

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**ESCOLA DE ENFERMAGEM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**  
**OPESV - OBSERVATÓRIO DE PESQUISA E ESTUDOS EM VACINAÇÃO**

Bianca Maria Oliveira Luvisaro

**DETERMINANTES DA SAÚDE E A COBERTURA DA VACINA**  
**CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Belo Horizonte

2024

BIANCA MARIA OLIVEIRA LUVISARO

**DETERMINANTES DA SAÚDE E A COBERTURA DA VACINA  
CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutora em Saúde e Enfermagem.

Área de Concentração: Saúde e Enfermagem.

Linha de Pesquisa: Saúde Coletiva

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fernanda Penido  
Matozinhos.

Belo Horizonte

2024

L976d Luvisaro, Bianca Maria Oliveira.  
Determinantes da saúde e a cobertura da vacina contra o Papilomavírus Humano [recurso eletrônico]. / Bianca Maria Oliveira Luvisaro. - - Belo Horizonte: 2024.  
124f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Fernanda Penido Matozinhos.  
Área de concentração: Saúde e Enfermagem.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Adolescente. 2. Papillomavirus Humano. 3. Epidemiologia. 4. Determinantes Sociais da Saúde. 5. Cobertura Vacinal. 6. Dissertação Acadêmica. I. Matozinhos, Fernanda Penido. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. III. Título.

NLM: QW 166

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ESCOLA DE ENFERMAGEM  
COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

### ATA DE DEFESA DE TESE

**ATA DE NÚMERO 222 (DUZENTOS E VINTE E DOIS) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA TESE APRESENTADA PELA CANDIDATA BIANCA MARIA OLIVEIRA LUVISARO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM ENFERMAGEM.**

Aos 25 (vinte e cinco) dias do mês de junho de dois mil vinte e quatro, às 14:00 horas, realizou-se a sessão pública para apresentação e defesa da tese *"DETERMINANTES DA SAÚDE E A COBERTURA DA VACINA CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO"*, da aluna **Bianca Maria Oliveira Luvisaro**, candidata ao título de "Doutora em Enfermagem", linha de pesquisa "Saúde Coletiva". A Comissão Examinadora foi constituída pelas seguintes professoras doutoras: Fernanda Penido Matozinhos (orientadora), Mery Natali Silva Abreu, Daisy Maria Xavier de Abreu, Anna Luiza de Fátima Pinho Lins Gryscek e Lillian Martins de Oliveira Diniz, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

**APROVADA;**

**REPROVADA.**

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Heloisa dos Santos de Castro, servidora do Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 25 de junho de 2024.

Profª. Drª. Fernanda Penido Matozinhos  
Orientadora (EEUFMG)

Profª. Drª. Mery Natali Silva Abreu  
(EEUFMG)

Profª. Drª. Daisy Maria Xavier de Abreu  
(FMUFMG)

Profª. Drª. Anna Luiza de Fátima Pinho Lins Gryscek

(USP)

Profª. Drª. Lilian Martins de Oliveira Diniz  
(FMUFMG)

Helois dos Santos de Castro  
Servidora do Colegiado de Pós-Graduação



Documento assinado eletronicamente por **Mery Natali Silva Abreu, Professora do Magistério Superior**, em 04/07/2024, às 13:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daisy Maria Xavier de Abreu, Servidora aposentada**, em 04/07/2024, às 14:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lilian Martins Oliveira Diniz, Membro**, em 05/07/2024, às 13:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Penido Matozinhos, Professora do Magistério Superior**, em 07/07/2024, às 07:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Anna Luiza de Fátima Pinho Lins Gryscek, Usuária Externa**, em 19/08/2024, às 16:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Helois dos Santos de Castro, Assistente em Administração**, em 20/08/2024, às 09:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 3348522 e o código CRC F33C6B93.

*À minha amada mãe, Luísa Helena, que  
dedicou uma vida à educação e foi e sempre  
será meu maior exemplo como mãe, mulher e  
profissional. Obrigada por sempre me  
incentivar a buscar o conhecimento e por  
estar sempre ao meu lado!*

*Aos meus amados e eternos avós, Luiz  
Oliveira e Luiza Marin, que estarão sempre  
presentes em meu coração. Meu amor e  
gratidão a vocês!*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar presente em todos os momentos da minha vida e por me fortalecer e me guiar. “Sei o que é passar necessidade e sei o que é ter fartura. Aprendi o segredo de viver contente em toda e qualquer situação, seja bem alimentado, seja com fome, tendo muito ou passando necessidade. Tudo posso naquele que me fortalece” (Filipenses 4:12-13).

À professora doutora Fernanda Penido Matozinhos, pelo incentivo e apoio na condução deste estudo, minha eterna gratidão e admiração.

Aos docentes presentes em minha qualificação, professor Francisco Lana e professora Ana Paula Sayuri, obrigada por toda a contribuição e dicas para a melhoria deste estudo.

Aos docentes da Universidade Federal de Minas Gerais, por fazerem parte do meu processo de aprendizagem e evolução.

Ao OPESV- Observatório de Pesquisa e Estudos em Vacinação e colegas, por direta ou indiretamente, contribuírem para a elaboração deste estudo.

À Secretária Estadual de Saúde de Minas Gerais, pelos dados disponibilizados para a execução deste estudo.

A todos os meus familiares, por permanecerem presentes durante este percurso. Em especial, à minha mãe, Luísa Helena, à minha irmã, Camila Maria, ao meu irmão Hugo Luís e ao meu sobrinho Henrique, por compreenderem minha ausência e me apoiarem incondicionalmente. Eu amo vocês!

A todos os meus amigos, por permanecerem ao meu lado, dando-me força e apoio para a continuidade e conclusão de mais uma etapa em minha jornada profissional e, também, pessoal.

Aos meus colegas de trabalho, tanto no âmbito hospitalar quanto na docência, pelo incentivo diário e por acreditarem em meu potencial. Deixo-lhes a frase que me acompanha: “A evidência

científica é e será sempre o nosso maior respaldo para desenvolver uma assistência com qualidade e com segurança”.

Aos meus queridos alunos, com os quais eu apreendo todo dia a ser uma profissional melhor e por me permitirem incentivá-los e conduzi-los nessa jornada intensa e desafiadora que envolve a graduação e a pós-graduação.



## RESUMO

LUVISARO, Bianca Maria Oliveira. Determinantes da saúde e a cobertura da vacina contra o Papilomavírus Humano. 2024. – 124f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, 2024.

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é a modalidade sexualmente transmissível mais prevalente no mundo e a causa necessária para o desenvolvimento do câncer do colo do útero. A vacina contra o HPV torna-se, por isso, de extrema importância para a prevenção da doença. Apesar de fornecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde desde 2014, a cobertura vacinal (CV) encontra-se abaixo da meta esperada, em razão de fatores intrínsecos aos indivíduos, como a desinformação e o receio dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização (ESAVI) que ela pode causar. Ademais, a CV pode, também, sofrer a influência de fatores inerentes ao ambiente, especialmente o social. Analisar a associação entre os determinantes da saúde (individuais e ambientais) e a cobertura da vacina contra o papilomavírus humano. Trata-se de um estudo composto por revisão sistemática e um estudo ecológico, realizado com dados do estado de Minas Gerais, Brasil, para meninas e meninos de nove a 14 anos nos períodos de 2014 a 2023. Os dados sobre a vacina contra o HPV foram retirados do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI). A vacina contra o HPV foi a variável dependente desta tese. Como variáveis independentes, foram adotadas as variáveis sociodemográficas dos municípios, disponibilizadas pelo site de domínio público do Índice Mineiro de Responsabilidade Social, da Fundação João Pinheiro: número de famílias com renda de até meio salário mínimo; percentual da população pobre do Cad-Único; proporção da população atendida pela estratégia da saúde da família e taxa de urbanização. Para as análises, adotou-se o modelo autorregressivo de Prais-Winsten, a regressão em painel e a análise estatística espacial, com respaldo nos softwares Stata versão 16.0 e Geoda versão 1.20.0.8. A maior prevalência dos municípios do estado de Minas Gerais, Brasil, apresentou baixa CV ( $\geq 50\%$  a  $< 90\%$ ) para a vacina contra o HPV, tanto na primeira como na segunda doses. Os resultados demonstraram que os ESAVI, os fatores socioeconômicos e os fatores inerentes ao ambiente social, como a taxa de violência, podem ser determinantes para a CV contra o HPV. As estratégias de educação e conscientização, vacinação em grupo/escola e lembretes informativos sobressaíram como úteis para o aumento da CV contra o HPV. Os resultados demonstraram, com suporte nos dados de Minas Gerais, Brasil, que há potencial associação entre os determinantes da saúde (individuais e ambientais) e a CV contra o papilomavírus humano. As diversas metodologias utilizadas nesta tese foram essenciais para a compreensão dessa associação. A análise dos determinantes socioecológicos associados à CV pode ser útil para se estabelecer um plano de ação, visando melhorar os indicadores de CV durante distintos ciclos de vida, em especial para públicos tão específicos como o da vacina contra o HPV (crianças e adolescentes). Reforça-se a importância fundamental do profissional enfermeiro para o êxito da vacinação, uma vez que exerce papel social significativo, dado que conhece de perto os usuários, seu contexto social, seus hábitos de vida e seus problemas de saúde, podendo contribuir para a promoção de intervenções adequadas e resolutivas no âmbito da vacinação.

Palavras-chave: Adolescentes; Papilomavírus Humano; Epidemiologia; Enfermagem; Cobertura Vacinal; Vacinação; Determinantes Sociais da Saúde; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

## ABSTRACT

LUVISARO, Bianca Maria Oliveira. Health determinants and human papillomavirus vaccine coverage. 2024. – 124f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, 2024.

Human papillomavirus (HPV) infection is the most prevalent sexually transmitted disease worldwide and the necessary cause for the development of cervical cancer. The HPV vaccine is therefore extremely important for preventing the disease. Although provided free of charge by the Unified Health System since 2014, vaccination coverage (VC) is below the expected target, due to factors intrinsic to individuals, such as misinformation and fear of events supposedly attributable to vaccination or immunization (ESAVI) that it can cause. Furthermore, VC can also be influenced by factors inherent to the environment, especially the social environment. To analyze the association between health determinants (individual and environmental) and human papillomavirus vaccine coverage. This is a study consisting of a systematic review and an ecological study, carried out with data from the state of Minas Gerais, Brazil, for girls and boys aged nine to 14 years old from 2014 to 2023. Data on the HPV vaccine were taken from the National Immunization Program Information System (SI-PNI). The HPV vaccine was the dependent variable of this thesis. As independent variables, the sociodemographic variables of the municipalities, made available by the public domain website of the Minas Gerais Social Responsibility Index, of the João Pinheiro Foundation, were adopted: number of families with an income of up to half the minimum wage; percentage of the poor population of Cad-Único; proportion of the population served by the family health strategy; and urbanization rate. For the analyses, the Prais-Winsten autoregressive model, panel regression, and spatial statistical analysis were adopted, supported by the Stata version 16.0 and Geoda version 1.20.0.8 software. The highest prevalence of HPV vaccines ( $\geq 50\%$  to  $< 90\%$ ) in the municipalities of the state of Minas Gerais, Brazil, showed low VC ( $\geq 50\%$  to  $< 90\%$ ) for both the first and second doses. The results demonstrated that ESAVI, socioeconomic factors and factors inherent to the social environment, such as the rate of violence, may be determinants of HPV VC. Education and awareness strategies, group/school vaccination and informative reminders stood out as useful for increasing HPV VC. The results demonstrated, supported by data from Minas Gerais, Brazil, that there is a potential association between health determinants (individual and environmental) and VC against human papillomavirus. The various methodologies used in this thesis were essential for understanding this association. The analysis of socioecological determinants associated with VC may be useful for establishing an action plan to improve VC indicators during different life cycles, especially for such specific audiences as the HPV vaccine (children and adolescents). The fundamental importance of nursing professionals for the success of vaccination is reinforced, since they play a significant social role, given that they know users closely, their social context, their lifestyle habits and their health problems, and can contribute to the promotion of appropriate and effective interventions in the context of vaccination.

Keywords: Vaccination; Adolescents; Human papillomavirus; Epidemiology; Vaccination Coverage; Nurse; Social Determinants of Health; Side Effects and Adverse Reactions Related to Medications.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação do genoma do Papilomavírus Humano .....	23
Figura 2 – Modelo analítico-conceitual dos determinantes de risco associados à vacina contra o Papilomavírus Humano .....	37
Figura 3 – Cobertura acumulada total da vacina contra o Papilomavírus Humano, primeira e segunda dose, na população feminina de 9 a 15 anos de 2014 a 2023. Minas Gerais, Brasil .....	54
Figura 4 – Cobertura acumulada geral da vacina contra o Papilomavírus Humano, primeira e segunda dose, na população masculina de 9 a 15 anos de 2017 a 2023. Minas Gerais, Brasil .....	56
Figura 5 – Tendência da cobertura anual da vacina contra o HPV na população feminina de 10 a 14 anos de idade, Minas Gerais, Brasil .....	57
Figura 6 – Tendência da cobertura anual da vacina contra o HPV na população masculina de 10 a 14 anos de idade, Minas Gerais, Brasil .....	58
Figura 7 – Fluxograma da busca bibliográfica e extração de dados para a revisão sistemática (adaptado do PRISMA).....	62
Figura 8 – Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização em adolescentes decorrentes da vacina contra o HPV, segundo o ano de ocorrência no estado de Minas Gerais, de 2015 a 2022.....	67
Figura 9 – Percentuais das categorias de cobertura vacinal entre os sexos na primeira e na segunda dose da vacina entre os municípios. Minas Gerais, Brasil .....	70
Figura 10 – Fluxograma da busca bibliográfica e extração de dados para a revisão sistemática de estratégias da vacina contra o HPV (adaptado do PRISMA).....	78

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –Classificação dos tipos de papilomavírus humano, de acordo com sua localização e seu risco.....	25
Quadro 2 –Característica das vacinas contra o papilomavírus humano .....	27
Quadro 3 –Descrição da estratégia PECOS .....	42
Quadro 4 –Descrição da estratégia PICOS .....	48
Quadro 5 –Estudos incluídos na revisão segundo autor, ano, país, objetivo, delineamento, idade e desfecho.....	64
Quadro 6 –Eventos adversos relatados nos estudos segundo reações locais, sistêmicas e erro de imunização .....	66
Quadro 7 –Características de autoria, localização, tamanho amostral, população dos estudos e idade nos estudos.....	79
Quadro 8 –Caracterização das estratégias capazes de aumentar as coberturas vacinais nos estudos....	81

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Cobertura acumulada da vacina contra o HPV entre o sexo feminino (2014-2023) e o masculino (2017-2023) na primeira e na segunda dose. Minas Gerais, Brasil.....	52
Tabela 2 – Cobertura acumulada da vacina contra o Papilomavírus Humano na população feminina de 9 a 15 anos de 2014 a 2023. Minas Gerais, Brasil.....	53
Tabela 3 – Cobertura acumulada da vacina contra o Papilomavírus Humano na população masculina de 9 a 15 anos de 2017 a 2023. Minas Gerais, Brasil.....	55
Tabela 4 – Cobertura anual da vacina contra o HPV na população feminina de 10 a 14 anos de idade, Minas Gerais, Brasil.....	56
Tabela 5 – Cobertura anual da vacina contra o HPV na população masculina de 10 a 14 anos de idade, Minas Gerais, Brasil.....	57
Tabela 6 – Cobertura e tendência da vacina contra o HPV para as meninas de 9 a 15 anos, no estado de Minas Gerais. Minas Gerais, Brasil.....	59
Tabela 7 – Cobertura e tendência da vacina contra o HPV para os meninos de 9 a 15 anos no estado de Minas Gerais. Minas Gerais, Brasil.....	60
Tabela 8 – Modelo final para faixa etária de 9 anos no estado de Minas Gerais. Minas Gerais, Brasil.....	61
Tabela 9 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos - Newcastle-Ottawa.....	65
Tabela 10 – Taxa de incidência de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização contra o HPV por 100.000 doses aplicadas, segundo a macrorregião de saúde de Minas Gerais, Brasil.....	68
Tabela 11 – Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização em adolescentes decorrentes da vacina HPV reportados ao Sistema de Vigilância da Imunização no Estado de Minas Gerais, Brasil.....	68
Tabela 12 – Características dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização entre os adolescentes decorrente da vacina contra o HPV, segundo o ano de ocorrência no estado de Minas Gerais, Brasil.....	69
Tabela 13 – Cobertura vacinal, quantidade e percentual de municípios por URS que alcançaram a meta da primeira e da segunda doses do sexo masculino (2017-2022) e do feminino (2014-2022), Minas Gerais, Brasil.....	74
Tabela 14 – Modelos OLS, Spatial Error e Spatial Lag para a primeira e a segunda dose do sexo masculino. Minas Gerais, Brasil.....	75
Tabela 15 – Modelos OLS, Spatial Error e Spatial Lag para a primeira e segunda dose do sexo feminino. Minas Gerais, Brasil.....	76
Tabela 16 – Avaliação do risco de viés segundo a ferramenta Risk-of-Bias Tool For Randomized Trials (RoB 2.0).....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	<i>Annual Percent Change</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CV	Cobertura Vacinal
D1	Primeira Dose
D2	Segunda Dose
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
EANG	Eventos Adversos não Graves
EAG	Eventos Adversos Graves
EASVI	Eventos Supostamente Atribuíveis a Vacinação ou Imunização
EI	Erro de Imunização
GRS	Gerência Regional de Saúde
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavírus Humano
HPV2	Vacina Contra o Papilomavírus Humano 16 e 18 (recombinante)
HPV4	Vacina Contra o Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)
HPV9	Vacina Contra o Papilomavírus Humano 9-valente (recombinante)
IC	Intervalo de Confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IDHM educação	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Educação
IDHM longevidade	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Longevidade
IDHM renda	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Renda
IMRS	Índice Mineiro de Responsabilidade Social
IQ	Intervalo interquartilico
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
MG	Minas Gerais
MS	Ministério da Saúde
NOTIVISA	Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária

OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
SAPS	Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde
SAGE	<i>Strategic Advisory Group of Experts</i> - Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização
SI-VESAVI	Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Supostamente Atribuíveis a Vacinação ou Imunização
SI-PNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações
SUS	Sistema Único de Saúde
STATA	<i>Statistical Software for Professional</i>
SRS	Superintendência Regional de Saúde
TI	Taxa de Incidência
URS	Unidade Regional de Saúde
VLP	<i>Virus Like Particles</i>

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	18
2	OBJETIVOS .....	22
2.1	Objetivo geral.....	22
2.2	Objetivos específicos.....	22
3	REVISÃO DE LITERATURA .....	23
3.1	O Papilomavírus Humano .....	23
3.2	Vacina contra o Papilomavírus Humano: descoberta, características e recomendações.....	26
3.3	Brasil: Histórico e a CV da vacina contra o Papilomavírus Humano .....	29
3.4	Determinantes da saúde potencialmente associados à vacina contra o HPV .....	30
3.4.1	Fatores individuais e ambientais potencialmente associados à vacina contra o Papilomavírus Humano .....	32
3.5	Modelo analítico-conceitual da tese .....	36
4	MÉTODOS .....	38
4.1	Etapa 1 - Cobertura acumulada da vacina contra o HPV por unidade regional de saúde no estado de Minas Gerais, Brasil, de 2014 a 2023 .....	38
4.1.1	Seleção e amostra do estudo.....	38
4.1.2	Variáveis do estudo .....	38
4.1.3	Análise dos dados.....	39
4.2	Etapa 2 - Cobertura da vacina contra o HPV em adolescentes no estado de Minas Gerais, Brasil: Análise de série temporal e painel .....	39
4.2.1	Seleção e amostra do estudo.....	39
4.2.2	Variáveis do estudo .....	39
4.2.3	Análise dos dados.....	40
4.3	Etapa 3 - Ocorrência de ESAVI da vacina contra o HPV entre os adolescentes – revisão sistemática.....	41
4.3.1	Protocolo e registro .....	41
4.3.2	Estratégia de busca e critérios de elegibilidade.....	41
4.3.3	Seleção dos estudos e extração de dados.....	43
4.3.4	Avaliação de risco de viés .....	43
4.3.5	Análise dos dados.....	43
4.4	Etapa 4 - Eventos supostamente atribuíveis à vacinação e à imunização da vacina contra o HPV no estado de Minas Gerais, Brasil no período de 2015 a 2022 .....	44
4.4.1	Seleção e amostra do estudo.....	44
4.4.2	Variáveis do estudo .....	44
4.4.3	Análise dos dados.....	45
4.5	Etapa 5 - Associação espacial entre os determinantes da saúde e a cobertura acumulada da vacina contra o HPV no estado de Minas Gerais, Brasil, no período de 2014 a 2023 .....	45



4.5.1	Seleção e amostra do estudo: variável resposta.....	45
4.5.2	Variável explicativa.....	46
4.5.3	Análise e processamento dos dados .....	47
4.6	Etapa 6 - Estratégias para o aumento da cobertura da vacina contra o Papilomavírus Humano em adolescentes – revisão sistemática .....	47
4.6.1	Protocolo e registro .....	47
4.6.2	Estratégia de busca e critérios de elegibilidade.....	48
4.6.3	Seleção dos estudos e extração de dados.....	49
4.6.4	Avaliação de risco de viés .....	49
4.6.5	Análise dos dados.....	50
4.7	Aspectos éticos e financeiros .....	50
5	RESULTADOS.....	51
5.1	Etapa 1 - Cobertura acumulada da vacina contra o HPV por unidade regional de saúde no estado de Minas Gerais, Brasil, de 2014 a 2023 .....	51
5.2	Etapa 2 - Cobertura da vacina contra o HPV em adolescentes no estado de Minas Gerais, Brasil – Análise de série temporal e painel.....	56
5.3	Etapa 3 - Ocorrência de ESAVI da vacina contra o HPV entre os adolescentes – revisão sistemática .....	61
5.4	Etapa 4 - Eventos supostamente atribuíveis à vacinação e à imunização da vacina contra o HPV no estado de Minas Gerais, Brasil.....	66
5.5	Etapa 5 - Associação espacial entre os determinantes da saúde e a cobertura acumulada da vacina contra o HPV no estado de Minas Gerais, Brasil.....	70
5.6	Etapa 6 - Estratégias para o aumento da cobertura da vacina contra o Papilomavírus Humano em adolescentes – revisão sistemática .....	77
6	DISCUSSÃO .....	87
7	CONCLUSÕES .....	99
	REFERÊNCIAS.....	101
	ANEXO A - Aceite dos produtos relacionados a esta tese .....	113
a)	Artigo relacionado à primeira etapa da tese: EM PROCESSO DE SUBMISSÃO – Título: Cobertura acumulada da vacina contra o papilomavírus humano no estado de Minas Gerais: análise de 2014 a 2023. ....	113
b)	Artigo relacionado à segunda etapa da tese: PUBLICADO - Fatores ambientais associados à cobertura da vacina papilomavírus humano em adolescentes: análise de 2016-2020.....	113
c)	Artigo relacionado à terceira etapa da tese: PUBLICADO – Eventos adversos pós-vacina contra o papilomavírus humano em adolescentes: revisão sistemática da literatura.....	114
d)	Artigo relacionado à quarta etapa da tese: PUBLICADO - Eventos adversos após a vacina papilomavírus humano em adolescentes no estado de Minas Gerais.....	115
e)	Artigo relacionado à quinta etapa da tese: SUBMETIDO EM PERIÓDICO INTERNACIONAL – Associação entre fatores contextuais e cobertura vacinal contra o papilomavírus humano em adolescentes no estado de Minas Gerais, Brasil: regressões espaciais globais. ....	116

f) Artigo relacionado à sexta etapa da tese: SUBMETIDO EM PERIÓDICO- Estratégias para o aumento da cobertura da vacina contra o papilomavírus humano. ....	117
ANEXO B - Outros produtos da tese: Premiação, Apresentação em eventos científicos e infográficos .....	118
ANEXO C – Relacionado a terceira etapa da tese: <i>Registro Prospero</i> .....	121
ANEXO D – Relacionado a quinta etapa da tese: <i>Registro Prospero</i> .....	122
APÊNDICE A – Relacionado a terceira etapa da tese: Estratégia de Busca.....	123
APÊNDICE B – Relacionado a quinta etapa da tese: Estratégia de Busca.....	124

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) é a modalidade de infecção sexualmente transmissível (IST) mais prevalente do trato reprodutivo no mundo. Já foram identificados mais de 200 subtipos virais do HPV, dos quais pelo menos 14 são cancerígenos, também conhecidos como de alto risco (Skeate *et al.*, 2016; World Health Organization, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 14 milhões de novas infecções por HPV surgem a cada ano, sendo que o risco a que um indivíduo está submetido ao longo de sua vida de adquirir um ou mais tipos de HPV é superior a 90% e que dois terços das mulheres em todo o mundo adquirem uma infecção por HPV logo nos dois anos após se tornarem sexualmente ativas (Skeate *et al.*, 2016; World Health Organization, 2016).

Os subtipos virais do HPV considerados de alto risco são o 16 e o 18, ambos associados a um dos principais fatores causais para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, em conjunto responsáveis por mais de 70% dos casos. Junto com outros subtipos virais do HPV também podem causar outros tipos de cânceres, como: anogenital, vagina, vulva, ânus e pênis, além dos de cabeça e pescoço e/ou orofaringe. Associam-se a alguns subtipos de HPV as verrugas genitais (em homens e mulheres), podendo levar às lesões precursoras dos cânceres associados (Bedell *et al.*, 2020; Instituto Nacional de Câncer, 2023; World Health Organization, 2016).

Estima-se que o câncer do colo do útero é o segundo mais incidente em países com Índice de desenvolvimento Humano (IDH) baixo e/ou médio. A estimativa mundial aponta que foi o quarto mais frequente em mulheres em todo o mundo, em torno de 604 mil casos novos, ou 6,5% de todos os tipos de câncer em mulheres, índice que corresponde a um risco estimado de 13,30 casos por 100 mil mulheres. As taxas de incidência mais elevadas foram encontradas nos países do continente africano (Ferlay *et al.*, 2021; Sung *et al.*, 2021). Os casos novos de câncer do colo do útero no Brasil estimados para o triênio 2023-2025 é de 17.010, correspondendo a um risco estimado de 15,38 casos a cada 100 mil (Instituto Nacional de Câncer, 2023). Em termos de mortalidade no país, ocorreram 6.627 óbitos em 2020, sendo que a taxa de mortalidade bruta foi de 6,12 mortes a cada 100 mil mulheres (Brasil, 2022). Por isso seu controle constitui uma das prioridades da agenda de saúde, além de integrar o plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que objetiva promover o desenvolvimento e a implementação de políticas públicas efetivas,

integradas e sustentáveis, com base em evidências, além de fortalecer os serviços de saúde (Brasil., 2011; Malta *et al.*, 2015).

A OMS reconhece o câncer do colo do útero e as doenças relacionadas ao HPV como um problema global de saúde pública e recomenda como um dos planos de estratégia global a inclusão da vacina contra o HPV nos programas nacionais de vacinação (World Health Organization, 2016). Atualmente, este tipo de câncer é considerado passível de erradicação, desde que se levem em conta a vacinação contra os tipos de HPV oncogênicos mais prevalentes e o rastreamento e tratamento das lesões precursoras.

Uma estratégia em saúde pública adotada para a eliminação global do câncer do colo do útero prevê o alcance até 2030 das seguintes metas: 90% de cobertura da vacina contra o HPV para as meninas de até 15 anos de idade; 70% das mulheres submetidas a um teste de rastreamento de alta performance entre os 35 e os 45 anos de idade; e 90% das mulheres identificadas com lesões precursoras e câncer que recebam tratamento eficaz e precoce (World Health Organization, 2019).

A vacina contra o HPV faz parte dos programas de imunização de vários países, incluindo o Brasil, que passou a incluí-la no calendário do Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2014 (Bruni *et al.*, 2016; Ferlay *et al.*, 2015; World Health Organization, 2016). O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza a vacina HPV4 contra o Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante), recomendada para meninas e meninos entre 9 e 14 anos de idade.

O esquema adotado até o começo de 2024 previa duas doses, aplicadas com um intervalo de seis meses. A partir de abril de 2024 passou-se a adotar o esquema em dose única, como ocorre em outros países e recomendam a OMS e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (Brasil, 2022; Brasil, 2024a).

Apesar de a vacina ser oferecida gratuitamente, sua cobertura encontra-se abaixo da meta esperada – inicialmente de 80% e alterada para 90% a partir de 2024 (Brasil, 2014; Brasil, 2024b). Dados do Ministério da Saúde (MS), via PNI, revelam que em 2014 a cobertura da segunda dose da vacina contra o HPV em meninas de 9 a 14 anos de idade foi de 64,59%; que em 2015 foi de 44,75% (Brasil, 2023); que em 2017, após a introdução da vacina para os meninos, considerando a segunda dose, foi de 10,41% para as meninas e 9,65% para os meninos (Brasil, 2023); que em 2019 87,08% das meninas brasileiras entre 9 e 14 anos de idade e 61,55% dos meninos receberam a primeira dose da vacina; que em 2022 a cobertura caiu para 75,81% entre as meninas e 52,16% entre os meninos na primeira aplicação e 36,59% na segunda (Brasil, 2023).

Em 2024 completa-se uma década de introdução da vacina contra o HPV no PNI, porém as metas vacinais encontram-se abaixo da estimativa mundial na maioria das regiões brasileiras. Um dos maiores desafios dos serviços de saúde no caso da vacinação consiste em assegurar as boas práticas de vacinação segura, de modo a evitar as perdas, as baixas coberturas e os eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização (ESAVI) (Ferrer *et al.*, 2014; Howard *et al.*, 2017).

O cenário de queda da CV agravou-se ainda mais com a Covid-19, devido às restrições de mobilidade, ao fechamento de serviços de saúde e aos temores relacionados à exposição ao vírus. Estudos epidemiológicos têm destacado os impactos negativos dessa redução na CV e a importância de implementar estratégias capazes de mitigar seus efeitos no longo prazo (Gharpure *et al.*, 2021; Bramer *et al.*, 2021).

Os desafios e os entraves que afetam a implementação, a cobertura e a adesão da vacina contra o HPV de forma eficaz estão relacionadas, portanto, a múltiplos fatores, conhecidos como determinantes da saúde, classificados como: ambientais, biológicos, comportamentais ou estilos de vida, demográficos e sociais, econômicos, e relacionados com o sistema de saúde e a prestação de cuidados de saúde (Abreu *et al.*, 2018; Howard *et al.*, 2017; Sundaram; Voo; Tam, 2020).

Alguns desses fatores refletem questões individuais, evidenciadas pela aceitabilidade da vacina contra o HPV e por sua adesão, vinculados às pessoas que receberão a vacina – no caso, crianças e adolescentes, assim como seus responsáveis –, devido aos valores, crenças e informação sobre a epidemiologia do HPV, do câncer e da vacina (Abreu *et al.*, 2018; Howard *et al.*, 2017; Sundaram; Voo; Tam, 2020).

As análises populacionais, baseadas em dados agregados, contribuem para a compreensão dos determinantes sociais ou estruturais ligados à cobertura vacinal alcançada em uma área geográfica, principalmente quando se trata de uma população específica, como é o caso da vacina contra o HPV (Moura *et al.*, 2021; Patel *et al.*, 2018; Williams *et al.*, 2020).

Estudo desenvolvido nos Estados Unidos das Américas destacou a disparidade na cobertura da vacina contra o HPV por estado da área estatística metropolitana com as áreas não urbanas, considerada preocupante, na medida em que o fardo dos cânceres associados ao HPV é frequentemente mais elevado nas zonas rurais (Williams *et al.*, 2020).

As condições do agregado familiar e o acesso a serviços públicos são como indicadores de status socioeconômico de um local, podendo inferir que quanto maior o nível socioeconômico do município maior a probabilidade de atingir a cobertura vacinal

recomendada. Da mesma forma, municípios mais urbanos têm maiores chances de alcançar a cobertura desejada, pois possuem maior divulgação de informações sobre campanhas de vacinação e oferecem serviços de saúde mais estruturados, citando-se a oferta de vacinas (Moura *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2020).

Os fatores relacionados ao ambiente referem-se às possibilidades de acesso e aos fatores organizacionais, comunitários, econômicos e sociais, sendo que ambos podem relacionar-se à hesitação vacinal (Abreu *et al.*, 2018; Howard *et al.*, 2017; Sundaram; Voo; Tam, 2020). Esses fatores associados podem interferir na CV (Abreu *et al.*, 2018; Howard *et al.*, 2017; Sundaram; Voo; Tam, 2020).

A hesitação vacinal é definida pelo *Strategic Advisory Group of Experts Working Group on Vaccine Hesitancy* (SAGE-WG) como o atraso em aceitar ou recusar as vacinas recomendadas, apesar de sua disponibilidade nos serviços de saúde, podendo ser a recusa parcial ou total (Strategic Advisory Group of Experts, 2014; World Health Organization, 2014). Além disso, o SAGE-WG ressalta que o comportamento da tomada de decisão é complexo e ocorre em razão de vários fatores, os quais podem influenciar a decisão de aceitar algumas ou todas as vacinas de acordo com o cronograma recomendado (Strategic Advisory Group of Experts, 2012; World Health Organization, 2014).

Busca-se aqui avançar na melhor compreensão dos determinantes relacionados à baixa CV contra o HPV, especialmente na perspectiva do ambiente social. Esta tese é original e tem caráter inovador, pois avançará na perspectiva da análise de dados ainda não totalmente explorados sobre a saúde das crianças e adolescentes. É escassa a produção de trabalhos nessa área, principalmente quanto aqueles focados nos determinantes associados à situação vacinal nestes ciclos de vida. Seus resultados poderão fornecer justificativas para o desenvolvimento de estratégias de prevenção de agravos e de promoção da saúde, além de intervenções.

Dessa forma, as questões norteadoras deste estudo são:

- a) Qual é a prevalência da CV e a potencial repercussão dos ESAVI na CV contra o HPV?
- b) Quais são os demais determinantes (fatores individuais e inerentes ao ambiente social) potencialmente associados à CV contra o HPV?
- c) Quais estratégias podem ser úteis para o aumento da CV contra o HPV?

A hipótese do estudo ficou assim definida: Os determinantes da saúde (em especial os fatores ambientais e os fatores individuais), estão associados à CV contra o Papilomavírus Humano.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar a associação entre os determinantes da saúde e a cobertura da vacina contra o Papilomavírus Humano.

