. et al. Aspectos imunológicos da infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 33, n. 1, p. 111-122, 2012. ISSN 1679-0367.

LINHARES, A. C.; VILLA, L. L. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). **Jornal de pediatria**, v. 82, n. 3, p. s25-s34, 2006. ISSN 0021-7557.

MARIANI, L.; VENUTI, A. HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future. **Journal of translational medicine**, v. 8, n. 1, p. 105, 2010. ISSN 1479-5876.

MINGOTI, S. A. **Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada**. 2. Belo Horizonte: 2013. 297.

NOVAES, H. M. et al. Cost-effectiveness analysis of introducing universal human papillomavirus vaccination of girls aged 11 years into the National Immunization Program in Brazil. **Vaccine**, v. 33 Suppl 1, p. A135-42, May 7 2015. ISSN 0264-410x.

PAAVONEN, J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. **The Lancet**, v. 374, n. 9686, p. 301-314, 2009. ISSN 0140-6736.

PEREIRA, R. G. V. et al. A influência do conhecimento na atitude frente à vacina contra o Papilomavírus Humano: ensaio clínico randomizado. **ABCS Health Sciences**, v. 41, n. 2, 2016. ISSN 2357-8114.

PYEON, D.; LAMBERT, P. F.; AHLQUIST, P. Production of infectious human papillomavirus independently of viral replication and epithelial cell differentiation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 26, p. 9311-9316, 2005. ISSN 0027-8424.

QUINTÃO, J. H. C. et al. Segurança da vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano: uma revisão sistemática. **Rev. méd. Minas Gerais**, v. 24, n. 9, 2014.

RIMER, B. K.; HARPER, H.; WITTE, O. N. Accelerating HPV vaccine uptake: urgency for action to prevent cancer; a report to the President of the United States from the President's Cancer Panel. **Bethesda, MD: National Cancer Institute**, 2014.

ROBERTS, S.; MARTIN, M. A. Using supervised principal components analysis to assess multiple pollutant effects. **Environmental health perspectives**, v. 114, n. 12, p. 1877, 2006.

RODEN, R.; WU, T. C. How will HPV vaccines affect cervical cancer? **Nature Reviews Cancer**, v. 6, n. 10, p. 753-763, 2006. ISSN 1474-175X.

SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P. E. The promise of global cervical-cancer prevention. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 20, p. 2101-2104, 2005. ISSN 0028-4793.

SCHIFFMAN, M. H. et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 12, p. 958-964, 1993. ISSN 1460-2105.

SERRANO, B. et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. **Infectious agents and cancer**, v. 7, n. 1, p. 38, 2012. ISSN 1750-9378.

SILVA, I. G. B. D. Adesão/grau de cumprimento das jovens à vacinação contra o vírus do papiloma humano no Centro de Saúde da Covilhã. 2013.

SIQUEIRA, A. L.; TIBÚRCIO, J. D. **Estatística na Área da Saúde: Conceitos, Metodologia, Aplicações e Prática Computacional**. Belo Horizonte: 2011. 538.

STANLEY, M. HPV-immune response to infection and vaccination. **Infectious agents and cancer**, v. 5, n. 1, p. 19, 2010. ISSN 1750-9378.

SZAREWSKI, A. Cervarix®: a bivalent vaccine against HPV types 16 and 18, with cross-protection against other high-risk HPV types. **Expert review of vaccines**, v. 11, n. 6, p. 645-657, 2012. ISSN 1476-0584.

THORNTON, J. G.; LILFORD, R. J.; JOHNSON, N. Decision analysis in medicine. **BMJ: British Medical Journal**, v. 304, n. 6834, p. 1099, 1992.

VANNI, T. et al. Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach. **Vaccine**, v. 30, n. 32, p. 4866-71, Jul 6 2012. ISSN 0264-410x.

VILLA, L. L. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. **British Journal of Cancer**, v. 95, n. 11, p. 1459-1466, 2006. ISSN 0007-0920.

WALBOOMERS, J. M. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **The Journal of pathology**, v. 189, n. 1, p. 12-19, 1999. ISSN 1096-9896.

WEAVER, B. A. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. **Journal of the American Osteopathic Association**, v. 106, n. Supplement 1, p. S2, 2006.

WEINBERG, R. A., Ed. **A biologia do câncer**. Porto Alegre: Artmed, p.864, 1 ed. 2008.

WEINSTEIN, M. C. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. **Value in health**, v. 6, n. 1, p. 9-17, 2003. ISSN 1098-3015.

WHO. **Weekly Epidemiological Record** **Revelé épidémiologique hebdomadaire**. WORLD HEALTH ORGANIZATION. : WHO 2014.

WOO, Y. L.; OMAR, S. Z. Human papillomavirus vaccination in the resourced and resource-constrained world. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 25, n. 5, p. 597-603, 2011. ISSN 1521-6934.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses in human cancers. **Proceedings of the Association of American Physicians**, v. 111, n. 6, p. 581-587, 1999. ISSN 1525-1381.



