



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Daniela Lacerda Santos

**Incorporação da vacina contra o Papilomavírus Humano pelo
Ministério da Saúde: uma análise do processo decisório**

Rio de Janeiro

2018

Daniela Lacerda Santos

**Incorporação da vacina contra o Papilomavírus Humano
pelo Ministério da Saúde: uma análise do processo decisório**

Tese apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de Doutor, ao
Programa de Pós-graduação em Saúde
Coletiva da Universidade do Estado do Rio
de Janeiro.

Orientadora: Prof. Dra. Rosângela Caetano

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

S237 Santos, Daniela Lacerda

Incorporação da Vacina contra o Papilomavírus Humano pelo Ministério da Saúde: uma análise do processo decisório / Daniela Lacerda Santos. – 2018.
237 f.

Orientadora: Rosângela Caetano

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Vacinas contra Papillomavirus – Teses. 2. Papilomaviridae – Teses. 3. Tomada de decisão – Teses. 4. Sistema Único de Saúde – Teses. 5. Avaliação da tecnologia biomédica – Teses. 6. Neoplasias do colo do útero – Prevenção e controle – Teses. I. Caetano, Rosângela. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 614.47:616-006.6(81)

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Daniela Lacerda Santos

**Incorporação da vacina contra o Papilomavírus Humano
pelo Ministério da Saúde: uma análise do processo decisório**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 29 de maio de 2018

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Rosângela Caetano (Orientadora)
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof^a. Dr^a. Gulnar Azevedo e Silva
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof^a. Dr^a. Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof^a. Dr^a Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro
Fundação Oswaldo Cruz

Prof^a. Dr^a Suely Rozenfeld
Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Rondonelli Mendes da Silva
Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2018

DEDICATÓRIA

Àquela que deu à luz a si mesma, que escreveu o mais lindo poema da sua vida.

Frida Kahlo

Àquela que teve a vida transformada nesse doutoramento, que por ele tanto lutou, persistiu, chorou, sangrou, sofreu, resistiu, reinventou, renasceu...

Minha fênix Daniela Lacerda Santos

AGRADECIMENTOS

Creio que ninguém faz um doutorado sozinho, então, há muitas pessoas nessa caminhada para agradecer.

Essa estrada começou com um elogio do professor André Mendonça, que, durante minha banca de mestrado, disse que o meu caminho seria o doutorado e eu acreditei na possibilidade de percorrê-lo.

Ao professor Paulo Henrique, que, através do convite para que eu realizasse um estágio docente, apresentou-me ao IMS e àquela que seria minha futura orientadora.

À sua esposa, minha amiga Ana Maria – que me estendeu a mão em um dos momentos mais difíceis – após decisão por uma separação na metade desse percurso.

Ao professor Ruben Matos, pela sensibilidade em perceber meus bloqueios emocionais e em aceitar o convite de caminhar ao meu lado até metade dessa trajetória, dando-me autonomia para seguir adiante.

Aos professores do Instituto de Medicina Social, pelo conhecimento, pelo estímulo e pela resistência em tempos tão difíceis.

Aos entrevistados desta pesquisa, que disponibilizaram um tempo das suas sobrecarregadas agendas, permitindo a construção deste estudo.

A Lucas Cabral, grande amigo que tornou minha vida em uma república de estudantes um recomeço mais ameno. À Gabi Carvalho e Mari Quintão, pelas dores e delícias da convivência, pelo crescimento mútuo, pelo companheirismo, pelo zelo e pelo cuidado sempre presentes.

Ao grupo de pesquisa da ATS, amigos presentes, pelo conhecimento compartilhado e pela amizade. Em especial à Claudia Bastos, à Elaine Lazaronni, à Aline Bliz, à Erika Miltão, à Carla Nepomuceno, à Pâmela Guimarães, ao Bernardo e à Ione Ayala.

Ao grupo criado nos encontros da ABRASCO □ às Super-Poderosas □ Fátima Meirelles, Cristiane Dos Santos e Elaine, novamente citada, por dividir angústias, anseios, expertise, chopes e também muitas gargalhadas.

Às queridas Maria Alice, Cristiane Andrade, Cristiane Thiago, Carina Lage, Letícia Milena, Mariana Quintão, Marina Campos, Flávia Mendes, pelo apoio irrestrito e escuta nas horas densas.

Aos colegas discentes, contemporâneos nessa caminhada. Não estive presente nos encontros coletivos, mas levo de vocês o carinho e afeto conquistados.

Aos queridíssimos: Artur, Alessandra, Eliete, Aline, Márcia, Simone, Zé, Joice, Sílvia, por toda ajuda e apoio.

À minha terapeuta Marieta Burtman, que me acompanhou durante todo esse tempo, vivenciando ao meu lado tamanha transformação.

À Ana Vieira de Abreu, que só reafirma a máxima de que “família vai além de laços consanguíneos”.

À minha mãe, pelo permanente estímulo aos estudos, pelo seu exemplo de força e coragem, por todo incentivo e torcida para que essa conquista fosse concretizada.

À minha cunhada e amigas de infância, por cuidarem com tanto amor do meu pai.

Ao meu pai, que apesar das lágrimas a cada despedida, jamais me pediu para voltar, pois entende que minha estrada é outra.

À minha família, tias (os) e primas (os), por todo encorajamento, apesar da distância.

E, por fim, não por último, mas estrategicamente colocada aqui, porque ela representa a base que sustenta tudo isso! Sem ela esse sonho jamais seria possível: à minha orientadora Rosângela Caetano.

Rose, obrigada pelo voto de confiança, por entender as minhas dificuldades, por acreditar que eu poderia superar tantos desafios, por instigar-me a ir além, guiando-me com sua dedicação, empenho, correção, orientação, pelo exercício pleno da docência! E como penso que ciência e fé não necessitam de andar separadas — e esse doutoramento só fortaleceu a minha crença nisso — em cada passo dado para chegar até aqui e, principalmente por ter lhe conhecido, eu só posso dizer que houve o querer de Deus! Obrigada por fazer parte da minha vida! Como você já sabe, não posso deixar de dizer que lhe amo muito! Em retribuição, eu só posso agradecer e pedir muito a Deus pela sua vida!

E, agora sim, ao meu Deus, o meu muito obrigada, diário e permanente!

SEMENTE E FRUTO

E fui caminhando, caminhando...
E me nasceram filhos.
E foram eles, frágeis e pequeninos,
carecendo de cuidados
crescendo devagarinho.
[...}
Fostes, para mim, semente e fruto.
Cora Coralina

RESUMO

SANTOS, Daniela Lacerda. *Incorporação da Vacina contra o Papilomavírus Humano pelo Ministério da Saúde: uma análise do processo decisório*. 2018. 237 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

A vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) protege contra quatro subtipos virais, sendo os subtipos 16 e 18 associados a cerca de 70% dos casos de câncer do colo de útero no mundo. A incorporação dessa vacina no Brasil ocorreu em um momento em que a avaliação de tecnologias em saúde se encontrava em institucionalização dentro do Ministério da Saúde. Esse estudo examinou o processo de incorporação da vacina Quadrivalente contra o HPV pelo Ministério da Saúde (MS), ocorrida no âmbito da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), a fim de (1) caracterizar o contexto político e institucional em que se deu esta decisão no país, identificando os principais atores envolvidos neste processo e suas posições e influências na tomada de decisão ocorrida; (2) mapear os critérios e fatores que foram considerados na decisão de introdução da vacina contra o HPV pelo governo brasileiro; (3) discutir os aspectos relacionados à implementação da vacina incorporada que foram considerados nos primeiros momentos de sua adoção no SUS. Foi conduzindo, assim, um estudo exploratório, com abordagem qualitativa, do tipo estudo de caso único. Os dados foram coletados através de análise de documentos governamentais, de projetos de lei legislativos e de oito entrevistas com atores-chave, identificados como participantes do processo através dos documentos ou referidos por outros entrevistados. A análise dos dados buscou identificar como ocorreu o processo; as arenas, governamentais ou não, onde foram travados os debates; as posições e os argumentos defendidos pelos atores e como foi realizada a análise pela CONITEC, procurando o entendimento do processo decisório como um todo. A vacina foi registrada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2006 e, desde então, somaram-se as pressões para sua incorporação ao sistema público de saúde, levando à formação de diversos grupos de trabalho, ao longo dos anos. Os resultados iniciais das evidências disponíveis recomendavam a não incorporação da vacina, devido às lacunas do conhecimento acerca de sua eficácia e segurança e devido ao alto impacto orçamentário para o SUS decorrente de seus elevados preços, além de problemas de viabilidade técnica para sua oferta pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI). Um estudo de custo-efetividade mostrou em 2012 que a vacina era custo-efetiva ao sistema, mas, antes disso, a Secretaria de Vigilância à Saúde e outras secretarias já avaliavam sua introdução no PNI. A transferência de tecnologia via estabelecimento de uma Parceria de Desenvolvimento Produtivo e a redução de preço foram elementos fundamentais para essa decisão. A incorporação da vacina foi um processo longo, que se estendeu por anos, tendo ocorrido mesmo quando ainda persistiam diversas incertezas sobre seu potencial impacto na incidência de câncer de colo de útero. Embora a decisão tenha ocorrido no âmbito da CONITEC, as discussões se estenderam a diversas arenas, incluindo o meio acadêmico e o legislativo. A incorporação foi aprovada por unanimidade pelo Plenário da CONITEC. A decisão publicada em DOU em novembro de 2013 e sua oferta no PNI fora iniciada em março de 2014, utilizando uma estratégia mista ao incluir escolas e serviços de saúde. Desde então, as coberturas vacinais alcançadas têm estado muito abaixo das metas recomendadas para a vacina alcançar seus objetivos propostos, o que ameaça colocar, em risco futuro, seus objetivos pretendidos de reduzir a incidência do câncer de colo de útero.

Palavras-chave: Vacina contra o HPV. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Processo de tomada de decisão.

ABSTRACT

SANTOS, Daniela Lacerda. Incorporation of the Vaccine against the Human Papillomavirus by the Ministry of Health: an analysis of the decision-making process. 2018. 237 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

The vaccine against the Human Papillomavirus (HPV) offers protection against four viral subtypes, and from these the subtypes 16 and 18 are associated with about 70% of cases of cervical cancer in the world. The incorporation of this vaccine in Brazil occurred at a time when the evaluation of health technologies was institutionalized within the Ministry of Health. This study examined the process of incorporation of the Quadrivalent vaccine against HPV by the Ministry of Health (MS), that occurred within the National Commission for the Incorporation of Technologies do SUS (CONITEC), in order to (1) characterize the political and institutional context in which this decision was made in the country, identifying the main actors involved in this process and their positions and influences in the decision-making; (2) map the criteria and factors that were considered in the decision to introduce the HPV vaccine by the Brazilian government; (3) discuss the aspects related to the implementation of the incorporated vaccine that were considered in the first moments of its adoption in the SUS. The exploratory study was conducted through a qualitative approach, of a single case study type. The data were collected through analysis of government documents, legislative bills and eight interviews with key actors, identified as process participants through the documents or referred by other interviewees. The analysis of the data sought to identify how the process occurred; the arenas, governmental or not, where the debates were held; the positions and arguments defended by the actors and how the analysis was carried out by CONITEC, seeking the understanding of the decision-making process as a whole. The vaccine was registered by the National Agency of Sanitary Surveillance in 2006 and, since then, added the pressures for its incorporation into the public health system, leading to the formation of several work groups over the years. The initial results of the available evidence do not recommend incorporation, due to the lack of knowledge about its efficacy and reliability and the high budgetary impact for the SUS due to its high prices and problems of technical feasibility for its offer by the National Program of Immunizations (PNI). A cost-effectiveness study showed in 2012 that the vaccine was cost-effective to the system, but before that the Department of Health Surveillance and other departments already evaluated its introduction in the PNI. The transfer of technology through the establishment of a Productive Development Partnership and the reduction of prices were fundamental elements for this decision. The incorporation of the vaccine was a long process, which lasted for years, occurring even when there were still uncertainties about its potential impact on the incidence of cervical cancer. Although the decision had occurred within CONITEC, the discussions have extended to several arenas, including the academia and legislative environment. The incorporation was unanimously approved by the CONITEC Plenary, the decision published in the DOU in November 2013, and its offer in the PNI was initiated in March 2014, which used a mixed strategy, including schools and health services. Since then, the vaccine coverage achieved has been far below the targets recommended for the vaccine to reach its proposed goals, risking its intended future goals of reducing the incidence of cervical cancer.

Keywords: HPV Vaccine. National Commission for the Incorporation of Technologies. Decision-making process.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Espectro das Tecnologias em Saúde.....	26
Figura 2 -	Ciclo de vida das tecnologias em saúde.....	27
Figura 3 -	Parâmetros de Avaliação em uma ATS abrangente.....	32

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Contribuições da Consulta Pública nº 26, referente à incorporação da vacina contra o HPV, julho de 2013.....117
- Gráfico 2 - Distribuição no tempo dos Projetos de Lei relacionados à incorporação da vacina contra o HPV apresentados na Câmara Federal e Senado, 2007-2017.....156

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fatores intervenientes nos processos de decisão ligados à incorporação de vacinas identificados na literatura.....	91
Quadro 2 - Características dos Projetos de Lei relacionados à incorporação da vacina contra o HPV apresentados na Câmara Federal e Senado, 2007-2017.....	157
Quadro 3 - Esquema vacinal para incorporação da vacina HPV.....	1833

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estimativa de impacto orçamentário da vacina contra o HPV, considerando os preços fábrica mínimo e máximo presentes na CMED em janeiro de 2008.....	102
Tabela 2 -	Estatísticas Descritivas sobre idade de iniciação sexual, Brasil, PNDS, 2008.....	131
Tabela 3 -	Número e Percentual da população de 10-14 anos vacinadas contra o HPV (vacinas bivalente e quadrivalente) em ano anterior a implantação da vacina pelo PNI – Brasil, 2013.....	186
Tabela 4-	Coberturas vacinais da HPV Quadrivalente — Sexo feminino, de 11 a 14 anos, por idade e dose. Brasil, 2014.....	187
Tabela 5 -	Coberturas vacinais da HPV Quadrivalente — Sexo feminino, de 9 a 12 anos, por idade e dose. Brasil, 2015.....	188
Tabela 6 -	Coberturas vacinais para vacina contra o HPV em meninas de 9 a 13 anos, segundo idade e dose, Brasil, 2016 e 2017.....	188
Tabela 7 -	Taxas de cobertura para a vacina contra o HPV em diferentes países.....	189

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BDTD	Biblioteca Digital de Teses e Dissertações
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFM	Conselho Federal de Medicina
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CEME	Central de Medicamentos
CEME	Central de Medicamentos
CENADI	Central Nacional de Armazenagem e Distribuição
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CEV	Campanha de Erradicação da Varíola
CGPNI	Coordenação Geral do PNI
CITEC	Comissão de Incorporação de Tecnologias
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CMRF	Centrais Municipais de Rede de Frio
CONASEMS	Conselho Nacional dos Secretários Municipais de Saúde
CONASS	Conselho Nacional dos Secretários de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CRRF	Centrais Regionais de Rede de Frio
CSSF	Comissão da Seguridade Social e da Família
CTAI	Comitê Técnico Assessor de Imunizações
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
EA	Eventos Adversos
ECCR	Ensaio Clínico Controlado Randomizado
EMA	Agência Europeia de Medicamentos

EPI	<i>Expanded Programme Immunization</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FEBRASGO	Federação Brasileira de Medicina da Família e Comunidade
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GACVS	<i>Advisory Committee on Vaccine Safety</i>
GAP	<i>GARDASIL Access Program</i>
GAVI-Alliance	<i>Global Alliance for Vaccines and Immunizations</i>
GT	Grupo de Trabalho
GVAP	<i>Global Vaccine Action Plan</i>
HPV	Papilomavírus Humano
HTAi	<i>Health Technology Assessment International</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INPC	Índice Nacional de Preços ao Consumidor
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
ISTAHC	<i>International Society of Technology Assessment in Health Care</i>
ITT	Intenção de Tratar
MCT	Ministério da Ciência e Tecnologia
MS	Ministério da Saúde
NIH	National Institute of Health
NITAG	<i>National Immunization Technical Advisory Groups</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana da Saúde
OTA	<i>Office of Technology Assessment</i>
PAC	Programa de Aceleração do Crescimento da Saúde
PASNI	Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PL	Projeto de Lei