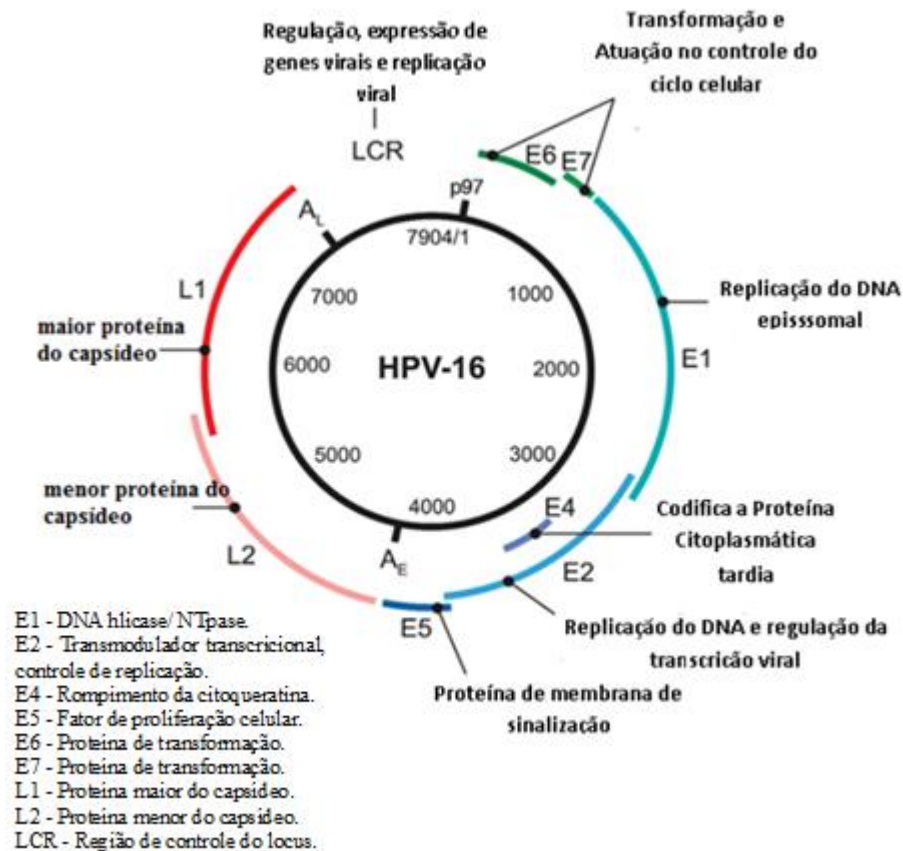
### **2.2 Objetivos específicos**

- a) Descrever a cobertura acumulada da vacina contra o HPV por unidade regional de saúde no estado de Minas Gerais, Brasil no período de 2014 a 2023 (Etapa 1);
- b) Analisar, por meio da série temporal, a cobertura da vacina contra o HPV nos adolescentes do estado de Minas Gerais, Brasil (Etapa 2);
- c) Identificar na literatura a ocorrência de ESAVI da vacina contra o HPV entre os adolescentes (Etapa 3);
- d) Descrever as notificações dos ESAVI da vacina contra o HPV no estado de Minas Gerais, Brasil, com base em localidade de notificação, causalidade, gravidade e evolução dos casos no período de 2015 a 2022 (Etapa 4);
- e) Analisar a associação espacial entre os determinantes da saúde e a cobertura acumulada da vacina contra o HPV no estado de Minas Gerais, Brasil, no período de 2014 a 2023 (Etapa 5);
- f) Identificar na literatura mundial estratégias para aumentar a cobertura da vacina contra o HPV em adolescentes (Etapa 6).

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 O Papilomavírus Humano

O HPV é um vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla não envelopado. Contém mais de duzentos genótipos. O genoma viral codifica proteínas reguladoras precoces (E1, E2, E5, E6 e E7) e proteínas estruturais tardias (L1 e L2) (Figura 1). Sua replicação é intranuclear na célula hospedeira e pode infectar as células do epitélio basal da pele ou dos tecidos. É categorizado como cutâneo ou mucoso (Bedell *et al.*, 2020; Bhatla; Singhal, 2020; Brasil, 2012a; Leto *et al.*, 2011).



**Figura 1 – Representação do genoma do Papilomavírus Humano**

Fonte: (Brasil, 2012a).

As partículas virais completas, também chamadas “vírions”, fazem parte de um genoma fechado e circular, representado por duas espirais de DNA, unidas por ligação covalente, que corresponde a, aproximadamente, oito mil pares de bases. Este genoma é contido por um capsídeo mais externo de proteína viral (Brasil, 2012a).



A infecção desse vírus ocorre mediante transmissão pelo contato direto de pele com pele ou de pele com mucosa. A principal forma de transmissão é via sexual, que inclui contato epitelial direto: oral-genital, genital-genital ou, mesmo, manual-genital (Brasil, 2012a).

O contágio pelo HPV pode ocorrer mesmo na ausência de penetração vaginal ou anal e durante o parto. A infecção também pode ocorrer em um único contato com um parceiro infectado, comprometendo mais da metade dos indivíduos sexualmente ativos. Após a inoculação, o período de incubação varia de três semanas a oito meses. Observa-se regressão espontânea na maioria dos casos, sendo também considerada assintomática. Aproximadamente 70% dessas infecções são eliminadas espontaneamente em um ano e mais de 90% em dois anos. Caso isso não ocorra, podem também perdurar por anos em um mesmo organismo e, assim, evoluir para o câncer (Bedell *et al.*, 2020; Bhatla; Singhal, 2020; Leto *et al.*, 2011).

A infecção é mais prevalente em mulheres adolescentes e aquelas situadas na faixa de 20 a 30 anos. Os fatores idade precoce da primeira relação sexual e múltiplos parceiros sexuais são considerados de risco para algumas das doenças ocasionadas pelo HPV (Abreu *et al.*, 2018; bedell *et al.*, 2020; Bhatla; Singhal, 2020; Sundaram; Voo; Tam, 2020).

A infecção pelo HPV depende do metabolismo das células hospedeiras infectadas. O vírus, ao penetrar na célula, perde seu capsídeo e é transportado para o núcleo, onde permanece inicialmente no estado epissomal. A replicação do DNA epissomal restringe-se nesta fase a uma replicação por ciclo celular. As células imaturas infectadas são conhecidas como “não permissivas”. Como nenhuma alteração histológica específica ocorre neste estágio, a infecção é denominada “latente”. O aumento dramático da replicação viral e a expressão dos genes tardios que codificam as proteínas do capsídeo, mediante a formação dos vírions, manifestam-se simultaneamente à diferenciação das células escamosas hospedeiras. Depois que as células basais se diferenciam em células intermediárias e superficiais, o vírus pode se desenvolver completamente (Brasil, 2012a).

Os subtipos virais dos HPV são cientificamente agrupados com base em seu tropismo tecidual por determinados tipos de epitélio e na localização onde foram isolados primeiramente. Três grupos de HPV se destacam: cutâneos, mucosos e associados à epidermodisplasia verruciforme. Os mucosos se dividem-se em: “de alto risco” – aqueles capazes de induzir a carcinogênese; e “de baixo risco” – aqueles que não possuem características oncogênicas (Quadro 1) (Leto *et al.*, 2011).

**Quadro 1 – Classificação dos tipos de papilomavírus humano, de acordo com sua localização e seu risco**

<b>Localização/ Risco</b>	<b>Tipos de HPV</b>
Cutânea	1, 4, 41, 48, 60, 63, 65, 76, 77, 88, 95
Mucosa	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 52, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 89
Cutânea e ou mucosa	2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62, 78, 91, 94, 101, 103
Cutânea epidermodisplasia verruciforme	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 50, 80, 75, 92, 93, 96, 107
Baixo risco	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 89
Alto risco	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82

**Fonte:** Elaborado para fins deste estudo. Adaptado de: (Abreu *et al.*, 2018; Brasil, 2012a; Leto *et al.*, 2011; Bedell *et al.*, 2020; Bhatla; Singhal, 2020; Sundaram; Voo; Tam, 2020).

Os subtipos virais classificados como “de alto risco” caracterizam-se por possuir maior potencial oncogênico, podendo, ainda, ser considerados agentes etiológicos para as doenças neoplásicas, sendo que os subtipos virais 16 e 18 são responsáveis por, aproximadamente, 70% os casos de câncer do colo do útero e os dos subtipos 6 e 11 estão associados a até 90% das lesões anogenitais. Os subtipos virais classificados como “de baixo risco” estão associados à presença de verrugas e papiloma laríngeo, assim como a alguns tumores anogenitais (Bedell *et al.*, 2020; Bhatla; Singhal, 2020; Brasil, 2012a; Leto *et al.*, 2011). Os subtipos virais classificados como “de alto risco”, também chamados de “oncogênicos”, são uma causa necessária para o desenvolvimento da neoplasia do colo do útero. Adicionalmente, são responsáveis por aproximadamente 50% do câncer de vulva e 65% do vaginal. Também provocam, aproximadamente, 40-50% do de pênis, 85% do anal, 60-70% de orofaríngeo e 10% do da laringe. Os HPV do tipo não oncogênico causam as verrugas genitais benignas e outras lesões de tecidos epiteliais (Bedell *et al.*, 2020; Brasil, 2012a; Giuliano *et al.*, 2014).

A OMS estima a ocorrência em torno de 14 milhões de novas infecções por HPV a cada ano (World Health Organization, 2020). Embora tenha sido estimado que 90% das infecções por HPV são eliminadas naturalmente pelo sistema imunológico, infecções por HPV de alto risco causadores de câncer podem persistir, permanecendo em grande medida assintomáticas (Skeate *et al.*, 2016).

### **3.2 Vacina contra o Papilomavírus Humano: descoberta, características e recomendações**

A descoberta de que a infecção persistente pelo HPV é a causa necessária para o desenvolvimento do câncer do colo do útero levou ao desenvolvimento de testes capazes de rastrear o tipo viral e de criar a vacina contra o HPV, tornando-a uma prevenção primária e essencial contra o câncer do colo do útero na população mundial (Bhatla; Singhal, 2020).

A vacina contra o HPV começou a ser desenvolvida a partir de 1993 e passou a ser comercializada em 2006. Para seu desenvolvimento foram necessários muitos estudos sobre a imunologia da infecção pelo vírus. A descoberta de sua estrutura molecular possibilitou o desenvolvimento de partículas semelhantes ao vírus a partir das proteínas do capsídeo viral, porém sem conter o seu DNA, este o responsável pelos danos da infecção, sendo conhecida como “tecnologia do DNA recombinante” (Bhatla; Singhal, 2020). O capsídeo do Papilomavírus contém duas proteínas, a L1 e a L2. A expressão dessas proteínas gera partículas semelhantes. A indução pela vacina libera anticorpos na mucosa genital, impedindo o quadro infeccioso. O mecanismo de proteção dessa vacina é mediado por anticorpos que neutralizam a proteína principal do capsídeo viral. A persistência de anticorpos específicos para o HPV no longo prazo ocorre devido à produção deles pelas células plasmáticas de vida longa (Brasil, 2012a; Bhatla; Singhal, 2020).

A vacina contra o HPV foi avaliada em vários estudos multicêntricos quanto a sua eficácia e segurança. Constatou-se alta eficácia contra as lesões cervicais, vulvares e vaginais de alto grau. Quanto a sua segurança, o Comitê Consultivo Global da OMS para Seguranças de Vacinas (GACVS) concluiu que as evidências disponíveis não sugeriam qualquer preocupação com relação a seu uso (Bhatla; Singhal, 2020; Howard *et al.*, 2017; Skeate *et al.*, 2016; World Health Organization, 2019).

De modo similar a outras congêneres, a vacina contra o HPV pode desencadear algum evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI) no nível local ou no sistêmico. As reações locais mais comumente encontrada neste tipo de vacina são: dor, eritema e edema. Entre as reações sistêmicas, citam-se: febre, cefaleia, tontura, mialgia, artralgia e sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e dor abdominal) (Bhatla; Singhal, 2020; Howard *et al.*, 2017; Skeate *et al.*, 2016; World Health Organization, 2019).

Encontram-se atualmente no mercado mundial três tipos dessa vacina: quadrivalente (HPV4), contra o Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante); bivalernte (HPV2),

contra o Papilomavírus Humano 16 e 18 (recombinante); e nonavalente (recombinante) (Bhatla; Singhal, 2020; Howard *et al.*, 2017; Skeate *et al.*, 2016; World Health Organization, 2019) (Quadro 2).

**Quadro 2 – Característica das vacinas contra o papilomavírus humano**

<b>Característica</b>	<b>Quadrivalente</b>	<b>Bivalente</b>	<b>Nonavalente</b>
<b>Nome comercial</b>	Vacina Quadrivalente Recombinante contra o Papilomavírus Humano Gardasil®	Vacina contra o HPV oncogênico (16 e 18 Recombinante com ASO4) Cervarix®	Vacina contra o Papilomavírus Humano, nonavalente (Recombinante)- Gardasil <sup>9</sup>
<b>Laboratório</b>	Merck Sharp & Dohme BV	GlaxoSmithKline	Merck Sharp & Dohme BV
<b>Proteção contra os tipos de HPV</b>	6,11,16,18	16,18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58
<b>Concentração</b>	20 µg HPV 6 e 18 40 µg HPV 11 e 16	20 µg HPV 16 e 18	30 µg HPV 6 40 µg HPV 11 e 18 60 µg HPV 16 20 µg HPV 31, 33, 45, 53, 58.
<b>Adjuvante</b>	225 µg sulfato de hidroxifosfato amorfo de alumínio (AAHS)	500 µg hidróxido de alumínio + 50 µg de monofosforil lipídica (ASO4)	0,5 miligramas amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio
<b>Tecnologia recombinante</b>	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> )
<b>Posologia</b>	0,5 mL IM 0 e 6 meses	0,5 mL IM 0 e 6 meses	0,5 mL IM 0 e 6 meses
<b>Imunogenicidade/Soroconversão</b>	100% para os quatro tipos de HPV	100% para os dois tipos de HPV	100% para os nove tipos de HPV
<b>Resposta amnética</b>	Evidente e robusta	Evidente e robusta	Evidente e robusta
<b>Segurança Geral</b>	Geralmente segura e bem tolerada	Geralmente segura e bem tolerada	Geralmente segura e bem tolerada

**Fonte:** Elaborado para fins deste estudo. Adaptado de: Bhatla; Singhal, 2020; Howard *et al.*, 2017; Skeate *et al.*, 2016; World Health Organization, 2019.

**Nota:** VLP - *Virus Like Particles*.

O processo de implementação da vacina contra o HPV no PNI ocorreu de forma gradativa, sendo que cada país ficou responsável pela organização, planejamento e ações de oferta envolvendo a vacina, com base na epidemiologia da doença e no financiamento ou recurso disponíveis (World Health Organization, 2022). Infelizmente, a adesão à vacina contra

o HPV foi retardada em muitos países por conta da desinformação e da disponibilidade e acessibilidade desiguais, limitando o acesso das meninas e dos meninos que vivem em muitos países em desenvolvimento. Globalmente, apenas 15% da população elegível para a vacina está totalmente vacinada (World Health Organization, 2022).

Em 2007 a Austrália foi um dos países pioneiros em financiar e incluir no PNI a vacina contra o HPV, sendo a vacina quadrivalente ofertada no programa escolar para meninas (com idades entre 12 e 13 anos) e no programa comunitário para mulheres até a idade de 26 anos (Patel *et al.*, 2018). Diversos autores demonstraram que o ritmo de implementação foi mais lento em países considerados de renda média e baixa, como Senegal, que durante o período de 2014 a 2017 realizou um programa de demonstração para introduzir a vacina contra o HPV (quadrivalente) (LAMONTAGNE *et al.*, 2017). Sua implementação no Brasil ocorreu a partir de 2014 de forma gradativa para meninas e meninos, sendo que a adesão foi instável (ou pouco homogênea) na maioria das regiões (Brasil, 2014; 2020; 2022; 2024a).

A OMS recomenda as seguintes estratégias para a administração da vacina contra o HPV no mundo, sendo divididas em cinco etapas, que devem ser complementares entre si (World Health Organization, 2014; 2016; 2019):

- a. Unidade Básica de Saúde – vacinação para meninas elegíveis, reduz o custo associado ao transporte e ao deslocamento do profissional. No entanto, o horário de funcionamento é um fator que limita o acesso.
- b. Escolas – o Programa Saúde na Escola é uma política intersetorial entre saúde e educação, constituindo-se em um facilitador para a vacinação contra HPV. Porém, em locais em que não existe é preciso o deslocamento dos profissionais de saúde da unidade para a escola. Os professores possuem um papel primordial na conscientização dos responsáveis e dos adolescentes.
- c. Outros locais – a população vulnerável que não tem acesso à Unidade Básica de Saúde nem à escola precisa ser vacinada em locais de conveniência da população.
- d. Campanhas – a mobilização para realizar uma vacinação em larga escala pode ser conciliada com outros eventos.

### 3.3 Brasil: Histórico e a CV da vacina contra o Papilomavírus Humano

No Brasil a vacinação tem uma história de mais de um século, com importantes marcos e desafios ao longo do tempo. A primeira campanha em massa ocorreu em 1904, contra a varíola (Brasil, 2020).

Ao longo do século XX o Brasil introduziu diversas vacinas no calendário nacional. Nos anos de 1970 deu-se início a uma larga produção, com destaque para a de combate à febre amarela, produzida pelo Instituto Oswaldo Cruz. Nos anos de 1980 o Ministério da Saúde criou o PNI, com a incumbência de promover ações de vacinação em todo o país (Brasil, 2020). O órgão estabeleceu metas de CV para diversas vacinas e implementou campanhas de vacinação em massa, como a bem-sucedida erradicação da poliomielite, em 1994. A partir dos anos de 1990 o Brasil se tornou um importante produtor de vacinas, com a introdução de vacinas contra a meningite C e hepatite B, dentre outras doenças (Unasus, 2023). A incorporação da vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) em 1999 e a vacina pneumocócica conjugada em 2010 representou avanços importantes na prevenção de doenças infecciosas (Brasil, 2020).

No século XXI a vacinação continua sendo uma prioridade para a saúde pública brasileira, mediante a introdução de novas vacinas, como a contra o HPV, em 2014, e a vacina contra a febre amarela em áreas urbanas, em 2017 (Unasus, 2023; Brasil, 2023).

A primeira vacina contra o HPV no país com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi a quadrivalente, em 2006. Em 2008 a bivalente foi aprovada e disponibilizada para a população brasileira. Em um cenário de campanhas de vacinação bem-sucedidas e diante da importância para a saúde pública no contexto de prevenção do câncer do colo do útero, a vacina contra o HPV foi incluída no SUS em 2014, sendo oferecida à população do sexo feminino entre 11 a 13 anos nas Unidades Básicas de Saúde e nas escolas. Teve início discordante de cobertura pelas demais vacinas do programa devido à resistência em diversos setores atribuível a situações de caráter operacional e cultural (Brasil, 2014; 2021; 2024a).

Em 2017 ocorreu a oferta dessa vacina à população do sexo masculino (Brasil, 2014; Lima; Pinto, 2017). Com o passar dos anos e a introdução de novos estudos a faixa etária e a forma de disponibilização da vacina foi se modificando. O SUS passou a recomendar a faixa etária de 9 a 14 anos para as meninas e os meninos, com base em um esquema de duas doses e um intervalo de aplicação de seis meses até o início de 2024. A mais recente atualização ocorreu em abril de 2024, quando o MS recomendou o esquema da vacina contra o HPV em dose única

para a mesma faixa etária, seguindo as recomendações da OMS e da OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde, 2019; Brasil, 2024a, 2024b).

A vacina também se encontra disponibilizada de forma gratuita, por intermédio do PNI, para a população situada na faixa etária de 9 a 45 anos reunindo homens e mulheres portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea ou pacientes oncológicos e pacientes portadores de papilomatose respiratória recorrente. Todavia, o esquema a ser ofertado para esse perfil de pacientes é o de três doses, sendo de 0, 2 e 6 meses, independentemente da idade (Brasil, 2022b).

Desde o licenciamento das vacinas contra o HPV, em 2006, vem ocorrendo sua progressiva introdução em muitos países. Os europeus foram os que iniciaram mais cedo o esquema de vacinação em seus programas de imunização. Em alguns, como Austrália, Reino Unido e Bélgica, o programa de vacinação alcançou sucesso desde o início e mantém-se com elevadas coberturas. Em outros países, como Japão, Irlanda e Dinamarca, houve diminuição significativa desde sua introdução na CV no decorrer dos anos (Karafillakis *et al.*, 2019). Estados Unidos e França, dentre outros, iniciaram a estratégia de vacinação contra o HPV com CV razoáveis, sem atingir as metas desejáveis e continuam enfrentando dificuldades em alcançar melhores coberturas (Van Keer *et al.*, 2018; Vorsters; Van Damme, 2018).

Em 2014, no início da campanha de introdução da vacina no Brasil 87% dos municípios já haviam atingido a meta preconizada na primeira dose, porém apenas 32% deles atingiram a meta preconizada na segunda dose. No estado de Minas Gerais a cobertura acumulada para as meninas no período de 2014 a 2023 registrou: primeira dose, de 84,08%; segunda dose, 68,96%. Para os meninos, de 2017 a 2023, primeira dose, 61,15%; segunda dose, 41,37% (Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2024).

Apesar de as vacinas serem consideradas um investimento em saúde de excelente custo-efetividade, pois evitam milhões de mortes por ano, contribuem para o aumento da expectativa de vida e evitam milhares de doenças infectocontagiosas, novamente reforça-se a preocupação mundial acerca do cenário de queda nas CV (Larson *et al.*, 2014).

### **3.4 Determinantes da saúde potencialmente associados à vacina contra o HPV**

À medida que cresceu o número de vacinas disponíveis no calendário, cresceu também a quantidade de pessoas e de grupos que manifestaram preocupações com a segurança e a necessidade da aplicação das vacinas, como, pais, cuidadores, pacientes e, até mesmo,

profissionais da saúde (Roberts *et al.*, 2015; Wang; Baras; Buttenheim, 2015).

Em alguns países, como Austrália, Reino Unido e Bélgica, o programa de vacinação contra o HPV alcançou sucesso e mantém elevadas CV. Em outros casos, como no Japão, Irlanda e Dinamarca, houve diminuição significativa na CV ao longo do tempo. Estados Unidos e França, dentre outros, iniciaram com CV razoáveis e continuam tendo dificuldades em alcançar melhores coberturas, enquanto em outros países, como a Romênia, a vacina contra o HPV foi implementada somente em algumas partes do território (Vorsters; Van Damme, 2018).

Um estudo elencou os fatores associados à dificuldade de adesão da vacina contra o HPV em países europeus, citando-se: informação insuficiente ou inadequada sobre a vacina (44,2%), medo de eventos adversos (43,3%), falta de confiança nos profissionais de saúde (39,7%), dúvidas sobre a eficácia da vacina (33,7%), baixa percepção de necessidade da vacina ou baixo risco de HPV/câncer do colo do útero (14,1%) e medo de injeções (9,4%) (Karafillakis *et al.*, 2019).

As explicações elencadas para a baixa CV são enumeradas em diferentes circunstâncias, incluindo: dificuldade de acesso, falhas nos registros de doses de vacinas aplicadas e erros de digitação e imprecisões dos dados demográficos utilizados na estimação do número de indivíduos na faixa etária alvo (Da Silva *et al.*, 2022; Iwamoto; Teixeira; Tobias, 2017; Moro *et al.*, 2017). Para além desses fatores, cita-se a possibilidade de influência de fatores intrínsecos aos indivíduos, como os ESAVI, e de fatores inerentes ao ambiente social onde se inserem, contexto em que os determinantes da saúde podem potencialmente associar-se às CV.

O grupo SAGE estabeleceu os principais determinantes de saúde para as CV, os quais foram organizados em um modelo com três principais domínios (Strategic Advisory Group Of Experts, 2014):

- a) Influências contextuais – fatores históricos, socioculturais, ambientais, do sistema de saúde/institucionais, econômicos e políticos;
- b) Influências individuais e de grupo – decorrentes da percepção pessoal da vacina ou das influências do ambiente social;
- c) Questões específicas de vacinas e diretamente relacionadas a suas características ou ao processo de vacinação.

A interação entre esses determinantes pode levar a uma baixa CV contra o HPV, refletindo desafios e obstáculos que precisam ser abordados para melhorar a aceitação, o acesso à vacinação e, conseqüentemente, o aumento da CV.



### **3.4.1 Fatores individuais e ambientais potencialmente associados à vacina contra o Papilomavírus Humano**

Evidências sugerem que para se alcançar melhores CV contra o HPV é necessário considerar aspectos inerentes aos indivíduos, principalmente no que tange ao conhecimento relacionado ao risco de infecção pelo HPV e à própria vacina (Strategic Advisory Group Of Experts, 2014; Alberts *et al.*, 2017; Fernández-Feito *et al.*, 2020; Kruiroongroj; Chaikledkaew; Thavorncharoensap, 2014; Lee *et al.*, 2016).

Diversos fatores individuais têm sido analisados e descritos em estreita associação com a baixa cobertura dessa vacina, como: baixo nível educacional, baixa renda, baixo acesso à informação e aos serviços de saúde e, principalmente, barreiras interpostas por dogmas religiosos (Fernández-Feito *et al.*, 2020), fé, crenças e valores relacionados ao comportamento sexual (Baldwin; Bruce; Tiro, 2013; Batista Ferrer *et al.*, 2016).

As crenças impostas e interpostas a essa vacina devem ser esclarecidas aos responsáveis por esses adolescentes, com base em informações sustentadas em evidências científicas acerca de sua importância para essa população, principalmente para os mais vulneráveis socioeconomicamente (Baldwin; Bruce; Tiro, 2013; Batista Ferrer *et al.*, 2016; Bonner; Banura; Basta, 2017; Kruiroongroj; Chaikledkaew; Thavorncharoensap, 2014; Tsui *et al.*, 2013), pois condições básicas inadequadas do domicílio e áreas mais rurais podem estar associadas a uma CV menor (Karafillakis *et al.*, 2019).

A vacina contra o HPV deve ser ofertada preferencialmente antes do início da vida sexual, na faixa etária de seu público-alvo, entre 9 e 14 anos, para sua melhor eficácia. Geralmente, isso está associado à disposição dos pais ou responsáveis de permitir e apoiar sua administração. É, portanto, necessário que informem sobre como ocorre a infecção pelo HPV e ressaltem a importância da vacina e seus benefícios (Strategic Advisory Group Of Expert, 2014; Alberts *et al.*, 2017; Fernández-Feito *et al.*, 2020; Kruiroongroj; Chaikledkaew; Thavorncharoensap, 2014; Lee *et al.*, 2016).

Estudos apontam alguns dos fatores que podem interferir na CV contra o HPV: relação da oferta no ambiente escolar, recomendação por parte dos professores e dos profissionais da saúde e oferta da vacina como parte do calendário de vacinação das crianças e dos adolescentes (Al-Naggar *et al.*, 2012; Batista Ferrer *et al.*, 2016; Moura; Codeço; Luz, 2021).

A oferta dessa vacina nas escolas, para além daquela que ocorre nos tradicionais locais de atenção à saúde, representa uma nova oportunidade para se vacinar esse público específico,

pois é possível colocar o tema em debate, o que aumenta a adesão por parte dos professores e dos pais dos estudantes e, conseqüentemente, o consentimento para a vacinação de seus filhos (Batista Ferrer *et al.*, 2016; Bonner; Banura; Basta, 2017).

Ao tratar da dimensão social em relação à adesão à vacina contra o HPV, a percepção da família, dos membros próximos, dos amigos e da rede de convívio social pode interferir positivamente no aumento da CV.

Os educadores/professores e os profissionais da equipe multiprofissional devem estar capacitados para abordar os temas com essa população, levando em conta a cultura local, as crenças e o ambiente onde vivem, pois isso interfere nas percepções das pessoas sobre o risco percebido, a fim de influenciar sua mudança de comportamento e promover maior cobertura à vacina contra o HPV (Marlow; Wardle; Waller, 2009; Thomas *et al.*, 2012).

O conhecimento sobre a infecção do HPV e a vacina visa diminuir as opiniões desfavoráveis sobre os estigmas criados contra a vacina e aumentar a aceitação e conclusão do esquema vacinal, especialmente entre aqueles que associam a vacina à mudança de comportamento sexual, favorecendo o início da vida sexual precoce (Fernández-Feito *et al.*, 2020; Kruiroongroj; Chaikledkaew; Thavorncharoensap, 2014).

Ainda sobre os fatores individuais potencialmente associados à vacina contra o HPV, a queda das CV brasileiras evidencia a necessidade de investigar dentre os fatores potencialmente relacionados a hesitação vacinal, a divulgação de falsas informações sobre a ausência de efetividade das vacinas e os eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização (ESAVI) inexistentes em redes sociais (Al-Naggar *et al.*, 2012; Batista Ferrer *et al.*, 2016; Brasil, 2021a, 2022; Moura; Codeço; Luz, 2021).

A hesitação vacinal é um fenômeno complexo, que envolve uma série de fatores psicológicos, culturais e sociais, e que tem se tornado um desafio significativo para a saúde pública mundial. Segundo Betsch *et al.* (2018), a hesitação vacinal vai além da simples falta de confiança nas vacinas. Em seu estudo, os autores desenvolveram uma medida para avaliar os cinco principais antecedentes psicológicos da vacinação, conhecidos como 5C: confiança, complacência, cálculo, coerção e coletividade. Esses fatores ajudam a compreender as motivações e barreiras individuais que influenciam a decisão de vacinar-se ou não.

Outros autores também destacam a importância de considerar as desigualdades globais e as dinâmicas de poder que influenciam as percepções e atitudes em relação às vacinas. Enfatizam ainda que a hesitação vacinal não pode ser vista apenas como uma falta de conhecimento ou acesso à informação, mas também como resultado de um histórico de

exploração e desconfiança em relação às intervenções de saúde global, e chama atenção para a necessidade de abordagens que levem em conta as especificidades culturais e sociais dessas populações (Matos et al., 2022).

Dessa forma, a hesitação vacinal é um fenômeno que envolve uma interseção de fatores psicológicos, culturais e sociais que devem ser cuidadosamente considerados para o desenvolvimento de estratégias eficazes de saúde pública (Gilla et al., 2018; MacDonald et al., 2015; Matos et al., 2022).

Já os ESAVI, segundo a caracterização do MS, referem-se a “qualquer ocorrência médica indesejada temporalmente associada à vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico, podendo ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou achado laboratorial anormal” (World Health Organization, 2012; Brasil, 2021a, 2022).

A vigilância desses eventos se faz necessária e é de extrema relevância para a saúde pública, por manter a segurança no processo de imunização. Tais eventos podem ser inesperados ou esperados, devido a sua natureza, às características de cada imunobiológico e ao conhecimento já disponível pela comunidade científica (Brasil, 2021a, 2022).

Os ESAVI podem relacionar-se a três fatores:

- a) Vacina – tipo viva ou não viva, cepa, meio de cultura dos microrganismos, processo de inativação ou atenuação, adjuvantes, estabilizadores ou substâncias conservadoras e lote da vacina.
- b) Vacinados – idade, sexo, número de doses e datas das doses anteriores da vacina, eventos adversos às doses prévias, doenças concomitantes, doenças alérgicas, autoimunidade e deficiência imunológica;
- c) Administração – agulhas e seringas, local e via de inoculação (vacinação intradérmica, subcutânea ou intramuscular) (Brasil, 2021a, 2022).

Quanto à vacina contra o HPV, os ESAVI, de modo geral, são bem tolerados, podendo acarretar poucas reações, que podem ser locais ou sistêmicas. As reações locais mais comuns são: dor no local da aplicação, edema e eritema. As sistêmicas incluem: febre, cefaleia, mialgia, artralgia, síncope (principalmente em adolescentes), distúrbios gastrointestinais, *rash* cutâneo e urticária, anafilaxia e manifestações neurológicas e síndrome de Guillain-Barré (Brasil, 2021a, 2022).

Apesar de os estudos demonstrarem a segurança e eficácia dessa vacina, criaram-se receios, principalmente em relação aos ESAVI que ela potencialmente pode causar (World

Health Organization, 2014). Todavia, inúmeras evidências demonstraram que as vacinas possuem um perfil adequado de segurança e não foram identificados riscos significativamente elevados em relação a efeitos adversos graves e não graves (Ferrer *et al.*, 2014; Quintão *et al.*, 2014).

É imprescindível, portanto, assegurar a vigilância efetiva dos ESAVI, composta por: identificação, registro e manejo apropriado. Torna-se necessário notificar e investigar todos os eventos adversos imediatos e tardios que venham a ocorrer (Arana *et al.*, 2017; Karafillakis *et al.*, 2019). Ou seja, espera-se que os profissionais sejam sensibilizados para atribuir maior atenção ao preenchimento adequado e completo dos registros e para dedicar maior empenho em notificar os ESAVI, contribuindo, assim, para a segurança do paciente (Al-Naggar *et al.*, 2012; Batista Ferrer *et al.*, 2016; Brasil, 2021a, 2022; Moura; Codeço; Luz, 2021).

Para além dos fatores individuais potencialmente associados à vacina contra o Papilomavírus Humano, os pilares da saúde urbana incluem: o papel do ambiente como modelador da saúde das pessoas; a necessidade de aferir os fenômenos tendo como objeto as desigualdades evitáveis do ambiente; e a governança como proposta para solucionar as iniquidades advindas do ambiente (Caiaffa; Friche; Ompad, 2008; Al-Naggar *et al.*, 2012; Batista Ferrer *et al.*, 2016; Moura; Codeço; Luz, 2021).

O ambiente social, foco desta proposta, constitui-se de sentimentos de segurança pessoal em relação às políticas e aos meios que promovem estilos de vida saudáveis (Macintyre; Ellaway; Cummins, 2002; Velásquez-Meléndez; Mendes; Padez, 2013). Fatores referentes ao ambiente social, como, taxa de violência e IDH, podem contribuir, portanto, para o êxito (ou não) da imunização (Barata *et al.*, 2012; Berezin; Eads, 2016).

Constata-se que os fatores ambientais e individuais estão integrados em um mesmo contexto e podem repercutir na CV contra o HPV.

Para além de aspectos relacionados ao distanciamento do Centro de Saúde em relação ao local de moradia e ao acesso dificultado ao serviço de saúde (World Health Organization, 2014), por exemplo, a insegurança da vizinhança é um importante aspecto do ambiente social (advindo, por exemplo, da elevada taxa de violência e de um fraco IDH), capaz de explicar parcialmente a hesitação das vacinas. A barreira geográfica imposta pela insegurança urbana, por exemplo, pode contribuir para que a população não compareça à Unidade Básica de Saúde (Dubé *et al.*, 2014; Leão e Silva *et al.*, 2011).

### 3.5 Modelo analítico-conceitual da tese

Com base na hipótese deste estudo, elaborou-se um modelo analítico-conceitual adaptado dos modelos previamente desenvolvidos em outras realidades e contextos (*Strategic Advisory Group of Experts* (SAGE), modelo de Beharry e colaboradores Modelo Socioecológico e Modelo de Crenças de Saúde (McLeroy *et al.*, 1988; Beharry; Pun, 2011; Fisher, 2012; Golden; Earp, 2012; Strategic Advisory Group Of Experts, 2014; World Health Organization, 2014).

Este modelo, retratado na Figura 2, apresenta as associações potenciais entre os determinantes da saúde e a CV contra o Papilomavírus Humano. Ou seja, os determinantes da saúde (em especial os fatores ambientais e os individuais relacionados às questões de decisão e à influência de tomar a vacina contra o HPV) podem estar associados à CV contra o Papilomavírus Humano.

Os determinantes da saúde foram definidos a partir da revisão da literatura. Adicionalmente considerou-se a disponibilidade de dados em nível estadual para este estudo.