## ANEXO A- Parecer Consubstanciado do CEP





MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

## FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

|  |   |  |                                      |
|--|---|--|--------------------------------------|
| 1. Projeto de Pesquisa:<br>Determinantes e Impacto da Vacina Anti-HPV na Mortalidade por Câncer do Colo Uterino no Brasil.   |   |  |                                      |
| 2. Número de Participantes da Pesquisa: 0  |   |  |                                      |
| 3. Área Temática:  |   |  |                                      |
| 4. Área do Conhecimento:<br>Grande Área 4. Ciências da Saúde   |   |  |                                      |
| <b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>   |   |  |                                      |
| 5. Nome:<br>Agnaldo Lopes da Silva Filho   |   |  |                                      |
| 6. CPF:<br>814.686.366-34  | 7. Endereço (Rua, n.º):<br>LEOPOLDINA SANTO ANTONIO 120/1903 BELO HORIZONTE MINAS GERAIS 30330230   |  |                                      |
| 8. Nacionalidade:<br>BRASILEIRO  | 9. Telefone:<br>(31) 3293-9373  | 10. Outro Telefone:  | 11. Email:<br>agnaldo.ufmg@gmail.com |
| <p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p> |   |  |                                      |
| Data: <u>20, 06, 2017</u>  |   | <br>Assinatura |                                      |
| <b>INSTITUIÇÃO PROPONENTE</b>  |   |  |                                      |
| 12. Nome:<br>Universidade Federal de Minas Gerais  | 13. CNPJ:   | 14. Unidade/Orgão:<br>Faculdade de Medicina da UFMG  |                                      |
| 15. Telefone:<br>(31) 3409-5000  | 16. Outro Telefone:   |  |                                      |
| <p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>  |   |  |                                      |
| Responsável: <u>Prof. Humberto José Alves</u>  | CPF: <u>244.363.106-91</u>  |  |                                      |
| Cargo/Função: <u>Vice-Diretor</u>  |   |  |                                      |
| Data: <u>21, 06, 2017</u>  | <br>Prof. Humberto José Alves -<br>Vice-Diretor Faculdade de Medicina UFMG<br>Inscricão UFMG: 109037<br>Inscricão SUAP: 329221<br>Assinatura |  |                                      |
| <b>PATROCINADOR PRINCIPAL</b>  |   |  |                                      |
| Não se aplica.   |   |  |                                      |

CENTRO DE PESQUISA  
LUIZ ROMUALDO  
20/06/2017

## ANEXO B- Ata da Defesa

|   |   |  |
|---|---|--|
|  | <b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</b><br>PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER | <b>UFMG</b><br> |
|---|---|--|

**ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA  
 BIANCA MARIA OLIVEIRA LUVISARO**

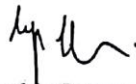
Realizou-se, no dia 05 de março de 2018, às 08:30 horas, Sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina da UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **DETERMINANTES E IMPACTO DA VACINA CONTRA O HPV NA MORTALIDADE POR CÂNCER DO COLO UTERINO NO BRASIL**, apresentada por BIANCA MARIA OLIVEIRA LUVISARO, número de registro 2016650359, graduada no curso de ENFERMAGEM, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Agnaldo Lopes da Silva Filho - Orientador (UFMG), Prof(a). Marcelo Antônio Pascoal Xavier (UFMG), Prof(a). Ilka Afonso Reis (UFMG), Prof(a). Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres (UNIG- RJ).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
 Belo Horizonte, 05 de março de 2018.



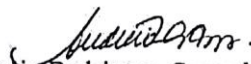
Prof(a). Agnaldo Lopes da Silva Filho ( Doutor )



Prof(a). Marcelo Antônio Pascoal Xavier ( Doutor )



Prof(a). Ilka Afonso Reis ( Doutora )

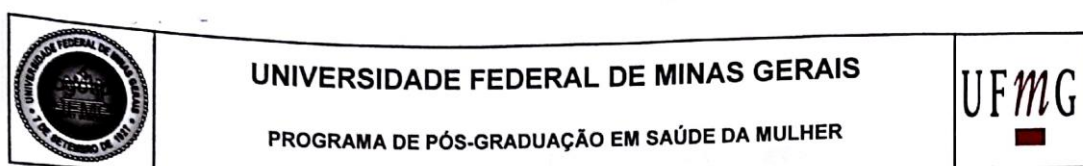


Prof(a). Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres ( Doutora )

CONFERE COM ORIGINAL  
 Centro de Pós-Graduação  
 Faculdade de Medicina - UFMG

Marques  
 Marques Martins de Macedo  
 Secretário do Centro de Pós-Graduação  
 Faculdade de Medicina - UFMG

## ANEXO C- Folha de Aprovação



## FOLHA DE APROVAÇÃO

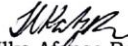
**DETERMINANTES E IMPACTO DA VACINA CONTRA O HPV NA MORTALIDADE POR CÂNCER DO COLO UTERINO NO BRASIL****BIANCA MARIA OLIVEIRA LUVISARO**


Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PATOLOGIA GINECOLÓGICA E REPRODUÇÃO.

Aprovada em 05 de março de 2018, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Aginaldo Lopes da Silva Filho - Orientador  
UFMG

  
Prof(a). Marcelo Antônio Pascoal Xavier  
UFMG

  
Prof(a). Ilka Afonso Reis  
UFMG

  
Prof(a). Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres  
UNIG- RJ

Belo Horizonte, 5 de março de 2018.