PNCTIS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
SAS	Secretaria de Atenção a Saúde
SBIIm	Sociedade Brasileira de Imunologia
SBI	Sociedade Brasileira de Infectologia
SBMFC	Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SBU	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SEGETS	Secretaria de Gestão do Trabalho e Educação em Saúde
SGEP	Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa
SESAI	Secretaria Especial de Saúde Indígena
SI-API	Sistema de Informação de Avaliação do Programa de Imunizações
SI-EAPV	Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós Vacinação
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VEAP	Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos
TFECD	Teto Financeiro de Epidemiologia e Controle de Doenças
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	18
1	A AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE COMO FERRAMENTA AUXILIAR NOS PROCESSOS DE DECISÃO.....	24
1.1	Tecnologia em saúde: alguns conceitos e definições.....	24
1.2	Avaliação de Tecnologias em Saúde: Breve Histórico e Principais Conceitos.....	28
1.3	Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil.....	32
1.3.1	<u>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.....</u>	38
2	VACINAS COMO TECNOLOGIAS DE PREVENÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA.....	46
2.1	Vacinas e algumas de suas especificidades.....	46
2.2	Os Programas Nacionais de Imunização.....	51
2.2.1	<u>Programa Nacional de Imunização no Brasil.....</u>	53
2.3	Fatores relevantes nos processos de decisão de incorporação de vacinas nos sistemas de saúde.....	60
3	O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	67
4	VACINAS CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO.....	73
5	OBJETIVOS	79
6	CAMINHOS METODOLÓGICOS	80
6.1	Tipo de Estudo	80
6.2	Estratégias de pesquisa.....	82
6.2.1	<u>Revisão Bibliográfica.....</u>	82
6.2.2	<u>Análise documental.....</u>	83
6.2.3	<u>Entrevistas</u>	86
6.3	Análises dos dados	90
6.4	Considerações éticas.....	92
7	PROCESSO DE DISCUSSÃO E INCORPORAÇÃO DA VACINA PARA O HPV NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: UMA HISTÓRIA DE QUASE	

	SETE ANOS.....	93
8	FATORES INTERVENIENTES NO PROCESSO DE INCORPORAÇÃO DA VACINA CONTRA O HPV NO BRASIL.....	123
8.1	Importância do câncer de colo de útero como problema de saúde pública.....	124
8.2	Características da vacina: uma zona de grandes incertezas.....	138
8.3	Intervenções alternativas: o Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo de Útero.....	142
8.4	Aspectos econômicos e financeiros da intervenção: de um nó para a incorporação vacinal a um fator de ‘geração de riqueza nacional’.....	146
8.5	Contexto Político da Incorporação: pressões de todos os lados.....	154
8.5.1	<u>Pressões no Legislativo e no Executivo local (incorporações municipais).....</u>	154
8.5.2	<u>Pressões e divergências entre as sociedades médicas.....</u>	163
8.5.3	<u>Influências externas.....</u>	171
9	DAS QUESTÕES OPERACIONAIS À IMPLEMENTAÇÃO DA VACINA CONTRA O HPV NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES.....	176
	CONCLUSÕES.....	Erro! Indicador não 195
	REFERÊNCIAS.....	203
	APÊNDICE A – Lista nominal de participantes em eventos identificados como relevantes no processo de incorporação da vacina contra o HPV no SUS, de acordo com órgão institucional que pertenciam / representavam à época.....	226
	APÊNDICE B – Pesquisadores participantes do Estudo “Avaliação Tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por Papilomavírus Humano (HPV): Estudo de Custo Efetividade da Incorporação da vacina contra o HPV no Programa Nacional de Imunização no Brasil”.....	228
	APÊNDICE C – Composição de membros titulares e suplentes da	

CONITEC vigentes à época da decisão de incorporação da Vacina contra o HPV.....	229
APÊNDICE D – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	230
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética.....	232

INTRODUÇÃO

Esta tese dedicou-se a investigar o processo de incorporação da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) pelo Ministério da Saúde (MS), ocorrido em julho de 2013, após um longo percurso que durou sete anos, entre o registro do imunobiológico pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a decisão de fornecê-la como parte do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

A vacina contra o Papilomavírus foi desenvolvida e comercializada em todo mundo como uma estratégia fundamental para a prevenção do câncer de colo de útero¹, problema de saúde altamente relevante, sobretudo nas nações menos desenvolvidas e incapazes de levar a cabo um programa de rastreamento regular e sistemático da neoplasia. Com a promessa de redução da incidência e mortalidade por essa neoplasia, a vacina foi rapidamente incorporada em um número expressivo de sistemas de saúde em todo mundo, a despeito de seu alto custo e mesmo antes de se acumularem evidências conclusivas de que seria efetiva em realizar esses intentos.

Penso que pode ser de valor destacar brevemente como se deu meu interesse pelo tema, presente após minha entrada no doutorado, quando, desafiada e encantada com as novas disciplinas e novos conhecimentos, senti-me motivada por um novo objeto de pesquisa, que guardasse relação com a área de avaliação de tecnologias em saúde. Entre vários debates em sala de aula, leituras e conversas nos corredores, deparei-me com minha orientadora comentando sobre a então recente incorporação pelo MS da vacina contra o HPV e as inúmeras incertezas envolvidas neste processo.

Neste ano de 2014 e logo após a decisão de incorporação da vacina ao Programa Nacional de Imunização, o Ministério da Saúde lançou a primeira campanha de imunização da primeira dose da vacina para as meninas elegíveis e, concomitantemente, a mídia publicizava as dúvidas relacionadas à segurança e eficácia da vacina, além dos preceitos morais e religiosos que envolviam a imunização de meninas muito jovens contra uma doença sexualmente transmissível.

¹ Como se verá de forma mais detalhada no capítulo 4, a identificação da infecção pelo Papilomavírus como o agente etiológico de praticamente todos os casos de câncer cérvico-uterino levou ao desenvolvimento de vacinas profiláticas compostas por partículas virais.

Alguns aspectos me chamaram atenção à época. A primeira vacina comercialmente disponível contra o HPV — no caso, a vacina Quadrivalente, de nome comercial Gardasil®, contra os subtipos virais 06, 11, 16 e 18 — foi registrada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), agência norte-americana responsável pela avaliação de novos produtos em saúde nos Estados Unidos (EUA), em junho de 2006.² O Brasil fora muito rápido em seu registro, tendo sido obtido junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em agosto de 2006, apenas dois meses depois de sua aprovação pelo FDA e antes mesmo da aprovação pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), ocorrida apenas um mês depois do Brasil. Tanto nos Estados Unidos como na Europa, o registro da vacina se deu com base em processos destinados à aprovação rápida de medicamentos para tratar doenças consideradas graves e que estão relacionados ao (potencial) impacto que o medicamento (no caso, o imunobiológico) teria na sobrevivência do paciente. Essa rapidez nos processos de aprovação nas agências regulatórias ocorrera dado o conhecimento de que o câncer de colo de útero é condição com história natural de doença longa, que demanda muitos anos até seu desenvolvimento, o que parecia representar uma grande expectativa e confiança nos resultados vacinais.

Além disso, também de forma muito rápida, iniciaram-se as recomendações, em todo mundo, de adoção da vacina pelos programas de imunização. Em 2006, a vacina já era recomendada nos Estados Unidos pelo *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP)³, órgão do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), para imunização rotineira de meninas de 11 a 12 anos (MELLO; ABIOLA; COLGROVE, 2012).

Em sequência rápida, a vacina começou a ser implantada em diversos países do mundo, a começar pela Austrália, também em 2006, espalhando-se velozmente

² A aprovação da vacina contra o HPV pelo FDA ocorreu como *Fast Track*. Exemplos de doenças cujos tratamentos se inserem nessa situação específica incluem câncer, insuficiência cardíaca grave, Doença de Alzheimer, AIDS, entre outras. Disponível em <http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm>, acesso: 23.06.2016.

³ O *Advisory Committee on Immunization Practices* foi fundado em 1964 e é o responsável por fazer as recomendações oficiais federais sobre o efetivo controle das doenças preveníveis por imunização na população norte-americana pediátrica e adulta, entre as quais se inclui as vacinas recomendadas e os esquemas vacinais, no que se refere a periodicidade, doses e contraindicações a serem observadas. Suas recomendações, contudo, precisam depois ser aprovadas pelos legisladores de cada um dos cinquenta estados americanos, o que pode gerar obrigações diferenciadas em termos do rol de imunizações previstas e do momento em que elas passam a ter sua oferta obrigatória em cada unidade da federação. Disponível em <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/>, acesso em 19.08.2016.

por outras nações. Ao final de 2008, cerca de um quarto dos países de renda alta e média-alta do mundo já haviam introduzido programas nacionais de vacinação contra o HPV, ainda que esta não estivesse presente em nenhum país de renda baixa e média-baixa (BRUNI *et al.*, 2016). Em 2012, 41 países já haviam incorporado a vacina (MARKOVITZ *et al.*, 2012) e, em outubro de 2016, 86 países (40% do total de nações no mundo) tinham incluído essas vacinas como parte do seu calendário nacional de vacinação. Cerca de 86% dessas introduções foram em países alta e média-alta renda, mas a vacina já estava presente em 12 nações de renda baixa e média baixa (LAMONTAGNE *et al.*, 2017; GALLAGHER *et al.*, 2017). Em todo o mundo, aproximadamente 24% das meninas de 9 a 14 anos viviam em país com um programa nacional de HPV, mas essa cobertura expressava bastante desigualdade: os países de alta renda, que respondem por apenas 0,14% de toda carga de câncer de colo de útero, são residência de 70% das mulheres imunizadas globalmente (SABEENA *et al.*, 2018).

Vacinas estão entre os insumos em saúde considerados mais custo-efetivos e de maior impacto na morbimortalidade causada por uma ampla faixa de doenças, o que levou a um expressivo desenvolvimento destes produtos a partir dos anos 80 (LIEU; MCGUIRE; HINMAN, 2005). Uma característica frequente das vacinas mais recentes são seus preços elevados vis-à-vis àquelas já existentes nos programas nacionais de imunização (LEVINE *et al.*, 2011)⁴. Esse foi também o caso da vacina contra o HPV, de custo elevado e que exigia (pelo conhecimento existente à época), três doses para a completa imunização, com dúvidas sobre a eventual necessidade de doses de reforço, dada a população considerada elegível para sua eficácia (no caso, adolescentes pré-pubescentes).

A introdução de novas vacinas e a expansão e cobertura têm conduzido a um grande aumento nos gastos com imunização. Segundo Jit e Hutubessy (2016), os custos para imunizar uma criança de acordo com o esquema recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) aumentaram de US\$ 0,67, em 2001, para US\$ 45,59, em 2014.

⁴ Segundo Levine e colaboradores (2011), as novas vacinas têm geralmente um custo de produção muito maior, devido à necessidade de adjuvantes complexos nos seus métodos de conjugação e produção, o que desencadeia a necessidade de recuperar as despesas com as pesquisas desenvolvidas e, também, com o monopólio da patente.

Esses aspectos têm levado governos e financiadores, sobretudo em situações de recursos limitados, a terem de decidir entre a adoção das novas vacinas ou o investimento em outras intervenções preventivas e terapêuticas, obrigando-os a considerar a carga da doença imunoprevenível, a eficácia e efetividade dos novos produtos, o custo-efetividade e o impacto na equidade como elementos fundamentais para a adoção das novas tecnologias em saúde (BURCHET *et al.*, 2012b; DEOGAONKAR *et al.*, 2012).

O alto custo dos novos biológicos e o importante impacto que a tecnologia tem na saúde das pessoas tornam relevante o entendimento do processo de formulação e desenvolvimento de políticas em vacinas (BRYSON *et al.*, 2010), em especial dos inúmeros fatores intervenientes na sua adoção pelos sistemas nacionais de saúde (MANTEL e WANG, 2012). Desse modo, tem crescido o interesse por essa temática como objeto de estudo, sobretudo nos países em desenvolvimento (GONZÁLEZ-LORENZO *et al.*, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2013; WIGLE *et al.*, 2013; BURCHET *et al.*, 2012a; MAKINEN, *et al.* 2012; BURNS *et al.*, 2009; MUNIRA e FRITZEN, 2007). Contudo, no Brasil, estudos sobre a decisão de incorporação de vacinas, de modo geral, são muito raros (QUEVEDO *et al.*, SD) embora a produção de estudos de avaliação econômica para subsidiar essas decisões esteja aumentando.

O Brasil possui um dos programas nacionais de imunização de maior destaque mundial, oferecendo gratuitamente grande número de vacinas, com calendários específicos para crianças, adolescentes, adultos, idosos e povos indígenas (BRASIL, 2015a).

Ainda em 2006 – quatro meses após o registro pela ANVISA – o Ministério da Saúde criou o primeiro Grupo de Trabalho para avaliar a incorporação da vacina contra HPV no Sistema Único de Saúde (SUS), tendo em vista o elevado número de casos de câncer do colo de útero no país e os custos muito elevados da vacina. A partir daí, diversos grupos e comissões envolvendo secretarias e órgãos governamentais, bem como a comunidade científica, foram formados para discutir o tema, indicando para a existência de um processo bastante debatido e que merece ser mais bem conhecido. Nesse ínterim, proliferaram debates e posições favoráveis e contrárias à adoção da vacina na mídia, no legislativo brasileiro e no meio científico nacional.

Apenas em 2013, a vacina Quadrivalente foi incorporada ao SUS, apesar de todas as discussões relacionadas ao seu alto custo, à segurança e às evidências de eficácia comprovadas somente para desfechos intermediários na história natural do câncer (como infecção pelo HPV e lesões precursoras). Esta incorporação ocorreu em um cenário de institucionalização governamental dos mecanismos de decisão baseados no uso da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), tendo como locus decisório a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), criada em 2011 com a função assessorar o Ministério da Saúde nas decisões relacionada à introdução, alteração e exclusão de novas tecnologias em saúde no sistema público de saúde.

A importância de se avançar no entendimento dos fatores que influenciam as decisões relativas à incorporação das vacinas, o contexto institucional nacional vigente no período de sua introdução, bem como o intenso debate presente naquele momento, serviram de estímulo adicional para a eleição desse objeto de pesquisa. Assim, esta tese pretendeu compreender o processo de incorporação da vacina contra o HPV pelo Ministério da Saúde em 2013 e os fatores intervenientes na decisão, a partir de extensa pesquisa documental e de entrevistas com atores-chave.

Esta tese está organizada em sete (7) capítulos, sendo os quatro (4) primeiros destinados a contextualizar o arcabouço teórico e metodológico relacionado à temática escolhida. O primeiro capítulo, na sequência dessa introdução, apresenta a Avaliação de Tecnologias em Saúde como ferramenta auxiliar nos processos de decisão e o segundo discorre sobre vacinas como importantes tecnologias em saúde pública, apresentando a relevância do Programa Nacional de Imunização na garantia da oferta e a disponibilização dessa tecnologia à população, assim como aborda os principais fatores intervenientes no processo de incorporação de vacinas discutidos na literatura sobre esse tema. Os dois capítulos subsequentes versam sobre o câncer do colo de útero como problema de saúde pública no Brasil e no mundo e sobre a vacina contra o Papilomavírus Humano, cujo processo de incorporação no Brasil foi objeto dessa pesquisa. Após a explicitação dos objetivos da tese e dos caminhos metodológicos empregados na sua consecução, os resultados são trazidos em três capítulos separados, com foco, respectivamente, no processo de incorporação, nos principais fatores intervenientes nesses processos e

no modo como foi planejada e executada inicialmente sua implementação. Ao término, as considerações finais buscaram resgatar os principais achados dessa tese.

1 A AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE COMO FERRAMENTA AUXILIAR NOS PROCESSOS DE DECISÃO

A incorporação da vacina contra o HPV no país ocorreu em um contexto em que a avaliação de tecnologias em saúde tinha se estabelecido recentemente como ferramenta importante para guiar as decisões de adoção dentro do sistema público de saúde, passando a ser exigido o atendimento de um conjunto de aspectos a serem examinados e avaliados. Esse capítulo inicial resgata brevemente alguns conceitos desse campo, finalizando com uma historiografia de sua institucionalização e do lócus ministerial onde esta incorporação foi decidida: na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

1.1 Tecnologia em saúde: alguns conceitos e definições

As tecnologias constituem, atualmente, uma parte indispensável de todos os sistemas de saúde. Grande parte dos resultados dos cuidados à saúde verificados ao longo do último século pode ser atribuído à introdução e uso de novas tecnologias em saúde, resultando em redução da morbimortalidade em diversos campos (CAETANO, 2014).

Por outro lado, os resultados dessa incorporação e uso nem sempre são positivos (PANERAI, 1989), exigindo atenção e esforços na avaliação desses insumos em saúde. Como aponta Caetano,

Ao mesmo tempo, problemas diversos na utilização das tecnologias em saúde vêm sendo há muito apontados, tanto por estudos que não encontram evidências científicas para procedimentos longa e longamente utilizados, quanto por outros que mostram grande variação no uso de tecnologias sem variações substantivas nos desfechos em saúde. Muitas vezes, tecnologias comprovadamente sem efeito ou com efeitos deletérios continuam sendo amplamente utilizadas, ao passo que outras comprovadamente eficazes apresentam baixa utilização. Outra questão bastante frequente é a utilização de tecnologias fora das condições nas quais se mostram eficazes, levando a riscos e a desperdício de recursos (CAETANO, 2014a, p. 221).