O modelo analítico-conceitual foi desenvolvido com base no entendimento de que os problemas de saúde coletiva são em sua grande maioria bastante complexos para serem conceituados e abordados a partir de uma análise de nível único, devendo ser analisados à luz de vários níveis, alinhados de acordo com sua influência: individual (conhecimento, atitudes, habilidades), interpessoal (rede social), organizacional (meio ambiente), comunitário (valores culturais, normas) e política pública/contexto ambiental (McLeroy *et al.*, 1988; Strategic Advisory Group Of Experts, 2014; Beharry; Pun, 2011; Fisher, 2012; Golden; Earp, 2012; World Health Organization, 2014).

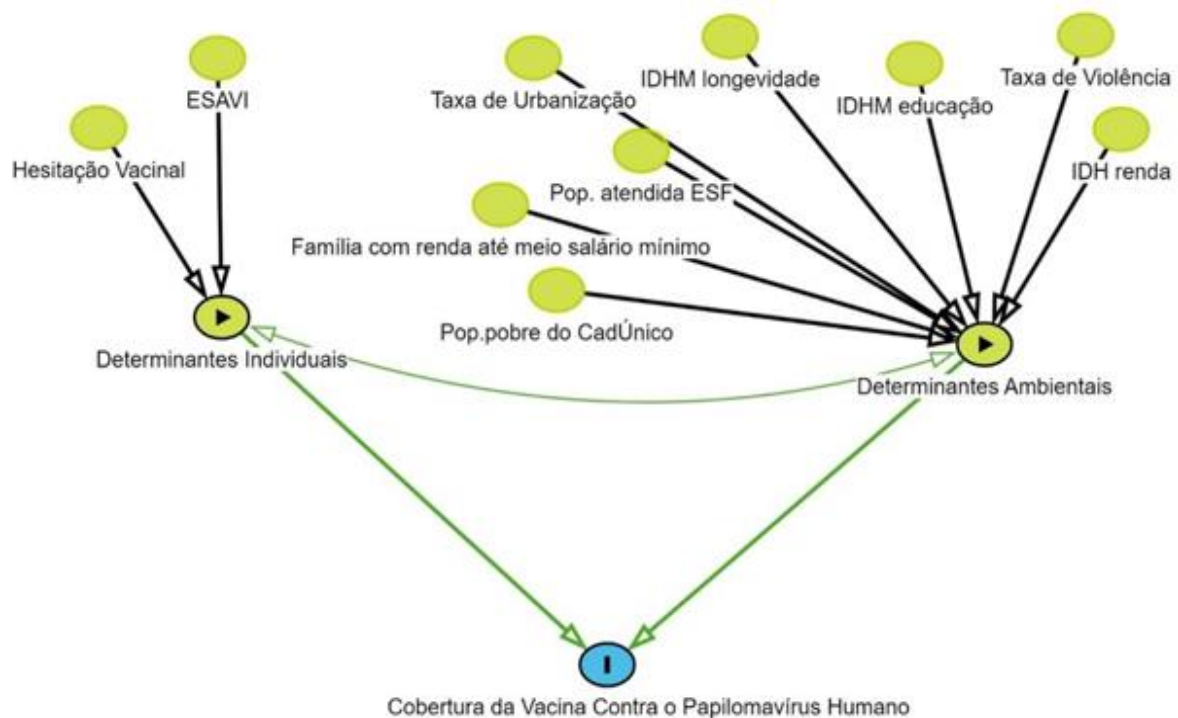
Ressalta-se que os determinantes do ambiente social foram didaticamente separados dos determinantes individuais. Entretanto, encontram-se integrados em um mesmo contexto, modulam-se e podem relacionar-se à hesitação vacinal (Abreu *et al.*, 2018; Howard *et al.*, 2017; Sundaram; Voo; Tam, 2020; Beharry; Pun, 2011; Fisher, 2012; Golden; Earp, 2012; McLeroy *et al.*, 1988) e, conseqüentemente, interferir na CV da vacina contra o HPV.

Os determinantes individuais referem-se a fatores específicos de cada pessoa, como, conhecimento e conscientização sobre o HPV, percepção de risco e benefícios da vacina, medos ou preocupações com efeitos colaterais, atitudes em relação à vacinação, comportamentos de busca de saúde, aceitabilidade e adesão à vacinação contra o HPV, sendo estes passíveis de serem vinculados, por exemplo, às crianças e aos adolescentes que receberão a vacina ou aos

seus responsáveis, devido aos valores, às crenças e à informação sobre a epidemiologia do HPV, do câncer e da vacina.

A CV, em geral, pode sofrer a influência de fatores intrínsecos aos indivíduos, como o receio dos ESAVI, mas também dos fatores inerentes ao ambiente social. Em relação a este aspecto, o modelo elaborado propõe que fatores como residir em locais com alta taxa de violência e baixo IDH podem contribuir para menores chances de o público-alvo receber a vacina contra o HPV.

Revela-se como inovação da proposta a possibilidade de os resultados incidirem na formulação de práticas, programas e políticas baseados em evidências no que tange à vacinação do HPV, favorecendo a otimização dos investimentos do SUS.



**Figura 2 – Modelo analítico-conceitual dos determinantes de risco associados à vacina contra o Papilomavírus Humano**

**Notas:** ESAVI - Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização  
 ESF - Estratégia Saúde da Família  
 IDHM - Índice de Desenvolvimento Humano Municipal  
 Pop.- População

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo. Adaptada de modelos previamente desenvolvidos em outras realidades e contextos. *Strategic Advisory Group of Experts*, modelo de Beharry e colaboradores, Modelo Socioecológico e Modelo de Crenças de Saúde (McLeroy *et al.*, 1988; Beharry; Pun, 2011; Fisher, 2012; Golden; Earp, 2012; Strategic Advisory Group Of Experts, 2014; World Health Organization, 2014)

## 4 MÉTODOS

Esta seção compõe-se das seis etapas desenvolvidas neste estudo, que se relacionam entre si e buscam, conjuntamente, responder à pergunta de pesquisa e justificar seu objetivo geral.

### 4.1 Etapa 1 - Cobertura acumulada da vacina contra o HPV por unidade regional de saúde no estado de Minas Gerais, Brasil, de 2014 a 2023

Trata-se de um estudo descritivo, apoiado na análise de dados secundários da cobertura acumulada da vacina contra o HPV no estado de Minas Gerais no período de 2014 a 2023.

#### 4.1.1 *Seleção e amostra do estudo*

A população do estudo foi composta pelos dados disponíveis da cobertura acumulada da vacina contra o HPV para as crianças e adolescentes situados na faixa etária de 9 a 15 anos de 2014 a 2023 para o sexo feminino e de 2017 a 2023 para o sexo masculino.

Minas Gerais, Brasil, é o estado brasileiro com o maior número de municípios, 853, distribuídos em um território de 586.514 km<sup>2</sup>, com população de 20.539.989 habitantes em 2022 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2024). Divide-se em 19 Superintendências Regionais de Saúde (SRS) e 9 Gerências Regionais de Saúde (GRS), totalizando 28 Unidades Regionais de Saúde (URS), delimitadas a partir de identidades culturais, econômicas e sociais e de redes de comunicação e infraestrutura de transportes compartilhados, com a finalidade de integrar a organização e o planejamento de ações e serviços de saúde (Santos, 2017): Alfenas, Barbacena, Belo Horizonte, Coronel Fabriciano, Diamantina, Divinópolis, Governador Valadares, Itabira, Ituiutaba, Januária, Juiz de Fora, Leopoldina, Manhuaçu, Montes Claros, Passos, Patos de Minas, Pedra Azul, Pirapora, Ponte Nova, Pouso Alegre, São João Del Rei, Sete Lagoas, Teófilo Otoni, Ubá, Uberaba, Uberlândia, Unai e Varginha.

#### 4.1.2 *Variáveis do estudo*

Todos os dados que compõem este estudo foram extraídos de bases secundárias de dados, disponíveis em sites governamentais. Aqueles sobre a vacina contra o HPV foram disponibilizados pela Secretária Estadual de Saúde de Minas Gerias (SES-MG) e os sobre a

população de crianças e adolescentes, das estimativas preliminares elaboradas pelo Ministério da Saúde/SVSA/DAENT/CGIAE (2000 - 2021).

A CV contra o HPV foi analisada com base nas URS e categorizada como: “Muito baixa” (<50%), “Baixa” ( $\geq 50\%$  a <90%) e “Adequada” ( $\geq 90\%$ ), conforme classificação estabelecida pelo MS (Brasil, 2024a).

#### **4.1.3 Análise dos dados**

Para a análise de dados, utilizou-se a estatística descritiva, com base no programa *Statistical Software for professional* (Stata), versão 16.0, todos organizados na forma de gráficos e tabelas.

## **4.2 Etapa 2 - Cobertura da vacina contra o HPV em adolescentes no estado de Minas Gerais, Brasil: Análise de série temporal e painel**

Trata-se de um estudo epidemiológico, ecológico, em que se procedeu-se à análise de série temporal, tendência e painel.

### **4.2.1 Seleção e amostra do estudo**

O estudo teve como cenário o estado de Minas Gerais, Brasil, utilizando-se o recorte temporal entre 2014 e 2022, devido à disponibilidade de dados. A população do estudo foi composta por adolescentes dos sexos feminino e masculino situados na faixa etária de 9 a 15 anos que receberam segunda dose da vacina contra o HPV.

### **4.2.2 Variáveis do estudo**

As variáveis coletadas para o estudo foram: número de segundas doses da vacina contra HPV aplicadas em cada ano entre 2014 e 2022; e número de pessoas dos sexos feminino e masculino situadas na faixa etária de 10 a 14 anos residentes em Minas Gerais, em cada ano do estudo.

O número de segundas doses aplicadas/ano na população estudada foi obtido do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), vinculado ao Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datapus), mediante ferramenta de tabulação online



de dados e geração de planilha: o TabNet – módulo Assistência à Saúde. Para a obtenção da população-alvo utilizou-se a projeção populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), filtrando-se os dados por local e ano. Para o cálculo da CV, utilizou-se a metodologia proposta pela Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) e MS, citando-se como numerador o número de segundas doses aplicadas na população-alvo e como denominador o tamanho da população-alvo, multiplicado por 100 (Organização Pan-Americana da Saúde, 2019; Brasil, 2024a).

Todos os dados foram extraídos por meio de bases secundárias de dados, disponíveis em sites governamentais: sobre vacina contra o HPV, do SI-PNI, disponíveis no domínio público <http://sipni.datasus.gov.br/si-pni-web/faces/inicio.jsf>; e sobre a população, do site do IBGE, disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.

#### 4.2.3 Análise dos dados

Para as análises estatísticas, utilizou-se o programa *Statistical Software for professional* (Stata), versão 16.0. As metas de CV para a D2 da vacina contra o HPV foram calculadas por ano e faixa etária. Para a análise de tendência, optou-se pelo modelo autorregressivo de *Prais-Winsten*, tendo como variáveis dependentes a CV e como variável independente os anos do estudo (2014 a 2022), calculada para os sexos feminino e masculino. Para reduzir a heterogeneidade da variância dos resíduos oriundos da análise de regressão de séries temporais (Antunes; Cardoso, 2015; Bernal; Cummins; Gasparini, 2017) foi necessário realizar a transformação da CV para a escala logarítmica.

Após o procedimento analítico da análise de tendência, procedeu-se ao cálculo da variação percentual média anual (*Annual Percent Change – APC*) para a variável dependente analisada. Utilizou-se a seguinte fórmula:  $APC = (-1 + 10 [b_1] * 100\%)$ , em que  $b_1$  refere-se ao coeficiente angular da regressão de *Prais-Winsten*. Para todo o procedimento analítico adotou-se o nível de significância de 5%. Ressalta-se que para o cálculo do intervalo de confiança de 95% (IC95%) das medidas de APC utilizou-se a seguinte fórmula: IC95% mínimo =  $(-1 + 10 [b_1 - t * e] * 100\%)$  e IC95% máximo =  $(-1 + 10 [b_1 + t * e] * 100\%)$ , em que os valores do coeficiente  $b_1$  e do erro-padrão foram gerados pelo programa de análise estatística, sendo que “t” refere-se ao percentil 95% de teste da distribuição *T-student* e correspondente ao grau de liberdade, que se refere aos anos de análise (feminino 8 anos e masculino 6 anos).

Procedeu-se em seguida à análise em painel, tipo de análise que permite identificar mudanças estruturais na relação entre a variável dependente e as variáveis independentes (Antunes; Cardoso, 2015; Bernal; Cummins; Gasparrini, 2017). Avaliaram-se as 28 GRS/SRS de Minas Gerais, sendo que todas apresentaram dados completos sobre todas as variáveis, constituindo, assim, uma análise em painel de forma balanceada por GRS/SRS e ano de análise. Adotou-se o modelo de efeito aleatório, pois as variações regionais são identificadas por oscilações aleatórias em torno de um valor médio constante, revelando-se mais eficiente e com menor variabilidade. A regressão em painel é demonstrada pela fórmula:

$$Y_{it} = \beta_0 + \beta_1 X_{1it} + \beta_2 X_{2it} + \dots + \varepsilon_{it}$$

Em que Y representa a variável dependente unidade *i* no tempo *t*.;  $\beta_0$ , é o intercepto da regressão, representando o valor esperado de Y quando todas as variáveis independentes são iguais a zero e  $\varepsilon$ , a natureza estocástica do modelo. O subscrito “i” indica que as observações são indexadas por caso e os subscritos “i” e “t” que as observações são indexadas, respectivamente, por GRS e tempo. O modelo se torna mais potente, pois permite acumular informações sobre a relação entre as condições sociodemográficas e socioambientais para todas as GRS e anos.

Por fim, realizou-se o Teste de *Hausman*, para verificar a consistência do modelo.

### **4.3 Etapa 3 - Ocorrência de ESAVI da vacina contra o HPV entre os adolescentes – revisão sistemática**

#### **4.3.1 Protocolo e registro**

A revisão sistemática foi conduzida com base nas recomendações da Cochrane Handbook para Revisões Sistemáticas de Intervenções (Higgins *et al.*, 2022) e reportada segundo as orientações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) *Statemen* (Page *et al.*, 2021).

O protocolo do estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), identificado pelo número de registro CRD42020182349 (Anexo A).

#### **4.3.2 Estratégia de busca e critérios de elegibilidade**

A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados EMBASE e MEDLINE (Pubmed), duas das três consideradas essenciais pela *Cochrane Collaboration*. Excluiu-se a CENTRAL, pois não era critério incluir ensaios clínicos randomizados. Os termos principais da pesquisa incluíram: *HPV, vacina, imunização, adolescente, reações adversas e erros*, incluindo seus termos associados (Apêndice A). Nenhuma restrição de idioma ou período foi usada.

A questão norteadora desta revisão foi: “Em relação aos adolescentes de ambos os sexos de 9 a 19 anos que receberam a vacina contra o HPV, quais foram a ocorrência e o tipo de ESAVI?”

Para a formulação dessa questão, utilizou-se a estratégia PECOS – do inglês *Population, Exhibition, Comparison, Outcomes, Study type* (em português, “População, Exposição, Comparação, Desfecho e tipos de estudos”) (Quadro 3) –, que orienta a construção da pergunta de pesquisa e da busca bibliográfica e ainda permite que o profissional, ao ter uma dúvida ou questionamento, localize, de modo acurado e rápido, a melhor informação científica disponível.

### Quadro 3 – Descrição da estratégia PECOS

Acrônimo	Definição	Descrição
<b>P</b>	Paciente/População	Adolescentes do sexo feminino e masculino de 9 a 19 anos
<b>E</b>	Exposição	Vacina contra o HPV
<b>C</b>	Comparação	Não se aplica
<b>O</b>	<i>Outcomes</i> (desfecho)	ESAVI
<b>S</b>	<i>Study type</i> (tipo de estudo)	Estudos observacionais

Fonte: Elaborado para fins deste estudo.

Para a inclusão dos estudos, consideraram-se aqueles que investigavam os ESAVI após a administração de qualquer tipo da vacina contra o HPV em adolescentes de 9 a 19 anos de idade, faixa etária que permite incluir todas as idades de adolescentes desde o início da introdução da vacina nos programas de vacinação mundial.

Excluíram-se os estudos que avaliam populações com doenças autoimunes, imunocomprometidas, gestantes, portadores de doenças inflamatórias e pessoas que apresentaram informações insuficientes acerca da população do estudo, além de revisões, relatos de casos, resumo apresentado em congressos e conferências, protocolos de estudo, carta ao editor, opiniões pessoais, dissertação, tese, análise institucional e manuais. Trabalhos que englobaram população além da faixa etária definida, mas não apresentaram os dados segregados também foram excluídos da análise.

### **4.3.3 Seleção dos estudos e extração de dados**

A seleção dos estudos e a extração de dados foram realizadas por duas duplas de revisores, que examinaram de forma independente títulos e resumos. Extraíram-se e registraram-se os dados de cada estudo elegível e incluído na revisão. As discrepâncias foram resolvidas por consenso. Quando não acordado, buscou-se a opinião de um terceiro revisor.

De todos os estudos incluídos captaram-se suas características mais importantes, incluindo aquelas de natureza geral, como, título, autores, ano de estudo e localização geográfica, além de métodos (desenho do estudo, alocação dos participantes, resultados medidos relatados e variáveis), características dos participantes (idade) e desfechos (tipo de vacina contra o HPV e ESAVI). Em caso de estudo duplicado, aquele publicado mais recentemente e aquele que forneceu informações mais detalhadas foram incluídos.

### **4.3.4 Avaliação de risco de viés**

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos quanto ao risco de viés foi realizada com base na escala Newcastle-Ottawa (Wells *et al.*, 2000), do *Ottawa Hospital Research Institute*. Este instrumento avalia sete itens do estudo, divididos em três domínios: seleção (representatividade da amostra, tamanho da amostra, não respondentes e averiguação da exposição), comparabilidade (ajuste para fatores de confusão) e desfecho (avaliação do desfecho e teste estatístico). A escala de avaliação Newcastle-Ottawa para estudos de coorte foi adaptada por Modesti e colaboradores, para permitir a avaliação da qualidade dos estudos transversais (Wells *et al.*, 2000).

### **4.3.5 Análise dos dados**

Procedeu-se à síntese narrativa dos resultados qualitativos e utilizaram-se tabelas com as características dos estudos incluídos para a apresentação dos resultados.

#### **4.4 Etapa 4 - Eventos supostamente atribuíveis à vacinação e à imunização da vacina contra o HPV no estado de Minas Gerais, Brasil no período de 2015 a 2022**

Trata-se de estudo epidemiológico e descritivo realizado com dados secundários de ESAVI registrados no período de 2015 a 2022 no sistema de VESAVI.

##### **4.4.1 Seleção e amostra do estudo**

Para a extração dos dados, procedeu-se à tabulação dos ESAVI associados à vacina contra o HPV (quadrivalente) notificados mensalmente no período de 2015 a 2022, totalizando 674 notificações em 3.845.931 doses da vacina aplicada. O número de doses da vacina contra o HPV aplicadas de janeiro de 2015 a dezembro de 2022 foi obtido no site do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) (disponível em <http://sipni.datasus.gov.br/>), utilizando os filtros disponíveis: faixa etária e macrorregião e doses aplicadas.

##### **4.4.2 Variáveis do estudo**

As seguintes variáveis foram extraídas das notificações on-line do VESAVI associadas à vacina contra o HPV: *ano de ocorrência*, *macrorregião de saúde*, *via de administração* (intramuscular, subcutânea e sem informações), *local de aplicação* (deltoide, glúteo e sem informação), *manifestações locais e/ou sistêmicas*, *gravidade* (não grave, grave), *causa* (erro de imunização, erro de imunização com evento adverso), *necessidade de atendimento médico* (sim, não, ignorado) e *evolução do caso* (cura sem sequelas, cura com sequelas, em acompanhamento, não é ESAVI, óbito, outros). Ressalta-se que as manifestações locais e sistêmicas podem ser apresentadas em mais de uma – ou seja, o número de reações pode variar de uma para outra.

Para evitar o viés de informação, analisaram-se apenas as notificações registradas a partir de julho de 2014, período da implantação do sistema on-line. Adotou-se este critério para evitar que os municípios que fizeram a implantação do VESAVI posteriormente tivessem baixas notificações em comparação com aqueles que já estavam com o sistema implantado no período. A completude e a consistência dos registros foram avaliadas apenas para as

notificações encerradas. Os critérios de exclusão referem-se aos dados que apresentavam incompletude.

#### **4.4.3 Análise dos dados**

Utilizaram-se a estatística descritiva para a análise dos dados. Depois, calculou-se a taxa de incidência (TI) de ESAVI associada à vacina contra o HPV, por meio do número de ESAVI associados à administração da vacina no período de 2015 a 2022, por macrorregião de saúde do estado de Minas Gerais/Número de doses da vacina contra o HPV aplicadas no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2022. O resultado foi multiplicado por 100 mil.

Os dados relacionados ao ESAVI foram apresentados em proporções (%), com os respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%), de acordo com o ano e a macrorregião de saúde. Para os propósitos deste estudo, utilizou-se o pacote estatístico *Statistical Software for professional* (Stata), versão 16.0.

#### **4.5 Etapa 5 - Associação espacial entre os determinantes da saúde e a cobertura acumulada da vacina contra o HPV no estado de Minas Gerais, Brasil, no período de 2014 a 2023**

Trata-se de estudo ecológico, realizado com dados secundários do estado de Minas Gerais, Brasil, para meninas e meninos de 9 a 14 anos nos períodos de 2014 a 2023 e de 2017 a 2023, respectivamente. Os dados sobre a vacina contra o HPV foram retirados do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), disponível em < <http://sipni.datasus.gov.br/> >.

##### **4.5.1 Seleção e amostra do estudo: variável resposta**

A vacina contra o HPV foi a variável dependente deste estudo. A partir de 2016 o MS adotou o cálculo por coortes etárias como metodologia de avaliação das coberturas vacinais da vacina contra o HPV. Esta forma de cálculo considera as doses acumuladas desde o ano de implantação da vacina para cada coorte, considerando-se o fato de que o esquema é composto de duas doses, que podem ser aplicadas em anos diferentes. O cálculo da cobertura foi realizado

de maneira similar para a primeira e a segunda dose e foi comparada com a meta estipulada pelo MS (90%) (Organização Pan-Americana da Saúde, 2019; Brasil, 2024a).

Para o cálculo da CV foram definidas as coortes de 9 a 15 anos de idade para a população feminina e de 11 a 15 anos para a população masculina vacinadas no estado de MG. A segunda dose da vacina foi avaliada na população com até 15 anos de idade de ambos os sexos, com base na estratégia de monitoramento de coortes adotada pelo MS (OP Organização Pan-Americana da Saúde, 2019; Brasil, 2024a).

O cálculo da CV foi realizado de acordo com o seguinte esquema:

- a) população de 9 anos de idade – população vacinada com 9 anos de idade em 2021;
- b) população de 10 anos de idade – população vacinada com 9 anos de idade em 2020, somada à população vacinada com 10 anos em 2021;
- c) população de 11 anos de idade – soma das populações vacinadas aos 9 anos de idade em 2019, aos 10 anos em 2020 e aos 11 anos em 2021, e;
- d) população de 12 anos idade – soma das populações vacinadas aos 9 anos de idade em 2018, aos 10 anos em 2019, aos 11 anos em 2020 e aos 12 anos em 2021.

Este procedimento foi realizado sucessivamente para a população vacinada aos 13, 14 e 15 anos de idade. No cômputo das doses aplicadas foram consideradas a primeira e a segunda dose para os sexos feminino e masculino separadamente.

A CV foi categorizada de acordo com as metas estabelecidas pelo MS: maior ou igual a 90% para imunobiológicos administrados em adolescentes, categorizada em: “Muito baixa” (0% a < 50%), “Baixa” ( $\geq 50\%$  e menor que a meta) e “Adequada” ( $\geq$  à meta).

#### **4.5.2 Variável explicativa**

Como variáveis independentes deste estudo foram adotadas as variáveis sociodemográficas dos municípios disponibilizadas pelo site de domínio público do Índice Mineiro de Responsabilidade Social (IMRS), da Fundação João Pinheiro, disponíveis em: <https://imrs.fjp.mg.gov.br/Consultas> (acesso em: março 2023).

As variáveis utilizadas, com base na revisão de literatura e no modelo analítico-conceitual, foram: *população, número de famílias com renda de até meio salário mínimo, percentual da população pobre do Cad-Único; proporção da população atendida pela estratégia da saúde da família e taxa de urbanização.*

### **4.5.3 Análise e processamento dos dados**

Inicialmente, aplicou-se a regressão linear multivariada. Para o processo de modelagem, adotou-se o método Backward, baseado em critérios teóricos. Observou-se, ainda, o número de condição de multicolinearidade, para identificar a colinearidade das variáveis explicativas inseridas no modelo, pois este teste evidencia colinearidade das variáveis explicativas quando seu valor é maior que 30. O modelo OLS fornece estimativas de diagnósticos de dependência espacial por meio dos testes multiplicadores de Langrange, o que mostra a necessidade de considerar modelos que incorporem efeitos espaciais (Anselin, 2015; Cunha, 2012).

Posteriormente, foram construíram-se os modelos com efeitos espaciais globais, que consideram efeitos espaciais, a saber: defasagem espacial e erro espacial. Mediante a aplicação dos testes multiplicadores de Langrange, apurou-se que o modelo que apresentou o maior valor dos likes da verossimilhança e os menores valores dos Critérios de Informação de Akaike (AIC) e do critério Bayesiano de Schwarz foi o dos likes (Anselin, 2015; Cunha, 2012).

O modelo de defasagem espacial não atribui à variável resposta a autocorrelação espacial ignorada. Nele a autocorrelação espacial é incorporada como um componente dele. Já o modelo de erro espacial considera os efeitos espaciais como ruído, ou seja, como um fator a ser removido, uma vez que os efeitos da autocoloração espacial estão associados ao termo de erro (Anselin, 2015; Cunha, 2012).

Com base no índice global de Moran, avaliou-se se os autonúcleos espaciais de desperdício foram eliminados. O software Geoda (versão 1.20.0.8) foi utilizado para a análise deste estudo.

## **4.6 Etapa 6 - Estratégias para o aumento da cobertura da vacina contra o Papilomavírus Humano em adolescentes – revisão sistemática**

### **4.6.1 Protocolo e registro**

A revisão sistemática aqui realizada foi conduzida com base nas recomendações da Cochrane Handbook para Revisões Sistemáticas de Intervenções (Higgins *et al.*, 2022) e reportada segundo as orientações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statemen* (Page *et al.*, 2021).



O protocolo do estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), identificado pelo número de registro CRD42023425911 (Anexo B).

#### 4.6.2 Estratégia de busca e critérios de elegibilidade

A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados Embase, MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*) via PubMed e SCOPUS, consideradas essenciais pela *Cochrane Collaboration*. A busca foi realizada em setembro de 2023 e atualizada em janeiro de 2024. Os termos para a busca foram selecionados de acordo com a literatura e com os termos chaves, sendo que os sinônimos incluídos foram separados por operadores booleanos “OR” e cada grupo de termos sinônimos agrupados por “AND”, demonstrado a chave de busca em cada base de dados no Apêndice C. Nenhuma restrição de idioma ou período foi usada.

Essa revisão buscou responder à seguinte pergunta de pesquisa: “Quais são as estratégias utilizadas para ampliar a cobertura da vacina contra o HPV em adolescentes de ambos os sexos de nove a 14 anos de idade?”. Para a busca sistemática, ajustou-se a questão de pesquisa por meio da estratégia PICOS, do inglês (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Study type*), (População, Intervenção, Comparação, Desfecho e tipos de estudos) (Quadro 4), para a orientação da construção da estratégia de busca em cada base de dados.

**Quadro 4 – Descrição da estratégia PICOS**

<b>Acrônimo</b>	<b>Definição</b>	<b>Termos MeSH</b>	<b>Descrição</b>
<b>P</b>	Paciente/ População	<i>Adolescent; Adolescence; Adolescent; Female; Adolescent; Male; Adolescents; Adolescents. Female; Adolescents, Male; Female Adolescent; Female Adolescents; Male Adolescent; Male Adolescents; Teen; Teenager; Teenagers; Teens; Youth; Youths.</i>	Adolescente
<b>I</b>	Intervenção	<i>Health Planning; Action Plan; Municipal Management.</i>	Planejamento de Saúde; Plano de Ação, Gestão Municipal
<b>C</b>	Comparação	<i>Not applicable</i>	Não Aplicado
<b>O</b>	<i>Outcomes</i> (desfecho)	<i>Vaccination, Immunization; Vaccination Coverage; Immunization Programs.</i>	Vacina contra o *HPV, Imunização; Coberturas Vacinais; Programa de Imunização.
<b>S</b>	<i>Study type</i> (tipo de estudo)	<i>Observational Studies and intervencion</i>	Estudos observacionais/ intervenção

**Nota:** \*HPV- Papilomavírus Humano.

Para a inclusão dos estudos consideram-se aqueles que investigaram a estratégia de vacinação utilizada para o aumento da CV contra o HPV em adolescentes de ambos os sexos. Excluíram-se aqueles que avaliaram populações diferentes do objeto desta pesquisa, aqueles que apresentaram informações insuficientes acerca da população focalizada e aqueles que não apresentaram estratégias de intervenção, mas propostas de intervenção. Excluíram-se também revisões sistemáticas, meta-análises e cartas ao editor.

#### **4.6.3 Seleção dos estudos e extração de dados**

Após a seleção dos estudos baseada na estratégia de busca em cada base de dados, procedeu-se à exportação dos artigos para o programa de revisão *Rayyan Qatar Computing Research Institute* (Rayyan Q CRI) (Ouzzani *et al.*, 2016), identificado no link: <https://rayyan.qcri.org/>. Por meio desse software e de uma dupla de revisores independentes, realizou-se a retirada das duplicatas e examinou-se individualmente cada título e resumo dos artigos, de acordo com o objeto do estudo.

Os estudos selecionados por cada integrante da dupla foram lidos na íntegra e os critérios de elegibilidade foram verificados. Após definidos os estudos a serem incluídos no trabalho, a dupla extraiu e registrou dados de cada estudo elegível na revisão com base na metodologia SWiM (sínteses sem meta-análise) (Campbell *et al.*, 2020). As discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os integrantes da dupla. No caso de falta de consenso, solicitou-se a opinião de um terceiro revisor.

A diretriz SWiM, utilizada para a síntese de dados quantitativos dos efeitos da intervenção, possui uma lista de verificação de nove itens para promover relatórios transparentes: Agrupamento de estudos para síntese; Descrição da métrica padronizada e dos métodos de transformação usados; Descrição dos métodos de síntese; Critérios utilizados para priorizar resultados para resumo e síntese; Investigação da heterogeneidade nos efeitos relatados; Certeza de evidência; Métodos de apresentação dos dados; Relatórios de resultados; e Limitações da síntese (Campbell *et al.*, 2020).

#### **4.6.4 Avaliação de risco de viés**

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão foi realizada por meio da escala *Risk-of-Bias Tool For Randomized Trials* (RoB 2) (Sterne *et al.*, 2019), que avalia cinco

domínios: Vieses decorrentes do processo de randomização; Vieses decorrentes de desvios das intervenções pretendidas; Vieses decorrentes de dados incompletos; Vieses decorrentes da mensuração do desfecho; e Vieses na descrição dos resultados. Após a análise desses domínios procedeu-se à análise global do risco de viés, sendo caracterizado o estudo como: “Baixo risco de viés”; “Algumas preocupações”; e “Alto risco de viés” (Sterne *et al.*, 2019).

#### **4.6.5 Análise dos dados**

Os dados foram agrupados por síntese narrativa e os resultados foram formatados em tabelas de forma descritiva, utilizando a metodologia SWiM (Campbell *et al.*, 2020).

#### **4.7 Aspectos éticos e financeiros**

Esta pesquisa faz parte do projeto aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o protocolo CAAE 53843716.0.0000.5149.

## 5 RESULTADOS

Esta seção divide-se em seis etapas, cada uma apoiada em seus diferentes aspectos e nos objetivos específicos estudados nesta tese.

Os principais resultados desta tese demonstraram que a maior prevalência dos municípios do estado de Minas Gerais, Brasil, apresentou baixa CV ( $\geq 50\%$  a  $< 90\%$ ) para a vacina contra o HPV na primeira e na segunda dose. O estudo de revisão sobre os ESAVI permitiu concluir que a maioria dos eventos foi de natureza leve e moderada, prevalecendo aqueles referentes ao local da injeção, como, dor e edema. A análise dos ESAVI mostrou que os eventos que ocorreram no local de aplicação da vacina contra o HPV mais frequentes foram: dor (9,80%) e edema (6,72%), enquanto cefaleia (12,90%), gastroenterite (9,20%) e síncope (5,64%) sobressaíram entre as manifestações sistêmicas. Em ambos os casos, as manifestações locais (80,42%) e as sistêmicas (71,36%) tiveram elevada prevalência no campo “Sem informação”. Os resultados evidenciados pelos estudos de tendência, painel e ecológico com análise global revelaram que os ESAVI, os fatores socioeconômicos e os fatores inerentes ao ambiente social, como a taxa de violência, podem ser determinantes para a cobertura da vacina contra o HPV. A revisão sistemática mostrou que as estratégias de educação e conscientização a vacinação em grupo/escola e os lembretes informativos sobressaíram como estratégias úteis para o aumento da cobertura da vacina contra o HPV.

Apresenta-se na sequência o detalhamento mais aprofundado acerca desses achados, por etapa.

### 5.1 Etapa 1 - Cobertura acumulada da vacina contra o HPV por unidade regional de saúde no estado de Minas Gerais, Brasil, de 2014 a 2023

Nos 853 municípios do estado de Minas Gerais, Brasil, a primeira dose da vacina contra HPV foi aplicada em 651.953 crianças e adolescentes de uma população de 775.425, resultando em uma CV de 84,08%. A segunda dose foi aplicada em 629.506 crianças e adolescentes de uma população de 912.920, resultando em uma cobertura acumulada de 68,96%.

Entre as crianças e adolescentes do sexo masculino, a primeira dose foi aplicada em 496.209 crianças e adolescentes de uma população de 811.437, resultando em uma CV de 61,15%, A segunda dose foi aplicada em 395.192 de uma população de 955.215, resultando em uma CV de 41,37% (Tabela 1).

**Tabela 1 – Cobertura acumulada da vacina contra o HPV entre o sexo feminino (2014-2023) e o masculino (2017-2023) na primeira e na segunda dose. Minas Gerais, Brasil**

<b>Sexo</b>	<b>Doses aplicadas</b>	<b>População</b>	<b>CV (%)</b>	<b>Categorização</b>
<b>Feminino</b>				
1ª dose	651.953	775.425	84,08	Baixa
2ª dose	629.509	912.920	68,96	Baixa
<b>Masculino</b>				
1ª dose	496.209	811.437	61,15	Baixa
2ª dose	395.192	955.215	41,37	Muito Baixa

**Nota:** CV: Cobertura Vacinal Acumulada

A Tabela 2 apresenta os valores da CV por idade da primeira e da segunda dose para a população do sexo feminino, por URS, destacando-se em negrito as URS que atingiram a meta adequada ( $\geq 90\%$ ) de CV preconizada pelo MS.

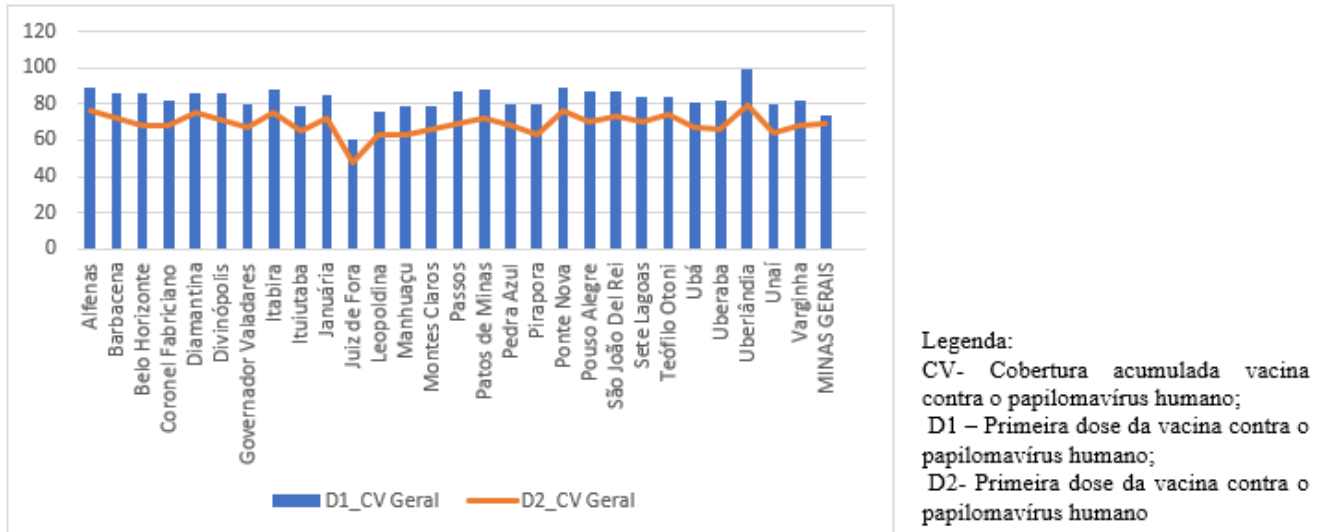
**Tabela 2 – Cobertura acumulada da vacina contra o Papilomavírus Humano na população feminina de 9 a 15 anos de 2014 a 2023. Minas Gerais, Brasil**

URS	D1 CV 9	D1 CV 10	D1 CV 11	D1 CV 12	D1 CV 13	D1 CV 14	D1 CV Geral	D2 CV 9	D2 CV 10	D2 CV 11	D2 CV 12	D2 CV 13	D2 CV 14	D2 CV 15	D2 CV Geral
Alfenas	68,69	79,2	87,9	<b>97,85</b>	<b>97,76</b>	<b>104,1</b>	89,26	37,85	64,9	76,59	84,05	84,04	<b>96,25</b>	<b>92,59</b>	76,7
Barbacena	65,04	74,17	76,76	<b>97,31</b>	<b>97,16</b>	<b>106,38</b>	86,31	32,5	56,95	65,08	79,14	83,64	<b>94,35</b>	87,97	71,69
Belo Horizonte	68,35	72,96	84,28	<b>95,84</b>	<b>91,74</b>	<b>99,24</b>	85,66	29,94	54,87	67,23	77,41	80,79	85,2	81,06	68,59
Coronel Fabriciano	62,29	71	76,11	<b>93,01</b>	89,99	<b>97,5</b>	81,75	27,42	52,49	65,63	76,48	82,23	88,28	84,14	68,31
Diamantina	71,14	75,12	76,66	<b>98,46</b>	<b>95,51</b>	<b>102,87</b>	86,38	41,48	61,51	74,42	79,79	<b>90,43</b>	<b>94,29</b>	<b>90,67</b>	75,74
Divinópolis	68,21	77,8	81,2	<b>96,74</b>	<b>93,9</b>	<b>95,3</b>	85,72	32,53	57,72	70,23	79,84	84,47	86,63	81,74	70,87
Gov. Valadares	61,56	65,4	70,11	<b>95,35</b>	<b>91,73</b>	<b>96,89</b>	80,09	28,43	50,59	62,08	74,45	77,3	87,33	87,94	66,81
Itabira	73,36	86,23	80,6	<b>92,9</b>	<b>94,91</b>	<b>101,16</b>	88,21	40,85	65,1	72,11	80,41	83,07	<b>97,69</b>	89,09	75,54
Ituiutaba	60,92	67,64	71,24	88,83	<b>90,87</b>	<b>91,94</b>	78,66	30,02	47,48	60,44	69,9	79,48	80,46	86,53	65,06
Januária	64,78	68,78	72,48	<b>92,86</b>	<b>100,58</b>	<b>111,86</b>	84,66	34,34	51,45	64,87	78,46	84,71	<b>101,68</b>	<b>94,95</b>	72,15
Juiz de Fora	43,47	47,23	53,1	71,57	62,29	85,05	60,8	17,02	32,02	43,6	50,21	52,79	62,57	70,77	47,58
Leopoldina	51,53	70,55	72,56	84,97	82,23	<b>92,12</b>	75,77	25,95	44,86	61,8	68,03	78,19	81,64	80,42	63,24
Manhuaçu	63,93	73,16	65,66	81,47	<b>94,53</b>	<b>92,51</b>	78,51	28,82	53,68	58,38	68	76,35	82,31	75,12	63,2
Montes Claros	67,47	70,75	73,56	85,22	83,64	<b>93,31</b>	78,97	31,2	53,8	66,12	69,93	75,02	82,25	81,23	65,63
Passos	76,06	79,84	83,36	<b>94,76</b>	<b>92,04</b>	<b>93,6</b>	86,64	32,05	57,79	70,35	74,41	78,49	84,24	84,64	68,98
Patos de Minas	<b>80,11</b>	<b>80,47</b>	85,45	<b>100,95</b>	87,03	<b>96,37</b>	88,42	36,48	64,76	77,02	80,41	81,53	87,74	80,28	72,68
Pedra Azul	59,56	67,93	67,65	<b>96,17</b>	88,6	<b>100,25</b>	79,59	31,49	48,66	63,71	70,74	82,43	89,1	<b>91,84</b>	67,65
Pirapora	69,19	69,38	69,64	<b>95,73</b>	83,98	<b>94,83</b>	80,34	28,67	47,81	61,32	71,75	74,14	80,55	76,11	62,7
Ponte Nova	77,69	79,7	77,09	<b>95,6</b>	<b>97,29</b>	<b>106,98</b>	89,15	37,92	62	71,5	80,02	84,9	<b>96,46</b>	<b>96,28</b>	75,79
Pouso Alegre	74,29	77,72	78,08	<b>98,65</b>	<b>95,56</b>	<b>98,5</b>	87,26	33,43	58,04	66,64	77,82	85,93	88,6	81,06	70,48
São João Del Rei	69,34	78,14	72,53	<b>95,7</b>	<b>97,2</b>	<b>106,57</b>	86,83	35,96	57,88	67,64	77,77	87,01	<b>90,76</b>	<b>95,02</b>	73,63
Sete Lagoas	67,92	73,03	79,83	89,53	<b>93,82</b>	<b>96,07</b>	83,43	33,43	57,04	65,67	75,96	79,9	87,35	88,49	69,93
Teófilo Otoni	62,64	70,27	74,92	<b>101,13</b>	<b>92,39</b>	<b>102,91</b>	83,73	34,3	54,68	70,53	82,81	83,38	<b>99,08</b>	<b>95,69</b>	73,94
Ubá	68,34	78,64	79,01	88,82	85,34	86,21	81,12	31,1	58,17	69,88	75,41	73,12	82,93	78,55	67,25
Uberaba	64,58	75,69	76,31	88,22	87,83	<b>97,76</b>	81,93	30,65	53,58	63,88	69,57	77,01	80,46	82,52	65,76
Uberlândia	84,86	87,32	<b>91,33</b>	<b>98,18</b>	<b>104,7</b>	<b>128,59</b>	<b>99,49</b>	35,35	65,02	75,22	80,67	89,51	<b>105,83</b>	<b>98,1</b>	79,14
Unai	61,69	73,31	64,47	89,1	83,15	<b>106,6</b>	79,61	27,93	53,71	57,02	66,91	74,41	83,99	87,07	64,35
Varginha	63,34	74,1	78,03	<b>92,04</b>	<b>90,95</b>	<b>93,53</b>	82,08	31,53	54,51	65,12	75,11	81,32	86,14	83,41	68,41
<b>MINAS GERAIS</b>	67,54	73,74	78,43	<b>93,36</b>	<b>91,28</b>	<b>99,44</b>	73,74	31,44	55,25	66,65	75,54	80,37	87,35	84,26	68,96

**Notas:** CV- Cobertura acumulada da vacina contra o Papilomavírus Humano, segundo a idade (9, 10, 11, 12, 13 e 14 anos); D1 - Primeira dose da vacina contra o Papilomavírus Humano; D2 - Segunda dose da vacina contra o Papilomavírus Humano.

**Fonte:** Elaborada para fins desse estudo.

A Figura 3 mostra a CV acumulada da primeira e da segunda dose da vacina contra o HPV para a população do sexo feminino por URS.



**Figura 3 – Cobertura acumulada total da vacina contra o Papilomavírus Humano, primeira e segunda dose, na população feminina de 9 a 15 anos de 2014 a 2023. Minas Gerais, Brasil**

Fonte: Elaborada para fins deste estudo

A Tabela 3 apresenta os valores da CV por idade da primeira e da segunda dose para a população do sexo masculino, por URS. Observa-se que nenhuma URS atingiu a meta adequada de CV (>90%), conforme preconizado pelo MS.

**Tabela 3 – Cobertura acumulada da vacina contra o Papilomavírus Humano na população masculina de 9 a 15 anos de 2017 a 2023. Minas Gerais, Brasil**

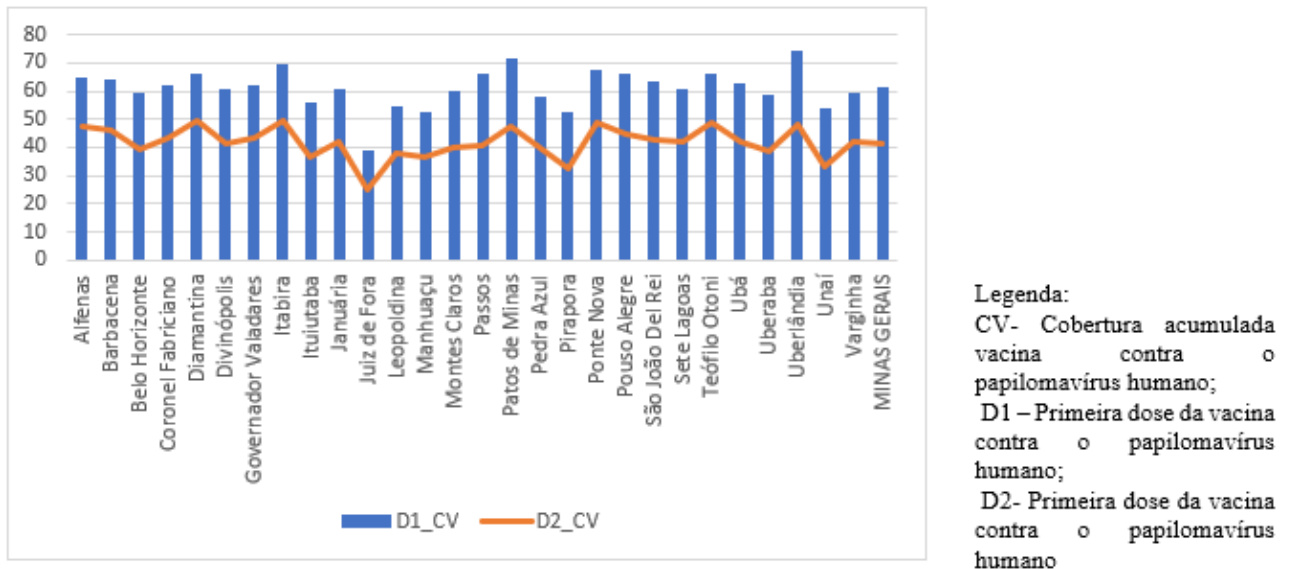
URS	D1 CV 9	D1 CV 10	D1 CV 11	D1 CV 12	D1 CV 13	D1 CV 14	D1 CV Geral	D2 CV 9	D2 CV 10	D2 CV 11	D2 CV 12	D2 CV 13	D2 CV 14	D2 CV 15	D2 CV Geral
Alfenas	62,11	60,15	59,45	65,9	69,37	72,62	64,99	20,02	31,52	41,13	48,1	58,83	63,62	69,23	47,77
Barbacena	56,46	50,92	55,24	72,31	70,75	79,69	64,36	14,13	24,4	39,89	50,85	58	64,31	68,42	46,04
Belo Horizonte	53,64	48,05	52,38	61,72	67,93	72,29	59,55	9,44	17,22	30,93	43,78	51,07	58,65	59,2	39,23
Coronel Fabriciano	54,9	53,73	55,24	66,01	66,28	75,03	61,91	12,44	23,69	35,61	44,14	54,61	62,85	67,24	43,14
Diamantina	65,43	60,9	56,93	70,85	67,06	76,82	66,32	19,7	32,69	48,43	54,49	57,35	63,21	71,45	49,44
Divinópolis	51,7	50,59	53,86	64,34	66,54	76,48	60,84	10,88	20,83	33,41	42,77	54,54	60,44	61,12	41,25
Gov. Valadares	50,38	52,16	54,66	64,37	68,8	82,88	62,11	12,37	24,68	38,08	45,61	55,28	63,55	65,39	43,4
Itabira	65,72	64,7	58,82	74,75	69,05	82,84	69,34	17,88	30,19	44,63	52,31	57,21	69,1	73,2	49,27
Ituiutaba	52,68	43,62	47,89	59,5	60,34	69,78	55,77	9,03	18,41	31,1	35,15	48,16	51,99	58,5	36,41
Januária	56,13	51,2	55,43	68,18	63,59	72,76	61,03	12,38	23,58	38,85	47,77	55,4	61,16	60,76	42,27
Juiz de Fora	31,23	31,75	32,81	44,08	42,9	50,84	39,11	5,46	12,43	19,1	26,27	33,88	37,83	39,01	25,23
Leopoldina	41,15	43,64	45,32	62,18	63,54	70,53	54,5	11,87	19,52	30,56	39,12	47,49	54,73	60,51	37,94
Manhuaçu	41,07	38,06	53,33	67,27	54,1	62,29	52,62	8,81	15,94	29,07	45,76	47,55	50,02	56,56	36,28
Montes Claros	57,24	50,7	51,93	65,9	64,64	70,11	60,09	11,23	21,37	34,51	46,49	51,81	59,09	55,8	40,02
Passos	67,53	60,07	61,66	65,28	66,39	75,31	66,1	13,35	22,77	35,14	43,46	50,7	56,12	58,78	40,37
Patos de Minas	71,59	63,33	62,58	73,83	74,31	82,41	71,44	14,85	32,21	41,58	53,79	61,08	65,51	60,45	47,32
Pedra Azul	48,59	44,62	52,3	66,79	59,73	76,43	57,84	10,79	20,62	33,62	46,83	51,11	57,79	63,09	40,08
Pirapora	54,5	41,22	50,54	57,98	51,95	57,23	52,22	10,77	13,84	25,12	40,74	42,38	46,85	48,77	32,5
Ponte Nova	61,38	59,04	60,46	76,8	64,6	81,88	67,4	15,22	29,6	43,02	52,5	58,53	66,94	73,7	48,67
Pouso Alegre	60,92	56,83	61,51	72,58	66,36	77,52	66,06	13,85	27,58	40,19	47,59	55,54	62,61	65,07	45,04
São João Del Rei	57,82	55,05	58,65	73,12	63,6	70,56	63,21	14,55	21,52	38,83	45,95	54,49	57,34	62,72	42,62
Sete Lagoas	51,44	48,96	54,6	63,87	68,62	75,15	60,55	12,11	21,9	32,91	42,59	53,57	62,62	64,5	41,83
Teófilo Otoni	61,67	53,33	55,68	70,25	72,06	85,83	66,29	15,83	27,79	42,54	51,47	63,1	70,04	72,84	48,61
Ubá	53,99	53,01	59,54	69,29	67,61	73,64	62,94	13,18	24,73	36,48	45,75	50,74	61,88	60,97	42,28
Uberaba	54,26	56,32	53,28	61,89	62,73	61,63	58,44	13,28	26,36	31,97	41,26	46,32	51,79	53,87	38,3
Uberlândia	77,8	72,04	66,74	74,68	75,59	77,71	74,14	15,65	32,69	42,99	51,7	59,59	65,94	64,04	48,07
Unai	46,35	45,4	51,29	64,09	51,67	63,76	53,69	9,41	16,71	28,35	39,91	44,68	46,1	49,65	33,48
Varginha	49,36	49,08	49,54	64,53	65,4	76,66	59,19	13,82	22,35	32,84	43,4	52,29	60,98	65,58	41,89
<b>MINAS GERAIS</b>	<b>55,51</b>	<b>51,82</b>	<b>54,34</b>	<b>65,35</b>	<b>65,98</b>	<b>73,33</b>	<b>61,15</b>	<b>12,09</b>	<b>22,38</b>	<b>34,73</b>	<b>45,02</b>	<b>52,61</b>	<b>59,47</b>	<b>61,1</b>	<b>41,37</b>

**Notas:** CV - Cobertura acumulada vacina contra o Papilomavírus Humano, segundo a idade (9, 10, 11, 12, 13 e 14 anos); D1 - Primeira dose da vacina contra o Papilomavírus Humano; D2 - Primeira dose da vacina contra o Papilomavírus Humano.

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.



A Figura 4 mostra a CV acumulada da primeira e da segunda doses da vacina contra o HPV para a população do sexo masculino, por URS.



**Figura 4 – Cobertura acumulada geral da vacina contra o Papilomavírus Humano, primeira e segunda dose, na população masculina de 9 a 15 anos de 2017 a 2023. Minas Gerais, Brasil**

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

## 5.2 Etapa 2 - Cobertura da vacina contra o HPV em adolescentes no estado de Minas Gerais, Brasil – Análise de série temporal e painel

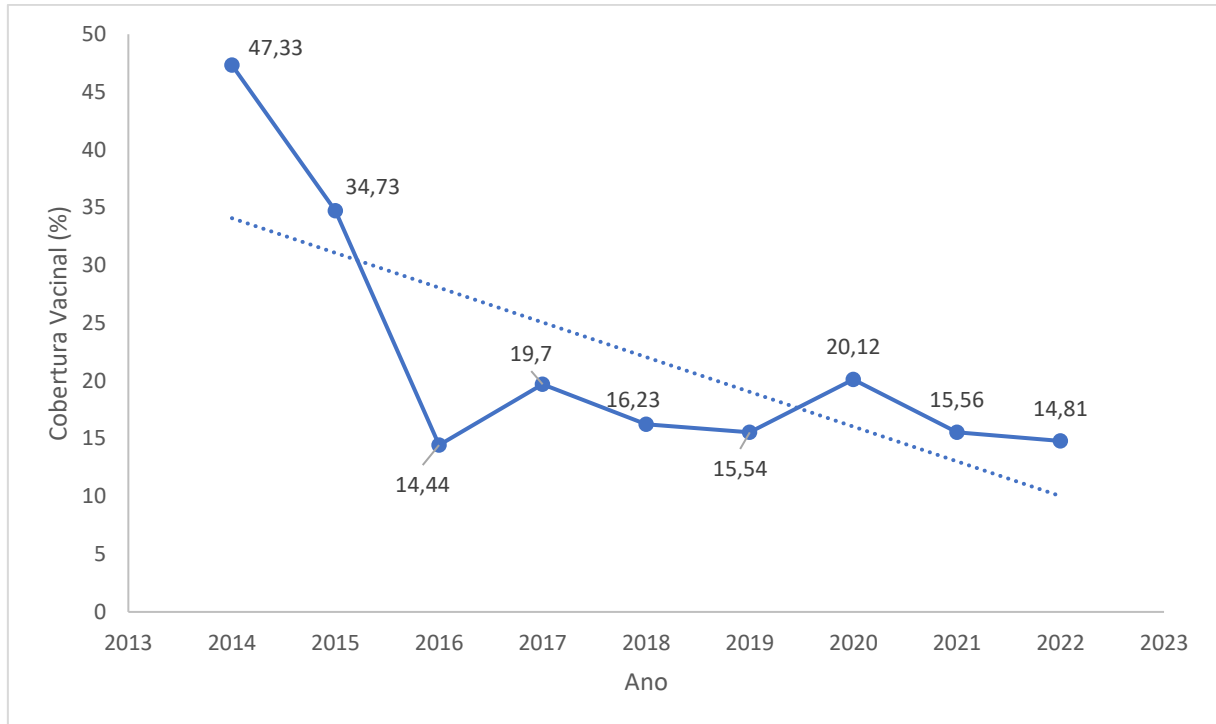
A Tabela 4 apresenta a CV da segunda dose da vacina contra o HPV por ano na população feminina do estudo. Observa-se que a cobertura dessa vacina se manteve abaixo da meta esperada para todos os anos do estudo, sendo que em 2014 teve uma cobertura maior quando comparada aos outros anos.

**Tabela 4 – Cobertura anual da vacina contra o HPV na população feminina de 10 a 14 anos de idade, Minas Gerais, Brasil**

Ano	D2	População	CV
<b>2014</b>	357.153	754.540	<b>47,33387</b>
<b>2015</b>	254.881	733.829	34,73302
<b>2016</b>	103.268	714.832	<b>14,44647</b>
<b>2017</b>	137.593	698.284	19,70445
<b>2018</b>	110.940	683.352	16,23468
<b>2019</b>	104.095	669.451	15,54931
<b>2020</b>	132.025	656.087	20,12309
<b>2021</b>	100.637	646.504	15,56634
<b>2022</b>	95.198	642.759	14,81084
<b>Total</b>	<b>1.395.790</b>	<b>6.199.638</b>	<b>22,51406</b>

**Notas:** D2: segunda dose; CV: cobertura vacinal  
**Fonte:** Elabora para fins deste estudo.

Houve decréscimo da CV contra o HPV ao longo dos anos avaliados (Figura 5).



**Figura 5 – Tendência da cobertura anual da vacina contra o HPV na população feminina de 10 a 14 anos de idade, Minas Gerais, Brasil**

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

A Tabela 5 apresenta a CV da segunda dose da vacina contra o HPV por ano na população masculina do estudo. Observa-se que a cobertura dessa vacina também se manteve abaixo da meta esperada para todos os anos do estudo, sendo que em 2020 ocorreu uma cobertura maior, porém com a tendência ainda decrescente (Figura 6).

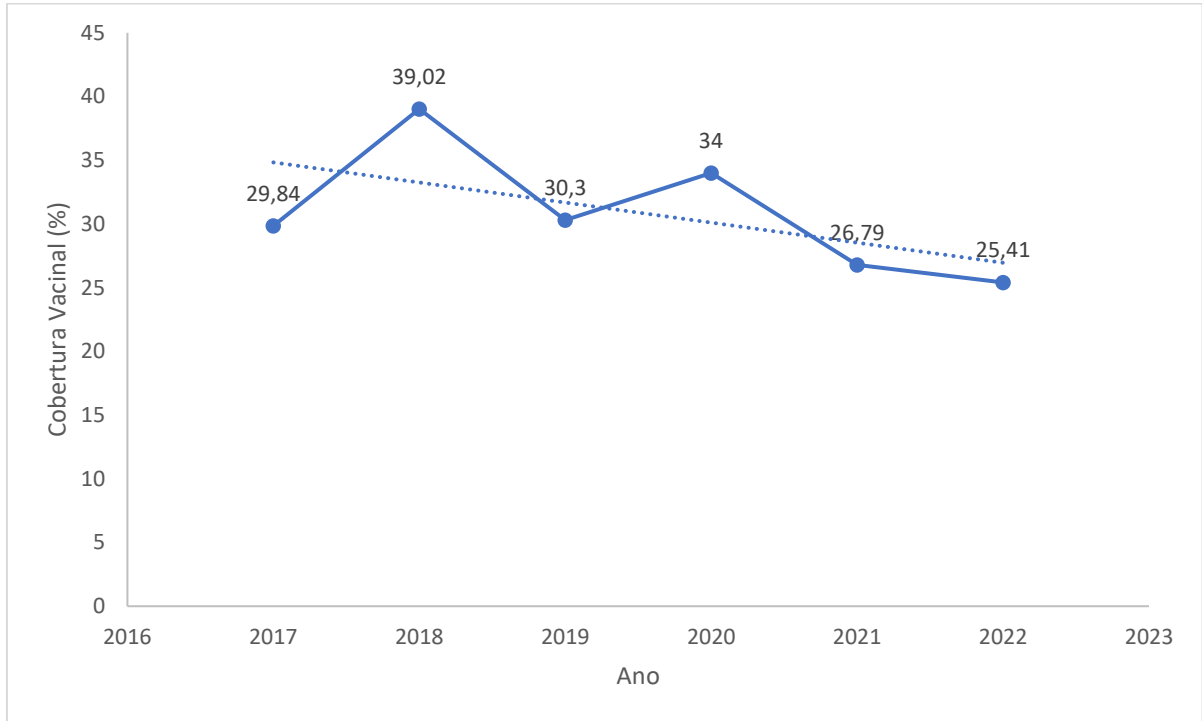
**Tabela 5 – Cobertura anual da vacina contra o HPV na população masculina de 10 a 14 anos de idade, Minas Gerais, Brasil**

Anos	D2	População	CV
2017	217.777	729.776	29,84
2018	278.811	714.416	<b>39,02</b>
2019	212.152	700.109	30,30
2020	233.389	686.353	34,00
2021	181.294	676.537	26,79
2022	171.019	672.797	<b>25,41</b>

**Total 1.294.442 4.179.988 30,96**

**Notas:** D2- Segunda dose da vacina contra o HPV; CV- Cobertura Vacinal

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.



**Figura 6 – Tendência da cobertura anual da vacina contra o HPV na população masculina de 10 a 14 anos de idade, Minas Gerais, Brasil**

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

A Tabela 6 apresenta a CV e a tendência da vacina contra o HPV por idade e por ano, mostrando uma tendência crescente para as idades de 9 e 10 anos, apenas.

**Tabela 6 – Cobertura e tendência da vacina contra o HPV para as meninas de 9 a 15 anos, no estado de Minas Gerais. Minas Gerais, Brasil**

Faixa etária	2014 Cobertura		2015 Cobertura		2016 Cobertura		2017 Cobertura		2018 Cobertura	
	D1	D2	D1	D1	D1	D2	D1	D2	D1	D2
<b>9</b>	0,010067	0,005033	1,917347	0,478795	1,071757	0,423944	1,248712	0,645334	1,194254	0,626131
<b>10</b>	0,056923	0,014797	1,572946	0,978014	0,203078	0,361325	0,2911	0,587997	0,179581	0,444814
<b>11</b>	2,447014	0,838414	1,033872	1,181333	0,073945	0,24863	0,124127	0,203851	0,086392	0,184305
<b>12</b>	2,138067	1,60478	0,110479	0,385969	0,058399	0,199788	0,123435	0,159516	0,041345	0,090753
<b>13</b>	2,133641	1,460532	0,039172	0,148813	0,028092	0,076777	0,097166	0,147538	0,028492	0,061332
<b>14</b>	0,050802	0,587567	0,008234	0,085417	0,005047	0,03791	0,03842	0,076747	0,021346	0,055733
<b>15</b>	0,005565	0,005691	0,005244	0,0259	0,001442	0,005322	0,00105	0,008189	0,000673	0,030054
Faixa etária	2019 Cobertura		2020 Cobertura		2021 Cobertura		2022 Cobertura		APC	IC (95)
	D1	D2	D1	D2	D1	D2	D1	D2	Tendência	
<b>9</b>	1,180723	0,594338	1,329678	0,645791	1,131276	0,551782	1,134031	0,506148	37,48	(-0,14; 89,26) <b>Crescente</b>
<b>10</b>	0,197355	0,444616	0,221266	0,489065	0,17113	0,406856	0,178702	0,429327	15,66	(-6,82; 43,57) <b>Crescente</b>
<b>11</b>	0,103477	0,179843	0,303536	0,313906	0,160478	0,217228	0,121061	0,20776	-82,19	(-4,77; -79,18) <b>Decrescente</b>
<b>12</b>	0,039286	0,092529	0,096465	0,187076	0,052325	0,11505	0,045545	0,096801	-25,46	(-8,77; -9,27) <b>Decrescente</b>
<b>13</b>	0,021856	0,04732	0,046562	0,094601	0,026791	0,058872	0,024064	0,047818	-24,73	(-7,35; -9,55) <b>Decrescente</b>
<b>14</b>	0,015605	0,032858	0,02625	0,058948	0,015175	0,036409	0,015196	0,030532	-21,10	(-2,74; -7,43) <b>Decrescente</b>
<b>15</b>	0,000694	0,025982	0,00127	0,033665	0,0006	0,018763	0,000463	0,017357	14,90	(-69,13; 327,70) <b>Decrescente</b>

**Notas:** APC = *Annual Percent Change*; D1 = Primeira dose; D2 = Segunda dose; IC=Intervalo de Confiança de 95%.

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

A Tabela 7 mostra a cobertura e a tendência da vacina contra o HPV por idade e por ano, sendo que a tendência foi crescente para as idades de 9, 10, 11 e 12 anos.

**Tabela 7 – Cobertura e tendência da vacina contra o HPV para os meninos de 9 a 15 anos no estado de Minas Gerais. Minas Gerais, Brasil**

Faixa etária	2017		2018		2019		2020		2021		2022		APC
	Cobertura		Cobertura		Cobertura		Cobertura		Cobertura		Cobertura		IC (95)
	D1	D2	D1	D2	D1	D2	D1	D2	D1	D2	D1	D2	Tendência
9	1,218436	0,003634	1,16621	0,009817	1,14912	0,007879	1,298817	0,007721	1,095563	0,005946	1,411341	0,005759	6,66 (-8,94; 24,94) <b>Crescente</b>
10	0,303758	0,00431	0,199331	0,014848	0,257773	0,020493	0,247914	0,022159	0,180794	0,010449	0,465525	0,009263	10,27 (-22,02; 55,95) <b>Crescente</b>
11	0,944335	0,023843	1,129368	0,405859	1,088998	0,432622	1,289284	0,472123	1,055692	0,393229	1,063775	0,380254	45,44 (-7,36; 128,35) <b>Crescente</b>
12	1,611993	0,269919	0,47868	0,694961	0,281919	0,430261	0,322681	0,429801	0,208145	0,36537	0,214277	0,369287	-4,01 (-13,91; 7,03) <b>Crescente</b>
13	1,197858	0,442007	0,212901	0,446004	0,140033	0,248551	0,146797	0,200476	0,090444	0,159496	0,082707	0,138524	-23,87 (-27,22; -20,36) <b>Decrescente</b>
14	0,378422	0,257067	0,15191	0,353318	0,077876	0,156182	0,083083	0,134752	0,05378	0,093718	0,047683	0,075645	-27,37 (-30,99; -23,57) <b>Decrescente</b>
15	0,005954	0,021573	0,004618	0,240727	0,002831	0,113566	0,001745	0,073141	0,000949	0,049518	0,000832	0,039454	-10,55 (-38,09; 29,26) <b>Decrescente</b>

**Notas:** APC = *Annual Percent Change*; D1 = Primeira dose; D2 = Segunda dose; IC = Intervalo de Confiança 95%.

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

A Tabela 8 destaca o modelo final do estudo referente aos potenciais determinantes da saúde associados à CV contra o HPV, pela análise em painel, para a faixa etária de 9 anos (devido ao seu poder de significância)

As variáveis independentes *taxa de cobertura da D1*, *IDH longevidade* e *taxa de violência* associaram-se significativamente à cobertura da D2, com um p-valor <0,005. Esse modelo foi explicado com um poder de 93,2% de significância estatística.

Em relação à consistência do modelo, o p-valor foi de 0,0025 pelo teste de *Husman*, o que justifica o fato de o uso do modelo de efeitos fixos ser o mais significativo para este estudo.

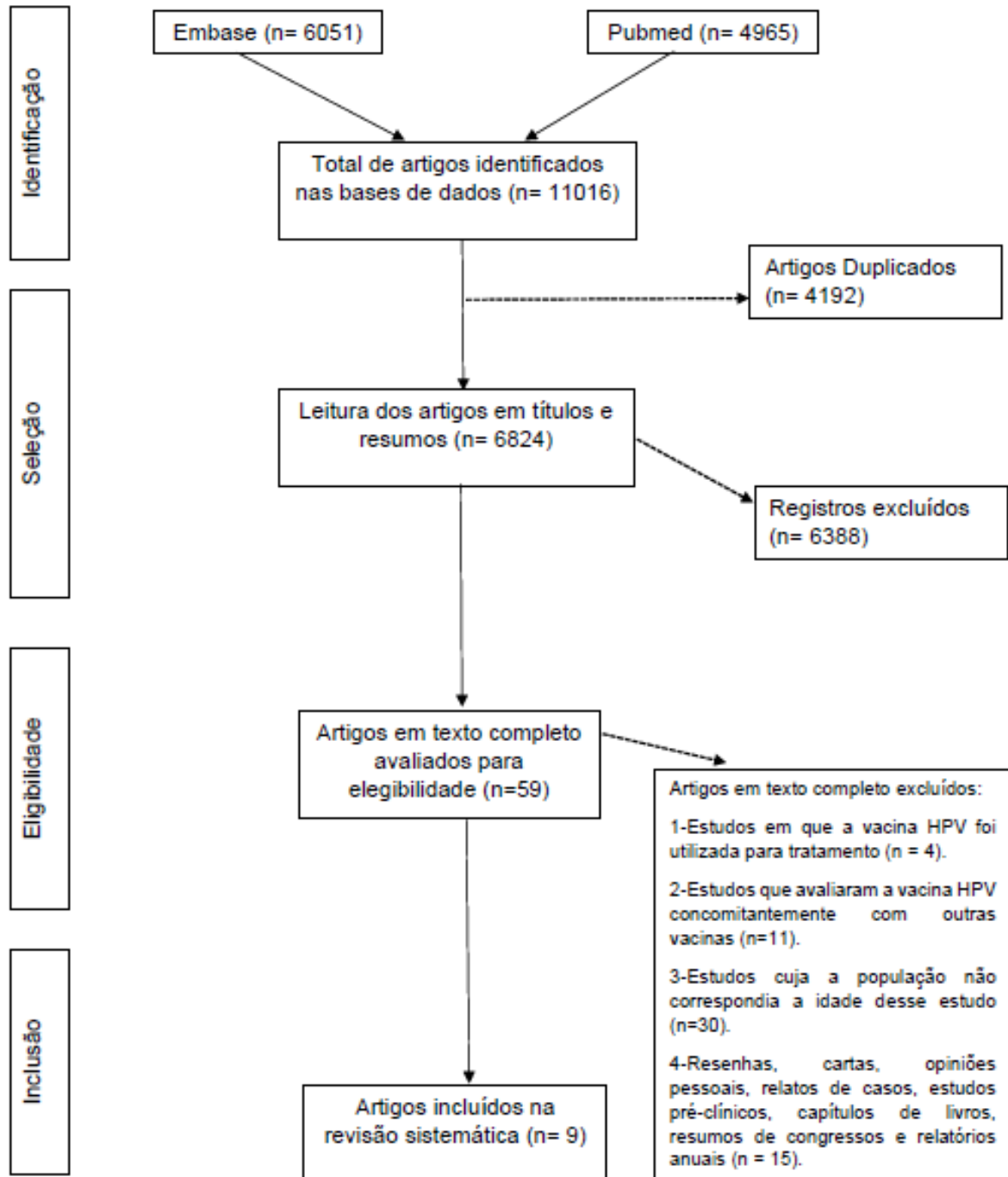
**Tabela 8 – Modelo final para faixa etária de 9 anos no estado de Minas Gerais. Minas Gerais, Brasil**

Variáveis	Cobertura – D2*		
	Coefficiente B	Erro Padrão	P-valor
Taxa de cobertura D1 <sup>†</sup>	0,5795297	0,497363	0,000
IDHM <sup>‡</sup> longevidade	-588,4987	645,1112	0,364
Taxa de violência	-0,0082914	0,0019624	0,000

**Notas:** \*D2 = Segunda dose; <sup>†</sup>D1 = Primeira dose; <sup>‡</sup>IDHM = Índice de desenvolvimento humano; Taxa de explicação do modelo: 93,2%.