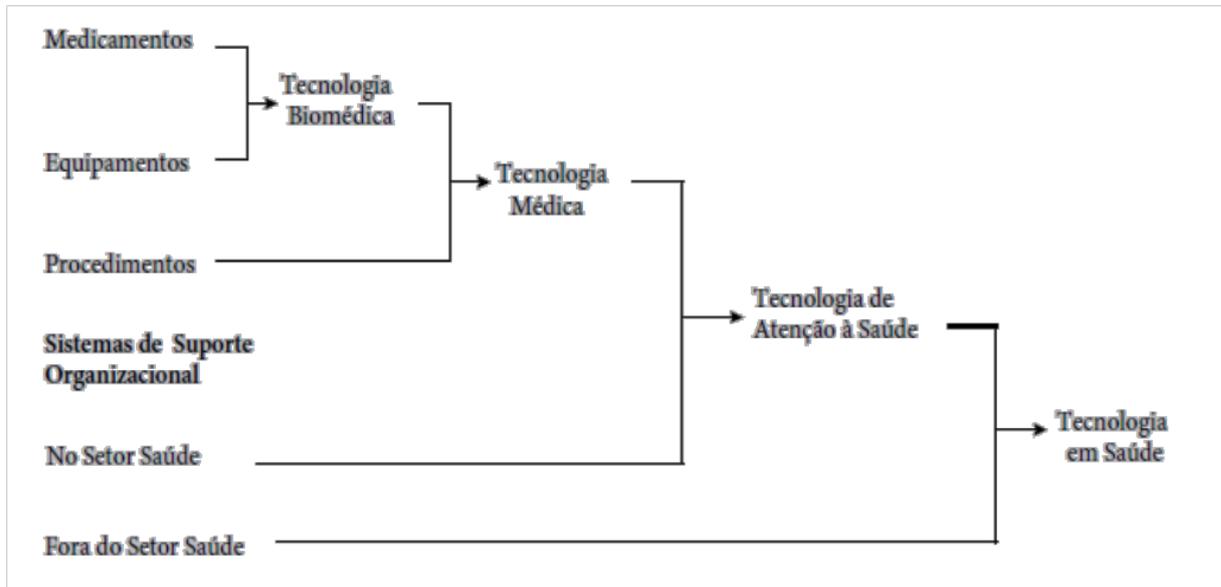
Em um sentido amplo, tecnologias em saúde abrangem o conjunto de conhecimentos utilizados (ou potencialmente utilizáveis), seja pelos provedores da atenção, seja pelas comunidades, para resolver ou minorar os problemas de saúde e melhorar os níveis de saúde das populações. Desse modo, podem ser definidas como a aplicação do conhecimento para prevenir, solucionar ou minorar os problemas de saúde de indivíduos ou populações (PANERAI; PEÑA-MOHR, 1989), estendendo-se para além de apenas os medicamentos, equipamentos e procedimentos usados na assistência à saúde.

Segundo a OTA (1978, p. xii), tecnologias em saúde são os “medicamentos, dispositivos e procedimentos médicos e cirúrgicos utilizados nos cuidados médicos, bem como os sistemas organizacionais e de suporte dentro dos quais esses cuidados são fornecidos”.

A terminologia inicialmente usada para denominar as tecnologias em saúde era “tecnologia médica”⁵. Esta terminologia foi mudando ao longo dos anos para “tecnologia de atenção à saúde” até, posteriormente, “tecnologia em saúde”(BANTA, 2003). Nesse sentido, segundo Almeida (2004), tecnologias em saúde incluem também componentes organizacionais e de apoio que são determinados por forças que atuam fora do sistema de saúde, como, por exemplo, saneamento, controle ambiental, direitos trabalhistas, etc., bem como diversos aspectos da organização social que são determinantes da saúde de uma população. A figura 1 a seguir traz uma representação esquemática dessa classificação das tecnologias empregadas no campo da saúde. Cabe ressaltar que, para os propósitos da ATS, estas diferentes concepções permanecem englobando todos os itens apontados pela OTA.

⁵Alguns autores subdividem ainda mais a “hierarquia” das tecnologias, chamando de tecnologias biomédicas os artefatos que interagem diretamente com os pacientes, como os equipamentos e medicamentos. Estes, junto com os procedimentos médicos (por exemplo, as técnicas cirúrgicas ou mesmo os procedimentos clínicos) constituiriam as tecnologias médicas (BRASIL, 2009a).

Figura 1- Espectro das Tecnologias em Saúde



Fonte: BRASIL, 2009a, p. 19.

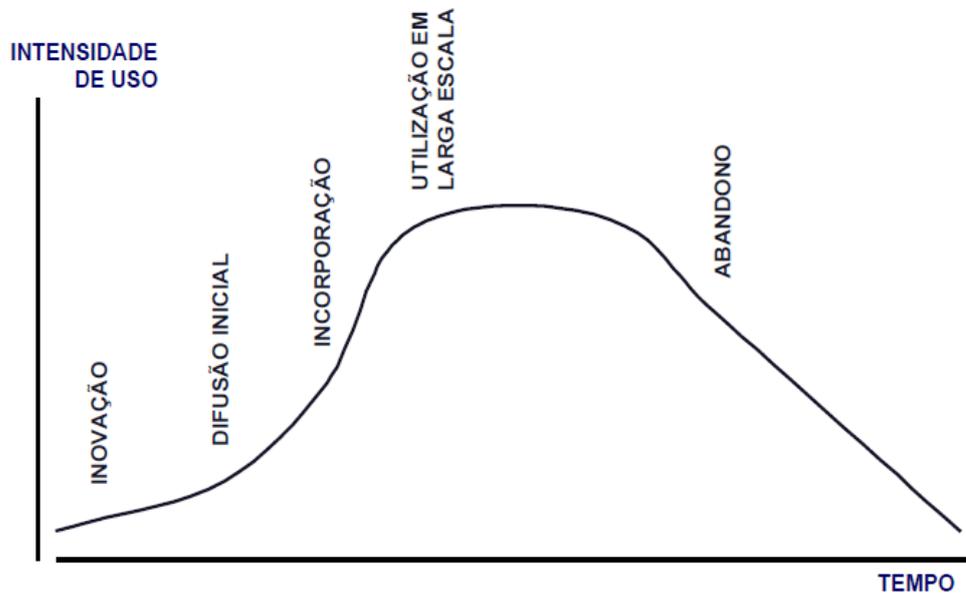
Ainda com relação ao conceito e papel das tecnologias em saúde, cabe mencionar a classificação que Garrido e colaboradores (2010) fazem das tecnologias em saúde de acordo suas distribuições no sistema visando à melhoria da saúde do usuário. Estes autores consideram que existem as tecnologias oferecidas no interior do sistema de saúde, como medicamentos e procedimentos; as tecnologias de logística, que estruturam o acesso ao sistema e organizam os serviços, e, por fim, as tecnologias exteriores ao sistema, mas que se correlacionam com ele, como a educação em saúde, por exemplo⁶.

Embora raramente o desenvolvimento e a disseminação das tecnologias nos sistemas de saúde siga, obrigatoriamente, um processo sequencial e ordenado, um conceito clássico e relevante para a ATS é o de ciclo de vida da tecnologia, simplificada e disposto na figura 2 a seguir⁷.

⁶Para outras classificações das tecnologias em saúde, sugere-se ver o capítulo de Caetano intitulado “Avaliação das Tecnologias em saúde: Contribuições para a Assistência Farmacêutica”, no livro Assistência Farmacêutica gestão e prática para os profissionais de saúde, onde se apresentam diferentes tipologias das tecnologias segundo sua natureza material, seus propósitos no cuidado, seu nível de complexidade tecnológica e seu estágio de difusão (CAETANO, 2014).

⁷Segundo o estágio de difusão de uma tecnologia em saúde no tempo, estas podem ser classificadas em futuras (em estágios precoces de desenvolvimento), experimentais (submetidas a testes laboratoriais), investigacionais (já passaram pela primeira etapa dos estudos e estão sendo

Figura 2 - Ciclo de vida das tecnologias em saúde



Fonte: BRASIL, 2009a, p. 22.

O ciclo disposto acima permite visualizar os vários momentos no tempo onde a ATS pode (e deve) ser aplicada, de modo a garantir seus propósitos de auxiliar nos processos de decisão relativos ao emprego das tecnologias nos sistemas de saúde. Esses momentos, em absoluto, limitam-se apenas às fases iniciais de desenvolvimento e adoção de uma tecnologia, sendo importante de ser executada continuamente de modo a permitir que tecnologias introduzidas, que não se mostrem seguras ou efetivas ou que venham a ser suplantadas por outras, sejam retiradas dos serviços de saúde. Como menciona Goodman,

A Avaliação de Tecnologias é o estudo sistemático dos seus efeitos na sociedade que podem ocorrer quando a tecnologia é **introduzida**, **estendida** [no sentido de tem seu uso ampliado] ou **modificada**, com ênfase nos impactos não intencionados, indiretos ou retardados (GOODMAN, 2014, p. 1-3).

Ainda a esse respeito, vale destacar que decisões favoráveis à incorporação de uma vacina em um programa nacional de vacinação é condição para sua maior

submetidas a avaliações clínicas em humanos), estabelecidas (difundidas no uso geral) e obsoletas (inefetivas e substituídas por outras tecnologias ou danosas) (CAETANO, 2014).

disseminação e utilização em grande escala, configurando, dessa forma, a importância da ATS no processo que é objeto de estudo dessa tese. A seção seguinte, por conseguinte, dedica-se a explorar alguns conceitos chave no campo da ATS relevantes a compreensão do presente trabalho.

1.2 Avaliação de Tecnologias em Saúde: Breve Histórico e Principais Conceitos

De forma bastante simples e sintética, a avaliação de tecnologias em saúde pode ser conceituada como um exame sistemático das propriedades, efeitos e impactos das tecnologias em saúde, com o propósito de informar e auxiliar os tomadores de decisão — gestores dos sistemas e dos serviços de saúde e financiadores dos cuidados, mas também profissionais de saúde, empresas produtoras de insumos, pacientes e indivíduos, entre outros (GOODMAN, 2014).

A ATS surgiu nos Estados Unidos a partir da criação, em 1972, do *Office of Technology Assessment* (OTA), que tinha a finalidade de analisar os diversos impactos de várias tecnologias, inclusive daquelas no campo da saúde, subsidiando as decisões do Congresso americano (BANTA; JONSSON, 2009; BLUME, 2009). Os relatórios da OTA foram fundamentais no estabelecimento dos propósitos e métodos desse campo e ajudaram a definir como usar os resultados da ATS na formulação de políticas de saúde (BANTA; JONSSON, 2009; BLUME, 2009).

Para Banta (2003), a OTA identificou aspectos importantes que deveriam ser avaliados em uma tecnologia com o objetivo de alcançar melhorias na saúde, isto é, sua eficácia⁸ e efetividade⁹; os riscos associados ao seu uso, no caso a segurança¹⁰; os impactos sobre a população, que dependem da sua difusão, e sua relação com o aumento crescente dos gastos em saúde, associado principalmente ao desenvolvimento de novas tecnologias. Até hoje, esses elementos iniciais —

⁸Eficácia refere-se ao benefício (usualmente medido em resultados em saúde) do uso de uma tecnologia para um problema específico sob condições ideais (GOODMAN, 2014).

⁹Efetividade corresponde ao benefício do uso de uma tecnologia para um problema específico sob condições gerais ou de rotina (GOODMAN, 2014).

¹⁰A segurança é um julgamento da aceitabilidade do risco associado com o uso de tecnologia em uma determinada situação (GOODMAN, 2014).

eficácia, segurança, custos¹¹, custo-efetividade¹² e impacto orçamentário¹³ — estão no cerne das avaliações de tecnologias em saúde.

A OTA foi extinta em 1997, com suas atividades sendo posteriormente incorporadas à *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), que subsidia as decisões do segmento público do sistema de saúde dos Estados Unidos. Sua influência, contudo, estendeu-se bem além do sistema de saúde americano, contribuindo para a expansão da ATS em outros países (BANTA; JONSSON, 2009; BANTA, 2003).

Em sequência, surgiu o *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU) em 1987, com a função de subsidiar o governo central sueco e os provedores de serviços com informação atualizada sobre o valor das tecnologias em saúde, em especial das novas tecnologias. Nos anos seguintes, a ATS disseminou-se para quase todos os países europeus e, posteriormente, para países da América Latina e Ásia (BANTA; JONSSON, 2009). Este alcance mundial, nos países industrializados e em desenvolvimento, esteve relacionado principalmente ao apoio do Banco Mundial, da Organização Mundial de Saúde (OMS) e das associações internacionais de ATS (BANTA, 2009).

A primeira associação internacional de ATS foi *International Society of Technology Assessment in Health Care* (ISTAHC), posteriormente substituída pela *Health Technology Assessment International* (HTAi), que congrega membros institucionais e pessoas físicas de 65 países, e a *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INATHA), a qual se limita apenas a agências de ATS ligadas aos sistemas de saúde no âmbito nacional e regional, hoje em número

¹¹ Segundo o Glossário de Termos da ATS da INAHTA, custos representam o produto da quantidade de recursos consumidos em uma dada atividade pela unidade de preços usada na valoração do(s) item(ns) em questão. Disponível em <http://htaglossary.net/cost>, acessado em 27.06.2016.

¹² Custo-efetividade faz parte das chamadas avaliações econômicas, as quais estão preocupadas com a eficiência comparativa das tecnologias. Nesse sentido, estes estudos comparam os custos das alternativas, medidos em unidades monetárias, e seus resultados em saúde, expressos em unidades naturais (não monetários). Disponível em <http://htaglossary.net/cost-effectiveness+analysis+%28CEA%29>, acessado em 11.07.2016.

¹³ O impacto orçamentário pode ser definido como as consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos, e considerando o conjunto de tecnologias disponíveis para o problema de saúde em análise (FERREIRA-DA-SILVA, 2012).

de 52, espalhadas por quatro continentes¹⁴ (BANTA; JONSSON, 2009). A colaboração entre as várias agências internacionais foi um importante avanço na estruturação do campo da ATS, pois permitiu a troca de informações dos estudos e conhecimentos, evitando a repetição de erros no desenvolvimento de estudos e duplicação de trabalho, contribuindo dessa forma com seu crescimento e consolidação (HAILEY, 2009).

Outro fator importante para a divulgação e expansão da ATS foi o surgimento, em 1985, do *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, periódico que nasceu vinculado à antiga ISTAHC, e que até hoje atua na divulgação dos resultados de pesquisa e alimenta a rede de comunicação de ATS (JONSSON; REISER, 2009)¹⁵.

A ATS é frequentemente definida como um campo de pesquisa política e multidisciplinar, utilizada para analisar prévia e sistematicamente a necessidade do uso de uma tecnologia e suas respostas em saúde para determinada população, avaliando suas consequências diretas ou indiretas (INAHTA, 2014; BRASIL, 2009a; SIGMUND *et al.*, 2009; BANTA, 2003). Segundo Krauss-Silva:

As ATS são estudos complexos que procuram sintetizar os conhecimentos produzidos sobre as consequências para a sociedade da utilização das tecnologias de atenção à saúde (promoção e prevenção, inclusive), com o objetivo primeiro de subsidiar decisões relativas à difusão e incorporação de tecnologias, particularmente as relacionadas ao registro e ao financiamento de seu uso (KRAUSS-SILVA, 2004, p. 200).

Alguns autores definem a ATS como “uma ponte que une dois domínios, o domínio da tomada de decisão e o ‘domínio da pesquisa” (SIGMUND *et al.*, 2009, p. 15), reunindo sistematicamente todas as evidências científicas disponíveis e sob a ótica de diversos atores, com seus respectivos interesses, para o processo de tomada de decisão (BRASIL, 2009a). Sendo assim, a ATS perpassa por todas as

¹⁴ Segundo informação obtida da *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*, disponível em http://www.inahta.org/members/members_list/, acessado em 27.06.2016.

¹⁵ Em termos de valor histórico, destaca-se que a primeira comunicação divulgada da ATS surgiu ainda em 1981, com o nome de “O aprendiz de Feiticeiro” (The Sorcerer’s Apprentice). Essa denominação, segundo Jonsson e Reiser (2009), decorreu do poder de atração e encantamento da ATS. Os autores mencionam que tanto o sucesso desta publicação, quanto a expansão mundial da ATS, demandou a criação de uma revista científica internacional.

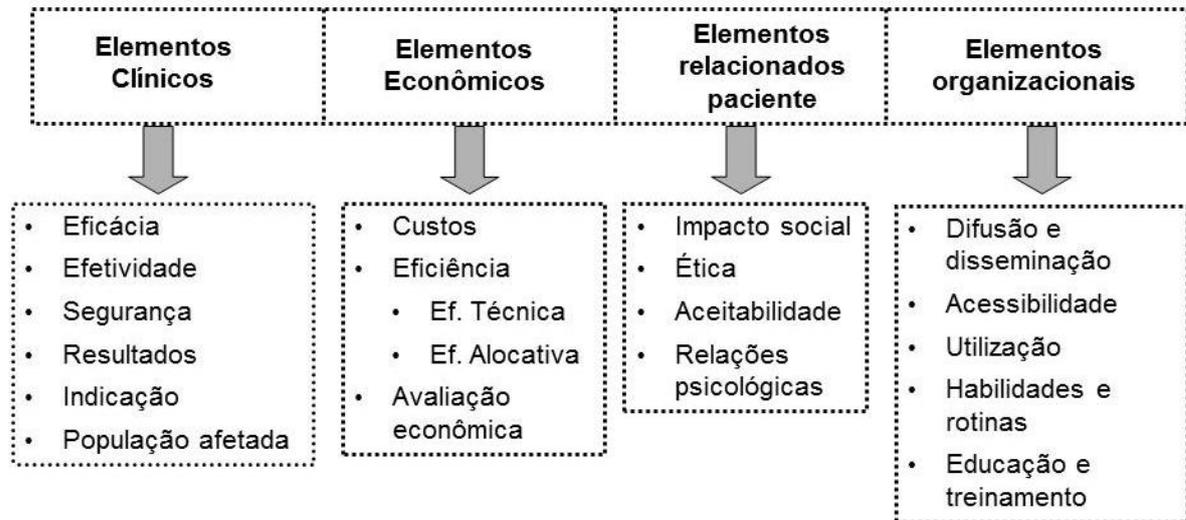
áreas dentro de um sistema de saúde, do ensino e da pesquisa ao planejamento, financiamento, estrutura organizacional e, essencialmente, a assistência do cuidado ao usuário.