### 5.3 Etapa 3 - Ocorrência de ESAVI da vacina contra o HPV entre os adolescentes – revisão sistemática

A busca sistemática realizada na literatura identificou 11.016 citações. Após a exclusão das duplicatas, restaram 6.824 trabalhos com potencial para responder à pergunta de pesquisa. Não foram identificados estudos adicionais pela busca manual nas listas de referências. Inicialmente, títulos e resumos foram avaliados e 59 estudos foram selecionados para leitura completa. Dessa forma, nove estudos – Crawford *et al.*, 2016; c, 2021; Jacobsen; Valentiner-Branth; Mølbak, 2018; Jain; Paul; LaMontagne, 2013; Neha *et al.*, 2020; Naleway *et al.*, 2012; Mauro *et al.*, 2019; Martínez-Lavín; Martínez-Martínez; Reyes-Loyola, 2015; e Yooh *et al.*, 2021 – preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão (Figura 7).



**Figura 7 – Fluxograma da busca bibliográfica e extração de dados para a revisão sistemática (adaptado do PRISMA)**

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

O Quadro 5 expõe as características dos estudos incluídos. Os artigos foram publicados entre 2013 e 2021. Em relação ao país de origem, os Estados Unidos da América realizaram 2 artigos (Naleway *et al.*, 2012; e Neha *et al.*, 2020), Austrália, Dinamarca, Vietnã/Uganda, Brasil, Coreia do Sul e Japão realizaram, individualmente, 1 artigo (Crawford *et al.*, 2016;

Hineno; Ikeda, 2021; Jacobsen; Valentiner-Branth; Mølbak, 2018; Jain; Paul; LaMontagne, 2013; Mauro *et al.*, 2019; e Yooh *et al.*, 2021, respectivamente); e um possui amostra multicêntrica (Martínez-Lavín; Martínez-Martínez; Reyes-Loyola, 2015).

Em relação ao delineamento, 7 estudos eram transversais (Crawford *et al.*, 2016; Hineno; Ikeda, 2021; Jain; Paul; LaMontagne, 2013; Mauro *et al.*, 2019; Martínez-Lavín; Martínez-Martínez; Reyes-Loyola, 2015; Neha *et al.*, 2020; e Naleway *et al.*, 2012), 1 caso-controle (Jacobsen; Valentiner-Branth; Mølbak, 2018) e 1 de coorte (Yooh *et al.*, 2021).



**Quadro 5 – Estudos incluídos na revisão segundo autor, ano, país, objetivo, delineamento, idade e desfecho**

<b>Autor(es)</b>	<b>Ano</b>	<b>País(es)</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Idade</b>	<b>Tipo de Vacina HPV**</b>	<b>Desfecho/ ESAVI</b>
Naleway <i>et al.</i>	2012	EUA	Transversal	11 a 17 anos*	4vHPV	Dor, hematomas, angioedema, síncope e pré-síncope.
Jain <i>et al.</i>	2013	Vietnã e Uganda	Transversal	10 a 15 anos	4vHPV/2vHPV	Febre, dor, angioedema local, cansaço e tontura.
Martínez-Lavín <i>et al.</i>	2015	13 países	Transversal	Média 14 anos	4vHPV/2vHPV	Dor musculoesquelética, fadiga, dor de cabeça, tontura, parestesias e náuseas, vômitos e fibromialgia.
Crawford <i>et al.</i>	2016	Austrália	Transversal	12 a 16 anos	4vHPV	Erupção cutânea, urticária/angioedema local, anafilaxia, síncope e outros eventos neurológicos.
Jacobsen <i>et al.</i>	2018	Dinamarca	Caso-controle	12 a 17 anos*	4vHPV	Erupção cutânea, urticária/angioedema local, síncope, dor, náuseas e fadiga.
Mauro <i>et al.</i>	2019	Brasil	Transversal	9 a 15 anos	4vHPV	Síncope, tontura, mal-estar, dor de cabeça e náusea, dor e/ou eritema.
Neha <i>et al.</i>	2020	EUA	Transversal	9 a 26 anos*	4vHPV	Erro de medicação reações locais (dor, vermelhidão, inchaço e prurido no local da injeção), pirexia, náusea, tontura, diarreia, vômito, fadiga, infecções do trato respiratório superior, dor orofaringe, mialgia e dor de cabeça.
Yooh <i>et al.</i>	2021	Coréia do Sul	Coorte	11 a 14 anos	4vHPV	Enxaqueca.
Hineno <i>et al.</i>	2021	Japão	Transversal	11 a 19 anos*	4vHPV	Cefaleia; dor generalizada e sintomas disautonômicos.

**Notas:** \*As amostras avaliadas pelos estudos foram compostas, em sua maioria, por indivíduos do sexo feminino, com idade entre 9 e 19 anos. No entanto, alguns estudos incluíram uma população com faixa etária superior à definida nesta revisão. Por apresentarem dados segregados, foram incluídos neste estudo;\*\* Papilomavírus Humano. Siglas: HPV - Papilomavírus Humano; ESAVI - Eventos supostamente atribuído à vacinação e ou à imunização; EUA- Estados Unidos da América.

Em relação à qualidade metodológica, houve estudos com maior risco de viés (Naleway *et al.*, 2012; Martínez-Lavín; Martínez-Martínez; Reyes-Loyola, 2015) e outros com menor risco de viés (Crawford *et al.*, 2016; Hineno; Ikeda, 2021; Jacobsen; Valentiner-Branth; Mølbak, 2018; Jain; Paul; LaMontagne, 2013; Neha *et al.*, 2020; Mauro *et al.*, 2019; Yooh *et al.*, 2021), indicando pior e melhor qualidade metodológica, respectivamente, conforme mostra a Tabela 9.

**Tabela 9 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos - Newcastle-Ottawa**

Estudos	Seleção (máximo de quatro estrelas)	Comparação (máximo de duas estrelas)	Avaliação de resultado (máximo de três estrelas)	Pontuação final (máximo de nove estrelas)
Naleway <i>et al.</i> , 2012	*	*	**	4
Jain <i>et al.</i> , 2013	**	*	***	6
Martínez-Lavín <i>et al.</i> , 2015	*	*	*	3
Crawford <i>et al.</i> , 2016	**	*	***	6
Jacobsen <i>et al.</i> , 2018	**	*	**	5
Mauro <i>et al.</i> , 2019	*	*	***	5
Neha <i>et al.</i> , 2020	**	*	***	6
Yooh <i>et al.</i> , 2021	***	*	***	7
Hineno; Ikeda, 2021	***	*	***	7

**Notas:** Evidência forte – achados consistentes entre vários estudos de alta qualidade 6/9; evidência moderada – achados consistentes entre vários estudos de baixa qualidade e/ou um estudo de alta qualidade 4-5/9; Evidência limitada – estudo de menor qualidade < 4; evidências conflitantes – achados inconsistentes entre múltiplos estudos; e nenhuma evidência – nenhuma evidência entre estudos.

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

Quanto aos ESAVI, entre os estudos incluídos na análise, 5 avaliaram todos os tipos de ESAVI após a vacina HPV (Crawford *et al.*, 2016; Jacobsen; Valentiner-Branth; Mølbak, 2018; Jain; Paul; LaMontagne, 2013; Naleway *et al.*, 2012; Martínez-Lavín; Martínez-Martínez; Reyes-Loyola, 2015), 3 analisaram todos os ESAVI reportados ao sistema de notificação em seu país de origem (Neha *et al.*, 2020; Mauro *et al.*, 2019; Hineno; Ikeda, 2021) e 1 relatou os ESAVI HPV (Yooh *et al.*, 2021).

Seis estudos avaliaram os ESAVI reportados referentes apenas à vacina HPV4 (Crawford *et al.*, 2016; Jacobsen; Valentiner-Branth; Mølbak, 2018; Jain; Paul; LaMontagne, 2013; Neha *et al.*, 2020; Naleway *et al.*, 2012; Mauro *et al.*, 2019; Martínez-Lavín; Martínez-Martínez; Reyes-Loyola, 2015; Yooh *et al.*, 2021) e 1 avaliou os ESAVI referente à vacina bivalente e à quadrivalente (Jain; Paul; LaMontagne, 2013). Um estudo (Martínez-Lavín;

Martínez-Martínez; Reyes-Loyola, 2015) não reportou o tipo de vacina avaliada (Hineno; Ikeda, 2021).

Os ESAVI reportados foram sumarizados em uma tabela, com base na divisão destes eventos, em reações locais, sistêmicas e, ainda, aqueles eventos ocasionados por EI (Quadro 6).

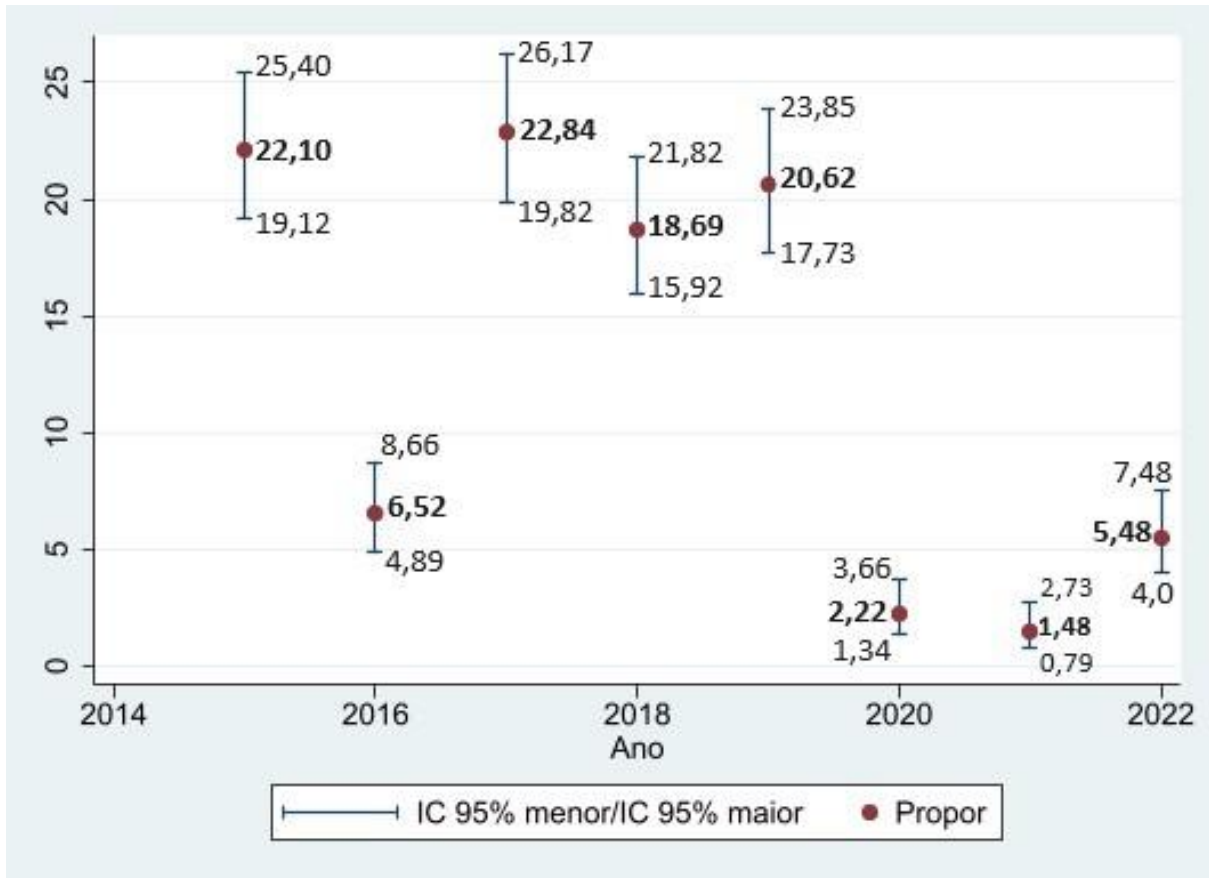
**Quadro 6 – Eventos adversos relatados nos estudos segundo reações locais, sistêmicas e erro de imunização**

<b>Estudo</b>	<b>Eventos adversos: Reações locais</b>	<b>Eventos adversos: Reações sistêmicas</b>	<b>Eventos causados por erros na preparação, manuseio ou administração da vacina</b>
Naleway <i>et al.</i> , 2012	Dor, angioedema, hematomas	Síncope	Não reportado
Jain <i>et al.</i> , 2013	Dor e angioedema	Febre	Não reportado
Martínez-Lavín <i>et al.</i> , 2015	Dor	Fadiga, Cefaleia, dor neuropática crônica	Não reportado
Crawford <i>et al.</i> , 2016	Angioedema e urticária	Síncope, ansiedade e anafilaxia	Não reportado
Jacobsen <i>et al.</i> , 2018	Dor, angioedema, urticária	Desmaio, vertigem, Fadiga	Não reportado
Mauro <i>et al.</i> , 2019	Dor e eritema	Síncope	Não reportado
Neha <i>et al.</i> , 2020	Não reportado	Síncope e dor abdominal	Vacina errada administrada; cronograma inadequado e erros de armazenamento
Yoo <i>et al.</i> , 2021	Não reportado	Enxaqueca	Não reportado
Hineno; Ikeda, 2021	Dor	Cefaleia, tremores	Não reportado

Fonte: Elaborado para fins deste estudo.

#### **5.4 Etapa 4 - Eventos supostamente atribuíveis à vacinação e à imunização da vacina contra o HPV no estado de Minas Gerais, Brasil**

No período de 2015 a 2022 foram notificados no estado de Minas Gerais 674 ESAVI associados à vacina contra o HPV. Ao se analisar os dados segregados por ano de notificação, apurou-se que 2.017 apresentaram maior prevalência de notificação de ESAVI associados a essa vacina (22,84 % - IC95%: 19,82 – 26,17), seguido de 2.015 (22,10% - IC95%: 19,12-25,40) (Figura 8).



**Figura 8 – Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização em adolescentes decorrentes da vacina contra o HPV, segundo o ano de ocorrência no estado de Minas Gerais, de 2015 a 2022**

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

Os ESAVI associados à vacina contra o HPV foram mais prevalentes em adolescentes do sexo feminino (406; 60,24%) e com idade média de 14,88 anos (DP: 9,30).

A macrorregião Triângulo do Norte apresentou a maior TI de ESAVI, correspondendo a 50,20 casos notificados para cada 100 mil doses aplicadas da referida vacina, enquanto a Nordeste apresentou a menor TI, com 4,11 casos notificados para cada 100 mil doses (Tabela 10).

**Tabela 10 – Taxa de incidência de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização contra o HPV por 100.000 doses aplicadas, segundo a macrorregião de saúde de Minas Gerais, Brasil**

Macrorregião de Saúde	Total de doses aplicadas <sup>A</sup>	n <sup>B</sup>	TI <sup>C</sup>	% <sup>D</sup> total ESAVI
<b>Sul</b>	163.625	55	33,61	8,16
<b>Centro-Sul</b>	148.098	13	8,77	1,93
<b>Centro</b>	1.178.911	200	16,96	29,67
<b>Jequitinhonha</b>	84.835	5	5,89	0,74
<b>Oeste</b>	223.440	35	15,66	5,19
<b>Leste</b>	135.969	15	11,03	2,23
<b>Sudeste</b>	271.652	24	8,83	3,56
<b>Norte</b>	330.431	50	15,13	7,42
<b>Noroeste</b>	123.741	17	13,73	2,52
<b>Leste do Sul</b>	126.656	28	22,10	4,15
<b>Nordeste</b>	170.197	7	4,11	1,04
<b>Triângulo do Sul</b>	138.104	43	31,13	6,38
<b>Triângulo do Norte</b>	250.967	126	50,20	18,69
<b>Vale do Aço</b>	158.055	13	8,22	1,93
<b>Extremo sul</b>	176.871	26	14,69	3,86
<b>Sudoeste</b>	164.379	17	10,34	2,52
<b>Total</b>	3.845.931	674	17,52	100

Notas: <sup>a</sup>Doses da vacina aplicada; <sup>b</sup> Número amostral; <sup>c</sup> TI - Taxa de incidência de evento supostamente atribuído à vacinação e à imunização por 100.000 doses aplicadas; <sup>d</sup> Frequência relativa dos ESAVI  
 ESAVI - Evento supostamente atribuído à vacinação e à imunização.

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Quanto aos tipos de ESAVI, os eventos que ocorreram no local de aplicação da vacina contra o HPV mais frequentes foram: dor (9,80%) e edema (6,72%), enquanto cefaleia (12,90%), gastroenterite (9,20%) e síncope (5,64%) sobressaíram entre as manifestações sistêmicas. Em ambos os casos as manifestações locais (80,42%) e as sistêmicas (71,36%) tiveram elevada prevalência no campo “Sem informação” (Tabela 11).

**Tabela 11 – Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização em adolescentes decorrentes da vacina HPV reportados ao Sistema de Vigilância da Imunização no Estado de Minas Gerais, Brasil**

Evento	n	%
<b>Via de administração</b>		
Intramuscular	560	83,09
Subcutânea	2	0,30
Sem Informações	112	16,62
<b>Local de aplicação</b>		
Deltoide direito	223	33,09
Deltoide esquerdo	328	48,66

Vasto lateral da coxa direita	4	0,59
Vasto lateral da coxa Esquerda	4	0,59
Glúteo	2	0,30
Sem informação	113	16,77
<b>Manifestações locais</b>		
Sem informação	542	80,42
Dor	66	9,80
Edema	42	6,72
Eritema	29	4,60
Calor	31	4,61
Abscesso quente	14	2,07
Nódulo	11	1,63
Prurido	18	2,67
<b>Manifestações sistêmicas</b>		
Sem informação	481	71,36
Febre	42	6,23
Cefaleia	87	12,90
Gastroenterite	62	9,20
Síncope	38	5,64

**Notas:** n: número amostral; %: frequência relativa

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

Em relação à gravidade dos ESAVI, 319 casos foram classificados como “Não graves”. Quanto à causa, 312 foram atribuídos a erros de imunização (EI). Quanto ao atendimento médico dos ESAVI notificados, 110 casos referiram-se a atendimento médico ambulatorial e em 504 dos casos o preenchimento deste campo foi ignorado. Quanto à evolução dos ESAVI notificados, 209 casos tiveram cura sem sequelas e 393 não tinham resposta para este quesito (Tabela 12).

**Tabela 12 – Características dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização entre os adolescentes decorrente da vacina contra o HPV, segundo o ano de ocorrência no estado de Minas Gerais, Brasil**

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
<b>Tipo de evento</b>									
Erro de Imunização	44	26	74	78	57	5	4	26	312
Erro de Imunização com evento adverso	1	0	5	0	3	0	6	11	26
<b>Gravidade</b>									
Grave	6	1	1	5	4	0	0	0	17
Não grave	98	19	74	43	75	10	0	0	319
<b>Atendimento médico</b>									
Ignorado	102	35	115	103	121	15	10	14	504
Ambulatorial	31	6	32	17	16	3	2	3	110
Hospitalar	3	0	1	2	1	0	0	0	7
Observação	13	3	6	4	1	2	4	20	53

**Evolução do caso**

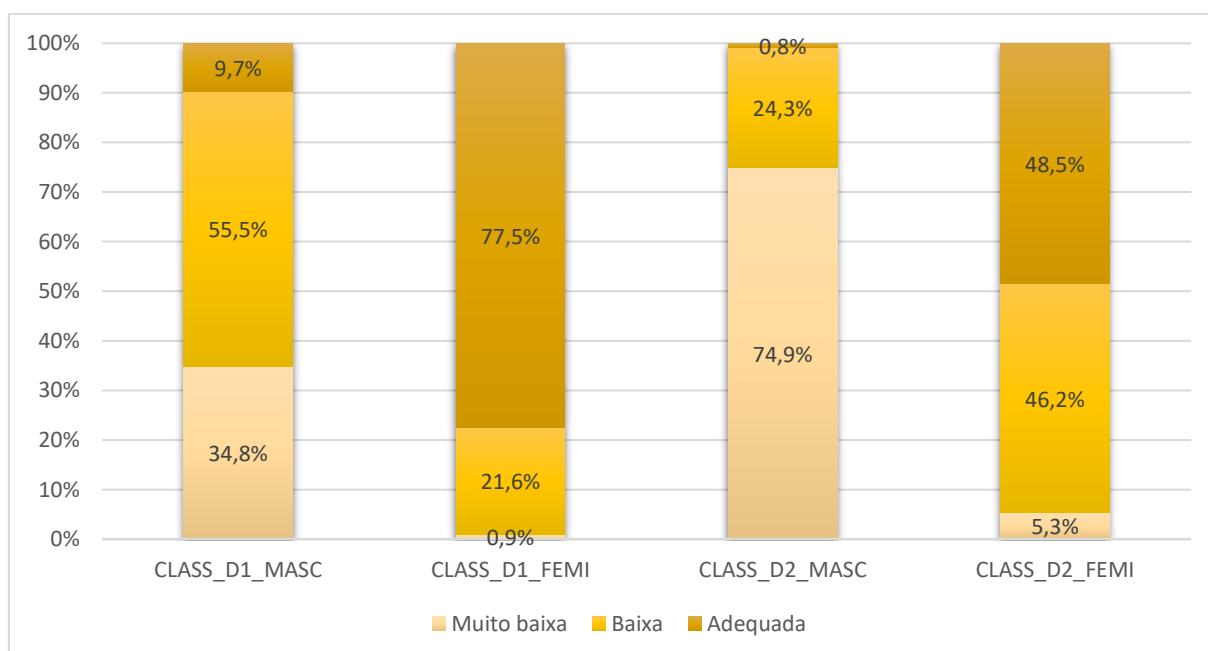
Cura com sequelas	0	0	4	2	0	0	0	0	6
Cura sem sequelas	83	15	50	33	23	5	0	0	209
Em acompanhamento	12	3	16	8	14	1	0	0	54
Não é ESAVI	10	1	0	1	0	0	0	0	12
Sem informação	44	25	84	82	102	9	10	37	393

**Notas:** n: número amostral; ESAVI: evento supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização.

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

### 5.5 Etapa 5 - Associação espacial entre os determinantes da saúde e a cobertura acumulada da vacina contra o HPV no estado de Minas Gerais, Brasil

A Figura 9 apresenta os dados de CV entre os municípios do estudo.



**Figura 9 – Percentuais das categorias de cobertura vacinal entre os sexos na primeira e na segunda dose da vacina entre os municípios. Minas Gerais, Brasil**

**Notas:** n: 853 municípios; D1 = Dose 1; D2 = Dose 2.

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

A Tabela 14 apresenta os valores da CV da primeira e da segunda dose por URS, além da quantidade e do percentual de municípios dentro de cada uma das URS categorizadas como “Adequada” em relação à meta vacinal para ambos os sexos.

A URS de Itabira, entre os vacinados do sexo masculino, foi a que apresentou maior CV, 59,75%. Contudo, apenas 4 (16,67%) de seus municípios alcançaram nível adequado para a primeira dose. Para a primeira dose entre o sexo feminino a maior CV ocorreu na URS

Uberlândia, com 98,14%, porém o número de municípios que ficaram igual ou acima dos 80% foi apenas 11 (61,11%).

Em relação à segunda dose, a URS que apresentou maior CV do sexo masculino foi Ponte Nova, com 42,07%. Entretanto, 1 (3,33%) município atingiu a meta de adequação. Na segunda dose aplicada no sexo feminino a maior CV foi observada na URS Alfenas, com 78,46%, e 15 municípios conseguiram a meta, representando 62,50% da URS.

A Tabela 15 revela que o modelo OLS para a primeira dose do sexo masculino possui uma parcela de correlação espacial que pode trazer melhoria do modelo, com o índice de global de Moran de 0,0534. Os multiplicadores de Lagrange foram significativos, mostrando que é preciso estimar os modelos espaciais (valor  $p < 0,001$ ). Dentre os dois modelos espaciais, o Spatial Error foi o melhor, com valores de AIC e critério de Schwarz menores e maiores R<sup>2</sup> e logaritmo da verossimilhança.

Pelo melhor modelo obtido, a área do município reduz os valores da CV, sendo significativo (valor  $p < 0,05$ ). A taxa de urbanização também foi estatisticamente significativa: quanto maior, menores os valores da CV. A proporção de famílias atendidas pelo programa Estratégia da Família foi significativa, demonstrando que quanto maiores suas proporções no município, maiores os valores da CV. O resultado para a segunda dose do sexo masculino não alterou em relação à primeira dose.

O índice global de Moran apresentou um valor de 0,06 e os multiplicadores de *Lagrange* foram significativos, o que remete à necessidade de melhorar o modelo por meio das correlações espaciais. O valor de 0,06 sugere uma autocorrelação espacial fraca, mas a significância dos multiplicadores de *Lagrange* indica que há dependência espacial relevante que deve ser considerada no modelo. O modelo que apresentou melhores indicadores foi o *Spatial Error*, e isso significa que a incorporação da estrutura de dependência espacial nos erros do modelo melhorou a qualidade da análise. Esse modelo considera que os erros não são independentes, mas espacialmente correlacionados, o que é importante em análises onde a localização geográfica pode influenciar os resultados. Os coeficientes significativos contemplaram as seguintes variáveis: área, proporção de famílias atendidas pela estratégia da família e taxa de urbanização, sendo que para a primeira e a última a relação foi: quanto maiores, menor a CV, enquanto para a segunda, quanto maior, maior a CV do município (Tabela 15).

Os coeficientes significativos encontrados no modelo indicam as relações entre as variáveis analisadas, sendo:



Área: existe uma relação inversa com a CV, sugerindo que quanto maior a área, menor a CV. Isso pode indicar que municípios maiores, em relação a área, têm mais estabilidade ou menor variação nas características observadas.

Proporção de famílias atendidas pela estratégia da família: apresenta uma relação direta com a CV, sugerindo que quanto maior a cobertura pela estratégia da família, maior a CV do município. Isso pode indicar que a expansão da cobertura da estratégia da família está associada a variações nas características de saúde dos municípios.

Taxa de urbanização: também apresenta uma relação inversa com a CV, sugerindo que municípios mais urbanizados tendem a ter menor CV, o que pode indicar maior homogeneidade ou menos variação nos municípios mais urbanizados.

Essas relações destacam a importância de considerar as correlações espaciais na modelagem, especialmente em estudos que envolvem dados geograficamente distribuídos, como em análises de políticas públicas ou indicadores sociais em municípios.

A Tabela 16 apresenta uma correlação espacial maior para a primeira dose aplicada no sexo feminino, com o índice global de Moran de 0,0814. Embora o valor não seja extremamente elevado, ele ainda aponta para uma autocorrelação espacial relevante que justifica a modelagem espacial. Entre os modelos espaciais, novamente, o *Spatial Error* foi o que apresentou os melhores resultados, com valores mais baixos de AIC (*Akaike Information Criterion*) e Critério de Schwarz, além de valores mais altos de R<sup>2</sup> e logaritmo da verossimilhança, indicando que este modelo explica melhor as variações observadas nos dados.

Nesse modelo os coeficientes para todas as variáveis foram estatisticamente significativos (valor  $p < 0,05$ ), exceto para a taxa de urbanização. Para a área do município e o número de famílias com apenas um salário-mínimo os coeficientes indicaram que quanto maior os valores observados, menores as CV nos municípios. Para as variáveis *população do sexo oposto* e *proporção de famílias atendidas pelo programa Estratégia da Família*, quanto maior os valores observados, maiores as CV na primeira dose no sexo feminino.

Interpretação dos Coeficientes- Área do Município e Número de Famílias com Apenas um Salário-Mínimo: quanto maiores esses valores, menores são as CV na primeira dose aplicada no sexo feminino. Isso sugere que municípios maiores e com mais famílias de baixa renda têm menos variação na aplicação da primeira dose.

População do Sexo Oposto e Proporção de Famílias Atendidas pelo Programa Estratégia da Família: quanto maiores os valores dessas variáveis, maior a CV para a primeira dose. Isso pode indicar que a presença de uma população maior do sexo oposto e maior cobertura pelo

programa Estratégia da Família está associada a maior variabilidade na aplicação da primeira dose no sexo feminino.

Para a segunda dose aplicada para o sexo feminino os resultados de ajuste mostraram que o modelo *Spatial Error* foi o melhor. Obtiveram-se valores de ajuste mais baixos para o AIC e critério de *Schwarz* e maiores resultados para o logaritmo da verossimilhança e R<sup>2</sup>. Diferentemente do que se encontrou para a primeira dose, todos os coeficientes foram significativos. Quanto à Área do Município, Número de Famílias com um Salário-Mínimo e Taxa de Urbanização: esses coeficientes indicam que quanto maiores esses valores, menores são os CV para a segunda dose. Isso sugere uma menor variabilidade na aplicação da segunda dose em municípios maiores, mais urbanizados, e com maior número de famílias de baixa renda. Já para as variáveis de População do Sexo Oposto, Percentual de População Pobre e Proporção de Famílias Atendidas pelo Programa Estratégia da Família: quanto maiores essas variáveis, maior é o CV para a segunda dose. Isso pode refletir desafios na cobertura equitativa da segunda dose em contextos com maior pobreza e maior presença do sexo oposto.

Os resultados indicam que a dependência espacial é um fator importante na análise da distribuição de doses de vacina, especialmente entre diferentes características demográficas e socioeconômicas dos municípios. A utilização do Modelo de *Spatial Error* permite capturar essas correlações espaciais e fornecer uma análise mais robusta, evidenciando padrões que podem orientar políticas de saúde pública mais direcionadas e eficazes (Tabela 16).

**Tabela 13 – Cobertura vacinal, quantidade e percentual de municípios por URS que alcançaram a meta da primeira e da segunda doses do sexo masculino (2017-2022) e do feminino (2014-2022), Minas Gerais, Brasil**

URS	Primeira dose						Segunda dose					
	Masculino			Feminino			Masculino			Feminino		
	CV	n	%	CV	n	%	CV	n	%	CV	n	%
Alfenas	56,11	6	25,00	91,73	21	87,50	40,58	0	0,00	<b>78,46</b>	15	62,50
Barbacena	55,03	4	12,90	89,05	28	90,32	40,94	0	0,00	72,80	20	64,52
Belo Horizonte	47,98	1	2,56	86,86	28	71,79	34,91	0	0,00	69,17	17	43,59
Coronel Fabriciano	53,44	3	8,57	84,79	29	82,86	37,32	0	0,00	69,85	22	62,86
Diamantina	54,28	3	8,82	87,28	22	64,71	40,52	0	0,00	75,40	17	50,00
Divinópolis	51,28	1	1,89	86,48	40	75,47	36,62	0	0,00	70,80	24	45,28
Governador Valadares	53,59	5	9,80	83,47	38	74,51	37,79	1	1,96	68,84	25	49,02
Itabira	<b>59,75</b>	4	16,67	90,43	20	83,33	41,76	0	0,00	75,68	12	50,00
Ituiutaba	45,02	0	0,00	82,85	7	77,78	32,61	0	0,00	65,67	3	33,33
Januária	48,27	0	0,00	88,16	18	72,00	34,98	0	0,00	73,57	13	52,00
Juiz de Fora	<b>31,93</b>	4	10,81	<b>66,13</b>	30	81,08	<b>23,05</b>	0	0,00	<b>51,34</b>	21	56,76
Leopoldina	48,75	1	6,67	79,83	9	60,00	34,71	1	6,67	65,09	5	33,33
Manhuaçu	45,42	2	5,88	79,19	22	64,71	32,84	0	0,00	63,98	10	29,41
Montes Claros	47,81	4	7,41	79,93	38	70,37	33,94	0	0,00	66,30	19	35,19
Passos	50,56	2	7,41	84,54	19	70,37	33,45	0	0,00	66,94	14	51,85
Patos de Minas	53,70	3	14,29	86,91	17	80,95	37,13	1	4,76	69,16	9	42,86
Pedra Azul	47,41	0	0,00	83,88	18	72,00	33,54	0	0,00	68,56	7	28,00
Pirapora	36,91	0	0,00	79,25	5	71,43	26,81	0	0,00	62,31	3	42,86
Ponte Nova	56,35	5	16,67	91,30	28	93,33	<b>42,07</b>	1	3,33	77,19	22	73,33
Pouso Alegre	55,92	7	13,21	86,81	40	75,47	38,74	0	0,00	70,24	25	47,17
São João Del Rei	52,73	2	10,00	91,97	20	100,00	38,92	0	0,00	76,37	12	60,00
Sete Lagoas	52,11	7	20,00	85,84	30	85,71	37,81	1	2,86	71,07	22	62,86
Teófilo Otoni	54,27	3	9,38	88,47	29	90,63	40,46	0	0,00	75,37	17	53,13
Ubá	55,07	5	16,13	82,56	22	70,97	36,48	0	0,00	67,50	14	45,16
Uberaba	49,49	3	11,11	83,72	22	81,48	30,92	0	0,00	64,84	12	44,44
Uberlândia	56,61	1	5,56	<b>98,14</b>	11	61,11	36,81	1	5,56	76,59	5	27,78
Unai	43,34	1	8,33	82,89	9	75,00	29,43	0	0,00	66,14	6	50,00
Varginha	52,11	6	12,00	85,22	41	82,00	37,35	1	2,00	70,55	23	46,00

**Notas:** URS - Unidade Regional de Saúde; CV - Cobertura Vacinal; n- número de municípios dentro da URS que atingiram a meta de cobertura vacinal.

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

Tabela 14 – Modelos *OLS*, *Spatial Error* e *Spatial Lag* para a primeira e a segunda dose do sexo masculino. Minas Gerais, Brasil

Modelo	1ª dose						2ª dose					
	<i>OLS</i>		<i>Spatial Error</i>		<i>Spatial Lag</i>		<i>OLS</i>		<i>Spatial Error</i>		<i>Spatial Lag</i>	
Variável	Coef.	P-valor	Coef.	P-valor	Coef.	P-valor	Coef.	P-valor	Coef.	P-valor	Coef.	P-valor
Área por quilometro quadrado	-0,0023	<b>0,0003</b>	-0,0022	<b>0,0022</b>	-0,0019	<b>0,0018</b>	-0,0017	<b>&lt;0,001</b>	-0,0016	<b>0,0030</b>	-0,0014	<b>0,0015</b>
Primeira dose da vacina – população feminina	0,0012	0,0730	0,0010	0,1346	0,0012	0,0716	0,0006	0,1169	0,0006	0,1226	0,0007	0,0812
Número de famílias com renda de até meio salário-mínimo	-0,0009	<b>0,0367</b>	-0,0007	0,1020	-0,0008	<b>0,0417</b>	-0,0006	0,0707	-0,0005	0,0912	-0,0006	0,0505
Percentual da população pobre do Cad-Único	-0,1060	<b>0,0429</b>	-0,0303	0,6113	-0,0646	0,2083	-0,0658	0,0886	-0,0166	0,7089	-0,0428	0,2571
Proporção da população atendida pela estratégia da saúde da família	0,1632	<b>0,0006</b>	0,1505	<b>0,0013</b>	0,1549	<b>0,0008</b>	0,1500	<b>&lt;0,001</b>	0,1312	<b>&lt;0,001</b>	0,1374	<b>&lt;0,001</b>
Taxa de Urbanização	-0,1441	<b>0,0017</b>	-0,1667	<b>0,0004</b>	-0,1403	<b>0,0019</b>	-0,1424	<b>&lt;0,001</b>	-0,1557	<b>&lt;0,001</b>	-0,1355	<b>&lt;0,001</b>
<b>Teste de multiplicadores de Lagrange</b>												
<i>Lagrange Multiplier (lag)</i>	<b>&lt;0,0001</b>						<b>&lt;0,0001</b>					
<i>Lagrange Multiplier (error)</i>	<b>&lt;0,0001</b>						<b>&lt;0,0001</b>					
<i>Robust LM (lag)</i>	0,4172						0,3622					
<i>Robust LM (error)</i>	0,3329						0,1379					
<i>Multicollinearity condition number</i>	28,56						28,55					
<i>Log likelihood</i>	-3597,72		-3587,76		-3588,76		-3339,25		-3326,53		-3327,41	
<i>Akaike info criterion</i>	7209,43		7189,51		7193,53		6692,50		6667,07		6670,83	
<i>Schwarz criterion</i>	7242,68		7222,76		7231,52		6725,74		6700,31		6708,82	
R <sup>2</sup>	7,95%		11,0%		10,5%		10,51%		14,2%		13,8%	
Moran (i) – resíduo	0,0534		-0,0020		0,0030		0,0636		-0,0010		0,0050	

**Notas:** p-valor em negrito: estatisticamente significativo.

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

Tabela 15 – Modelos OLS, Spatial Error e Spatial Lag para a primeira e segunda dose do sexo feminino. Minas Gerais, Brasil

Modelo	1ª dose						2ª dose					
	OLS		Spatial Error		Spatial Lag		OLS		Spatial Error		Spatial Lag	
Variável	Coef.	P-valor	Coef.	P-valor	Coef.	P-valor	Coef.	P-valor	Coef.	P-valor	Coef.	P-valor
Área por quilometro quadrado	-0,0027	<b>0,0004</b>	-0,0025	<b>0,0048</b>	-0,0024	<b>0,0011</b>	-0,0023	<b>0,0012</b>	-0,0022	<b>0,0075</b>	-0,0021	<b>0,0025</b>
Primeira dose da vacina – população feminina	0,0026	<b>0,0016</b>	0,0020	<b>0,0106</b>	0,0026	<b>0,0011</b>	0,0019	<b>0,0034</b>	0,0016	<b>0,0117</b>	0,0019	<b>0,0023</b>
Número de famílias com renda de até meio salário-mínimo	-0,0018	<b>0,0004</b>	-0,0014	<b>0,0066</b>	-0,0018	<b>0,0003</b>	-0,0016	<b>0,0009</b>	-0,0013	<b>0,0057</b>	-0,0016	<b>0,0007</b>
Percentual da população pobre do Cad-Único	0,1550	0,0168	0,3512	<b>0,0000</b>	0,1937	<b>0,0022</b>	0,1036	0,0844	0,2330	<b>0,0009</b>	0,1246	<b>0,0353</b>
Proporção da população atendida pela estratégia da saúde da família	0,1747	<b>0,0028</b>	0,1466	<b>0,0101</b>	0,1507	0,0078	0,2182	<b>0,0001</b>	0,1899	<b>0,0004</b>	0,1976	<b>0,0002</b>
Taxa de Urbanização	-0,0446	0,4310	-0,1059	0,0671	-0,0564	0,3069	-0,1134	<b>0,0313</b>	-0,1576	<b>0,0035</b>	-0,1163	<b>0,0245</b>
<b>Teste de multiplicadores de Lagrange</b>												
Lagrange Multiplier (lag)	<b>&lt;0,0001</b>						<b>&lt;0,0001</b>					
Lagrange Multiplier (error)	<b>&lt;0,0001</b>						<b>&lt;0,0001</b>					
Robust LM (lag)	0,0969						0,1643					
Robust LM (error)	<b>&lt;0,0001</b>						<b>0,0002</b>					
Multicollinearity condition number	28,60						28,59					
Log likelihood	-3779,87		-3757,52		-3764,70		-3716,16		-3700,83		-3705,85	
Akaike info criterion	7573,74		7529,05		7545,40		7446,32		7415,65		7427,70	
Schwarz criterion	7606,98		7562,29		7583,39		7479,56		7448,90		7465,69	
R <sup>2</sup>	8,62%		15,2%		12,9%		10,80%		15,2%		13,67%	
Moran (i) – resíduo	0,0814		-0,0040		0,0150		0,0682		-0,0050		0,0120	

**Notas:** p-valor em negrito: estatisticamente significativo.

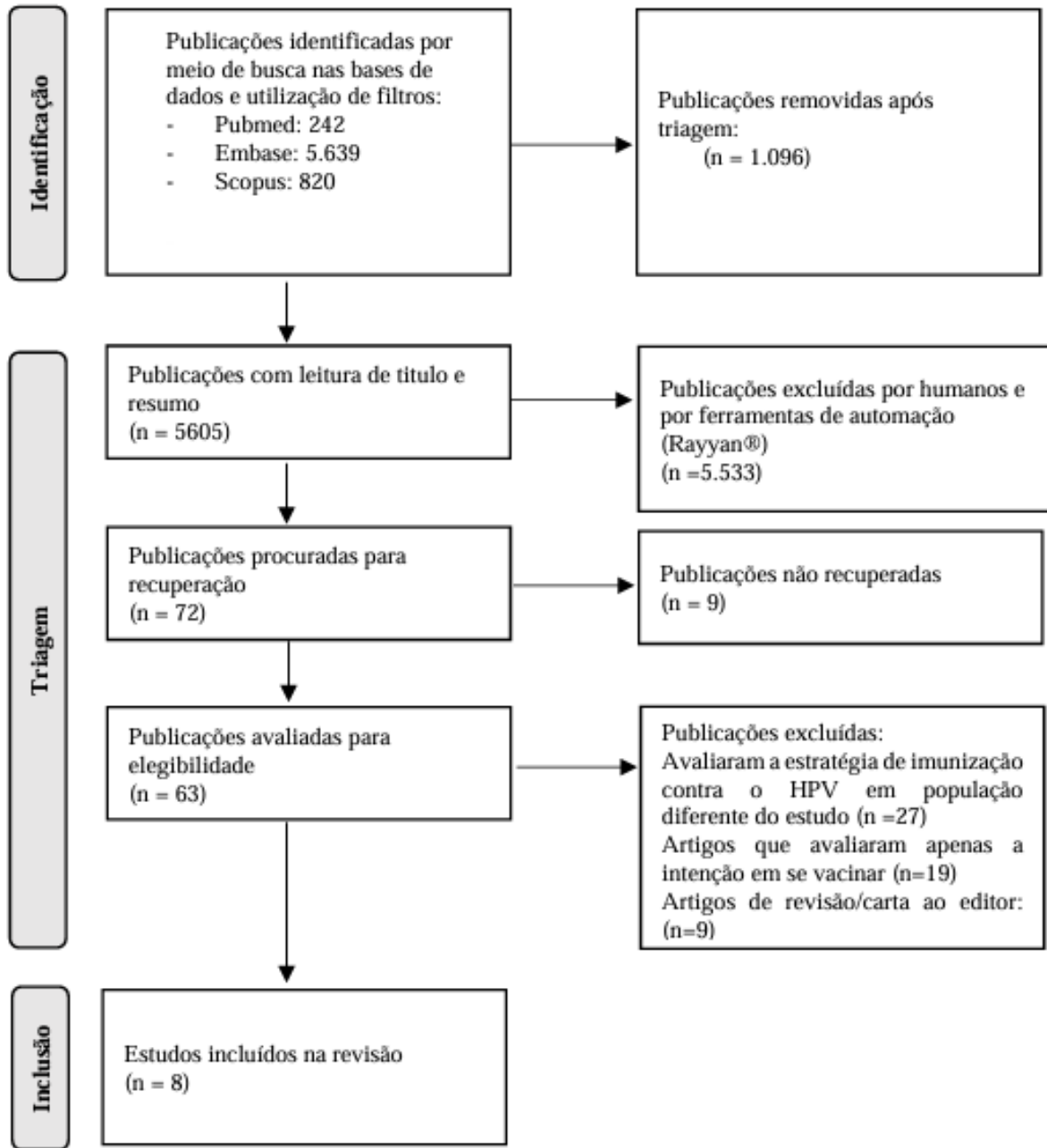
**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

## 5.6 Etapa 6 - Estratégias para o aumento da cobertura da vacina contra o Papilomavírus Humano em adolescentes – revisão sistemática

A estratégia de busca recuperou 6.701 artigos, dos quais 1.096 foram excluídos por duplicidade. Assim, 5.605 títulos e resumos foram avaliados com o auxílio de ferramenta de automação Rayyan® para a leitura de títulos e resumos. Após esta etapa, 72 estudos foram incluídos e procurados para recuperação. Deste total, 9 não foram encontrados na íntegra, permanecendo 63 estudos para leitura completa, seguindo-se a aplicação dos critérios de inclusão. Restaram oito: Bernstein *et al.*, 2022; Desiante *et al.*, 2017; Ferreira *et al.*, 2022; Gilkey *et al.*, 2023; Kury *et al.*, 2013; Kwan *et al.*, 2011; Vinci *et al.*, 2022; e ZORN *et al.*, 2023 –, os quais foram incluídos nesta Revisão Sistemática (Figura 10). As características dos estudos, como, autoria, localização, tamanho amostral, população dos estudos, idade e metodologia, foram incluídas e apresentadas na Quadro 7.

Os artigos foram publicados entre 2011 e 2023. Em relação ao país de origem, 2 foram desenvolvidos no Brasil (Ferreira *et al.*, 2022; e Kury *et al.*, 2013), 1 na China (Kwan *et al.*, 2011), 4 nos Estados Unidos da América (Bernstein *et al.*, 2022; Gilkey *et al.*, 2023; Vinci *et al.*, 2022; Zorn *et al.*, 2023) e 1 na Itália (Desiante *et al.*, 2017) (Quadro 7).

Em relação à intervenção de saúde apresentada, 6 estudos abordaram a proposta de ensaios comunitários (Bernstein *et al.*, 2022; Desiante *et al.*, 2017; Kury *et al.*, 2013; Kwan *et al.*, 2011; Vinci *et al.*, 2022; Zorn *et al.*, 2023) e 2 trabalharam com ensaio clínico randomizado (Ferreira *et al.*, 2022; Gilkey *et al.*, 2023) (Quadro 7).



**Figura 10 – Fluxograma da busca bibliográfica e extração de dados para a revisão sistemática de estratégias da vacina contra o HPV (adaptado do PRISMA)**

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

**Quadro 7 – Características de autoria, localização, tamanho amostral, população dos estudos e idade nos estudos**

<b>Autor, Ano</b>	<b>Localização</b>	<b>Tamanho amostral</b>	<b>População estudada</b>	<b>Metodologia</b>
Kwan <i>et al.</i> , 2011	China- Hong Kong	Meninas adolescentes (n = 953)	Meninas das séries iniciais (1 <sup>a</sup> a 4 <sup>a</sup> série) e séries superiores (6 <sup>a</sup> a 7 <sup>a</sup> série) com média de idade de 14 anos	Ensaio comunitários
Kury <i>et al.</i> , 2013	Campos dos Goytacazes/RJ-Brasil	262 escolas, entre públicas e privadas e 68 Clínicas Públicas	Adolescentes do sexo feminino de 11-15 anos	Ensaio comunitários
Desiante <i>et al.</i> , 2017	Itália- Taranto	5720 adolescentes pertencentes à coorte de 2003	Adolescentes de 14 anos	Ensaio comunitários
Bernstein <i>et al.</i> , 2022	USA- Nova Inglaterra	128 adolescentes: 73 no grupo pré-intervenção e 55 no grupo pós-intervenção.	Adolescentes de 11 a 12 anos	Ensaio Comunitários
Ferreira <i>et al.</i> , 2022	Ceará-Brasil	238 meninas. O grupo controle (n = 120) recebeu instruções de rotina, e o grupo intervenção (n = 118), cartões de mensagem impressos	Adolescentes do sexo feminino 9-14 anos.	Ensaio clínico randomizado por cluster
Vinci, <i>et al.</i> , 2022	USA- Charlotte, Hendry e Lee, no sudoeste (SW) da Flórida.	8.960 adolescentes 48,8% meninas (n = 4.370) e 51,2% meninos (n = 4.590)	Adolescentes de 11-16 anos	Ensaio comunitários
Gilkey, <i>et al.</i> , 2023	USA- Illinois, Michigan e Washington	224 clínicas	Adolescentes de 11-17 anos	Estudo randomizado de cluster pragmático
Zorn, <i>et al.</i> , 2023	USA- Washington	9 clínicas pediátricas	Adolescentes de 9-17 anos	Ensaio comunitários

**Fonte:** Elaborado para fins deste estudo.

A análise das estratégias de vacinação abordadas pelos estudos incluídos nesta revisão mostrou que a grande maioria adotou mais de uma estratégia em seus estudos, pois as estratégias se complementavam.



As estratégias serão demonstradas neste estudo por meio da divisão em três categorias: 1: “Educação e conscientização”; 2: “Vacinação em grupo/escola” e 3: “Lembretes informativos”.

Os estudos de Kwan *et al.* (2011), Kury *et al.* (2013), Desiante *et al.* (2017), Bernstein *et al.* (2022), Ferreira *et al.* (2022), Shin *et al.* (2022), Vinci *et al.* (2022), Gilkey *et al.* (2023) e Zorn, *et al.* (2023) adotaram a estratégia 1: “Educação e conscientização”, utilizando medidas por meio de campanhas educativas direcionadas aos adolescentes, pais, professores e profissionais da saúde, por meio de materiais informativos, palestras e campanhas publicitárias” (Quadro 8).

Os estudos de Kury *et al.* (2013), Desiante *et al.* (2017), Bernstein *et al.* (2022), Ferreira *et al.* (2022), Shin *et al.* (2022) e Zorn, *et al.* (2023) trouxeram junto com a estratégia 1 a estratégia 2: “Vacinação em grupo/escola”, evidenciando que o envolvimento da comunidade escolar no contexto da vacinação é extremamente necessário nessa população de adolescentes. Por isso, foram sugeridas parcerias com escolas capazes de ajudar a disseminar informações e de promover a importância da vacinação para essa população, sendo que o acesso facilitado foi proposto por realizar a vacinação em locais de fácil acesso, como as escolas, a fim de evitar barreiras logísticas e financeiras, aumentando a CV (Tabela 17).

Os estudos de Bernstein *et al.* (2022), Ferreira *et al.* (2022) e Vinci *et al.* (2022) apresentaram, junto com a estratégia 1 a estratégia 3, “Lembretes informativos”. Os lembretes e o *recall* foram implementados para lembrar os adolescentes e seus pais sobre a importância da vacinação HPV, sendo realizados por meio de mensagens de texto, telefonemas ou cartas, lembrando-os de agendar a vacinação (Quadro 8).

**Quadro 8 – Caracterização das estratégias capazes de aumentar as coberturas vacinais nos estudos**

<b>Autor, Ano</b>	<b>Estratégia</b>	<b>Ator</b>	<b>Descrição da estratégia</b>	<b>Tipo de estratégia</b>	<b>Principais resultados</b>
Kwan <i>et al.</i> , 2011	Intervenção educativa - estratégia ação	Universidade de Hong Kong-China	O programa educacional consistiu na apresentação didática de slides, seguida de uma sessão interativa de perguntas e respostas para melhorar a compreensão dos conteúdos sobre HPV e teve duração de 1 hora.	Educação e conscientização	A avaliação de ser vacinada contra o HPV antes da estratégia era de 74,9% e após a estratégia de intervenção em saúde foi de 86,3%.
Kury <i>et al.</i> , 2013	Intervenção educativa - estratégia ação	Município de Goytacazes - RJ/Brasil	Estratégia “híbrida” para combinar a vacinação móvel nas escolas locais e, também, nos locais públicos de vacinação permanente. Mediante marcação prévia, as escolas receberam a vacinação no local; foram criados dois “Dias D” para vacinação municipal, paralelamente à criação do projeto “Férias sem HPV”. A vacina também foi oferecida diariamente em dois locais públicos permanentes. Incluiu uma série de palestras ministradas em escolas públicas e privadas sobre o HPV.	Educação e conscientização; Vacinação em grupo/escola	A primeira dose da vacina atingiu 53%, 90,1% e 87,9% de cobertura, respectivamente, em 2010, 2011 e 2012.
Desiante <i>et al.</i> , 2017	Intervenção educativa-estratégia ação	Unidade local de saúde de Taranto	Dez centros de vacinação, selecionados aleatoriamente, implementaram a oferta da vacina de forma tradicional, nas unidades de saúde e receberam uma carta-convite com informações sobre benefícios e riscos da vacinação HPV para comparecer ao posto de vacinação. Outros 14 centros de vacinação envolveram as escolas secundárias da sua jurisdição. Após a aquisição da lista dos alunos inscritos nascidos em 2003, foram organizados encontros de aconselhamento e promoção das vacinas HPV com a participação dos profissionais de saúde da Unidade Local de	Educação e conscientização; Vacinação em grupo/escola	A regressão logística múltipla aponta a estratégia de vacinação escolar (OR = 2; p < 0,01) aumenta a probabilidade de completar o ciclo da vacina HPV em adolescentes. A avaliação comparativa das estratégias de cobertura sugere que a vacinação escolar resultou em resultados significativamente melhores do que a vacinação ambulatoriais, para todos os grupos considerados (geral 72,3% x 55,6%).

Autor, Ano	Estratégia	Ator	Descrição da estratégia	Tipo de estratégia	Principais resultados
			Saúde, dos professores, dos alunos e dos seus pais. Durante as reuniões, planejadas fora do horário escolar, os pais forneceram consentimento por escrito para a administração da vacina nas escolas. A administração de ambas as doses foi agendada dentro das escolas durante o horário de aula.		
Bernstein <i>et al.</i> , 2022	Intervenção educativa - estratégia ação	1 Enfermeira Pediátrica e 4 médicos de um consultório particular em Nova Inglaterra	1) Uma mudança padronizada na política de vacinas foi feita para incluir a vacina contra HPV com outras vacinas para adolescentes, 2) Um e-mail pré-visita foi enviado aos pais de adolescentes para fornecer informações factuais sobre a vacina em preparação para a visita. 3) Uma iniciativa de comunicação com o provedor foi implementada para garantir que todos os provedores transmitissem mensagens consistentes e entregassem uma recomendação eficaz de prevenção do câncer para a vacinação contra o HPV.	Educação e conscientização; Vacinação em grupo/escola; Lembretes	O grupo pós-intervenção demonstrou que as taxas de vacinação contra o HPV aumentaram de 17,8% para 63,6% nos adolescentes de 11 e 12 anos.
Ferreira <i>et al.</i> , 2022	Intervenção educativa - estratégia ação	Universidade Federal do Ceará	Intervenção educativa, composta por “Cai fora, HPV!”, e projeto educativo, com entrega de cartões impressos com mensagens sobre adesão à vacinação contra o HPV por dois meses consecutivos; e um com intervenção padrão, denominado “Controle”, contendo apenas cuidados habituais, orientações de rotina durante as consultas de enfermagem na unidade de saúde ou orientações repassadas pela	Educação e conscientização; Vacinação em grupo/escola; Lembretes	Pré-intervenção, conhecimento era inadequado e atitude adequada em ambos os grupos. Pós-intervenção, conhecimento e práticas adequados se tornaram maior no grupo intervenção. Conhecimento e atitude adequados pós-intervenção, além da idade maior ou igual a 12, aumentam a chance para vacinação, explicando 70% da prática.

Autor, Ano	Estratégia	Ator	Descrição da estratégia	Tipo de estratégia	Principais resultados
			instituição de ensino do adolescente para o mesmo período.		
Vinci, <i>et al.</i> , 2022	Intervenção educativa-estratégia ação	Depto. de Saúde da Flórida	(1) Lembretes aos prestadores para alertar a equipe, por meio de avisos automatizados nos formulários dos pacientes e no sistema EHR; (2) Lembretes aos pacientes para alertar os pais/cuidadores sobre pacientes com vacinação prevista para seus 11 e 12 anos de idade, por meio de cartões postais; e (3) Avaliação e feedback do provedor, por meio de notificação verbal e escrita das taxas de vacinação de médicos individuais para a população geral de pacientes em reuniões clínicas mensais.	Educação e conscientização; Lembretes	As mudanças no sistema incluíram avisos automatizados sobre o HPV para a equipe, lembretes de cartões postais para os pais quando os jovens completaram 11 ou 12 anos e avaliação mensal das taxas de vacinação do provedor. A intervenção aumentou o número de pacientes que receberam a primeira dose da vacina (pré = 60%; pós = 67,42%), já a taxa da segunda dose diminuiu após a intervenção 92,98% para 79,69%.
Gilkey, <i>et al.</i> , 2023	Intervenção Educativa-Estratégia ação	Depto. de Saúde Estadual	Treinamento de melhoria de qualidade. Os funcionários do Departamento de Saúde ministraram intervenções de orientação breves (45–60 minutos), incluindo formação específica sobre a vacina contra o HPV, com avaliação e feedback sobre a cobertura vacinal das clínicas (ou seja, proporção de pacientes vacinados). Os sistemas de informação sobre imunização dos estados forneceram dados para avaliar a mudança de cobertura para o início da vacina contra o HPV ( $\geq 1$ dose) no acompanhamento de 12 meses, entre pacientes com idades entre 11–12 (resultado primário) e 13–17 (resultado secundário) no início do estudo.	Educação e conscientização;	As clínicas atenderam 312.227 pacientes com idades entre 11 e 17 anos. Para as idades de 11 a 12 anos teve um aumento de cobertura as que tiveram o treinamento presencial e virtual. Para as idades de 13 a 17 anos, a mudança de cobertura foi maior para o coaching virtual, mas o coaching presencial não produziu um efeito de intervenção.

Autor, Ano	Estratégia	Ator	Descrição da estratégia	Tipo de estratégia	Principais resultados
Zorn <i>et al.</i> , 2023	Intervenção educativa-estratégia ação	Universidade de Washington e o Escritório de Assuntos de Pesquisa Humana do United Health Group	As intervenções de apoio incluíram cartazes padronizados do calendário de imunização em salas de exames, suporte para registros médicos eletrônicos, treinamento de provedores e funcionários, recomendações fortes de provedores, recursos educacionais impressos e treinamento de campeões entre pares.	Educação e conscientização;	A taxa de iniciação e a conclusão da vacina aumentaram em todas as faixas etárias. No primeiro ano as taxas de iniciação aos 9-10 anos aumentaram 30 pontos percentuais, de n = 106/922 (11%) em maio de 2018 para n = 445/1.077 (41%) em abril de 2019, com aumento máximo geral de 45 pontos percentuais em menos de quatro anos de implementação de MQ para n= 601/1.071 (56%) em setembro de 2021. A iniciação aos 11-12 anos aumentou 8 pontos percentuais no primeiro ano, de n = 655/876 (75%) em maio de 2018 para n = 845/1.020 (83%) em abril de 2019, com aumento máximo de 14 pontos percentuais para n = 917/1.036 (89%) em dezembro de 2019, diminuindo depois ligeiramente para n = 750/869 (86%) em dezembro de 2021. A iniciação aos 13 anos aumentou aproximadamente 6 pontos percentuais no primeiro ano, de n = 359/403 (89%) em abril de 2018 (ponto de dados de maio de 2018 não disponível) para n = 403/422

Autor, Ano	Estratégia	Ator	Descrição da estratégia	Tipo de estratégia	Principais resultados
					(95%) em abril de 2019, atingindo um elevado de n = 426/434 (98%) até dezembro de 2019 (dados não apresentados). As taxas de iniciação aos 13-17 anos já eram elevadas quando a intervenção de MQ começou, mas ainda aumentaram de n = 1.594/1.682 (95%) em maio de 2018 para n= 1.772/1.827 (97%) em dezembro de 2019.

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo.

Na avaliação do risco de viés, segundo a ferramenta RoB 2.0, constatou-se que a maioria dos estudos possuía baixo risco de viés (Tabela 17). Apenas 2 estudos (Desiante *et al.*, 2017; e Kury *et al.*, 2013) apresentaram como desfecho final alguma preocupação, devido à característica de seu processo de randomização e, também, à apresentação de dados incompletos.

**Tabela 16 – Avaliação do risco de viés segundo a ferramenta *Risk-of-Bias Tool For Randomized Trials (RoB 2.0)***

<b>Autores, Ano</b>	<b>Vieses decorrentes do processo de randomização</b>	<b>Vieses decorrentes de desvios das intervenções pretendidas</b>	<b>Vieses decorrentes de dados incompletos</b>	<b>Vieses decorrentes da mensuração do desfecho</b>	<b>Vieses na descrição dos resultados</b>	<b>Análise global do risco de viés</b>
Kwan <i>et al.</i> , 2011	?	+	?	+	+	+
Kury <i>et al.</i> , 2013	?	+	?	?	+	?
Desiante <i>et al.</i> , 2017	-	?	?	+	+	?
Bernstein <i>et al.</i> , 2022	+	+	+	+	+	+
Ferreira <i>et al.</i> , 2022	?	+	+	+	+	+
Vinci <i>et al.</i> , 2022	?	+	+	+	+	+
Gilkey <i>et al.</i> , 2023	+	+	+	+	+	+
Zorn <i>et al.</i> , 2023	+	+	+	+	+	+

**Nota:** (+) Baixo risco; (-) Alto risco; (?) Alguma preocupação.

**Fonte:** Elaborada para fins deste estudo e adaptada de Sterne *et al.* 2019.

## 6 DISCUSSÃO

A análise dos resultados desta tese demonstrou, com base nos dados sobre o estado de Minas Gerais, Brasil, e nos dados mundiais (por meio das revisões sistemáticas de literatura), que existe uma associação potencial entre os determinantes da saúde (individuais e ambientais) e a cobertura vacinal contra o Papilomavírus Humano. As diversas metodologias utilizadas foram essenciais para a compreensão dessa associação.

A maior prevalência dos municípios do estado de Minas Gerais, Brasil, apresentou baixa CV ( $\geq 50\%$  a  $< 90\%$ ) para a vacina contra o HPV na aplicação da primeira e da segunda dose, muito abaixo das metas esperada para todas as URS e as variáveis *faixa etária* e *sexo*, sendo que a maioria das regiões apresentou tendência decrescente.

Dentre os anos estudados, 2017 teve uma pequena diferença na cobertura da D2, resultado justificado pelo fato de que no território brasileiro a introdução dessa vacina para a população de adolescentes do sexo masculino ocorreu naquele ano. Entretanto, a CV não teve um valor tão crescente quanto o esperado e o obtido em outros países (Patel *et al.*, 2018).

A Austrália, país pioneiro na introdução dessa vacina em seu programa nacional de vacinação para meninas e meninos, apresenta atualmente bons resultados na redução da incidência do câncer do colo do útero, graças a sua cobertura vacinal, que oscila entre de 70 e 80% em seu território (Patel *et al.*, 2018; Kubba, 2008).

Outro achado deste estudo refere-se ao fato de o ano de 2020 ter apresentado as menores CV (0,83 para D1 e 1,83 para D2), muito relevante e preocupante, uma vez que, provavelmente, relaciona-se com o ano de início da pandemia da Covid-19. Não se pode suprimir, portanto, o papel deste evento na redução das coberturas vacinais, tanto nas crianças, como nos adolescentes (Bramer *et al.*, 2020; Chandir *et al.*, 2020; Mansour *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2022). Autores demonstram que a pandemia da Covid-19 teve um impacto importante na saúde coletiva e que a cobertura da vacina contra o HPV também foi afetada. Todavia, não se trata de uma realidade exclusiva dessa vacina, mas também de todas as outras vacinas de rotina, em nível mundial (Bramer *et al.*, 2020; Dinleyici *et al.*, 2022; Gharpure *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2022). Estudo realizado com imunobiológico exclusivo da população dos adolescentes em Minas Gerais evidenciou que em 2020 a cobertura vacinal referente a esse imunobiológico foi de 52,28% para a primeira dose e de 25,69% para segunda (Luvisaro *et al.*, 2022).

Quando se comparam as coortes, percebe-se que a cobertura alcançada com a primeira e a segunda dose indicou que as coortes mais jovens apresentaram maior chance de se vacinar,



apresentando-se com uma tendência crescente. Este fator assume extrema relevância no contexto da vacinação contra o HPV, pois a população compreendida nessa faixa etária se torna o público que mais se beneficia com esse imunobiológico, uma vez que tem maior chance de não ter sido exposta aos subtipos virais do HPV. Isso faz com que a vacina tenha maior poder de eficácia e imunogenicidade contra os subtipos da vacina aplicada (Gallagher *et al.*, 2016; Patel *et al.*, 2018; Lamontagne *et al.*, 2011).

A identificação da faixa etária do público-alvo para essa vacina é um fator importante e relevante para a saúde coletiva, visto que, historicamente, a maioria dos programas de imunização tem se concentrado na vacinação infantil e, portanto, pode ser menos experiente no acesso e na vacinação dos adolescentes (World Health Organization, 2019; Panobianco *et al.*, 2022; Gallagher *et al.*, 2016). Esse fato pode ser corroborado pelas baixas CV encontradas neste estudo e, também, em outros países, pois muitos apresentam uma experiência limitada na prestação e continuidade dos cuidados de saúde aos adolescentes, além das crenças/barreiras impostos no contexto desse imunobiológico (Moro *et al.*, 2017; Gallagher *et al.*, 2016).

A introdução de um novo imunizante para a população pode contribuir para a hesitação vacinal (Domingues *et al.*, 2020). Vários outros fatores, como os destacados por Beharry e colaboradores (2011), podem influenciar a CV dos adolescentes. Poucos frequentam os serviços de saúde e poucos se engajam com atividades de promoção à saúde (Vieira *et al.*, 2014; Beharry; Pun, 2011), tanto pelas características do desenvolvimento biopsicossocial, quanto pela compreensão leiga de que a faixa etária possui “boa saúde” e não se beneficiaria de consultas rotineiras com os profissionais de saúde (Assis; Avanci; Duarte, 2015). Ademais, muitos adolescentes (e familiares) não estão cientes da necessidade de vacinação na faixa etária (Carvalho; Araújo, 2010). Por isso, a (não) educação em saúde na escola, local onde passam boa parte de seu tempo, também contribui para a falta desse conhecimento ou para um maior cuidado com sua saúde.

Nesse contexto de vacinação dos adolescentes, destaca-se a importância dos profissionais da ESF, em especial dos enfermeiros, pois devem estar preparados para lidar com as idiossincrasias da adolescência (Assis; Avanci; Duarte, 2015). Infelizmente, muitos não oferecem ou recomendem as vacinas aos adolescentes quando estes comparecem em atendimentos nas Unidades de Saúde (Carvalho; Araújo, 2010). Também utilizam o mito da necessidade do pai ou responsável para oferecer cuidados/intervenções, não garantindo os direitos do adolescente.

Também existem motivos intrínsecos à organização do sistema de saúde e às construções sociais, que podem impedir o caminho dos adolescentes aos Centros de Atenção Básica (Assis; Avanci; Duarte, 2015). Este fator não deve ser menosprezado, em especial em um país como o Brasil, onde um percentual considerável das crianças e dos adolescentes vive em condições de vulnerabilidade socioeconômica.

A literatura mostra que os possíveis ESAVI da vacina contra o HPV também podem interferir na cobertura da população do estudo. Por exemplo, revela que a maioria dos eventos ESAVI é de natureza leve e moderada, prevalecendo eventos no local da injeção, como, dor e edema (Crawford *et al.*, 2016; Jacobsen; Valentiner-Branth; Mølbak, 2018; Jain; Paul; Lamontagne, 2013; Neha *et al.*, 2020; Naleway *et al.*, 2012; Mauro *et al.*, 2019; Martínez-Lavín; Martínez-Martínez; Reyes-Loyola, 2015). Os ESAVI sistêmicos mais frequentes são: febre, cefaleia, fadiga e tontura (Hineno; Ikeda, 2021; Neha *et al.*, 2020; Naleway *et al.*, 2012; Martínez-Lavín; Martínez-Martínez; Reyes-Loyola, 2015).

Os resultados desta proposta também apontaram que não houve nenhuma notificação de evento adverso grave associado à vacina contra o HPV que suscitasse preocupação quanto à segurança da vacinação em adolescentes.

Em relação às manifestações sistêmicas, estudos prévios (Austrália, 2014; Moura *et al.*, 2021; Šubelj *et al.*, 2016; Arana *et al.*, 2018) relataram alta prevalência de casos de síncope, o que pode se tratar de uma reação psicogênica à vacina. Contudo, essa não foi a manifestação sistêmica mais prevalente neste estudo.

Todos os eventos, sejam os locais ou os sistêmicos, devem ser informados aos pacientes previamente. Em relação aos adolescentes, incluindo seus pais/responsáveis, são de suma importância, uma vez que a informação prévia permite uma melhor atenção por parte de ambos e possibilita que eles se reportem ao serviço de saúde caso ocorram, eliminando, assim, os possíveis eventos de associados às *fakes news* e os estigmas sobre tais eventos. Os estudos mostraram que os eventos adversos locais, como dor e edema, são considerados comuns e esperados na população de adolescentes e, ainda, caracterizados como uma condição temporária e sem risco de vida (Neha *et al.*, 2020). Por isso, devem ser notificados e monitorados pelo sistema de vigilância pela equipe de saúde para um melhor manejo e acompanhamento. Caso algum deles evolua para uma consequência mais grave ou crônica, também devem ser reportados.