O propósito essencial da ATS é apoiar o sistema de saúde quanto à decisão de “aquisição, financiamento ou uso apropriado de tecnologias em saúde e, também, o desinvestimento de tecnologias obsoletas ou ineficazes” (INATHA, 2014, p. 1), pois fornece subsídios para a tomada de decisão tanto política quanto prática (GARRIDO *et al.*, 2010). Um aspecto relevante no propósito destacado refere-se, portanto, aos diversos potenciais papéis da ATS nas diferentes fases do ciclo de vida da tecnologia – inovação, difusão inicial, incorporação, ampla utilização e abandono — utilizando-se em cada momento de objetivos e metodologias diferentes.

A ATS atenta tanto para a preocupação dos profissionais de saúde com as respostas em saúde e os eventos adversos das tecnologias, quanto para a preocupação dos gestores do sistema com o aumento dos custos em saúde e a necessidade de tomar decisões com orçamento restrito frente às necessidades, demandando análises de custo-efetividade das novas intervenções (BRASIL, 2009a).

Para atender a tantas preocupações e necessidades, Poulsen (1999) advoga que uma ATS abrangente deve incluir quatro grandes conjuntos de parâmetros, sumarizados na figura 3 abaixo. É ressaltado, ainda, que, poucas vezes, as avaliações de tecnologias englobam toda a faixa de possíveis impactos tecnológicos, com a maioria concentrando-se no exame de certos conjuntos de impactos, na dependência de quem conduz e dos recursos e dados disponíveis.

Figura 3 - Parâmetros de Avaliação em uma ATS abrangente



Fonte: Caetano, 2014b (apresentação em ppt)

Para auxiliar na formulação de práticas e políticas de saúde seguras, eficazes, voltadas para o paciente e que representem o melhor valor para os recursos empregados, Garrido e colaboradores (2008) referem que a ATS precisa estar apoiada em processos sistemáticos, transparentes e não-enviesados, e firmemente enraizada na pesquisa e no método científico.

A ATS surge e desenvolve-se inserida no contexto de construção e desenvolvimento do sistema de saúde de um país, sendo que muitos países diferem em seus processos de avaliação e incorporação de tecnologias de saúde (BANTA, 2003; BRASIL, 2009a), os quais estão diretamente relacionados com o nível de estruturação, organização e o tipo do sistema de saúde. Nesse sentido, a próxima seção visa abordar brevemente como este campo se desenvolveu em nosso país, concentrando-se, sobretudo, no período mais recente, quando ocorreu a incorporação da vacina contra o HPV no Brasil.

1.3 Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil

Os primeiros encontros sobre ATS no Brasil aconteceram contemporaneamente ao processo de construção e luta pelos direitos sociais, principalmente na área da saúde, que resultaram na garantia do direito à saúde a todos os brasileiros assegurada pela Constituição Federal de 1988 e criação do Sistema Único de Saúde (SUS).

Embora seja sempre difícil traçar uma linha do tempo, os passos iniciais da ATS podem ser retroagidos a 1983, quando fora realizado um seminário sobre ATS em Brasília, financiado pelo governo nacional, Organização Pan Americana da Saúde (OPAS)¹⁶ e outras organizações, que reuniu pesquisadores da América Latina e Estados Unidos interessados em discutir os vários aspectos da ATS e sua aplicabilidade aos contextos nacionais (FERRAZ; SOÁREZ; ZUCCHI, 2011; BANTA; ALMEIDA, 2009).

Para Banta e Almeida (2009), após este seminário em Brasília, vários outros encontros sobre ATS aconteceram no Brasil, financiados também pela Fundação Oswaldo Cruz e pelo Ministério da Saúde, favorecendo um aumento significativo de participantes atuantes na área e de estudos nacionais, que ajudaram a ampliar os debates da ATS para além das questões envolvendo eficácia e questões políticas, como a efetividade das tecnologias ligadas a condições locais específicas, por exemplo¹⁷. Concomitantemente, instituições de ensino e pesquisa, como a Universidade Federal do Rio de Janeiro e a Universidade Estadual de São Paulo, iniciaram estudos em ATS (BANTA; ALMEIDA, 2009; KRAUSS-SILVA, 2004).

Apesar de os primeiros passos da ATS no Brasil terem sido introduzidos no final da década de 80, através de seminários e atividades de ensino e pesquisa, algumas resistências dos profissionais de saúde e gestores e outras dificuldades metodológicas adiaram seu processo de implementação no nível governamental no país. Por outro lado, um documento do Ministério da Saúde aponta que

¹⁶Do início da década de 80 até os anos 90, a OPAS/OMS apoiou e incentivou vários encontros sobre ATS na América Latina, assim como divulgou vários estudos de ATS e traduziu publicações da OTA para o espanhol, tendo um papel crítico na disseminação da ATS na região (BANTA; JONSSON, 2009).

¹⁷Uma nova preocupação surgiu a partir de um estudo sobre uma unidade de terapia neonatal no Rio de Janeiro, onde os resultados em saúde apresentavam-se diferentes dos de outros países, apesar da igualdade em termos das tecnologias oferecidas; a resposta encontrada para esta diferença foi correlacionada com tempo disponível de dedicação ao trabalho dos profissionais médicos, ou seja, a efetividade de uma tecnologia varia de acordo os contextos dos cenários de mundo real (BANTA; ALMEIDA, 2009).

[...] os custos crescentes em saúde, o reconhecimento da existência de desperdício de recursos, a necessidade de garantir direitos constitucionais do cidadão e a crescente intervenção do poder judiciário no setor de saúde faz com que o governo busque meios mais formais de aprimorar o processo de decisão quanto a incorporação e ao uso das tecnologias em saúde. (BRASIL, 2009a, p. 16).

Durante a década de 90, com a implementação de diversas portarias governamentais visando institucionalizar e efetivar um sistema de saúde hierarquizado, descentralizado e regionalizado, para oferecer acesso aos serviços de saúde nos três níveis de atenção a todos os cidadãos, vários problemas foram identificados, ratificando a necessidade da ATS nos processos decisórios para incorporação ou exclusão de uma tecnologia no SUS. Para Banta e Almeida (2009), entre estes problemas citam-se:

[...] falta de evidência científica para apoiar o uso de procedimentos amplamente utilizados; uma variação substancial na utilização de tecnologias sem melhoria dos resultados de saúde; tecnologias sem nenhum efeito sobre a saúde ou com efeitos deletérios largamente utilizadas; tecnologias frequentemente utilizadas fora das condições ou indicações em que demonstraram ser eficazes (BANTA; ALMEIDA, 2009, p. 256).

Visando reduzir esses obstáculos e institucionalizar a ATS no país, vários passos foram dados no interior do sistema de saúde para atingir esses objetivos. Segundo Guimarães (2014), os primeiros surgiram em 1994, com a Primeira Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia, que apontava a importância de coordenar a incorporação de novas tecnologias com as necessidades de saúde da população, assim como investir em estudos epidemiológicos para melhor identificar essas necessidades. A II Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia, ocorrida 10 anos depois, reitera e reforça ainda mais a ATS como ferramenta de auxílio para essas decisões de incorporação. A Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS), aprovada nesta Conferência e homologada a seguir pelo Conselho Nacional de Saúde, lista, como uma de suas estratégias principais, o aprimoramento da capacidade regulatória do Estado e criação de rede nacional de avaliação tecnológica. Nesse sentido, a PNCTIS menciona que

O aprimoramento da capacidade regulatória deve ser garantido por meio da formação de redes com a participação de órgãos executivos e legislativos regulatórios, dos centros de investigação científica e de desenvolvimento tecnológico, dos hospitais de ensino e de outras instituições assistenciais públicas e de organizações voltadas para o controle social. Essas redes devem ter uma participação efetiva na elaboração e na implementação de mecanismos de avaliação e de incorporação de novas tecnologias, de insumos e produtos no mercado. Essa estratégia visa a ampliar a capacidade de produzir conhecimentos para qualificar as decisões no âmbito da gestão pública. Dessa forma, será possível suprir uma das maiores necessidades nas sociedades modernas, que é dispor de informações técnicas e científicas indispensáveis para fundamentar o processo de tomada de decisão, que tem forte impacto sobre diversos campos científicos e contribui para o estabelecimento de um novo patamar nas relações entre ciência, estado e sociedade (BRASIL, 2008a, p.30).

E que, também, para conseguir tal aprimoramento, é necessário

Estruturar uma política de avaliação de tecnologias em saúde baseada em evidências científicas sólidas, envolvendo as três esferas de governo, para subsidiar a tomada de decisão sobre a incorporação crítica e independente de produtos e processos. Esta política deve envolver pesquisadores, gestores, prestadores de serviços, usuários e profissionais de saúde, definindo mecanismos intersetoriais que avaliem a eficácia, a segurança e a eficiência no uso de novos processos e produtos, bem como a avaliação econômica, de forma a buscar melhor relação custo/efetividade. (BRASIL, 2008a, p.30).

No íterim dos 21 anos entre a Lei Orgânica da Saúde, Lei nº 8.080 de 19 de setembro, (BRASIL, 1990a), que regulamentou o SUS, e a publicação da Lei 12.401/2011 (BRASIL, 2011a), que a altera para “dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde” (BRASIL, 2011a), ocorreu um processo gradativo, visando instaurar oficialmente a ATS como ferramenta de gestão a ser utilizada nas decisões relacionadas à incorporação e exclusão de tecnologias no país. Alguns marcos desse processo estão brevemente destacados nos parágrafos seguintes.

Em 2000, foi estabelecido o Departamento de Ciência e Tecnologia no SUS (DECIT), três anos antes da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), onde ocorreram as primeiras tentativas de avaliação tecnológica de medicamentos de alto custo visando orientar decisões sobre suas incorporações (GUIMARÃES, 2014).

A SCTIE foi instituída com a meta de executar políticas no campo da ciência e tecnologia (RABELO *et al.*, 2015; BRASIL, 2009a). No mesmo ano de sua criação, a Secretaria organiza oficina para elaborar uma proposta para ATS no âmbito do SUS. Como ações iniciais, foi estabelecido que se deveria

[...] priorizar as ações de ATS no âmbito do MS, estendendo-as posteriormente aos estados e municípios; focalizar as avaliações nas tecnologias em processo de incorporação na tabela de procedimentos financiados pelo SUS; organizar a monitoração de tecnologias (emergentes, novas e em uso) no âmbito do SUS; e atuar de forma coordenada e colaborativa com a SAS/MS e demais secretarias do MS, bem como a Anvisa e Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (BRASIL, 2009a, p.16-17).

Ainda em 2003, foi elaborada a Política de Regulação de Medicamentos, através da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - Lei nº 10.742/2003 (BRASIL, 2003a), pois o controle de preços dos medicamentos possibilita modificar sua relação de custo-efetividade e influenciar sua oferta para a população (RIVIERE, 2015).

No ano seguinte, em 2004, a Conferência Nacional de Saúde, realizada em Brasília, traz em seu relatório final —eixo temático VIII— a necessidade de estruturar uma política de ATS que perpassasse as três esferas de governo, subsidiando a tomada de decisão em incorporação de tecnologias, baseadas nos critérios de evidência científica (BRASIL, 2004), e, em 2005, foi constituída uma comissão para coordenar a ATS e implementá-la no SUS (GUIMARÃES, 2014; RABELO *et al.*, 2015).

Em 2006, foi instituída a Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC) do SUS, através da Portaria MS/GM nº152 de 19 de janeiro (BRASIL, 2006a). Segundo o Art. 2º desta Portaria, a CITEC, sob a coordenação da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), deveria conduzir os procedimentos de incorporação de tecnologias, de acordo com as necessidades de saúde da população, e determina o fluxo de incorporação de tecnologias, definindo no Art. 1º, inciso 1º, que:

O fluxo de incorporação tecnológica no SUS organizar-se-á a partir de ações articuladas e integradas da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), da Agência Nacional de Saúde

Suplementar (ANS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (BRASIL, 2006a).

Esta Portaria também estabeleceu em seu Art. 2º, inciso 2º, que a decisão sobre a incorporação de tecnologias e alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas seria assessorada por Grupos de Trabalho e, no Art. 3º, que os resultados dos estudos em ATS seriam divulgados após a conclusão do processo de incorporação de tecnologias (BRASIL, 2006a).

A CITEC esteve sob a coordenação da SAS até 2008, quando, através da Portaria MS/GM nº 2587 de 30 de outubro (BRASIL, 2008b), foi estabelecido em seu Art. 3, Parágrafo Único, que a coordenação da CITEC seria exercida pela SCTIE. No entanto, o processo de incorporação, exclusão ou alteração de Protocolos Clínicos ocorreria de forma articulada desta Secretaria com as demais — Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) — e as agências reguladoras — Agência Nacional de Saúde Suplementar e Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Segundo a ordem cronológica de crescimento e institucionalização da ATS no Brasil, merece ainda menção a promulgação da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS), através da Portaria nº GM/MS 2.690 de 5 de novembro (BRASIL, 2009b), cuja necessidade estava proposta na Conferência Nacional de Saúde realizada cinco anos antes. Segundo esta Política, a gestão de tecnologias em saúde deve objetivar:

I - orientar os processos de incorporação de tecnologias nos sistemas e serviços de saúde; II - nortear a institucionalização dos processos de avaliação e de incorporação de tecnologias baseados na análise das consequências e dos custos para o sistema de saúde e para a população; III - promover o uso do conhecimento técnico-científico atualizado no processo de gestão de tecnologias em saúde; IV - sensibilizar os profissionais de saúde e a sociedade em geral para a importância das consequências econômicas e sociais do uso inapropriado de tecnologias nos sistemas e serviços de saúde; e V - fortalecer o uso de critérios e processos de priorização da incorporação de tecnologias, considerando aspectos de efetividade, necessidade, segurança, eficiência e equidade. (BRASIL, 2009b, Art.3º).

A PNGTS também considera, em seu Art. 7º, que o DECIT necessita de apoio das instituições de ensino e pesquisa, em uma ação cooperativa para alcançar os

múltiplos objetivos estabelecidos na Política. Essa ação, que se estruturou paulatinamente a partir de 2005, levou à criação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) em 2008, para a geração e divulgação das evidências científicas no campo da ATS. Entretanto, só em 2011 a REBRATS foi oficialmente instituída pela Portaria MS/GM nº 2915, de 12 de dezembro (BRASIL, 2011b), como uma rede de instituições de ensino e pesquisa, que visa produzir evidências científicas no campo de ATS, padronizando metodologias, validando a qualidade dos estudos e capacitando profissionais para a área^{18 19}.

Neste mesmo ano, com a promulgação da Lei nº 12.401/2011 (BRASIL, 2011a), a ATS passou a subsidiar legalmente os processos de tomada de decisão relativos às tecnologias no âmbito do SUS, através da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

A incorporação da vacina contra o HPV no SUS já ocorreu no contexto do pleno funcionamento da CONITEC, estando, portanto, sujeita a critérios e ritos que governam essa Comissão, visto que a compreensão desse órgão e de seu funcionamento são relevantes para a discussão tratada nessa tese. Maiores detalhes a esse respeito serão trazidos na seção subsequente.

1.3.1 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

A sanção da Lei nº 12.401/2011 (BRASIL, 2011a) visou alinhar a oferta da assistência terapêutica e tecnológica dos serviços de saúde às necessidades da população; e principalmente introduzir mudanças no acesso a esses serviços. Este documento legal cita, em seu Art.19-Q, que

A incorporação, a exclusão, ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a

¹⁸ Para maiores detalhes sobre a criação da REBRATS, ver página oficial da Rede (disponível em <http://rebrats.saude.gov.br/historico>, acesso em 19.08.2016) e o artigo de Vanni e colaboradores, de 2015.

¹⁹ Em 2015, a REBRATS já contava com 86 instituições-membro, distribuídas em 18 estados nas 5 regiões do país, mobilizando aproximadamente 1.094 pesquisadores, o que demonstra o significativo crescimento do campo da ATS em nosso país (VANNI et al., 2015).

alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (BRASIL, 2011a).

A Lei em questão objetivou regularizar os princípios e diretrizes da universalidade de acesso aos serviços, da integralidade e igualdade na assistência, esclarecendo que o direito pleno à saúde não corresponde ao acesso indiscriminado às tecnologias, haja vista a crescente demanda de ações judiciais para garantir o acesso individual às tecnologias de saúde, porém sem um critério racional no cerne da saúde coletiva (GUIMARÃES, 2014; CAPUCHO *et al.*, 2012). Então,

Movidos pela necessidade de regulamentar o conceito de integralidade e objetivando instituir uma norma legal que mitigasse a epidemia de ações judiciais, iniciada em 2005, em 2007 deram entrada no Senado Federal dois projetos de lei, conceitualmente opostos entre si. Entre 2007 e 2010, o MS negociou com os autores (os então senadores Flávio Arns e Tião Viana) e mais tarde na Câmara dos Deputados, uma formulação que pudesse atender a uma visão racional do conceito de integralidade. No final de 2010, o projeto foi aprovado no Congresso e a Lei 12.401 dele decorrente foi sancionada pela presidente Dilma Rousseff no início de 2011 (GUIMARÃES, 2014, p. 4903).

Através desta Lei, a ATS foi institucionalizada no país, como uma “política de Estado” (RABELO *et al.*, 2015, p. 3230), sendo considerada uma abordagem obrigatória para que uma tecnologia esteja disponível no sistema público para acesso à população, e definindo a CONITEC como a única comissão encarregada de assistir o MS nesta decisão (ZIMMERMANN *et al.*; 2015).

Os critérios de evidência científica exigidos para que uma tecnologia seja incorporada estão destacados no Art. 19-Q da referida Lei, nos incisos I e II do 2º parágrafo, que versam sobre os parâmetros que a CONITEC analisará e posteriormente destacará no seu relatório final: eficácia, segurança, efetividade, assim como as análises econômicas, principalmente comparativas com outras tecnologias existentes (BRASIL, 2011a).

A partir desse documento legal, a solicitação de incorporação de uma nova tecnologia no SUS (ou de sua mudança ou exclusão) passou a ter fluxo contínuo, sendo executada a partir de um sistema para a Gestão Eletrônica de Processos de

Incorporação de Tecnologias no SUS (e-GITS)²⁰. Outra conquista adquirida com a criação da Comissão foi a definição de prazo para a decisão sobre a incorporação, exclusão de uma tecnologia ou alteração do protocolo clínico, estabelecido em 180 dias a partir da data de envio do formulário de solicitação, podendo ser prorrogado por mais 90 dias, caso necessário (BRASIL, 2011a, Art. 19-R). Diferentemente do período da CITEC, onde:

A submissão de propostas de incorporação de tecnologias só poderia ocorrer em dois bimestres por ano. As propostas recebidas eram analisadas de acordo as prioridades do MS, sem prazo definido, mas pautadas nos princípios da avaliação de tecnologias em saúde. (CAPUCHO *et al.*, 2012, p 1217)

Ao contrário da antiga CITEC, a CONITEC garante, através dos prazos estabelecidos a contar da data de submissão do pedido, que a análise da tomada de decisão não ocorra com sobreposição de um pedido por outro, ou seja, busca evitar que interesses políticos e clientelistas do demandante tenham supremacia sobre os demais pedidos solicitados (GUIMARÃES, 2014).

Outros avanços da CONITEC em relação à Comissão anteriormente existente, também relacionados à garantia dos direitos ao acesso dos serviços e tecnologias em saúde, dizem respeito à participação de representações sociais no processo decisório, já que a CITEC só possuía representações de poucas secretarias do MS — SCTIE, SVS, SAS — e das agências reguladoras ANS e ANVISA (RABELO *et al.*, 2015; CAPUCHO *et al.*, 2012). A CONITEC, através do Decreto 7.646/2011 (BRASIL, 2011c), que regulamenta a Lei 12.401/2011 e delibera sobre seu funcionamento e composição, passou a ter oito representações a mais do que a CITEC – além da garantia do direito social na participação em consultas e audiências públicas.

Os Artigos 5º e 7º do Decreto 7.646 (BRASIL, 2011c) regulamentam que a CONITEC é formada por dois fóruns: Plenário e Secretaria- Executiva. O Plenário é composto por 13 representações com direito ao voto, que incluem as secretarias do MS – SCTIE que o preside, Secretaria Executiva, SAS, SVS, Secretaria Especial de

²⁰ Embora o Sistema permita a submissão eletrônica de demandas, esta só se torna válida a partir do protocolo de toda a documentação, inclusive do formulário impresso e assinado, no Apoio da SCTIE/MS.

Saúde Indígena (SESAI), Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa (SGEP), Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação da Saúde (SEGETS); as representações do Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS) e das agências reguladoras do MS, ANVISA e ANS

Com relação à competência do Plenário, o Art. 6º do referido Decreto anuncia que

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de relatórios e pareceres conclusivos destinados a assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão, ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da RENAME (BRASIL, 2011c).

Aos integrantes do Plenário, competem as análises das solicitações nos prazos estabelecidos, podendo solicitar consultoria técnica ao MS, caso seja necessário. Uma preocupação existente desde o período da CITEC e ratificada com a CONITEC diz respeito ao conflito de interesses nas demandas recebidas; então, o Decreto 7.646 estabelece que “os membros do Plenário deverão firmar termo de confidencialidade e declarar eventual conflito de interesse relativamente aos assuntos tratados no âmbito da CONITEC” (BRASIL, 2011c, Art. 9º e 10º)²¹.

A Secretaria Executiva da CONITEC é a responsável por todos os procedimentos administrativos da Comissão. Segundo o Art. 11 do Decreto já mencionado, inicialmente a Secretaria Executiva avalia se as solicitações recebidas atendem a todos critérios exigidos para a análise da tecnologia, que são: a) número e validade do registro da tecnologia na ANVISA; b) evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; c) estudo de avaliação econômica comparando com as tecnologias já disponibilizadas no SUS e d) no caso

²¹ Os membros titulares e primeiro e segundo suplente indicados pelos respectivos órgãos e entidades, que compõem o Plenário da CONITEC, são nomeados por portaria do Gabinete do Ministro, atualizada sempre que ocorrem mudanças nos indicados, conforme o disposto no § 2º do Art. 7º do Decreto nº 7.646/2011.

de medicamentos, o preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), requisito que não existia no período da CITEC²².

Também é de responsabilidade da Secretaria Executiva, a submissão do relatório preliminar, contendo as evidências trazidas pelo demandante e levantadas pelos técnicos da CONITEC, juntamente com as justificativas para recomendação favorável ou desfavorável da Comissão, à consulta pública pelo prazo de vinte dias, que poderá ser reduzido para dez dias em caráter de “urgência”^{23 24}. Terminada o período de consulta, cabe à Secretaria a posterior organização e encaminhamento das contribuições recebidas para a análise do Plenário (BRASIL, 2011c, Art. 19).

Finalizada a análise pelo Plenário e de posse de sua deliberação final, caberá à Secretaria Executiva encaminhar o resultado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, que decidirá pela necessidade ou não de uma audiência pública (Art. 20º e 21º), sendo o resultado final publicado em Diário Oficial (BRASIL, 2011c, Art. 23).

A esta decisão final do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos poderá ainda ser submetido recurso no prazo de cinco a dez dias, porém sem efeito suspensivo. O Secretário deverá tomar uma decisão em até cinco dias, ou então encaminhar ao Ministro, que “poderá confirmar, modificar, anular ou revogar, total ou parcialmente a decisão recorrida em até trinta dias, prorrogável, mediante justificativa expressa, por igual período de tempo” (BRASIL, 2011c, Art.26º e Art.27º).

²²Esta e outras diferenças entre as duas Comissões podem ser vistas com mais detalhes em: <http://conitec.gov.br/index.php/mudancas-da-citec-para-a-conitec>, acesso em 27. 08.2016

²³Qualquer cidadão pode emitir suas sugestões e comentários sobre a tecnologia avaliada, assim como sobre a recomendação inicial proferida pela CONITEC, utilizando formulário eletrônico disponível no portal da CONITEC. A partir de 2014, a cada consulta pública, são disponibilizados dois formulários eletrônicos: (a) contribuições de cunho técnico-científico e (b) contribuições de pacientes ou responsáveis (inclui pacientes individuais, organização de pacientes, ONG). Disponível in: <http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas#consultas>, acesso em 19.08.2016.

²⁴ O decreto prevê também processo administrativo simplificado (Art. 29), sem dizer exatamente o que este constituirá, que não são submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. Segundo texto presente em alguns relatórios de decisão deste tipo, são propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso, envolvendo tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT). Como exemplo, ver relatório sobre incorporação da doxiciclina para tratamento da Donovanose, disponível in: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Doxiciclina_Donovanose_final.pdf, acesso em 19.08.2016.

A decisão final do Ministro de Estado de Saúde será publicada em Diário Oficial. Uma vez o resultado sendo favorável à incorporação, conforme consta no Art. 25º do Decreto 7.646/2011, a tecnologia deverá estar acessível para a população em no máximo cento e oitenta dias (BRASIL, 2011c).

Ainda com relação às competências da Secretaria Executiva, o Art. 17º do Decreto 7.646 (BRASIL, 2011c) aborda que as deliberações ocorridas no Plenário deverão ser relatadas separadamente na forma de um Relatório²⁵ sobre cada tecnologia, contendo as evidências científicas sobre a tecnologia, a avaliação econômica e o impacto orçamentário sobre o sistema de saúde (Art. 18) e disponibilizado para a sociedade através do endereço eletrônico da CONITEC ou do Ministério da Saúde, fornecendo maior transparência ao processo decisório (BRASIL, 2011c; CAPUCHO *et al.* ., 2012).

Também são de acesso público, as diversas portarias (de publicação de consulta pública e de decisão final), bem como as contribuições individualizadas (de forma anônima) feitas às consultas públicas, da mesma forma que os diversos tipos de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas que orientam o acesso e uso das tecnologias disponíveis no SUS.²⁶ Por fim, as pautas das reuniões da CONITEC e, posteriormente, suas atas também são publicizadas no *site* da Comissão, ainda que não fiquem *online* por período superior a um ano²⁷. A presença desses diversos documentos de domínio público possibilitou a análise documental realizada nesse

²⁵Dois tipos de relatórios são disponibilizados pela CONITEC. Um, de caráter preliminar, contém as recomendações iniciais da CONITEC, submetidas à consulta pública. O outro é o relatório com a deliberação final, a qual pode ser diferente da recomendação preliminar e que incorpora a revisão ou reiteração destas, e que é referido no corpo da portaria que emite a decisão final do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, publicado em DO. O primeiro só fica disponível por curto período de tempo até a decisão final, quando é então substituído no *site* da Comissão pelo relatório final. Entretanto, este relatório final traz claramente disposto, em sua estrutura, a recomendação inicial, permitindo verificar se houve mudança na decisão inicial do Plenário da Comissão a partir das contribuições submetidas na consulta pública. Cabe ser destacado que, no que se refere ao processo de decisão relativo à incorporação da vacina contra o HPV, os dois relatórios já foram obtidos.

²⁶ O Decreto apenas menciona genericamente PDCT, referindo que sua elaboração é uma das competências da CONITEC (Art. 4º, inciso I, alínea b), mas o *site* eletrônico da CONITEC inclui cinco tipos de documentos: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT); Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) em Oncologia; Protocolos de Uso; Diretrizes Nacionais e Linhas de Cuidados. Para maiores detalhes sobre estes diversos documentos, conferir em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>, acesso em 19.08.2016.

²⁷ As atas das reuniões de recomendação preliminar e de decisão final da CONITEC em relação ao processo de incorporação da vacina para HPV não se encontram, por conta disso, no site da CONITEC, e o acesso a elas será buscado através da Lei de Acesso à Informação.

trabalho e está disposta com mais detalhes no capítulo 6, cujo estudo se dedica à metodologia empregada.

Por fim, menciona-se que o suporte técnico e científico necessário para análise das demandas apresentadas à CONITEC está a cargo do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), auxiliado por uma rede de instituições nacionais (hospitais e universidades), que realizam estudos sob demanda do DGITS (RABELO *et al.*, 2015, p. 3231).

Este Departamento faz parte da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e foi criado pelo Decreto nº 8.065, de 7 de agosto de 2013 (BRASIL, 2013a) para abrigar a Secretaria Executiva da CONITEC. Tem como atribuições, entre outras, (a) subsidiar a SCTIE na formulação de políticas, diretrizes e metas para a incorporação, alteração ou exclusão pelo SUS de tecnologias em saúde; (b) acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da CONITEC; (c) prestar apoio e cooperação técnica para o aperfeiçoamento da capacidade gerencial e operacional dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal para a incorporação de novas tecnologias que sejam relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde; (d) apoiar a estruturação e a qualificação de instituições de ensino, pesquisa e assistência com vistas a subsidiar a incorporação de tecnologias de interesse para o SUS; (e) fomentar a realização de estudos e pesquisas, por meio de acordos de cooperação com entidades governamentais e não governamentais, que contribuam para o aprimoramento da gestão tecnológica no SUS; (f) articular as ações do Ministério da Saúde, referentes à incorporação de novas tecnologias, com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas às prioridades do SUS; e (f) implantar mecanismos de cooperação nacional e internacional para o aprimoramento da gestão e incorporação tecnológica no SUS (BRASIL, 2013a, Art. 33).²⁸

O Departamento, que trabalha com uma equipe multidisciplinar e com instituições parceiras, possui três coordenações básicas: uma de gestão de PCDT, outra de avaliação e monitoramento de tecnologias, e outra, ainda, de governança em incorporação de tecnologias.

²⁸ Para maiores detalhes sobre o Departamento, ver <http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>, acesso em 28.08.2016

Dessa forma, como parte da contextualização dessa tese, o próximo capítulo aborda brevemente alguns aspectos relativos às vacinas como importante tecnologia de prevenção em saúde pública, bem como discorre sobre os Programas Nacionais de Imunização como instrumento para adequada seleção e disponibilização desse insumo.

2 VACINAS COMO TECNOLOGIAS DE PREVENÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

2.1 Vacinas e algumas de suas especificidades

As vacinas são consideradas uma das maiores intervenções em saúde pública e tiveram significativo impacto na redução da mortalidade, incidência e prevalência de inúmeras doenças em todo o mundo. Citando Levine e colaboradores,

Desde a descoberta de Edward Jenner em 1796 [vacina para a varíola], a vacinação provavelmente salvou mais vidas que qualquer outra inovação em saúde pública, com exceção, talvez, das melhorias no saneamento e na água potável (Levine *et al.*, 2011, p. 1).

Vacinas trabalham com a lógica da imunidade artificial individualmente adquirida e com a expectativa da imunidade de grupo (também chamada de efeito rebanho)²⁹. Esta estratégia coleciona histórias de sucesso, como a erradicação mundial da varíola e a eliminação da poliomielite, do sarampo e da rubéola, em grande número de países (LEVINE *et al.*, 2011; HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004).

O último século apresentou grandes avanços no desenvolvimento de novas vacinas, com inovação tecnológica na produção e aperfeiçoamento dos ensaios clínicos como importantes estudos de avaliação da sua eficácia (MUNIRA; FRITZEN, 2007).

Os estudos de desenvolvimento de uma vacina são similares aos dos medicamentos e iniciam com uma fase pré-clínica, em que os testes são realizados em animais ou *in vitro*, com o objetivo de avaliar a capacidade de indução imunológica da vacina que será utilizada nos estudos subsequentes de desenvolvimento desta tecnologia (SADOFF; WITTES, 2007; HUDGENS; GILBERT;

²⁹ Imunidade de rebanho ou imunidade coletiva corresponde à resistência de um grupo ou população à introdução e disseminação de um agente infeccioso, baseada na elevada proporção de indivíduos imunes entre os membros desse grupo ou população e na uniforme distribuição desses indivíduos imunes.

SELF, 2004; SINGH; MEHTA, 2016)³⁰. A importância da fase pré-clínica é ratificada por Sadoff e Wittes (2007), como está citado a seguir:

As respostas imunes no início dos experimentos pré-clínicos podem orientar as decisões relativas a escolha do antígeno, extensão da cobertura e sistemas de entrega. Dentro do desenvolvimento pré-clínico, apesar das frequentes relações incertas entre animais e respostas humanas, imunogenicidade em animais pode orientar o desenvolvimento do processo inicial, fornecer alguma confiança na rápida expansão de decisões de investimento necessário, e servir como um componente de liberação da vacina para estudos clínicos (SADOFF; WITTES, 2007, p.1279).

A fase pré-clínica também é utilizada para comparar os diferentes regimes de vacinação e para avaliar a escolha da estratégia que apresentará maior resposta imune, o limite de segurança para uso humano — *in vivo* — e o controle de qualidade da produção, com as propriedades físicas, químicas e biológicas *in vitro* (SADOFF; WITTES, 2007).

Uma vez que as vacinas candidatas são aprovadas na fase pré-clínica, a próxima etapa no processo de desenvolvimento é a submissão aos ensaios clínicos, estratégia utilizada para avaliar tanto a eficácia vacinal, da mesma forma que para a eficácia dos medicamentos (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004). Após uma vacina ser considerada adequada na fase I de um ensaio (fase com pequeno número de participantes adultos e saudáveis, que avalia a segurança e tolerabilidade da vacina em diferentes dosagens), ela passará a ser testada na fase II. Esta utiliza uma amostra de indivíduos muito maior e, com isso, consegue avaliar estatisticamente a resposta imune e reações adversas da vacina (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004; CLEMENS; JORDAR, 2004).

Com a fase II apresentando resultados positivos, a vacina sucede-se à fase III. Da mesma forma que os ensaios de fase II, os estudos de eficácia dessa fase são usualmente randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (que usualmente corresponde a uma vacina, mas para outra doença). Estes ensaios incluem amostras maiores, geralmente de 1.000a 100.000 participantes, correspondentes à população de risco ou população alvo da vacina, em que se avalia sua eficácia na população de interesse e se consegue observar a presença de

³⁰ Para maiores detalhes sobre as fases de desenvolvimento de uma vacina, sugere-se a leitura da revisão de Singh e Mehta, de 2016.

alguns eventos adversos menos comuns, devido ao grande número de participantes (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004; CLEMENS; JORDAR, 2004)³¹. Complementando a importância da fase III nos resultados de eficácia, Clemens e Jordar concluem que:

Além disso, porque os ensaios na fase 3 medem tanto as respostas imunes à vacinação e a proteção vacinal, eles podem ser capazes de correlacionar os dois e, assim, derivar correlação imunológica de proteção (CLEMENS; JORDAR, 2004, p.224).