Quanto aos achados desta tese, apurou-se que a taxa de incidência de ESAVI associados a esta vacina no estado de Minas Gerais e no período estudado foi baixa. Os ESAVI a ela

associados foram temporários, autolimitados e classificados como “não graves”. Prevaleram: dor, edema, cefaleia e gastroenterite. Os ESAVI mais frequentes foram considerados eventos não graves.

Em 2015, um ano após a introdução da vacina, registrou-se uma maior TI de ESAVI, sendo este comportamento esperado, uma vez que em sistema de vigilância passiva (Waldman *et al.*, 2011; Arana *et al.*, 2018) observam-se a intensificação das estratégias de identificação e a notificação de agravos após a inclusão de um novo fármaco, imunobiológico ou tecnologia. Apurou-se, também, que isso pode estar relacionado à sensibilidade do sistema, mediante a implantação do novo VESAVI.

Alguns estudos apontaram que os ESAVI podem ser atribuídos à complexidade do esquema de imunização, ao aumento da quantidade de imunobiológicos incluídos no calendário vacinal nas últimas décadas e à conscientização do profissional da saúde quanto à importância da notificação desses eventos (Bisetto; Ciosak, 2021; Leroy *et al.*, 2012; Moro *et al.*, 2011).

A elevada prevalência nos campos “Sem informação” e “Ignorados”, bem como na falta de preenchimento, também foi identificada em outros estudos (Arana *et al.*, 2018; Pacheco *et al.*, 2018). Apesar da obrigatoriedade da notificação de ESAVI, observou-se a baixa adesão dos profissionais e das instituições de saúde quanto ao preenchimento das notificações de ESAVI. Destaca-se, também, a presença de problemas estruturais e de acesso aos serviços de saúde que oferecem barreiras ao estabelecimento definitivo das notificações de ESAVI.

A variação nas TI dos ESAVI nas macrorregiões do estado de Minas Gerais identificada neste estudo pode estar relacionada às desigualdades regionais de investimento no setor Saúde, o que impacta tanto a estrutura quanto o acesso aos serviços (Viacava *et al.*, 2018). A falta de investimento no setor Saúde e nas tecnologias em saúde pode impactar a disponibilidade de pessoal para registro das notificações no módulo on-line do VESAVI (Pacheco *et al.*, 2016). Ademais, a falta de recurso humano adequadamente treinado para o registro da notificação no VESAVI, a escassez de computadores ou em quantidade insuficiente e o acesso à internet instável ou inexistente (Soares *et al.*, 2016) também oferecem barreiras à notificação de ESAVI, uma vez que o módulo on-line, instituído pelo PNI em 2014, exige o registro dos ESAVI em computadores conectados à rede de internet (Pacheco *et al.*, 2018).

Nesta tese a TI de ESAVI associados à vacina contra o HPV foi inferior à TI média encontrada em países de alta renda, citando-se: Estados Unidos, 32,7 casos a cada 100.000 doses de vacina (Arana *et al.*, 2018); Alberta, província do Canadá, 37,4 casos a cada 100.000 doses de vacina (Silva *et al.*, 2015); Ontário, província do Canadá, 19,2 casos a cada 100.000

doses de vacina (Harris *et al.*, 2014); e Austrália, 34,8 casos a cada 100.000 doses de vacina (Australia, 2014). A eficiência da farmacovigilância nestes países e localidades pode ter favorecido a identificação, notificação e comunicação dos ESAVI associados a essa vacina (World Health Organization, 2012).

Em relação à gravidade dos eventos, estudos apontaram a segurança e qualidade da vacina contra o HPV e a prevalência de eventos adversos classificados como “adversos não graves” (94,2%) (Arana *et al.*, 2018), resultado similar ao apresentado por este estudo.

Embora nenhum imunobiológico esteja isento de provocar ESAVI, a vacina contra o HPV é segura e as chances de um indivíduo vacinado apresentar um evento adverso após recebê-la são pequenas (Australia, 2014; Arana *et al.*, 2018; Šubelj *et al.*, 2016). Os eventos após o recebimento da vacina contra o HPV são caracterizados como uma condição temporária e sem risco de vida aos adolescentes (Neha *et al.*, 2020).

Após a notificação de um ESAVI é imprescindível que seja instaurada a investigação do caso, sendo realizada a avaliação clínica e solicitados exames laboratoriais e complementares, a fim de estabelecer ou descartar umnexo entre a ocorrência do evento e a vacinação, de modo que a seqüela ou o óbito não sejam inadequadamente atribuídos à vacina (Santana *et al.*, 2016). Eventos devem ser notificados e monitorados pelo sistema de vigilância pela equipe de saúde, para melhor manejo e acompanhamento. Caso algum deles evolua para uma consequência mais grave ou crônica, também deve ser reportado.

Quanto aos EI, de acordo com o Comitê Consultivo Global da Organização Mundial de Saúde sobre Segurança de Vacinas, erros do tipo uso de vacinas vencidas ou que foram expostas a temperaturas extremas, aplicação inadvertida da vacina em indivíduos que apresentam alguma contraindicação clínica ou farmacológica, utilização de diluentes inadequados, técnica ou via incorreta de administração da vacina e administração de dose inadequada ou fora do prazo recomendado configuram situações que podem ocasionar reações locais ou sistêmicas no indivíduo vacinado (World Health Organization, 2016), com possibilidade de provocar impacto negativo na população e nos serviços de saúde. Dentre os prejuízos associados a eles, destacam-se: comprometimento da resposta imune em relação ao imunobiológico, aumento dos custos para os serviços de saúde e redução da confiança da população. Tudo isso impacta diretamente as coberturas vacinais (World Health Organization, 2016; Hibbs *et al.*, 2015).

Os EI podem ser evitados mediante a adoção de estratégias capazes de assegurar o bom funcionamento da cadeia de frio e as boas práticas em imunização (World Health Organization, 2012; Bisetto, Ciosak, 2021), citando-se o monitoramento contínuo da temperatura do

imunobiológico em todas as etapas da cadeia de frio, desde o laboratório produtor até as salas de vacinas, e a reconstituição do imunobiológico, quando necessário, devendo ser realizada mediante a utilização do diluente fornecido pelo fabricante. A vacina reconstituída deve ser usada dentro do prazo máximo de seis horas, sendo descartada ao final de cada dia de trabalho; os imunobiológicos devem ser armazenados em câmaras frias exclusivas; os trabalhadores devem ser treinados e supervisionados durante a prática de imunização; e os eventos adversos devem ser notificados, investigados e acompanhados, a fim de identificar suas causas e estabelecer estratégias para correção dos processos que estão relacionados com a sua ocorrência (World Health Organization, 2012).

Os resultados desta tese, evidenciados com base nos estudos de tendência, no painel ecológico na análise global, demonstraram que, além dos ESAVI, os fatores inerentes ao ambiente social, como a taxa de violência, podem ser determinantes para a CV contra o HPV.

Autores já demonstraram que regiões com maiores taxas de criminalidade podem representar tanto áreas mais rurais como áreas urbanas de nível econômico pior, conclusão que leva a fortes implicações quanto ao desenvolvimento econômico, social e de saúde (Lamontagne, 2011; Dubé, 2014).

As barreiras geográficas podem influenciar, também, a redução do acesso aos serviços de vacinação (Pinto, 2022). O grupo SAGE relacionou, por exemplo, as barreiras geográficas com a hesitação em se vacinar. Ela ocorreu quando a população se encontrava motivada a receber uma vacina, mas hesitou devido ao fato de o Centro de Saúde estar distante ou de seu acesso ser dificultado (STRATEGIC ADVISORY GROUP OF EXPERTS, 2014), podendo ser essa dificuldade imposta pela insegurança de ir até o local (Pinto, 2022), devido às taxas de violência de cada região. A criminalidade pode, portanto, interferir diretamente no desempenho da assistência à saúde, devido aos limites associados ao acesso ao serviço, fazendo com que a população não compareça (Silva, 2011; Dubé, 2014; Elizondo-Alzola, 2021).

Achados desta tese evidenciaram em relação ao sexo masculino que tanto para a primeira quanto para a segunda dose quanto maior a taxa de urbanização, menores os valores da CV. Em relação ao sexo feminino, para as variáveis *área* e *número de famílias* com um salário-mínimo, os coeficientes indicaram que quanto maior os valores observados, menores as CV nos municípios. Para as variáveis *população do sexo oposto* e *proporção de famílias atendidas pela Estratégia da Família*, quanto maior os valores observados, maiores as CV na primeira dose.

Nos Estados Unidos estudos sobre a associação entre vacinação contra o HPV e as variáveis *renda e tipo de assistência* à saúde (com plano de saúde e/ou sem), produziram resultados semelhantes. Um deles mostrou que adolescentes de família de baixa renda sem seguro saúde têm maior probabilidade de iniciar o processo de vacinação contra o HPV (Dorell *et al.*, 2011). Estudo realizado no Brasil demonstrou que a CV contra o HPV teve um aumento na população que morava apenas com a mãe e que possuía um nível de escolaridade mais elevado (Faisal-Cury *et al.*, 2020). Esses achados enfatizam que, em razão da limitação de políticas públicas universais, os adolescentes que se inserem em um contexto de maior vulnerabilidade social terão acesso reduzido à vacinação e estarão mais sujeitos a problemas de saúde, como o câncer de colo de útero (Faisal-Cury *et al.*, 2020).

Novamente, reforça-se que a ESF, programa oficialmente implantado no território brasileiro em 1994, configura-se como marco na história das políticas de saúde, uma vez que reorganizou o modelo de atenção à saúde (Macinko; Harris, 2015). Em Minas Gerais a proporção da população atendidas em unidades de ESF era de 72,3%, em 2013 e em 2019 era de 73,0% (Giovanella *et al.*, 2021).

Por intermédio da Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde (SAPS/MS), em maio de 2019 e com atualizações da publicação da Portaria 397/GM/MS, de 16 de março de 2020, o Ministério da Saúde lançou o Programa Saúde na Hora, que prevê a extensão de horário de atendimento das UBS dos municípios que fizerem adesão ao programa, possibilitando facilidade ao acesso da população aos serviços ofertados na Atenção Básica, incluído as ações de imunizações (Domingues *et al.*, 2020).

Em relação à proporção de famílias atendidas pelo programa Estratégia da Família, quanto maior suas proporções no município, maiores os valores da CV para a primeira e a segunda dose da vacina contra o HPV. Ainda nesta tese, a aplicação da segunda dose ao sexo feminino, considerando as variáveis *área do município, número de famílias com um salário-mínimo e taxa de urbanização*, mostrou que quanto maiores, menores foram os valores da CV na segunda dose. Entretanto, quanto maior a população do sexo oposto, o percentual da população classificada como “pobre” do cadastro único e a proporção de famílias atendidas pela estratégia da família, maior a cobertura vacinal na segunda dose.

O estudo de Staples e colaboradores (2021) revelou efeitos contrastantes de fatores socioeconômicos em nível de área para o início e a conclusão da vacina contra HPV entre os adolescentes, sendo que as regiões com as taxas de cobertura mais baixas eram menos populosas, menos instruídas e tinham um rendimento familiar mediano mais baixo, além de

revelarem taxas mais elevadas de pobreza e de desemprego. Entre os adolescentes do sexo masculino estas áreas tinham uma densidade significativamente menor de prestadores de cuidados primários (Staples *et al.*, 2021). Outros estudos mostraram que características em nível de área, como, composição étnica, densidade populacional, distribuição de gênero, status socioeconômico, localização geográfica e serviços de saúde locais, estão associadas aos padrões geoespaciais de cobertura de vacinação contra HPV em diferentes populações (Kurani *et al.*, 2022; Staples *et al.*, 2021).

Assim como neste estudo, o trabalho de Grampos *et al.* mostrou que as regiões menos desfavorecidas registaram as taxas de conclusão da vacinação mais elevada, sendo consistente com a análise de dados secundários da pesquisa NIS-Teen de 2012 e 2013, que demonstrou que os meninos que viviam em áreas de alta pobreza tinham maiores chances de completar o esquema de vacinação do que os meninos em áreas de baixa pobreza (Henry *et al.*, 2017), aspecto justificado pelo fato de que essa população mais vulnerável é coberta pelo sistema de saúde de uma forma mais eficaz. Ainda quanto à localização geográfica, autores mostram que os locais menos desfavorecidos economicamente possuem mais ações relacionadas a segurança do bairro e, conseqüentemente, os programas voltados para a saúde pública, como a ESF, são mais ativos e subsidiam ações voltadas aos programas de vacinação, o que favorece maiores CV da vacina contra o HPV (Do *et al.*, 2021; Tsui *et al.*, 2013).

As características territoriais e aquelas peculiares de cada estado/regional, como, políticas de segurança pública, infraestrutura econômica, de saúde, educação e estrutura demográfica, são extremamente importantes para o desenvolvimento de estratégias de saúde pública (Patel, 2018; Kubba, 2008; Silva, 2022). Ao se pensar em estratégias para aumentar a cobertura da vacina contra o HPV, é necessário adequá-las de acordo com suas diferenças socioeconômicas e socioambientais do local. Neste caso o enfermeiro é o profissional capaz de contribuir com esse processo, por meio da análise situacional da população e do uso de ferramentas, como o diagnóstico situacional (Elizondo-Alzola, 2021; Panobianco, 2022). Neste sentido a revisão sistemática realizada nesta tese mostrou que o uso de diversas estratégias envolvendo a população de adolescentes é necessário para a adesão e, conseqüentemente, o aumento da CV da vacina contra o HPV. O sucesso da implementação da vacinação contra o HPV no Brasil e no mundo depende de uma série de estratégias, incluindo ações de educação e conscientização, vacinação em grupo ou escolas e, também, o uso de lembretes/mensagens informativas, assim como ações coordenadas entre os diversos níveis do sistema de saúde.

As estratégias adotadas por todos os estudos incluíram o uso da educação e a conscientização, ações que podem e devem estar fundamentadas em teorias e modelos de comportamento de saúde. A Teoria da Mudança de Comportamento, por exemplo, destaca a importância da informação, das atitudes, das normas sociais e da autoeficácia na decisão de adotar comportamentos de saúde preventivos (Drolet *et al.*, 2019; Ferreira *et al.*, 2022; Lee *et al.*, 2015; Prochaska, 1983).

A informação é crucial para a tomada de decisões. Assim, as estratégias educativas devem fornecer informações precisas sobre o HPV, seus riscos e os benefícios da vacinação. A promoção de atitudes positivas em relação à vacinação, destacando a eficácia e a segurança, pode influenciar sua aceitação. Além disso, abordar as percepções de risco pessoal pode motivar a busca pela vacinação.

Corroborando com este estudo, pesquisa experimental voltada para prever o uso de intervenção educativa questionou sobre o que era HPV. O nível de conhecimento das adolescentes escolares foi maior no grupo intervenção, apresentando aumento significativo de 23,5% em comparação com o grupo controle ( $p < 0,000$ ) (Schneider *et al.*, 2017). Isso mostra que a população de adolescentes carece de informações científicas e verdadeiras sobre o vírus HPV, assim como a vacina HPV, além de mostrar que o processo de intervenção com ações educativas acelera o conhecimento e o interesse dessa população.

Destacar os benefícios da vacinação e da prevenção do câncer e abordar as barreiras percebidas, como o medo de efeitos colaterais, são atitudes fundamentais para a decisão de se vacinar (Do *et al.*, 2021; Kurani *et al.*, 2022; Tsui *et al.*, 2013; Prochaska, 1983). Considerar, ainda, as influências em diferentes níveis (como o individual e social) é essencial, sendo que as estratégias educativas devem levar em conta fatores culturais, sociais e econômicos, que podem impactar a decisão de vacinar-se.

O uso de estratégias associadas ao contexto dos adolescentes é de extrema relevância, principalmente quando se trabalha com o ambiente escolar, pois é aí que a maioria deles passa a maior parte de seu tempo. Estudos demonstram que a estratégia de vacinação contra o HPV em grupo ou em ambiente escolar apresenta diversos benefícios, contribuindo para a eficácia do programa de imunização e o aumento da CV (Faisal-Cury *et al.*, 2020; Tsui *et al.*, 2013; Wang; Baras; Buttenheim, 2015).

A escola é um local estratégico de orientação em saúde, na medida em que seu papel é fundamental para a promoção da educação sexual dos jovens, pois o ambiente escolar pode ser palco de relevantes transformações na vida e na saúde deles. A exemplo disso, estudo realizado



por Grandahl e colaboradores (2016) constatou que a intervenção educativa presencial em escolas aumentou a chance de os alunos realmente serem vacinados, sendo que a proporção de meninas vacinadas no grupo de intervenção foi de 52,5%, antes e de 59% após a intervenção e que nenhuma diferença foi observada no grupo controle, que não recebeu nenhuma intervenção de saúde (60,9%).

A escola pode ser reconhecida como um espaço potencial para ampliar e garantir a saúde do escolar. No Brasil, o Programa Saúde na Escola, instituído em 2007, como proposta do Ministério da Saúde e do Ministério da Educação, segue com a finalidade de colaborar, mediante ações de prevenção e promoção de saúde, atuando, também, em vulnerabilidades que possam comprometer o desenvolvimento escolar dos estudantes. Os profissionais de saúde, então, responsabilizam-se pelo empoderamento de estudantes, professores e funcionários das escolas, estabelecendo um vínculo que possibilite o acesso às necessidades dos adolescentes e permitindo que o ambiente tenha mais informações e seja o centro de acolhimento dessa população (Carolina *et al.*, 2019; Dos Santos *et al.*, 2021).

Quanto às estratégias que envolvem o uso de lembretes ou bilhetes, sejam estes de forma física ou virtual, observou-se que podem aumentar oportunidades para iniciar e completar o esquema de vacinas contra o HPV. Uma revisão sistemática de lembretes informáticos nos locais de atendimento demonstrou uma melhoria de 3,8% quando utilizados para solicitar vacinações (Lehmann *et al.*, 2016). Outro estudo que testou a viabilidade e a eficácia de intervenção mediante o uso de mensagem de texto durante sete dias para aumentar o conhecimento, a atitude e prática da vacinação contra o HPV, resultou em 16,7% delas relatando ter recebido a primeira dose da vacina contra o HPV uma semana após completar o programa de intervenção. Adicionalmente, 13,3%, relataram ter recebido a primeira dose da vacina na visita de acompanhamento de três meses após intervenção (Lee *et al.*, 2016)

Ressalta-se que essas são apenas algumas das estratégias que podem ser adotadas para aumentar a cobertura da vacinação HPV em adolescentes. É importante implementar um conjunto abrangente de estratégias adaptadas às necessidades e características da população-alvo, a fim de maximizar os resultados. Diante dos efeitos positivos da intervenção educativa/conscientização da vacinação em grupo/escola e dos lembretes, isolada ou conjuntamente, elas podem e devem ser incorporadas no processo de cuidado em diversos ambientes, por serem de baixo custo e de simples aplicação, especialmente nos períodos que antecedem a Campanha de Vacinação, configurando-se em estratégias importantes para a construção de saberes dos adolescentes e, também, de seus responsáveis.

Ressaltam-se por último algumas possíveis limitações consideradas nesta proposta:

- a) Sobre a primeira revisão sistemática apresentada, aponta-se o fato de os estudos incluídos possuírem diferentes tamanhos de amostra, com idades diferentes de adolescentes e de terem sido realizados em locais distintos, além de a maioria dos artigos não ter evidenciado o evento adverso do tipo EI, mas os eventos adversos mais comuns dessa vacina. Também, os estudos não citaram as taxas de incidência de ESAVI nas amostras, limitando as análises do estudo de revisão. Apesar de extensa pesquisa realizada, um pequeno número de artigos foi encontrado para cada resultado e pouco representativo do cenário global.
- b) Sobre a possibilidade de subnotificação, cita-se a presença de dados faltosos/incompletos e de problemas relacionados à qualidade da informação. Tais aspectos explicitam a necessidade de uma avaliação contínua da vigilância dos ESAVI, de capacitação e atualização dos profissionais que lançam os dados das Fichas de Notificação no SI- ESAVI e de adequação dos serviços de saúde que ofertam a vacinação quanto à disponibilidade de computadores conectados à internet disponíveis para o lançamento dos ESAVI. Destaca-se, ainda, que as notificações de ESAVI realizadas no Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) utilizadas para os serviços de vacinação privados não foram incluídas neste estudo, não obstante as notificações na rede pública abrangerem a maioria dos casos.
- c) O fato de a pesquisa ter sido desenvolvida com base em dados de bancos secundários, limitando-se a informações específicas (como a ausência de dados segregados por gênero) e a dados individuais.

Vale ressaltar alguns aspectos do estudo que são importantes para a continuidade e o aprofundamento da pesquisa sobre a vacinação contra HPV e a imunização em geral no Brasil.

Primeiramente, a análise foi focada no estado de Minas Gerais. Ainda que o estado possa representar o que se observa em outras regiões do país, seria interessante analisar comparativamente dos dados de CV da vacina contra HPV de outros estados para verificar possíveis diferenças e os fatores que podem explicá-las. Diferenças sociodemográficas, culturais e de infraestrutura de saúde podem influenciar os resultados em outras localidades.

Embora a análise desenvolvida para a associação entre determinantes de saúde e CV tente ajustar para diversos fatores, pode haver fatores de confusão que não foram totalmente

controlados ou considerados, o que pode influenciar os resultados da pesquisa. Analisar com maior profundidade essas questões.

Vale reforçar, ainda, que a análise de ESAVI pode estar sujeita à subnotificação, uma vez que nem todos os eventos são reportados. A qualidade da informação é um aspecto que pode ser estudado com maior profundidade. Nesse caso, estudos qualitativos podem elucidar aspectos relacionados ao processo de registro da informação e indicar o que pode ser formulado em termos de educação permanente para os profissionais de saúde.

Mudanças nas políticas de vacinação e intervenções durante o período de estudo podem influenciar os resultados, dificultando a separação dos efeitos das políticas específicas das tendências temporais gerais. Ressalta-se, ainda, que situações, como a pandemia da Covid-19 e toda a discussão ocorrida sobre a vacina contra a doença, pode ter impactado a CV de outras vacinas e isso merece ser considerado.

A análise de dados qualitativos, como entrevistas ou grupos focais com os adolescentes e suas famílias, pode contribuir para a compreensão dos fatores comportamentais e sociais que influenciam a adesão à vacinação.

Apesar das limitações apontadas, esta tese possui metodologia rigorosa e avança na perspectiva da análise de dados ainda pouco explorados em uma população tão específica, que carece de estudos sobre a vacinação. Espera-se que seus achados possam oferecer informações epidemiológicas importantes para o aprimoramento de práticas e de políticas de saúde pública capazes de melhorar a CV, mediante a identificação desses grupos específicos da população, que necessitam de maior atenção por parte do Estado e dos profissionais de saúde, em especial da(o) enfermeira(o).

## 7 CONCLUSÕES

A vacinação é uma das maiores conquistas da enfermagem e da saúde pública mundial. Mesmo diante de uma tecnologia de sucesso, o cenário das CV mundiais é alarmante. Para atingir a alta eficácia é imprescindível a promoção de CV elevadas. Entretanto, globalmente os programas de vacinação contra o HPV foram afetados, em sua grande maioria, por questões relacionadas à hesitação vacinal e às manifestações de ESAVI difundidas em vários veículos de informações. Também não se pode desconsiderar a fragilidade do cenário econômico e social em que o Brasil se encontrava, incluindo o desmonte do SUS. Isso contribuiu, indubitavelmente, para a piora de todas as CV, especialmente em regiões mais carentes.

Os resultados desta tese demonstraram que há potencial associação entre os determinantes da saúde (individuais e ambientais) e a CV contra o Papilomavírus Humano. A análise dos determinantes socioecológicos associados à CV pode ser útil para se estabelecer um plano de ação e facilitar a compreensão da comunicação segura enquanto estratégia na mobilização social para vacinação, visando melhorar os indicadores de CV durante distintos ciclos de vida, em especial para públicos tão específicos como o da vacina contra o HPV (crianças e adolescentes).

Esta proposta oferece, portanto, importantes contribuições para o aprimoramento de práticas em saúde e, conseqüentemente, para as políticas de saúde pública para grupos específicos, reforçando a segurança da vacina contra o HPV e sua relevância para a eliminação do câncer do colo do útero e, até mesmo, de seus cânceres associados.

Espera-se que os achados desta tese possam contribuir para o alcance de uma melhor compreensão da complexa relação entre os determinantes ambientais e individuais e a vacinação, o aperfeiçoamento da compreensão da vacinação como atividade inserida no conjunto das ações da Atenção Básica em Saúde e Vigilância em Saúde e sua articulação com as esferas estadual e federal.

Reforça-se, por último, a relevância de avaliar a qualidade do gerenciamento do cuidado e do sistema de vigilância em saúde, da capacitação profissional e da redução de danos às populações, pois se trata de uma ação importantíssima para a prevenção: a vacinação. Destaca-se a importância fundamental do profissional enfermeiro para o êxito da vacinação, uma vez que ele exerce papel social significativo, dado que conhece de perto os usuários, seu contexto social, seus hábitos de vida e seus problemas de saúde, podendo contribuir, assim, para a promoção de intervenções adequadas e resolutivas.

Que possamos recuperar a alta e homogênea CV para as crianças e os adolescentes de Minas Gerais, como também do todo o país e do mundo.

## REFERÊNCIAS

ABREU, Mery Natali Silva *et al.* Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 849–860, 2018.

ALBERTS, Catharina J. *et al.* A longitudinal study on determinants of HPV vaccination uptake in parents/guardians from different ethnic backgrounds in Amsterdam, the Netherlands. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 2017.

ALMEIDA LIMA, Adeânio; DOS SANTOS PINTO, Edenise. O contexto histórico da implantação do Programa Nacional de Imunização (PNI) e sua importância para o Sistema Único de Saúde (SUS). **Scire Salutis**, v. 7, n. 1, p. 53–62, 2017.

AL-NAGGAR, Redhwan Ahmed *et al.* Practice of HPV vaccine and associated factors among school girls in Melaka, Malaysia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 13, n. 8, p. 3835–3840, 2012.

ANTUNES, José Leopoldo Ferreira; CARDOSO, Maria Regina Alves. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 565–576, 2015.

ANSELIN, Luc. Exploring spatial data with GeoDaTM: a workbook. **Center for Spatially Integrated Social Science**, 2015. 157 p.

ARANA, Jorge *et al.* Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009–2015. **Vaccine**, v. 36, n. 13, p. 1781–1788, 2018.

ARANA, Jorge *et al.* Reports of postural orthostatic tachycardia syndrome after human papillomavirus vaccination in the vaccine adverse event reporting system. **Journal of Adolescent Health**, v. 61, n. 5, p. 577–582, 2017.

ASSIS, S. G.; AVANCI, J. Q.; DUARTE, C. S. Adolescência e saúde coletiva: entre o risco e o protagonismo juvenil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2015.

AUSTRÁLIA. Department of Health. **Evaluation of the National Human Papillomavirus Vaccination Program FINAL REPORT**. Westmead; 2014.

BARATA, Rita Barradas *et al.* Socioeconomic inequalities and vaccination coverage: Results of an immunisation coverage survey in 27 Brazilian capitals, 2007–2008. **Journal of Epidemiology and Community Health**, London, v. 66, n. 10, p. 934–941, 2012.

BATISTA FERRER, Harapan H., *et al.* Factors associated with the willingness to accept human papillomavirus vaccination: a theory-based study among 18–49-year-old women in São Paulo, Brazil. **BMC Public Health**, v. 16, n. 1, p. 1–10, 2016.

BEDELL, Sarah L. *et al.* Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. **Sexual Medicine Reviews**, v. 8, n. 1, p. 28–37, 1 jan. 2020.

BETSCH, C. et al. Beyond confidence: Development of a measure assessing the 5C psychological antecedents of vaccination. **PLoS ONE**, v. 13, n. 12, e0208601, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208601>.

BEREZIN, Mabel; EADS, Alicia. Risk is for the rich? Childhood vaccination resistance and a Culture of Health. **Social Science & Medicine**, Amsterdam, v. 165, p. 233–245, 2016.

BERNSTEIN, T. A. *et al.* Promoting Strategies to Increase HPV Vaccination in the Pediatric Primary Care Setting. **Journal of Pediatric Health Care**, v. 36, n. 2, p. e36–e41, 1 mar. 2022.

BERNAL, James Lopez; CUMMINS, Steven; GASPARRINI, Antonio. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. **International Journal of Epidemiology**, v. 46, n. 1, p. 348-355, 2017.

BHATLA, Neerja; SINGHAL, Seema. Primary HPV screening for cervical cancer. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 65, p. 98–108, 1 May 2020.

BEHARRY, Ambika Koonj; PUN, Kit Fai. Managing innovation practices of SMEs in the Caribbean: An exploratory study. **First International Technology Management Conference**. IEEE, 2011. p. 324-328.

BISETTO, Lúcia Helena Linheira; CIOSAK, Suely Itsuko. Analysis of adverse events following immunization caused by immunization errors. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 70, p. 87-95, 2017.

BALDWIN, Austin S.; BRUCE, Corinne M.; TIRO, Jasmin A. Understanding how mothers of adolescent girls obtain information about the human papillomavirus vaccine: Associations between mothers' health beliefs, information seeking, and vaccination intentions in an ethnically diverse sample. **Journal of health psychology**, v. 18, n. 7, p. 926-938, 2013.

BONNER, Kimberly; BANURA, Cecily; BASTA, Nicole E. HPV vaccination strategies targeting hard-to-reach populations: out-of-school girls in LMICs. **Vaccine**, v. 36, n. 2, p. 191-193, 2017.

BRAMER, C. A. *et al.* International Vaccine Coverage Declines and Trends in Global Organization. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 8, n. 2, p. 1-7, Feb. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. **Técnico em citopatologia: caderno de referência 1: citopatologia ginecológica**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, p. 193–193, 2012a.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde**. Brasília, DF: Conselho Nacional de Saúde, 2012b. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 27 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância de doenças transmissíveis. Coordenação geral do programa de nacional de Imunizações.

**Informe técnico sobre a vacina papilomavírus humano (HPV) na atenção básica.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, p. 1–36, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **História da vacinação no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/historia\\_vacinacao\\_brasil.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/historia_vacinacao_brasil.pdf). Acesso em: 27 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 340 p. 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Nota técnica Nº 203/2021.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica Nº 255/2022.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://s3.amazonaws.com/bim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-255-2022-cgpnideidtsvs-ms.pdf>. Acesso em: 27 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cobertura Vacinal no Brasil, 2022.** Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente. **Guia de vigilância em saúde: volume 1.** 6. ed. rev. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica nº 41/2024/CGICI/DPNI/SVSA/MS.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024b. Disponível em: <https://www.gov.br/sau/pt-br/centrais-de-contenido/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-41-2024-cgici-dpni-svsa-ms>. Acesso em: 27 mai. 2024.

BRISSON, M. *et al.* Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 575-590, 2020.

BROTHERTON, J. M. L.; BLOEM, P. N. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 47, p. 42–58, 2018.

BRUNI, Laia *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.

CAIAFFA, Waleska Teixeira; FRICHE, Amélia Augusta de Lima; OMPAD, Danielle C. Saúde urbana: marcos, dilemas, perspectivas e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. Suppl1, p. 1–2, 2015.

CAMPBELL, Mhairi *et al.* Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. **The BMJ**, v. 368, 16 jan. 2020.



CAROLINA, A. *et al.* Relato de Experiência: Construção e Desenvolvimento do Programa de Saúde na Escola (PSE) sob a Perspectiva da Sexualidade na Adolescência. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 43, n. 4, p. 193–199, 14 out. 2019.

CARVALHO, A. M. C. DE; ARAÚJO, T. M. E. DE. Fatores associados à cobertura vacinal em adolescentes. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 23, p. 796–802, 2010.

CHANDIR, S. *et al.* Impact of COVID-19 pandemic response on uptake of routine immunizations in Sindh, Pakistan: An analysis of provincial electronic immunization registry data. **Vaccine**, v. 38, n. 45, p. 7146–7155, out. 2020.

CRAWFORD, Nigel W. *et al.* Adverse events following HPV immunization in Australia: Establishment of a clinical network. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 12, n. 10, p. 2662-2665, 2016.

CUNHA, Mônica Duarte da. Estatística espacial na investigação epidemiológica de fatores associados à detecção de casos de hanseníase no Rio de Janeiro. 2012. 112 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública) – **Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, 2012.

DA SILVA, Jéssycka Dayanny Araújo *et al.* Conhecimentos sobre a infecção pelo Papilomavírus Humano e suas implicações para estratégias de vacinação: um estudo de revisão. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 5197–5213, 2022.

DESIANTE, F. *et al.* Universal proposal strategies of anti-HPV vaccination for adolescents: comparative analysis between school-based and clinic immunization programs. **J PREV MED HYG**, v. 58, p. 225–230, 2017.

DINLEYICI, Ener Cagri *et al.* Vaccines and routine immunization strategies during the COVID-19 pandemic. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 17, n. 2, p. 400-407, 2021.

DOS SANTOS, M. A. P. *et al.* Desconhecimento sobre a campanha de vacinação contra o HPV entre estudantes brasileiros: uma análise multinível. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 12, p. 6223–6234, 13 dez. 2021.

DO, E. K. *et al.* Area-level variation and human papillomavirus vaccination among adolescents and young adults in the United States: A systematic review. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 30, n. 1, p. 13–21, 1 jan. 2021.

DOMINGUES, C. M. A. S. *et al.* **46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados.** **Cadernos de Saúde Pública** scielo, 2020.

DORELL, C. G. *et al.* Human Papillomavirus Vaccination Series Initiation and Completion, 2008–2009. **Pediatrics**, v. 128, n. 5, p. 830–839, 1 nov. 2011.

DUBÉ, Eve *et al.* Mapping vaccine hesitancy—Country-specific characteristics of a global phenomenon. **Vaccine**, v. 32, n. 49, p. 6649-6654, 2014.

DROLET, M. et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. **Lancet (London, England)**, v. 394, n. 10197, p. 497, 8 ago. 2019.

ELIZONDO-ALZOLA, Usue *et al.* Vaccine hesitancy among paediatric nurses: Prevalence and associated factors. **PLoS One**, v. 16, n. 5, p. e0251735, 2021.

FAISAL-CURY, A. et al. Vaccination coverage rates and predictors of HPV vaccination among eligible and non-eligible female adolescents at the Brazilian HPV vaccination public program. **BMC Public Health**, v. 20, n. 1, p. 1–12, 6 abr. 2020.

FERLAY, Jacques *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 2015.

FERNÁNDEZ-FEITO, Ana *et al.* Knowledge of the Human Papillomavirus by Social Stratification Factors. **Nursing research**, v. 69, n. 3, p. E18–E25, 1 maio 2020.

FERREIRA, H. L. O. C. et al. Effect of educational intervention for compliance of school adolescents with the human papillomavirus vaccine. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 56, p. e20220082, 7 out. 2022.

FERRER, Harriet Batista *et al.* Barriers and facilitators to HPV vaccination of young women in high-income countries: a qualitative systematic review and evidence synthesis. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, p. 1–22, 2014.

FISHER, William A. Understanding Human Papillomavirus Vaccine Uptake. **Vaccine**, v. 30, n. SUPPL.5, p. F149–F156, 20 nov. 2012.