A fase III é decisória nos estudos de avaliação de uma vacina. Uma vez que uma vacina se apresente segura e eficaz nos ensaios desta fase, ela estará apta para ser aprovada e licenciada pelas agências reguladoras sanitárias específicas. Entretanto, estudos posteriores poderão (e deverão) ser realizados para avaliar sua efetividade em cenários de mundo real, geralmente como estudos observacionais, por vezes chamados de fase IV (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004).

Para avaliar a eficácia de uma vacina dentro de um estudo, são usados desfechos — *endpoints* — definidos de acordo o objetivo de cada estudo e, também, através da “taxa de ocorrência desse desfecho na população de estudo, a relevância do efeito da vacina nesse desfecho e a confiabilidade na medição do desfecho” (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004, p. 3).

Geralmente, a escolha deste desfecho depende das características da vacina e da doença a ser prevenida por ela. Usualmente, o objetivo de uma imunização é prevenir ou reduzir doença e não necessariamente prevenir infecção. Desse modo, os desfechos utilizados nos ensaios de fase III se referem, usualmente, à morbidade clinicamente significativa ou à mortalidade associada com a condição objeto da imunização (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004). Estes desfechos são frequentemente chamados de desfechos definitivos ou finalísticos³².

³¹ Entretanto, para eventos adversos mais raros, os tamanhos da população estudada na fase III podem ser insuficientes para sua detecção com significância estatística, exigindo monitoramento após a vacina ser aprovada e começar a ser utilizada em larga escala (estudos fase IV). O mesmo se aplica a eventos adversos que demoram muito tempo até sua ocorrência, dado que os estudos de fase III usualmente são limitados no tempo (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004).

³² No caso específico da vacina para HPV, desfechos finalísticos seriam a incidência do câncer colo-uterino ou a mortalidade específica pela condição, já que o objetivo precípua da vacina em questão é reduzir a ocorrência e morte por esta neoplasia.

No entanto, para doenças que possuem uma história natural de longa duração, infecção pode ser definida como um desfecho aceitável. Nesse sentido, esses autores abordam que:

Para doenças com tempo de incubação longo, tais como HIV e tuberculose, o tradicional desfecho de morbidade clínica da doença ou mortalidade pode não ser viável, devido a duração do período de seguimento. Assim, um desfecho mais próximo da infecção pode ser designado primário. (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004, p. 8).

Entretanto, eles também advertem que

Em situações onde a infecção é um “*endpoint*” primário, é crítico também avaliar a eficácia vacinal contra a doença. Considerar tão somente os efeitos da vacina contra a infecção permite a possibilidade de falhas na identificação de vacinas que protegem ou melhoram a doença. (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004, p. 8).

Nos ensaios clínicos de eficácia de vacinas contra doenças que cursam com história natural longa, como as doenças crônicas, em que o tempo de seguimento dos participantes necessita ser muito maior, é possível definir um marcador substituto — *surrogate endpoint* — para o surgimento da doença. Desfechos substitutos podem ser definidos como uma medida do efeito de um tratamento específico que pode se correlacionar com um desfecho clínico final/definitivo, mas que não tem necessariamente uma relação garantida. O *National Institute of Health* (NIH) americano define *surrogate endpoint* como um marcador que se destina a substituir um desfecho clínico definitivo:

Um investigador clínico usa evidências epidemiológicas, terapêuticas, fisiopatológicas ou outras evidências científicas para selecionar um desfecho substituto [*surrogate endpoint*] que é esperado de predizer o benefício clínico, dano ou a falta de benefício ou dano (DE GRUTTOLA *et al.*, 2001, p. 487).

No caso, por exemplo, da vacina contra o HPV, desfechos substitutos, como lesões precursoras da neoplasia, têm sido frequentemente utilizados nos estudos de eficácia do imunobiológico, já que o câncer de colo uterino demora muitos anos para

se desenvolver, exigindo ensaios com longo de tempo de duração, difíceis (em função entre outros, das perdas de seguimento) e, muitas vezes, eticamente incorretos (PAGLIUSI; AGUADO, 2004).

Essas características, segundo Lowy e colaboradores (2015), foi o argumento usado pelo Comitê Consultivo do FDA que examinou, em 2001, a questão dos desfechos primários apropriados para as vacinas de primeira geração contra o Papilomavírus para aceitar que lesões intraepiteliais de grau II ou superior³³ pudessem ser usadas com um desfecho substituto para câncer de colo uterino invasivo:

[...] o objetivo principal da maioria das vacinas, incluindo as vacinas contra o HPV, é prevenir a doença e não a infecção. Durante os testes de uma nova vacina, prever quanto um desfecho substituto não-doença poderá ser do resultado final sobre a doença pode ser difícil de ser conhecido antecipadamente. Dessa forma, desfechos definitivos ligados à doença, mais do que desfechos virológicos ou outros desfechos laboratoriais, são frequentemente utilizados para vacinas de primeira geração. Reduzir o risco de câncer é o objetivo final da vacina contra o HPV. Entretanto, usar o desfecho câncer invasivo dentro de um contexto de estudo fase 3 pode não ser ético porque — além de tal desfecho demorar décadas para ser obtido — o padrão de cuidado requer que doença pré-maligna identificada seja tratada tão precocemente quanto possível. (LOWY *et al.*, 2015, p. e227).

Nessa situação, ganha importância que as análises sejam feitas por intenção de tratar (ITT), que se refere a avaliar os resultados de todos os pacientes de acordo com seu grupo original de randomização (vacina ou placebo, no caso em questão), independente da intervenção recebida ou de sua adesão à mesma, com o tempo de seguimento mensurado a partir do momento da randomização³⁴ (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004; AMATUZZI *et al.*, 2006; SASSE *et al.*, 2010). Análises por ITT vêm sendo considerado padrão ouro nos ensaios de vacinas preventivas, já que estas análises minimizam os vieses e têm resultados mais aplicáveis à população de interesse.

³³ Como se verá mais adiante, lesões intraepiteliais de grau II ou superior são designadas como pré-cancerosas, com risco aumentado de progressão para câncer do colo do útero invasivo, sendo o diagnóstico histológico que desencadeia o tratamento quando as mulheres são rastreadas para esta neoplasia (LOWY *et al.*, 2015)

³⁴ Enquanto a ITT inclui todos os pacientes, independentemente de violações de protocolo e perdas de seguimento; a análise por protocolo (PP) inclui somente os pacientes que completaram o estudo de acordo com os critérios do protocolo, excluindo todos os “violadores” (SASSE *et al.*, 2010).

Outro aspecto importante relacionado à eficácia de uma vacina é que a memória imunológica induzida pelo imunizante pode diminuir ao longo do tempo. Neste caso, estudos observacionais são essenciais, principalmente através de um sistema de vigilância pós-vacinação, para rastrear os níveis de resposta imune (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004) e determinar o tempo necessário para a realização de dose de reforço da vacina.

Um sistema de vigilância pós-vacinação faz-se extremamente necessário para avaliar a efetividade da vacina em cenários de mundo real, a resposta imunológica de proteção, a necessidade de dose(s) de reforço, o monitoramento da alteração dos sorotipos dominantes, ou de alteração da capacidade antigênica, que provavelmente comprometerão a durabilidade da eficácia vacinal (HUDGENS; GILBERT; SELF, 2004).

Uma característica específica desta tecnologia é o fato de os imunobiológicos usualmente serem termolábeis, podendo se alterar até mesmo em temperatura ambiente, o que obriga um sistema adequado de transporte e distribuição do laboratório à população de interesse, com uma rede de frio estruturada, de forma a manter sua efetividade em cenários reais (DOMINGUES *et al.*, 2015). Segundo Levine e colaboradores (2010, p 1022), esse “acesso³⁵ não é alcançado se sistemas de saúde locais são incapazes de entregar, de forma confiável, a vacina àqueles que mais necessitam dela”. Por isso a conveniência de um Programa Nacional de Imunização, que além da logística de distribuição e oferta destes imunobiológicos, trabalha com a captação e adesão do público alvo da imunização, com a capacidade de suprimento adequado do sistema, entre várias outras responsabilidades.

2.2 Os Programas Nacionais de Imunização

De acordo com Levine *et al.* (2011), a efetividade das vacinas na eliminação e erradicação de importantes doenças que ocorreram nos últimos anos deve-se à

³⁵ Acesso pode ser definido como a coordenação que assegura a disponibilidade (logística, transporte, armazenamento, distribuição e entrega), com acessibilidade (garantir que a tecnologia e os serviços de saúde cheguem até as pessoas que deles necessitam), com adesão (aceitação, que é também conhecida como adoção pelo usuário) (BROOKS *et al.*, 2012).

implementação e presença de programas nacionais de imunização em vários países, que iniciou a partir do programa de erradicação da varíola em 1974, fazendo com que a OMS recomendasse que todos os países implementassem um programa desse tipo.

Em 1977, com a Resolução CD25.R27, a OPAS e a OMS recomendaram aos países a criação de Programas Ampliados de Imunização (do inglês *Expanded Programm Immunization* - EPI), como forma de organizar e melhor estruturar as iniciativas de imunização em bases nacionais (PAHO/WHO, 2013).

Programas nacionais de imunização bem estruturados — com número suficiente de profissionais capacitados, disponibilidade de imunobiológicos e calendários de imunização de rotina — alcançaram a redução da taxa de mortalidade de milhares de crianças em todo mundo, sendo previsto que, atualmente, com vacinas mais eficazes e custo-efetivas, continuará alcançando os objetivos da imunização no controle das doenças e redução da morbimortalidade (LEVINE *et al.*, 2011; KIMMAN, *et al.*, 2006).

Nos últimos 40 anos, desde a recomendação da OMS, os programas nacionais de imunização tornaram-se cada vez mais complexos, devido tanto ao acréscimo de novas vacinas, com público alvo para além da infância, novos esquemas de imunização, multiplicidade de apresentações de vacinas e número crescente de empresas fabricantes, e preços que variam de acordo com a demanda e oferta e com a capacidade de pagar de cada nação (ADJAGBA *et al.*, 2015).

Esta crescente complexidade exige que, cada vez mais, os países possuam, como parte integrante de seus programas de imunização, um Comitê Assessor — em inglês *National Immunization Technical Advisory Groups (NITAG)* — para auxiliar nas decisões referentes à incorporação de novas vacinas, amenizando as pressões externas para tomada de decisões sem evidências científicas e sem análise do perfil epidemiológico da população³⁶. Esses Comitês Técnicos Consultivos de Imunização

[...] são grupos multidisciplinares de especialistas nacionais responsáveis em fornecer evidências independentes, fornecendo conselhos para as autoridades de saúde sobre questões relacionadas com apolítica para toda gama de vacinas em todas as populações. O papel do NITAG é coletar, revisar, avaliar e organizar as evidências científicas sobre uma vacina

³⁶ Para mais detalhes sobre esses Comitês Consultivos, sugere-se a leitura de Nohynek *et al.* (2013) e Ricciardi *et al.* (2015).

específica, relacionada com os tópicos na forma de recomendações para as autoridades nacionais de saúde (ADJAGBA *et al.*, 2015, p. 589).

Ainda segundo Adjaba e colaboradores, a Assembleia Mundial de Saúde reforçou as recomendações sobre estes Comitês em 2012, quando os estados-membros endossaram o documento “*Decade of Vaccines – Global Vaccine Action Plan (GVAP)*”, uma estratégia mundial que visa prevenir milhões de mortes até 2020, através de um acesso mais equitativo às vacinas existentes. Para tal, o Plano Global de Ação de Imunização recomenda que os países incorporem a avaliação de evidências na formulação de suas políticas de imunização, objetivando maximizar o impacto sanitário e o uso eficaz de recursos. E inclui um objetivo específico sobre os Comitês — “todos os países devem ter um Comitê Técnico Consultivo de Imunização [NITAG] em funcionamento funcional até 2020” (ADJAGBA *et al.*, 2015, p. 589) — como um instrumento que auxilie na consecução desse intento (PAHO/WHO, 2013).

Ainda de acordo com os autores acima, à medida que as decisões para novas vacinas se tornam cada vez mais complexas, maior deve ser o papel desempenhado pelo Comitê Consultivo Técnico, que deve ser transparente, principalmente em casos de conflito de interesses entre seus membros e os fabricantes. Reconhecem também que é nítida a importância do papel desempenhado por este grupo técnico de especialistas, apesar de alguns desafios existentes, como a falta de seu reconhecimento por parte de algumas autoridades nacionais e a preocupação de que a consulta e participação do Comitê atrase as decisões sobre novas vacinas (ADJAGBA *et al.*, 2015).

A seguir, é apresentado um breve relato do Programa de imunizações no Brasil e seus avanços ao longo dos anos.

2.2.1 Programa Nacional de Imunização no Brasil

O Programa Nacional de Imunização (PNI) brasileiro possui reconhecimento internacional pelo mérito de erradicação da poliomielite — a partir da criação dos

Dias Nacionais de Vacinação, com imunização em massa de grande número de crianças em um único momento — e, também, pela sua contribuição na redução da mortalidade infantil, através de um calendário vacinal de rotina que contempla as principais doenças imunopreveníveis (DOMINGUES *et al.*, 2015; BRASIL, 2013b).

Na atualidade, o Programa oferece de maneira gratuita, em mais de 35 mil salas de vacinação espalhadas por o todo país³⁷, 46 vacinas, além de soros e imunoglobulinas. Possui calendários diversificados³⁸, periodicamente atualizados, que cobre imunizações para crianças, adolescentes, adultos, gestantes e idosos, levando em consideração o risco, vulnerabilidade e especificidades sociais (BRASIL, 2015a).

O PNI é vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde, criada em 2003 e que é “responsável nacionalmente por todas as ações de vigilância, prevenção e controle de doenças, incluindo a coordenação da gestão do PNI” (BRASIL, 2013b, p 72). Entretanto, o Programa funciona de forma articulada, sob coordenação do Ministério da Saúde, com as secretarias estaduais e municipais. A saber que

As três esferas de governo mantêm discussão permanente sobre normas, metas e resultados do PNI, cujas ações se materializam em uma rede descentralizada, hierarquizada e integrada de serviços de saúde, desenhada para garantir o acesso à vacinação em todas as localidades, mesmo as mais remotas, contribuindo assim para a redução das desigualdades regionais e sociais (DOMINGUES *et al.*, 2015, p. 3252).

Alguns aspectos do histórico desse Programa merecem menção³⁹. Embora as primeiras ações de imunização no Brasil remontem a 1804, quando a vacina contra a varíola foi trazida por iniciativa do Barão de Barbacena, o Programa Nacional de

³⁷ Além das salas de vacinação regulares e espalhadas pelos serviços públicos, usualmente no âmbito da atenção básica, o PNI possui os chamados Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), onde são disponibilizados produtos que atendem a populações específicas, portadoras de condições clínicas que as tornam mais vulnerável às doenças e que são beneficiadas com vacinas que, em situações regulares, não são oferecidas à população geral (BRASIL, 2015a).

³⁸ Os calendários vacinais estabelecem as vacinas a serem administradas, o número de doses do esquema básicos e dos reforços, a idade para administração de cada dose, e o intervalos entre as doses, no caso do imunobiológico necessitar de mais de uma dose. Os calendários são normatizados por portaria ministerial e periodicamente atualizados, de acordo com a situação epidemiológica das condições cobertas por imunoprevenção, a incorporação de novas vacinas pelo PNI e as obrigações legais que o Programa é responsável em executar.

³⁹ Para maiores detalhes da história do PNI, que foge ao escopo desse projeto, sugere-se a leitura de Temporão (2003) e da publicação do Ministério da Saúde comemorativa dos 40 anos do Programa (BRASIL, 2014a).

Imunização (PNI) só foi criado em 1973, antes de a OMS recomendar sua adoção a todos os países, após o sucesso da Campanha de Erradicação da Varíola.

O sucesso da Campanha de Erradicação da Varíola (CEV) fortaleceu, dentro do Ministério da Saúde, uma corrente que defendia maiores investimentos no controle de doenças infecciosas preveníveis por imunização. Algumas iniciativas importantes ocorridas no período, que se estende de 1973 a 1980, permitem perceber a construção de uma base técnica, política e institucional que, nas décadas seguintes, iria consolidar-se como importante ferramenta do Estado no controle efetivo de algumas doenças na nosologia prevalente no país. (TEMPORÃO, 2003, p. 604).

Esta campanha trouxe ao país experiência em vigilância epidemiológica, capacitação técnica operacional e interação entre os entes federais, propiciando um cenário favorável para a criação de um Programa de abrangência nacional, em 18 de setembro de 1973 (BRASIL, 2014c):

Essa proposição [de um Programa Nacional de Imunização] representou a convergência de esforços precursores, que conduziram à iniciativa de integrar em uma mesma estrutura institucional práticas de vacinação antes direcionadas a finalidades específicas. A institucionalização [do PNI] ocorreu em 1975, no contexto do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica – SNVE (Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, regulamentada pelo Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976) (BRASIL, 2013c, p. 369).