GALLAGHER, Katherine E. *et al.* Factors influencing completion of multi-dose vaccine schedules in adolescents: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 16, n. 1, p. 1–17, 2016.

GHARPURE, Radhika *et al.* Knowledge and practices regarding safe household cleaning and disinfection for COVID-19 prevention—United States, May 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 23, p. 705–709, Jun. 2020.

GRANDAHL, M. et al. School-based intervention for the prevention of HPV among adolescents: a cluster randomised controlled study. **BMJ Open**, v. 6, n. 1, p. e009875, 1 jan. 2016.

GIOVANELLA, L. et al. The Family Health Strategy coverage in Brazil: what reveal the 2013 and 2019 National Health Surveys. **Ciencia & saude coletiva**, v. 26, n. suppl 1, p. 2543–2556, 2021.

GILLA, K. et al. The vaccine hesitancy scale: Psychometric properties and validation. **Vaccine**, v. 36, n. 5, p. 660–667, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.043>.

GILKEY, M. B. et al. Impact of brief quality improvement coaching on adolescent HPV vaccination coverage: A pragmatic cluster randomized trial. **Cancer epidemiology**,

**biomarkers & prevention:** a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, v. 32, n. 7, p. 957, 7 jul. 2023.

GIULIANO, Anna 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. 2752-60, 2014.

GOLDEN, Shelley D.; EARP, Jo Anne L. Social ecological approaches to individuals and their contexts: twenty years of health education & behavior health promotion interventions. **Health Education & Behavior**, v. 39, n. 3, p. 364-372, 2012.

HARRIS, Tara *et al.* Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. **Vaccine**, v. 32, n. 9, p. 1061-1066, 2014.

HENRY, K. A. *et al.* Area-based socioeconomic factors and Human Papillomavirus (HPV) vaccination among teen boys in the United States. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 1-16, 14 jul. 2017.

HIBBS, Beth F. *et al.* Vaccination errors reported to the vaccine adverse event reporting system, (VAERS) United States, 2000-2013. **Vaccine**, v. 33, n. 28, p. 3171-3178, 2015.

HIGGINS, Julian P. T. *et al.* (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Versão 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022.

HINENO, Akiyo; IKEDA, Shu-Ichi. A long-term observation on the possible adverse effects in Japanese adolescent girls after human papillomavirus vaccination. **Vaccines**, v. 9, n. 8, p. 856, 2021.

HOWARD, Natasha *et al.* What works for human papillomavirus vaccine introduction in low and middle-income countries? **Papillomavirus Research**, v. 4, p. 22-25, 2017. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000413. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852117300204>. Acesso em: 27 out. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Panorama do Censo 2022**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE, 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativas de Câncer para o triênio 2023-2025**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. 160 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 2 de março de 2024.

IWAMOTO, Karime Ortiz Fugihara; TEIXEIRA, Luanna Mária Barbosa; TOBIAS, Gabriela Camargo. Estratégia de vacinação contra HPV. **Revista de Enfermagem da UFPE**, v. 11, supl. 12, p. 5282-5288, 2017.

JACOBSEN, Stine Ulendorf; VALENTINER-BRANTH, Palle; MØLBAK, Kåre. Examining determinants for reporting suspected adverse events following HPV vaccination in Denmark. **Vaccine**, v. 36, n. 41, p. 6158-6162, 2018.

JAIN, Kriti M.; PAUL, Prama; LAMONTAGNE, D. Scott. Monitoring adverse events following immunisation in developing countries: experience from human papillomavirus vaccination demonstration projects. **Sexual Health**, v. 10, n. 1, p. 57-63, 2012.

KARAFILLAKIS, Emilie *et al.* HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 15, n. 7–8, p. 1615, 3 ago. 2019.

KRUIROONGROJ, Siraporn; CHAIKLEDKAEW, Usa; THAVORNCHAROENSAP, Montarat. Knowledge, acceptance, and willingness to pay for human papilloma virus (HPV) vaccination among female parents in Thailand. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 13, p. 5469–5474, 2014.

KUBBA, Tamara. Human papillomavirus vaccination in the United Kingdom: what about boys? **Reproductive Health Matters**, v. 16, n. 32, p. 97-103, 2008.

KURY, C. M. H. *et al.* Implementation of the quadrivalent vaccine against HPV in the Municipality of Campos dos Goytacazes, Brazil – A combination of strategies to increase immunization coverage and early reduction of genital warts. **Trials in Vaccinology**, v. 2, n. 1, p. 19–24, 1 jan. 2013.

KURANI, S. *et al.* Socioeconomic disadvantage and human papillomavirus (HPV) vaccination uptake. **Vaccine**, v. 40, n. 3, p. 471–476, 24 jan. 2022.

KWAN, T. T. C. *et al.* The effect of school-based cervical cancer education on perceptions towards human papillomavirus vaccination among Hong Kong Chinese adolescent girls. **Patient Education and Counseling**, v. 84, n. 1, p. 118–122, 1 jul. 2011.

LAMONTAGNE, D. Scott *et al.* Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low-and middle-income countries. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 89, n. 11, p. 821-830, 2011.

LARSON, Heidi J. *et al.* Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007–2012. **Vaccine**, v. 32, n. 19, p. 2150–2159, 2014.

LEÃO E SILVA, Leonardo Oliveira *et al.* Acessibilidade ao serviço de saúde: Percepções de usuários e profissionais de saúde. **Cogitare Enfermagem**, [S.l.], v. 16, n. 4, dec. 2011. DOI 10.5380/ce.v16i4.25434.

LEE, Haeok *et al.* Factors associated with HPV vaccination among Cambodian American teenagers. **Public Health Nursing**, v. 33, n. 6, p. 493–501, 2016.

LEHMANN, C. E. *et al.* Adolescent Vaccination Strategies: Interventions to Increase Coverage. **Pediatric Drugs**, v. 18, n. 4, p. 273–285, 1 ago. 2016.

LEROY, Z. *et al.* Febrile seizures after 2010–2011 influenza vaccine in young children, United States: a vaccine safety signal from the vaccine adverse event reporting system. **Vaccine**, v. 30, n. 11, p. 2020-2023, 2012.

LETO, Maria das Graças Pereira. *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306–317, mar. 2011.

LUVISARO, B. M. O. *et al.* Environmental factors associated with human papillomavirus vaccine coverage in adolescents: 2016-2020 analysis. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 2022.

MACINTYRE, Sally; ELLAWAY, Anne; CUMMINS, Steven. Place effects on health: how can we conceptualise, operationalise and measure them? **Social Science & Medicine**, Amsterdam, v. 55, n. 1, p. 125–139, jul. 2002.

MACDONALD, N. E. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. **Vaccine**, v. 33, n. 34, p. 4161-4164, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.036>.

MACINKO, J.; HARRIS, M. J. Brazil's family health strategy--delivering community-based primary care in a universal health system. **The New England journal of medicine**, v. 372, n. 23, p. 2177–2181, jun. 2015.

MALTA, Deborah C. *et al.* A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil-Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 3–16, 2015.

MANSOUR, Z. *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on the utilization of routine immunization services in Lebanon. **PloS one**, v. 16, n. 2, p. e0246951, 2021.

MARLOW, Laura A. V.; WALLER, Jo; WARDLE, Jane. The impact of human papillomavirus information on perceived risk of cervical cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 18, n. 2, p. 373-376, 2009.

MARTÍNEZ-LAVÍN, Manuel; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, Laura-Aline; REYES-LOYOLA, Paola. HPV vaccination syndrome. A questionnaire-based study. **Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 11, p. 1981-1983, 2015.

MAURO, Alexandre Blikstad *et al.* Adverse events following Quadrivalent HPV vaccination reported in Sao Paulo State, Brazil, in the first three years after introducing the vaccine for routine immunization (March 2014 to December 2016). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, p. e43, 2019.

MCLEROY, Kenneth R. *et al.* An Ecological Perspective on Health Promotion Programs. **Health Education Quarterly**, v. 15, n. 4, p. 351–377, 4 dez. 1988.

MATOS, C. C. S. A.; GONÇALVES, B. A.; COUTO, M. T. Vaccine hesitancy in the global south: towards a critical perspective on global health. **Global Public Health**, v. 17, p. 1087-1098, 2022.

MORO, Adriana *et al.* Coberturas vacinais do Papiloma Vírus Humano no contexto brasileiro. **Saúde e Meio Ambiente: Revista Interdisciplinar**, v. 6, n. 2, p. 124–132, 2017.

MORO, Pedro L. *et al.* Adverse events following administration to pregnant women of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 205, n. 5, p. 473. e1-473. e9, 2011.

MOURA, Livia de Lima; CODEÇO, Claudia Torres; LUZ, Paula Mendes. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: Spatial and age cohort heterogeneity. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. 1–12, 2021.

NALEWAY, Allison L. *et al.* Reported adverse events in young women following quadrivalent human papillomavirus vaccination. **Journal of Women's Health**, v. 21, n. 4, p. 425-432, 2012.

NEHA, Reddy *et al.* Postlicensure surveillance of human papillomavirus vaccine using the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006–2017. **Perspectives in Clinical Research**, v. 11, n. 1, p. 24, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, OPAS. **Metodologia para o cálculo de cobertura da vacina contra o HPV na Região das Américas**. Washington, D.C.: OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde, 2019. Disponível em: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51663/9789275721513\\_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51663/9789275721513_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 27 out. 2022.

OUZZANI, Mourad. *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, 5 dez. 2016.

PACHECO, Flavia Caselli *et al.* Analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System in Brazil, 2014 to 2016. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 42, n. 1, p. NA, 2018.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2021.

PANOBIANCO, Marislei Sanches *et al.* Conhecimento de acadêmicos de enfermagem sobre a vacina contra o papilomavírus humano. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 35, 2022.

PATEL, Cyra *et al.* The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?. **Eurosurveillance**, v. 23, n. 41, p. 1700737, 2018.

PINTO, Amanda Ferreira Rodrigues; ROCHA, Luiz Eduardo Vasconcelos. Evolução e dinâmica territorial da criminalidade violenta no estado de Minas Gerais. **XIX Enaber**, p. 20-22, 2021.

QUINTÃO, João Henrique Coelho *et al.* Segurança da vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano: uma revisão sistemática. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, p. 26–30, 2014.

ROBERTS, James R. *et al.* Vaccine hesitancy among parents of adolescents and its association with vaccine uptake. **Vaccine**, v. 33, n. 14, p. 1748–1755, 2015.

SANTANA, Cristiane Ferreira; PEREIRA, Liliane Souza; COSTA, Nathália Dell Eugênio. Eventos adversos pós-vacinais da vacina contra o HPV no município de Anápolis, Goiás. **Revista Educação em Saúde**, v. 4, n. 2, 2016.

SANTOS, Lenir. Região de saúde e suas redes de atenção: modelo organizativo-sistêmico do SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 4, p. 1281-1289, 2017.

SCHNEIDER, D. R. et al. Avaliação do conhecimento de adolescentes sobre a infecção pelo papilomavírus humano antes e depois de uma intervenção educativa. **Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas – RICSBS**, v. 1, n. 1, 6 dez. 2017.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. Vacinação contra o HPV. Belo Horizonte: SES, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2024. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/hpv>. Acesso em: 2 de março de 2024.

SILVA, L. O. L.; DIAS, C. A.; SOARES, M. M.; RODRIGUES, S. M. Acessibilidade ao serviço de saúde: percepções de usuários e profissionais de saúde. **Cogitare Enfermagem**, v. 16, n. 4, 2011. DOI: 10.5380/ce.v16i4.25434.

SILVA, Tércia Moreira Ribeiro Da et al. Impact of the COVID-19 pandemic on human papillomavirus vaccination in Brazil. **International journal of public health**, v. 67, p. 1604224, 2022.

SKEATE, Joseph G. *et al.* Current therapeutic vaccination and immunotherapy strategies for HPV-related diseases. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 12, n. 6, p. 1418, 2 jun. 2016.

STAPLES, J. N. et al. Exploring socio-demographic and geospatial variation in human papillomavirus vaccination uptake in Virginia. **Vaccine**, v. 39, n. 38, p. 5385–5390, 7 set. 2021.

STRATEGIC ADVISORY GROUP OF EXPERTS. **Appendices to the report of the Sage Working Group on Vaccine Hesitancy**. Newcastle: SAGE, Strategic Advisory Group Of Experts, 2014. Disponível em: <https://www.cominit.com/polio/content/appendices-report-sage-working-group-vaccine-hesitancy>. Acesso em: 27 out. 2022.

STERNE, Jonathan A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **The BMJ**, v. 366, 28 ago. 2019.

SOARES, J. J. N.; MACHADO, M. H.; ALVES, C. B. O programa Mais Médicos, a infraestrutura das unidades básicas de saúde e o Índice de desenvolvimento humano municipal. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 9, p. 2709-18, 2016. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232016000902709&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000902709&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)

SUNDARAM, Neisha; VOO, Teck Chuan; TAM, Clarence C. Adolescent HPV vaccination: empowerment, equity and ethics. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 16, n. 8, p. 1835–1840, 2020.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R.L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

ŠUBELJ, Maja, *et al.* Adverse events following school-based vaccination of girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Slovenia, 2009 to 2013. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 14, p. 30187, 2016.

SUNDARAM, Neisha; VOO, Teck Chuan; TAM, Clarence C. Adolescent HPV vaccination: empowerment, equity and ethics. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 16, n. 8, p. 1835–1840, 2020.

THOMAS, T. *et al.* HPV vaccination: Understanding the impact on HPV disease. **Vaccine**, v. 30, n. 32, p. F192-F200, 2012.

TSUI, Jennifer *et al.* Exploring the role of neighborhood socio-demographic factors on HPV vaccine initiation among low-income, ethnic minority girls. **Journal of immigrant and minority health**, v. 15, n. 4, p. 732-740, 2013.

UNASUS - Universidade Aberta do SUS. (2023). **Manual de Vacinação do Programa Nacional de Imunizações**. Ministério da Saúde. Brasília, DF.

VAN KEER, Severien *et al.* Human papillomavirus genotype and viral load agreement between paired first-void urine and clinician-collected cervical samples. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**: official publication of the European Society of Clinical Microbiology, v. 37, n. 5, p. 859–869, 1 maio 2018.

VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, Gustavo; MENDES, Larissa Loures; PADEZ, Cristina Maria Proença. Built environment and social environment: associations with overweight and obesity in a sample of Brazilian adults. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 10, p. 1988–1996, 2013.

VIACAVAL, Francisco *et al.* SUS: supply, access to and use of health services over the last 30 years. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 1751-1762, 2018.

VIEIRA, R. P. *et al.* Participation of adolescents in the Family Health Strategy from the theoretical-methodological structure of an enabler to participation. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 2014.

VINCI, D. M. *et al.* Increasing Human Papillomavirus Vaccination in a Federally Qualified Health Center Organization Using a Systems-Based Intervention Integrating EHR and Statewide Immunization Information System. **Journal of Community Health**, v. 47, n. 1, p. 53, 1 fev. 2022.

VORSTERS, Alex; VAN DAMME, Pierre. HPV immunization programs: Ensuring their sustainability and resilience. **Vaccine**, v. 36, n. 35, p. 5219–5221, 23 ago. 2018.



WALDMAN, Eliseu Alves *et al.* Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, p. 173-184, 2011.

WANG, Renjie *et al.* Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. **Cancer letters**, v. 471, p. 88-102, 2020.

WANG, Eileen; BARAS, Yelena; BUTTENHEIM, Alison M. “Everybody just wants to do what’s best for their child”: Understanding how pro-vaccine parents can support a culture of vaccine hesitancy. **Vaccine**, v. 33, n. 48, p. 6703–6709, 2015.

WELLS, George *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analysis. **The Ottawa Hospital Research Institute**, Ottawa, 2000. Disponível em [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Acesso em: 27 out. 2022.

WILLIAMS, C. L.; WALKER, T. Y.; ELAM-EVANS, L. D.; YANKEY, D.; FREDUA, B.; SARAIYA, M.; STOKLEY, S. Factors associated with not receiving HPV vaccine among adolescents by metropolitan statistical area status, United States, National Immunization Survey–Teen, 2016–2017. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 16, n. 3, p. 562–572, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1670036>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Council for International Organizations of Medical Sciences. **Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance**. Meeting report. Geneva, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global manual on surveillance of adverse events following immunization**. WHO Press, World Health Organization: Geneva, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes**. WHO Press, World Health Organization: Geneva, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Developing together the vision and strategy for immunization – 2021-2030**. Immun Agenda 2030 A Global Strategic to leave no one behind. WHO Press, World Health Organization: Geneva, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Sexually transmitted infections (STIs)**. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage**. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: [https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccination-coverage](https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/human-papillomavirus-(hpv)-vaccination-coverage)

YOON, Dongwon *et al.* Association between human papillomavirus vaccination and serious adverse events in South Korean adolescent girls: nationwide cohort study. **The BMJ**, v. 372, 2021.

ZORN, S. *et al.* Multi-level quality improvement strategies to optimize HPV vaccination starting at the 9-year well child visit: Success stories from two private pediatric clinics. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 19, n. 1, 2023.

## ANEXO A - Aceite dos produtos relacionados a esta tese

A publicação dos produtos desta tese em periódicos de elevado impacto traduz uma conquista que consolida a divulgação do conhecimento produzido, bem como elege a possibilidade de sua aplicação na prática. Espera-se que as publicações tenham impacto positivo para a Escola de Enfermagem da UFMG, no âmbito de seu Programa de Pós-graduação, e, sobretudo, nacional e internacionalmente.

Maior detalhamento:

- a) **Artigo relacionado à primeira etapa da tese: EM PROCESSO DE SUBMISSÃO – Título: Cobertura acumulada da vacina contra o papilomavírus humano no estado de Minas Gerais: análise de 2014 a 2023.**
- b) **Artigo relacionado à segunda etapa da tese: PUBLICADO - Fatores ambientais associados à cobertura da vacina papilomavírus humano em adolescentes: análise de 2016-2020.**

Rev. Latino-Am. Enfermagem  
2022;30(spe):e3805  
DOI: 10.1590/1518-8345.6285.3805  
www.eerp.usp.br/rlae



Artigo Original

### Fatores ambientais associados à cobertura da vacina contra o papilomavírus humano em adolescentes: análise de 2016 a 2020

Bianca Maria Oliveira Luvisaro<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-8093-2956>

Thales Philipe Rodrigues da Silva<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-7115-0925>

Tercia Moreira Ribeiro da Silva<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-5261-2266>

Sheila Aparecida Ferreira Lachtim<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-3323-5776>

Janaina Fonseca Almeida Souza<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-4017-4772>

Fernanda Penido Matozinhos<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-1388-4248>

**Destaques:** (1) A cobertura da vacina contra o papilomavírus humano está abaixo das metas em Minas Gerais. (2) As taxas estão associadas a aspectos inerentes ao ambiente social, como a violência. (3) O ambiente fornece informações relevantes para a compreensão dos desfechos de saúde.

**Objetivo:** analisar a associação entre os fatores do ambiente social e as taxas de cobertura da vacina contra o papilomavírus humano (HPV) nos adolescentes do estado de Minas Gerais. **Método:** estudo epidemiológico, ecológico, com análise em painel e de

- c) Artigo relacionado à terceira etapa da tese: **PUBLICADO** – Eventos adversos pós-vacina contra o papilomavírus humano em adolescentes: revisão sistemática da literatura.









*ree*

REVIEW ARTICLE

## Adverse events following human papillomavirus vaccine in adolescents: systematic review of the literature

*Eventos adversos pós-vacina contra o papilomavírus humano em adolescentes: revisão sistemática da literatura*

*Eventos adversos tras la vacuna contra el virus del papiloma humano en adolescentes: revisión sistemática de la literatura*

Bianca Maria Oliveira Luvisaro<sup>1</sup>   
 Thales Philippe Rodrigues da Silva<sup>1</sup>   
 Ana Paula Vieira Faria<sup>1</sup>   
 Camila Kümme Duarte<sup>1</sup>   
 Tércia Moreira Ribeiro da Silva<sup>1</sup>   
 Adalton Elérito Satil Neto<sup>1</sup>   
 Natália Santana Carvalho<sup>2</sup>   
 Fernanda Penido Matozinhos<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup> Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SESMTG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

### ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to investigate the occurrence of Events Supposedly Attributable to Vaccination and/or Immunization associated with the Human Papillomavirus vaccine among adolescents of both sexes. **Methods:** This is a systematic review carried out according to the principles of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). **Results:** Initially, 11,016 articles were identified, of which 6,824 remained after removing duplicates, and 59 of these were selected for full reading. The sample comprised nine studies. The results indicate that most Events Supposedly Attributable to Vaccination and/or Immunization were mild and moderate, and events at the injection site, such as pain and edema, prevailed. The most common systemic Events Supposedly Attributable to Vaccination and/or Immunization were fever, headache, fatigue and dizziness. **Conclusion:** The Human Papillomavirus vaccine for adolescents is safe, reinforcing its importance as a strategy to reduce the incidence rates of Human Papillomavirus associated cancers.

**Descriptors:** Vaccination; Human Papillomavirus Viruses; Adolescent; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Injection Site Reaction.

**d) Artigo relacionado à quarta etapa da tese: PUBLICADO - Eventos adversos após a vacina papilomavírus humano em adolescentes no estado de Minas Gerais.**

REME • Rev Min Enferm. 2022;26:e-1477  
DOI: 10.35699/2316-9389.2022.40892

**PESQUISA**

**EVENTOS ADVERSOS APÓS A VACINA PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM ADOLESCENTES NO ESTADO DE MINAS GERAIS**

*ADVERSE EVENTS FOLLOWING HUMAN PAPILOMAVIRUS VACCINE IN ADOLESCENTS IN THE STATE OF MINAS GERAIS*

*EVENTOS ADVERSOS DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, EN ADOLESCENTES EN EL ESTADO DE MINAS GERAIS*

- Bianca Maria Oliveira Luvisaro<sup>1</sup>
- Thales Philipe Rodrigues Silva<sup>2</sup>
- Mariana Santos Felisbino-Mendes<sup>1</sup>
- Tércia Moreira Ribeiro da Silva<sup>1</sup>
- Roberta Barros da Silva<sup>2</sup>
- Sheila Aparecida Ferreira Lachtim<sup>1</sup>
- Giselle Lima de Freitas<sup>1</sup>
- Fernanda Penido Matozinhos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Escola de Enfermagem - EE, Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>2</sup>Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais - SESMG, Subsecretaria de Vigilância em Saúde, Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Belo Horizonte, MG - Brasil.


**RESUMO**

**Objetivo:** investigar as notificações dos eventos adversos pós-vacinação papilomavírus humano no estado de Minas Gerais, de acordo com a localidade de notificação, a causalidade, a gravidade e a evolução dos casos. **Métodos:** estudo epidemiológico realizado com os dados de 2015-2019, notificados no Sistema de Informação de Vigilância de Eventos Adversos. Os dados foram analisados e apresentados em proporções, segundo as macrorregiões de saúde e os anos do estudo. **Resultados:** em 2015, foram notificados 26,41% eventos adversos, sendo o ano com maior notificação. Na análise das macrorregiões de saúde, Vale do Jequitinhonha apresentou a menor prevalência de registro (0,43%), e a Centro a maior prevalência de notificação (30,95%). Os eventos adversos locais mais prevalentes foram: dor (56,48%) e edema (38,89%). Já quanto aos eventos sistêmicos, a cefaleia (29,69%) e a gastroenterite (29,69%) tiveram os maiores registros de casos. Os eventos classificados como adversos não graves (59,82%) foram os mais prevalentes, e quanto à causa, 35,94% deles foram atribuídos aos erros de imunização. **Conclusão:** este estudo reforça que os eventos adversos pós-vacina de HPV foram, em sua maioria, eventos não graves, demonstrando, portanto, a segurança da vacina HPV para o público adolescente, contribuindo para o aumento das taxas de cobertura vacinal.

**Palavras-chave:** Vacinação; Adolescente; Epidemiologia; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos; Sistemas de informação.

- e) Artigo relacionado à quinta etapa da tese: **SUBMETIDO EM PERIÓDICO INTERNACIONAL – Associação entre fatores contextuais e cobertura vacinal contra o papilomavírus humano em adolescentes no estado de Minas Gerais, Brasil: regressões espaciais globais.**

---




 | BMC Infectious Diseases

---

ASSOCIATION BETWEEN CONTEXTUAL FACTORS AND VACCINE COVERAGE AGAINST HUMAN ...

---

**Progress so far** [Show history](#)

-  Submission received
-  Initial technical check
-  Peer review

---

**Your submission**

Title  
ASSOCIATION BETWEEN CONTEXTUAL  
FACTORS AND VACCINE COVERAGE  
AGAINST HUMAN PAPILOMAVIRUS IN  
ADOLESCENTS IN THE STATE OF MINAS  
GERAIS, BRAZIL: GLOBAL SPATIAL  
REGRESSIONS

Type  
Research

Journal  
BMC Infectious Diseases

Submission ID  
ce97d788-e5f7-4b79-9de7-  
629992494ada

- f) **Artigo relacionado à sexta etapa da tese: SUBMETIDO EM PERIÓDICO- Estratégias para o aumento da cobertura da vacina contra o papilomavírus humano.**

## Submitted Manuscripts

STATUS	ID	TITLE
<a href="#">✉ Contact Journal</a> ADM: de Oliveira, Maria do Carmo	RSP-2024-6377	Estratégias para o aumento da cobertura da vacina contra o papilomavírus humano <a href="#">View Submission</a>

- Awaiting EIC Assignment

## ANEXO B - Outros produtos da tese: Premiação, Apresentação em eventos científicos e infográficos



O trabalho intitulado: “Investigação de eventos adversos pós-vacinação contra o papilomavirus humano ocorridos na faixa etária da adolescência no estado de Minas Gerais, Brasil” (produto da 4 etapa dessa tese), foi apresentado na XXV Jornada Nacional de Imunizações – Jornada SBIm 2023, em Florianópolis, Brasil, e recebeu a premiação de melhores trabalhos da Jornada, ficando entre os cinco melhores, como demonstrado na comprovação a seguir:



The banner features a colorful logo on the left depicting a stylized building with a semi-circular roof composed of various colored triangles. To the right of the logo, the text reads: "XXVI JORNADA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES SBIm" in blue, followed by "18 A 20 DE SETEMBRO DE 2024" and "RECIFE EXPO CENTER - RECIFE - PE" in a smaller font. Below this, the slogan "VACINAÇÃO: UMA VITÓRIA DE TODOS!" is written in orange.

### 05 MELHORES TRABALHOS

TL 004 - INVESTIGAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS POS-VACINAÇÃO CONTRA O PAPILOMAVIRUS HUMANO OCORRIDOS NA FAIXA ETÁRIA DA ADOLESCENCIA NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL

Autores: ADRIANA COELHO SOARES, BIANCA MARIA OLIVEIRA LUVISARO, THALES PHILIPPE RODRIGUES ROCHA, SHEILA APARECIDA FERREIRA LACHTIM, MARIA NAZARE MARQUES MOREIRA, ELIAS MELO DE OLIVEIRA, TÉRCIA MOREIRA RIBEIRO DA SILVA, FERNANDA PENIDO MATOZINHOS



UFMG  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

NUPEMV

## Eventos adversos após a vacina papilomavírus humano em adolescentes no estado de Minas Gerais



✓ Investigar as notificações dos eventos adversos pós-vacinação papilomavírus humano no estado de Minas Gerais, de acordo com:

- Localidade de notificação;
- Causalidade;
- Gravidade;
- Evolução dos casos.



### Estudo epidemiológico e descritivo

Realizado com dados secundários dos eventos supostamente atribuíveis a vacinação e/ou imunização (ESAVI), no período de 2015 a 2019.

**2015** Foram notificados **25.416** eventos adversos.

Vale do Jequitinhonha apresentou a menor prevalência de registro (**0,43%**).  
Centro a maior prevalência de notificação (**30,36%**).

Eventos adversos locais mais prevalentes foram:

- ✓ Dor (**36,69%**);
- ✓ Edema (**35,29%**).

Eventos sistêmicos foram:

- ✓ Cefaleia (**24,69%**);
- ✓ Gastroenterite (**24,69%**).



**Os eventos classificados como adversos não graves (59,52%) foram os mais prevalentes, e quanto à causa, 33,94% deles foram atribuídos aos erros de imunização.**

Este estudo reforça que os eventos adversos pós-vacina de HPV foram, em sua maioria, eventos não graves, demonstrando, portanto, a segurança da vacina HPV para o público adolescente, contribuindo para o aumento das taxas de cobertura vacinal.

Laviana BMD, Silva TPR, Fátima-Nunes NL, Silva TMR, Silva BR, Lechón SAF, Freitas CL, Matosinhos FP. Eventos adversos após a vacina papilomavírus humano em adolescentes no estado de Minas Gerais. *BDMF - Rev. Min. Enfermagem*. 2022.

UFMG  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

NUPEMV

## Fatores ambientais associados à cobertura da vacina contra o papilomavírus humano em adolescentes: análise de 2016 a 2020



Analisar a associação entre os fatores do ambiente social e as taxas de cobertura da vacina contra o papilomavírus humano (HPV) nos adolescentes do estado de Minas Gerais.

“

Estudo epidemiológico, ecológico, com análise em painel e de tendência

2016 2018 2020  
2017 2019

✓ ADOLESCENTES 9 A 13 ANOS




As taxas de cobertura da vacina em todas as regiões analisadas estão acima do esperado

Sendo que estão associadas aos fatores relacionados à aplicação do primeiro dose



E a aspectos inerentes ao ambiente social, como a taxa de violência.



A vacina HPV tem forte influência do ambiente e da idade como fatores associados à baixa taxa de vacinação.



Laviana BMD, Silva TPR, Silva TMR, Lechón SAF, Souza JFA, Matosinhos FP. Environmental factors associated with human papillomavirus vaccine coverage in adolescents: 2016-2020 analysis. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2022.

**ANEXO C – Relacionado a terceira etapa da tese: *Registro Prospero***

**Registro do estudo na plataforma *Prospero* do artigo:** Eventos adversos pós-vacina contra o papilomavírus humano em adolescentes: revisão sistemática da literatura.

ID	Title	Status
CRD42020166894	Environmental and individual factors associated with vaccination against human papillomavirus: systematic review	Registered

**ANEXO D – Relacionado a quinta etapa da tese: *Registro Prospero***

**Registro do estudo na plataforma *Prospero* do artigo:** Estratégias para o aumento da cobertura da vacina contra o papilomavírus humano.

ID	Title	Status
CRD42023425911	Strategies for increasing HPV vaccine coverage in adolescents: a systematic review of the literature.	Registered

## **APÊNDICE A – Relacionado a terceira etapa da tese: Estratégia de Busca**

### **Estratégia de Busca PubMed**

((("hpv" OR "human papilloma virus" OR "human papilloma virus" OR "papilloma viruses" OR "hpv, human papillomavirus viruses" OR "human papillomavirus viruses" OR "human papillomavirus virus" OR "human papillomavirus virus infection" OR "Papillomavirus Vaccines" OR "HPV Vaccines" OR "Papillomaviridae" OR "Human Papilloma Virus" OR "Human Papilloma Viruses" OR "Papilloma Virus, Human" OR "Papilloma Viruses, Human" OR "Virus, Human Papilloma" OR "Viruses, Human Papilloma" OR "HPV, Human Papillomavirus Viruses" OR "Human Papillomavirus Viruses" OR "Human Papillomavirus Virus" OR "Papillomavirus Virus, Human" OR "Papillomavirus Viruses, Human" OR "Virus, Human Papillomavirus" OR "Viruses, Human Papillomavirus"))) AND ((“Vaccination” OR “Vaccination” OR “Vaccination Coverage” OR “Immunization Programs” OR “Vaccination Refusal” OR “Adverse Reactions” OR “Medication Errors”)) AND ((“Adolescent” OR “Adolescent” OR “Adolescents” OR “Adolescence” OR “Teens” OR “Teen” OR “Teenagers” OR “Teenager” OR “Youth” OR “Youths” OR “Adolescents, Female” OR “Adolescent, Female” OR “Female Adolescent” OR “Female Adolescents” OR “Adolescents, Male” OR “Adolescent, Male” OR “Male Adolescent” OR “Male Adolescents”)))) AND ((“Prevalence”[Mesh] OR “Prevalence” OR “Prevalences”))

### **Estratégia de Busca EMBASE**

#1 #1 AND #2 AND #3 AND #4

#3 'adolescent'/syn

#2 'vaccine'/syn OR 'vaccination'/syn OR 'immunization'/syn OR 'vaccination refusal'/syn  
OR 'adverse reactions' OR 'medication error'/syn

#1 'papillomavirus-transformed cell line'/syn OR 'wart virus'/syn OR  
'papillomaviridae'/syn

('prevalence'/syn)

## APÊNDICE B – Relacionado a quinta etapa da tese: Estratégia de Busca

### PUBMED

(((((adolescent[MeSH Terms]) OR (adolescence[MeSH Terms])) OR (adolescent, female[MeSH Terms])) OR (adolescent, male[MeSH Terms])) OR (adolescents[MeSH Terms])) OR (teenagers[MeSH Terms])) OR (teenager[MeSH Terms])) OR (teen[MeSH Terms])) AND ("Vaccination"[Mesh] OR "Vaccination" OR "Immunization"[Mesh] OR "Immunization" OR "Vaccination Coverage" OR "Active Immunization" OR "Immunization Coverage" OR "Mass Vaccination"[Mesh] OR "Mass Vaccination" OR "Vaccination Coverage"[Mesh] OR "Vaccination Coverage" OR "Immunization strategies" OR "Immunization programs" OR "Immunization Programs"[Mesh])) AND ("Human Papillomavirus Viruses"[Mesh]"human papilloma virus" OR "papilloma viruses" OR "hpv, human papillomavirus viruses" OR "human papillomavirus viruses" OR "human papillomavirus virus" OR "human papillomavirus virus infection" OR "Papillomavirus Vaccines" OR "HPV Vaccines" OR "Papillomaviridae" OR "Human Papilloma Virus" OR "Human Papilloma Viruses" OR "Papilloma Virus, Human" OR "Papilloma Viruses, Human" OR "Virus, Human Papilloma" OR "Viruses, Human Papilloma" OR "HPV, Human Papillomavirus Viruses" OR "Human Papillomavirus Viruses" OR "Human Papillomavirus Virus" OR "Virus, Human Papillomavirus" OR "Viruses, Human Papillomavirus" OR "HPV")) AND ("Health Planning"[Mesh] OR "Health Management" OR "Municipal Management" OR "Action Plan")

### EMBASE

('adolescence'/syn OR 'adolescent'/syn) AND ('vaccination'/syn OR 'immunization'/syn OR 'mass immunization'/syn OR 'preventive health service'/syn) AND ('papillomavirus-transformed cell line'/syn OR 'wart virus'/syn OR 'papillomaviridae'/syn)

### SCOPUS

ALL ("adolescence" OR "adolescent" AND "Health Planning" OR "Health Management" OR "Municipal Management" OR "Action Plan" AND "Vaccination" OR "Immunization" OR "Vaccination Coverage" OR "Active Immunization" OR "Immunization Coverage" OR "Mass Vaccination" AND "HPV" OR "papillomaviridae")