Adicionalmente, na criação do PNI, “também foi determinante a criação da Central de Medicamentos (CEME), em 1971, responsável pela organização de um sistema de produção nacional e suprimento de medicamentos e vacinas” (BRASIL, 2013c, p, 369). Até a criação dessa Central, a aquisição e o suprimento das vacinas ocorria de forma fragmentada, algumas no âmbito do governo federal e outras dependentes da capacidade de pagamentos dos estados. Nesse sentido, a CEME foi um passo na direção de uma centralização da produção nacional e fornecimento das vacinas de forma equânime a todos os municípios brasileiros (DOMINGUES *et al.*, 2015). Conforme menciona José Gomes Temporão,

O papel da CEME parece ter sido fundamental na concepção do PNI. Como órgão responsável pela aquisição e suprimento de vacinas para o Ministério da Saúde, o que exigia um planejamento integrado das necessidades nacionais de imunobiológicos, deu uma nova dimensão à questão dos

imunobiológicos no país, nos aspectos de gerência, planejamento, suprimento e controle de qualidade (TEMPORÃO, 2003, p. 606).

Ainda nos primeiros anos de implementação do PNI, foram criados o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), a Central Nacional de Armazenagem e Distribuição (CENADI), e o sistema de registro de dados de vacinação, com o objetivo de garantir a qualidade dos imunobiológicos e estruturar uma rede de distribuição e oferta dos mesmos (DOMINGUES *et al.*, 2015; BRASIL, 2013c). No entanto, com relação ao suprimento e produção das vacinas, observa-se que

A produção de vacinas no País caminhava a passos lentos. O setor privado considerava o mercado nacional limitado para a geração de receitas, pelo baixo valor agregado, quando comparado a outros ramos do setor farmacêutico. A crise de suprimento em 1985, resultado do fechamento da Sintex do Brasil, empresa de capital estrangeiro que atendia à demanda de soros e da vacina tríplice bacteriana, entre outros produtos, levou à instituição do Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI). Em consequência, foi estabelecida uma cooperação entre os produtores nacionais e o Ministério da Saúde, com investimentos públicos para garantir a sustentabilidade do PNI e a melhoria da qualidade da produção nacional, envolvendo o Instituto Butantan (São Paulo/SP), o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos e o Instituto Vital Brasil (RJ); o Instituto de Tecnologia (PR) e a Fundação Ezequiel Dias (MG) (BRASIL, 2014, p.370).

De acordo com Domingues (2015), em tempos mais recentes, a consolidação da autossuficiência do PNI está relacionada com o fortalecimento do complexo industrial da saúde e a formação de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), com transferência de tecnologias entre laboratórios privados e públicos, estimulando o desenvolvimento interno de tecnologias, aí incluídas as vacinas⁴⁰. Os mesmos autores abordam que

A introdução de novas vacinas favorece a política de investimentos financeiros nos laboratórios públicos do país, fortalecendo o mercado interno e o papel estratégico da produção nacional, o que também favorece a balança comercial do país. Este processo é complexo e envolve atores

⁴⁰ A própria vacina contra o HPV já foi objeto de assinatura de PDP específica, assinada em julho de 2013, cinco meses antes da decisão a CONITEC incorporando a vacina no SUS, como se verá mais adiante.

sociais de vários setores, além do Ministério da Saúde [...] (DOMINGUES *et al.*, 2015, p. 3262).

Mesmo existindo há menos de 10 anos, as Parcerias de Desenvolvimento Produtivo vêm desempenhando um importante papel na superação de alguns desafios apresentados, de forma a garantir autonomia e manter as histórias de sucesso na prevenção de doenças consideradas prioridades em termos de saúde pública, com o investimento na produção nacional e envolvimento dos laboratórios públicos, que atualmente respondem por 96% das vacinas ofertadas pelo PNI (DOMINGUES, *et al.*, 2015; BRASIL, 2013c).

Outro passo relevante merece menção, pela importância já sinalizada, na seção precedente, sobre o papel dos Comitês Assessores nas decisões relacionadas à incorporação de novas vacinas:

Em 1991, foi constituído o Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) com representantes de sociedades científicas ligadas à imunização e especialistas de notório saber. O fórum passou a respaldar técnica e cientificamente o Programa (BRASIL, 2013c, p. 371).

Nesse sentido, cabe observar que, novamente, o PNI esteve à frente das recomendações mundiais da OMS, constituindo inicialmente o Comitê Consultivo Técnico Assessor no início da década de 90, enquanto a recomendação da OPAS e da OMS era que, até o ano de 2020, todos os países instituíssem o mesmo (ADJAGBA *et al.*, 2015)⁴¹.

O CTAI, no entanto, só foi instituído em 2003, através da Portaria MS/SVS nº 11, de 3 de setembro (BRASIL, 2003b). Entre as competências desse Comitê, inclui-se “a responsabilidade de avaliar a inclusão de novas vacinas ou retirada de vacinas do calendário básico do Ministério da Saúde” (Art 4º, inciso V). Na atualidade, esta avaliação realizada pelo CTAI sobre a inclusão ou exclusão de vacinas no calendário de imunização brasileiro dá respaldo técnico-científico à SVS para

⁴¹ Isso é ainda mais relevante quando se sabe que, em 2013, 13 dos 34 países latino-americanos não possuíam um comitê consultivo independente para assessorar os debates sobre a introdução de novas vacinas e programação das imunizações (TAPIA-CONYER *et al.*, 2013).

submeter propostas à CONITEC, sejam de alteração do esquema vacinal, de exclusão ou de inclusão de uma nova vacina (DOMINGUES *et al.*, 2015).

A Portaria em questão informa, em seu Art. 2º, que sua composição deve incluir representantes do segmento público, da comunidade científica e sociedade, representantes de instituições públicas e privadas que estão envolvidos com imunização. Esta composição é detalhada por Domingues e colaboradores (2015), ao relatarem que

O Comitê é integrado por representantes de várias instituições ou organizações reconhecidas nacional e internacionalmente por sua atuação em áreas que se vinculam direta ou indiretamente às imunizações, tais como: Sociedade Brasileira de Imunizações – SBIm; Sociedade Brasileira de Infectologia; Sociedade Brasileira de Pediatria – SBP; Sociedade Brasileira de Imunologia; Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO; Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS; Sociedade Brasileira de Saúde Coletiva – ABRASCO; Sociedade Brasileira de Medicina Tropical – SBMT; Conselho Federal de Enfermagem – COFEN; Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde – CONASS; Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde – CONASEMS, além de especialistas que são membros ou convidados a colaborar em temas específicos (DOMINGUES *et al.*, 2015, p. 3261).

De acordo com a Portaria (BRASIL, 2003b), se os membros do CTAI apresentarem algum conflito de interesses, deverão abdicar da participação em uma votação (parágrafo único, Art. 2º).

Ainda no início da década de 90, período que estava sendo constituído o CTAI, foi implantado o Sistema de Informação do Programa de Imunizações (SI-PNI)⁴² que, gradativamente, foi incorporado por todas as unidades federadas, compartilhando as avaliações de cobertura e estruturando o sistema de informação (BRASIL, 2013c). Desenvolvido entre os anos de 1992/93, por intermédio de uma parceria firmada pela Coordenação Nacional do PNI e o Departamento de Informática do SUS (DATASUS), o SI-PNI tornou-se sistema oficial do Ministério da

⁴² De acordo com o disposto na página eletrônica desse Sistema: “O objetivo fundamental do SI-PNI é possibilitar aos gestores envolvidos no programa uma avaliação dinâmica do risco quanto à ocorrência de surtos ou epidemias, a partir do registro dos imunobiológicos aplicados e do quantitativo populacional vacinado, que são agregados por faixa etária, em determinado período de tempo, em uma área geográfica. Por outro lado, possibilita também o controle do estoque de imunobiológicos necessários aos administradores que têm a incumbência de programar sua aquisição e distribuição”. Disponível em <http://pni.datasus.gov.br/>, acesso em 23.08.2016.

Saúde pela Portaria Ministerial nº 130/GM, de 12 de fevereiro de 1999 (NÓBREGA; TEIXEIRA; LANZIERI, 2010).

Este Sistema, vinculado ao PN, possibilitou a implantação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (VEAPV), em um processo de implementação que transcorreu entre 1992 e 1998, para o monitoramento dos eventos adversos das vacinas e das relações de causalidade.

Com relação a este Sistema de Vigilância, a Portaria MS/GM nº 1399 de 15 de dezembro (BRASIL, 1999), definiu as competências da União, estados e municípios com relação ao sistema de vigilância e controle de doenças, assim como os repasses financeiros a cada unidade da federação com o Teto Financeiro de Epidemiologia e Controle de Doenças (TFECD), destinado às suas competências. Essas definições consolidaram a descentralização e forneceram maior autonomia para os estados e municípios, pois:

A descentralização desses recursos, por meio da Programação Pactuada e Integrada (PPI) facilitou para essas instâncias a aquisição de material de consumo, como caixas térmicas, agulhas e seringas descartáveis, caixas para descarte de resíduos perfurantes e infectantes (BRASIL, 2013c, p. 373).

Em 2000, teve início a implantação do Sistema de Informação da Vigilância Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV), permitindo que as informações provenientes dos estados pudessem ser coletadas e analisadas de forma mais abrangente e consistente. Cinco anos depois, em julho de 2005, foi publicada a Portaria nº 33 da Secretaria de Vigilância em Saúde, tornando os eventos adversos pós-vacinação agravo de notificação compulsória (BRASIL, 2008c).

A aquisição dos materiais de consumo envolvidos na operacionalização das imunizações, assim como a estratégia de imunização, a definição do público alvo e vários outros critérios comentados abaixo, devem ser considerados na análise de adoção de uma nova vacina.

Segundo Domingues e colaboradores (2015), o PNI estabeleceu preceitos para que a adoção de uma nova vacina não comprometa sua sustentabilidade: (i) perfil epidemiológico da doença — carga de morbimortalidade sobre a população; (ii) evidências de eficácia e segurança da vacina, com as apresentadas para registro na

ANVISA não sendo suficientes ao PNI; (iii) custo-efetividade da vacina, comparando o novo imunobiológico com as tecnologias já existentes no sistema. Após a adoção, o PNI deve monitorar os eventos adversos pós-vacinação e avaliar o impacto na redução da carga da doença, ou seja, a efetividade da vacina e seu impacto nos resultados em saúde.

Por fim, merece menção o crescimento do orçamento do PNI nos últimos vinte anos, de R\$ 190 milhões para R\$ 3,3 bilhões com aquisição de novas vacinas, devido tanto ao aumento dos custos de produção e inovação tecnológica, quanto à ampliação do público alvo das imunizações. O financiamento para a adoção de uma nova vacina deve estar inserido no Plano Plurianual e os custos de todos os insumos e funcionalidades para a operacionalização de sua oferta devem estar incluídos na Proposta Orçamentária enviada ao Congresso Nacional (DOMINGUES *et al.*, 2015).

Além dos custos, vários fatores são considerados nas decisões de adoção de uma nova vacina, conforme comentado na próxima seção.

2.3 Fatores relevantes nos processos de decisão de incorporação de vacinas nos sistemas de saúde

A decisão de incorporar uma nova vacina em um programa de imunização é um processo extremamente complexo. Como nos lembra Kimann,

O primeiro e principal objetivo de um programa nacional de imunização é prevenir a doença e a mortalidade, especialmente de doenças com uma elevada carga de doença ou de alta taxa de mortalidade (...) O programa deve ser aceitável e eficaz. Para tal, deve conduzir a um mínimo de desconforto e um máximo de proteção, tanto quanto isso for considerado (economicamente) justificável. (KIMANN *et al.*, 2006, p. 4470).

Nesse sentido, os mesmos autores advogam que

[...] Projetar ou melhorar um programa nacional de imunização não é fácil. Informações de diferentes campos e fontes são necessárias e devem ser avaliadas coletivamente. A decisão final é, assim, baseada em fatores de tipo e magnitude muito diferentes, e frequentemente envolve graus de

incerteza. Por exemplo, tanto dados objetivos sobre a composição antigênica e preço de uma vacina, como fatores psicológicos, como a ansiedade do público sobre uma ameaça microbiana presumida, tudo pode ser relevante no julgamento final sobre a incorporação de uma particular vacina. Não apenas informações sobre diferentes aspectos são necessárias (por exemplo, sobre as vacinas disponíveis, ameaças microbianas, carga de doença, relação custo-efetividade, etc.), mas tal informação não é estável no tempo e, por vezes, é desconhecida e, dessa forma, precisa de constante atualização e avaliação. Nós defendemos que fatores emocionais são contrabalançados por dados científicos, embora isso tenha limites. Assim, uma decisão final não pode se basear em um algoritmo simples e é, definitivamente, uma escolha política (KIMANN *et al.*, 2006, p. 4470).

A introdução de uma vacina, assim como outras tecnologias, em um sistema de saúde segue a racionalidade técnico-científica e deve estar assegurada em critérios de evidência relacionados à segurança, eficácia, custo-efetividade e às necessidades em saúde da população, sendo um processo que envolve o interesse de profissionais de várias áreas — epidemiologistas, economistas, médicos, fabricantes, políticos, entre outros (LEVINE *et al.*, 2010). O processo de decisão busca alcançar um consenso técnico entre estes critérios, avaliando se o financiamento da aquisição e do fornecimento é sustentável e a capacidade de gestão do PNI em assumir a adoção e oferta da nova vacina (WONODI *et al.*, 2012; LEVINE *et al.*, 2010).

Para alcançar, contudo, impacto positivo sobre os resultados em saúde, com os esquemas de imunização muitas vezes complexos das novas e custosas vacinas que vem sendo desenvolvidas, a decisão em incorporá-las deve ser realizada através de um processo claro e transparente, para que maior credibilidade e confiança sejam dadas a esta decisão e à formulação das políticas em imunização (BRYSON, 2009; BURNS *et al.*, 2009).

Até recentemente, acreditava-se que a diferença nos processos de introdução de novas vacinas entre os países desenvolvidos e subdesenvolvidos decorria da capacidade financeira de cada um deles, onde “o tempo médio para adoção da vacina é de 11 anos para países de alta renda, 15 anos para países de média renda e 20 anos para países de baixa renda, respectivamente” (MUNIRA; FRITZEN, 2007, p. 1754). Entretanto, estudos têm apontado a existência de outros critérios considerados na decisão de incorporação de nova vacina e que, muitas vezes, prevalecem sobre critérios econômicos (LEVINE *et al.*, 2010; MUNIRA; FRITZEN, 2007).

Em estudo realizado por Munira e Fritzen (2007) sobre a adoção da vacina contra Hepatite B em dois países em desenvolvimento no período da primeira onda de adoção (onde, geralmente, só participam os países industrializados), foram destacados três importantes critérios que pesaram nessa adoção diferenciada: a carga da doença, os ensaios clínicos de evidência científica da vacina, e o contexto político particular de cada país. Neste último, destacavam-se importantes atores — autoridades políticas com suas redes estratégicas de relações, o papel das associações médicas no uso das evidências disponíveis, juntamente com um PNI fortalecido sob um controle do governo central.

Revisão sistemática realizada por Burchett e colaboradores (2012a) a cerca dos processos de tomada de decisão relacionados à incorporação de novas vacinas, categorizaram-se os critérios que podem influenciar essa decisão de adoção. Os principais critérios elencados foram (i) a importância da doença como problema de saúde: prioridade política, custo da doença e carga da doença; (ii) características da vacina como eficácia, efetividade, segurança, esquema vacinal; (iii) considerações programáticas, entre as quais o suprimento e viabilidade da oferta; aceitabilidade; acessibilidade; (iv) avaliação econômica, que envolve o preço da vacina, fontes de financiamento e estudos de custo-efetividade com outras tecnologias disponíveis no sistema; (v) impacto da vacinação, em termos de resultados em saúde potenciais; (vi) efeitos da coadministração de produtos; (vii) riscos de substituição dos sorotipos; e (viii) outras questões relativas ao processo de tomada de decisão *per se*, como os papéis dos vários atores envolvidos, pressões externas exercidas pelas associações médicas, meios de comunicação, pela indústria farmacêutica e pelo ambiente legislativo.

Esses critérios são classificados, de acordo com as *guidelines* de recomendações da OPAS, em critério técnico-político — vontade política para transformar a adoção em uma prioridade — e critério de viabilidade — capacidade geral de distribuir a vacina de forma equânime para a população alvo (PINEROS *et al.*, 2010). Para a viabilidade, necessita-se de (i) um sistema de imunização — logística de distribuição, cadeia de frio, eliminação dos resíduos descartáveis como seringas, agulhas; e (ii) fortalecimento do sistema de vigilância — segurança da vacina, monitoramento dos eventos adversos e do impacto da vacina nas taxas de incidência e prevalência da doença, dominância de sorotipos não cobertos pela vacina. Mesmo para um país

com um sistema de imunização forte e estruturado, incorporar novas vacinas exige uma avaliação criteriosa com relação à sua implementação no calendário vacinal, sua estratégia de alcance da população alvo e capacitação profissional, constituindo vários desafios de logística (LEVINE *et al.*, 2011; LEVINE *et al.*, 2010; PINEROS *et al.*, 2010; MUNIRA; FRITZEN, 2007).

Outro desafio diz respeito ao financiamento, que deve ser considerado no momento da decisão, avaliando-se o “[...] impacto econômico-financeiro que esta introdução irá acarretar ao Programa”, tanto no que diz respeito ao custo de aquisição, quanto ao de distribuição e sustentação (LEVINE *et al.*, 2011).

A esse respeito, alguns autores ressaltam a importância da disponibilidade de financiamento externo às vacinas, como através da Aliança Global para Vacinas e Imunização (do inglês *Global Alliance for Vaccines and Immunizations* — GAVI Alliance)⁴³, como um dos fatores intervenientes nas decisões de adoção, sobretudo nos países menos desenvolvidos e mais pobres. Se, por um lado, a incorporação de novas vacinas não seria possível sem a participação desses “doadores” externos, face aos preços unitários elevados dos produtos, por outro, a dependência aos mesmos pode em si representar um fator que acaba pesando (favoravelmente) nas decisões (MANTEL *et al.*, 2012; BURCHETT *et al.*, 2012b).

Burchett e colaboradores (2012b) realizaram um estudo qualitativo sobre o processo de tomada de decisão relacionado a vacinas em sete países, através de entrevistas semiestruturadas com noventa cinco atores envolvidos ou com algum conhecimento sobre o processo de tomada de decisão, objetivando entender como ocorreu esse processo e os fatores que o direcionaram. Seus resultados apontaram que os principais fatores que influenciaram as decisões foram a disponibilidade de financiamento, a prioridade política da vacinação (ou da doença imunoprevenível) e a carga da doença. Outros fatores, como a sustentabilidade financeira e a

⁴³ A GAVI Alliance foi criada em 2000, por iniciativa conjunta da Fundação Bill & Melinda Gates, OMS, UNICEF, Banco Mundial, fabricantes de vacinas, sociedade civil, e outros agentes privados, a partir da constatação de grande disparidade no acesso a vacinas entre países de alta e baixa renda. A Aliança patrocina programas de imunização e sistemas de saúde em países de menos recursos, acelerando a introdução de novas vacinas e de vacinas mais antigas, mas subutilizadas (GANDHI, 2015). Os países elegíveis para o apoio da GAVI determinam suas necessidades deles com respeito à imunização, requerem o apoio financeiro e supervisionam a realização dos programas de vacinação (GAVI, 2011). Para maiores detalhes sobre essa Aliança, ver sua página corporativa (disponível em <http://www.gavi.org/about/>, acessado em 25.08.2016), e revisão sistemática acerca das políticas, estratégias mecanismos de alocação de recursos relativa ao período 1999 a 2014, desenvolvida por Gandhi (2015).

factibilidade da introdução, não foram tão influentes⁴⁴. Mostrou ainda que, no contexto político interno de cada país, foram relevantes os cargos e ocupações de alguns atores, como exemplo, os pediatras e as sociedades de pediatria, e os profissionais atuantes no campo da saúde da mulher. Alguns entrevistados relataram ainda o peso dos *lobbies* da indústria farmacêutica sobre o processo de tomada de decisão.

A esse respeito, Kimman e colaboradores complementam que

Juízos de valor, algumas vezes apenas implícitos, portanto, são tão importantes quanto pesar bem os dados científicos. A ciência não pode fazer mais do que apresentar os dados mais confiáveis para ajudar a tomar essa decisão. Aos diferentes elementos de toda a informação agregada pode ser dado peso diferente na decisão final. Outros fatores relevantes (pressão política, ansiedade pública e falta de recursos financeiros) podem receber uma prioridade alta, ou mesmo superior, em comparação com os dados científicos e econômicos mais objetivamente reunidos (KIMANN *et al.*, 2006, p. 4471).

Outro fato relevante nas tomadas de decisão relativas a imunizações no contexto da América Latina e Caribe é a Iniciativa ProVac (BURNS *et al.*, 2009). Esta Iniciativa foi iniciada pela OPAS em 2004, em resposta às demandas de “apoio às iniciativas nacionais para integrar estudos econômicos aos processos de decisão relacionado a introdução de vacinas novas ou subutilizadas” (TOSCANO *et al.*, 2013, p. C13). O ProVac, que contou com financiamento da Aliança GAVI desde seus primórdios, tem como objetivos conseguir promover e fortalecer a capacidade técnica dos países em gerar evidências que informassem decisões sobre novas vacinas, com ênfase em análises econômicas (ANDRUS *et al.*, 2007).

Vacinas têm fabricantes industriais envolvidos, cuja acumulação de capital depende da incorporação de seus produtos a políticas amplas e públicas de imunização. Logo, o processo de decisão não está insulado da influência da indústria. Enquanto os fabricantes dependem dos decisores políticos para estimular a demanda por seus produtos e garantir o financiamento e distribuição das vacinas,

⁴⁴ A esse respeito, é importante ter em mente que os países estudados pelos autores eram todos de baixa e média renda (Bangladesh, Camarões, Etiópia, Quênia, Mali, África do Sul e Guatemala), cinco dos quais eram dependentes de auxílio financeiro externo da Aliança GAVI (um dos critérios de seleção dos países estudados) para incorporação de novas vacinas. Nesse sentido, a questão da sustentabilidade econômico-financeira pode ter tido sua influência reduzida, além de existir a possibilidade de influência do agente doador no processo de decisão.

muitos destes dependem fortemente de empresas farmacêuticas para obter informações, especialmente em localidades com falta de pessoal capacitado nos seus programas de imunização. No caso específico da vacina contra o HPV, existem estudos que mostram que o *lobby* dos fabricantes foi muitas vezes excessivamente agressivo e não totalmente transparente, sobretudo sobre os legisladores dos estados norte-americanos, que naquele país são os responsáveis por tornar as recomendações de vacina obrigatórias (COLGROVE *et al.*, 2010; MELLO *et al.*, 2012).

Na literatura sobre o tema é também mencionada a existência de Comitês Técnicos Consultivos de Imunização como fator que influencia os processos de decisão, agregando racionalidade técnico-científica no processo e permitindo um espaço explícito de manifestação de diversos atores interessados (BRYSON *et al.*, 2010). Nesse sentido, Comitês bem estruturados e atuantes, com profissionais altamente capacitados e com boas condições de trabalho, podem ajudar a minimizar a dependência de informação dos fabricantes e suas influências.

Há que se referir ainda a potenciais diferenças entre a eficácia examinada de uma vacina e sua efetividade quando incorporada e plenamente utilizada. Segundo Pineros e colaboradores (2010), nem sempre os resultados de eficácia dos ensaios clínicos de uma vacina resultarão na redução da carga da doença na população-alvo. A chance de uma implementação bem-sucedida de uma nova vacina envolve outros fatores, como ratificada por Kimman e colaboradores:

É aparentemente uma questão complexa (*As chances de sucesso da implementação da vacina*). Muitos estudos têm investigado as razões para a baixa adesão e forneceram várias conclusões. As razões para a baixa adesão (em várias configurações) incluem a falta de um sistema de atenção primária eficaz, complexidade do esquema de vacinação, os custos das vacinas, os problemas com o acesso para os serviços de saúde de acesso, a necessidade de injeções múltiplas em uma única visita, falta de consciência e complacência parental, competição nas prioridades dos pais, longos tempos de espera em clínicas públicas, falta de transporte adequado, falta de lembretes, interpretação inadequada das contraindicações, manutenção ruim dos registros e preocupações sobre reações adversas a vacinas. Todos estes aspectos podem exigir uma atenção especial ou medidas específicas, por exemplo, a introdução de combinação de produtos, produtos mais seguros, ou a educação (KIMMAN *et al.*, 2006, p. 4771).

Todos os aspectos supracitados devem, portanto, ser analisados e considerados durante a decisão de incorporar uma vacina no sistema de imunização de um país, pois a decisão de incorporar uma vacina deve estar alicerçada nos quatro grandes conjuntos de parâmetros recomendados em uma avaliação abrangente das tecnologias em saúde mencionados anteriormente e dispostos na figura 3 na seção 1.1.2. No entanto, conforme alguns dos exemplos apresentados nos estudos do processo de tomada de decisão em vacinas, esses atributos são, muitas vezes, contrastados pelo ambiente e pela influência política.

Na sequência, o próximo capítulo se dedica a explorar melhor a condição alvo para a vacina objeto dessa tese, qual seja, o câncer de colo de útero, e o papel do Papilomavírus na gênese dessa condição neoplásica.

3 O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

O câncer de colo de útero ainda mata muitas mulheres em países de baixa e média renda, devido à inacessibilidade aos programas de prevenção e à competição pelo financiamento com outras necessidades de saúde. Figurando como a segunda causa de morte por câncer em mulheres, estima-se que, em todo mundo, ocorreram 527 mil casos novos em 2012, representando o quarto tipo de câncer mais comum nessa população (GLOBAL BURDEN OF DISEASE COLLABORATION, 2015).

Sua incidência guarda estreita relação com a situação socioeconômica dos países, e cerca de 70% dos casos diagnosticados da neoplasia ocorrem em regiões menos desenvolvidas (BRASIL, 2015b). Em termos dos óbitos, quase nove de cada dez mortes por câncer do colo do útero ocorrem nestas regiões, onde o risco de morrer de câncer cervical antes dos 75 anos é três vezes maior (FERLAY *et al.*, 2013).

No Brasil, segundo estimativas do INCA (BRASIL, 2017a), são esperados 16.370 casos novos de câncer cérvico-uterino para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 15,43 casos/100.000 mil mulheres, correspondendo a terceira neoplasia maligna mais incidente em mulheres. É o câncer mais incidente na Região Norte (25,62/100 mil) e ocupa a segunda posição entre as neoplasias em mulheres no Centro-Oeste (18,32/100 mil) e Nordeste (20,47/100 mil).

As taxas de incidência estimada e de mortalidade no Brasil apresentam valores intermediários em relação aos países em desenvolvimento, porém são ainda elevadas quando comparadas às de países desenvolvidos com programas de detecção precoces bem-estruturados. Segundo o mesmo documento, ocorreram 5.430 mortes por câncer do colo do útero em mulheres em 2013 no Brasil. A “sobrevivida em cinco anos da neoplasia tem aumentado no país, ficando em torno de 61% no período de 2005 a 2009” (BRASIL, 2015b, p. 40), ainda aquém de números internacionais, em parte, por conta do diagnóstico ainda tardio da neoplasia.

A infecção pelo Papilomavírus Humano é a principal causa para o desenvolvimento do câncer do colo do útero. Infecções persistentes por este agente

podem induzir a transformações intraepiteliais progressivas, que são passíveis de evoluir para lesões intraepiteliais precursoras do câncer⁴⁵.

O Papilomavírus Humano é de uma família de pequenos vírus de cadeia dupla de DNA, não-envelopados, com mais de 100 subtipos virais que infectam o epitélio escamoso da pele e mucosas internas das superfícies anogenital e trato respiratório, dos quais 40 tipos podem infectar o trato genital inferior e 12 a 18 subtipos são considerados oncogênicos, sendo os subtipos 16 e 18 responsáveis por aproximadamente 60-70% dos cânceres cervicais⁴⁶(PAGLIUS; AGUADO, 2004; WHO, 2014). Assim,

Mais de 120 tipos de HPV tem sido identificados, eles são diferenciados pela genética da sequência da proteína capsídeo L1 exterior. A maioria dos tipos de HPV infecta o epitélio e pode causar verrugas comuns da pele. Cerca de 40 tipos infectam o epitélio da mucosa; estes são categorizados de acordo com sua associação epidemiológica com o câncer. Infecção com baixo risco ou tipos não oncogênicos, tais como os tipos 6 e 11, podem causar anormalidades de células cervicais de baixo grau ou benigna, verrugas genitais e papilomas da laringe. Os tipos de HPV oncogênicos ou de alto risco agem como substâncias cancerígenas no desenvolvimento do câncer de colo de útero e outros cânceres genitais. Tipos de alto risco (atualmente, incluem os tipos 16 e 18, entre outros) podem causar alterações celulares cervicais de baixo grau, anormalidades celulares cervicais de alto grau que são precursoras do câncer e os cânceres anogenitais. Tipos de HPV de alto risco são detectados em 99% dos cânceres cervicais. Tipo 16 é a causa de aproximadamente 50% dos cânceres do colo do útero em todo o mundo, e os tipos 16 e 18 em conjunto representam cerca de 70% dos cânceres do colo do útero. (HAMBORSKY; KROGER; WOLFE, 2015, p. 175).

Os subtipos virais mais prevalentes variam nas diversas regiões do planeta. Metanálise realizada por Bruni e colaboradores (2010) sobre a prevalência mundial do HPV em mulheres com citologia normal, observou um pico de prevalência

⁴⁵ Segundo o disposto no Caderno de Atenção Básica relativo ao controle do câncer de colo do útero do Ministério da Saúde, estudos sobre a história natural indicam que, “enquanto as lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (do inglês *Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions* – LSIL) simplesmente refletem a manifestação citológica da infecção pelo HPV e não representam lesões verdadeiramente precursoras do câncer do colo do útero, regredindo espontaneamente na maior parte dos casos, as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (do inglês *High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions* – HSIL, atualmente denominadas neoplasias intraepiteliais cervicais de graus II e III (NIC II/III),) apresentam efetivamente potencial para progressão”.(BRASIL, 2013d, p. 44)

⁴⁶ Vários outros subtipos virais de HPV são também responsáveis pelo desenvolvimento de 71% cânceres de vulva, vagina e pênis, 90% dos cânceres de ânus, 72% de câncer de orofaringe e 90% das verrugas genitais (HAMBORSKY; KROGER; WOLFE, 2015).

próximo aos 25 anos em todas as regiões, e um segundo pico de prevalência identificado próximo aos 40 anos em algumas regiões (aos 45 anos nas Américas Central e do Sul, e aos 55 anos na África Ocidental). Segundo os autores, os subtipos de alto risco mais prevalentes são o 16, 18, 52, 31, 58, 39, 51 e 56, e o de baixo risco mais encontrado nas Américas foi o HPV 6. Outro achado igualmente importante foi que, quanto maior a prevalência dos subtipos de HPV de alto risco, maior a incidência de câncer de colo de útero, principalmente nas regiões menos desenvolvidas. Segundo o INCA (BRASIL, 2015b), a prevalência dos subtipos virais de alto risco no Brasil é de 53,2% para o HPV 16 e 15,8% para o HPV 18.

Revisão sistemática visando estimar a prevalência de infecção pelo HPV em nosso meio, tomando por base a inclusão de 14 estudos publicados entre 1989 e 2008, apresentou como um de seus resultados uma prevalência geral de infecção variando entre 13,7% e 54,3%, e de 10,4% a 24,5% nas mulheres com citologia normal. Apenas quatro estudos relatavam os subtipos de HPV mais frequentes, segundo o resultado de citologia; o HPV 16 foi mais frequente entre as mulheres, independentemente do resultado de citologia (AYRES; AZEVEDO E SILVA, 2010).

Embora seja condição essencial, a infecção pelo HPV não é suficiente, mas é necessária para o desenvolvimento do câncer cervical. Os mecanismos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e, também, a progressão para lesões precursoras ou câncer são ainda incertos, mas parecem estar relacionados à própria infecção pelo HPV (tipo e carga viral, infecção única ou múltipla), além de outros ligados à imunidade (estado imunológico, co-infecção pelo HIV), à genética, ao comportamento sexual (idade da sexarca, multiplicidade de parceiros), ao tabagismo e ao uso contraceptivos orais, entre outros (ARAUJO, 2010; BRASIL, 2013d; BRASIL, 2015b).

A maioria das infecções pelo HPV é assintomática e, apesar de acontecer logo após o contato sexual, 90% dos casos regride espontaneamente no período de dois anos (PAGLIUSI; AGUADO, 2004). Entretanto, parte das lesões que não regridem podem evoluir para o câncer do colo do útero no espaço de anos, se não diagnosticadas e tratadas oportunamente:

O pico de prevalência de infecções transitórias com os tipos HPV cancerígenos ocorre entre as mulheres durante a adolescência e 20 anos, após o início da atividade sexual. O pico de prevalência de condições pré-cancerosas do colo de útero ocorre aproximadamente 10 anos depois e o

pico de prevalência de câncer invasivo em 40 aos 50 anos. (SCHIFFMAN & CASTLE, 2005, p. 2103)

Como o câncer de colo de útero cursa com uma história natural longa, permite-se, assim, que estratégias de detecção precoce e tratamento adequado das lesões precursoras reduzam a incidência e mortalidade da neoplasia. Essa é a base para o uso do rastreio utilizando a citologia oncológica, ou Teste de Papanicolaou, utilizado há mais de 50 anos:

O exame de Papanicolaou ou citologia oncótica, introduzido em 1943, foi a primeira tecnologia utilizada no rastreamento populacional do câncer de colo de útero e, até hoje, permanece como a tecnologia mais utilizada no mundo com esta finalidade. É um exame simples, não invasivo, rápido, de baixo custo e efetivo para a detecção precoce do câncer do colo de útero. Sua técnica de realização, contudo, é vulnerável a erros de coleta e de preparação da lâmina e à subjetividade na interpretação dos resultados, e cerca de 10% a 30% dos esfregaços apresentam algum tipo de limitação (ANDRADE, 2010, p. 27).

Visando diminuir estas limitações do teste do Papanicolaou, outras tecnologias de maior sensibilidade e especificidade para o uso no rastreio do câncer de colo do útero foram posteriormente desenvolvidas, como a citologia em meio líquido e os testes para detecção do HPV por captura híbrida ou por reação em cadeia da polimerase (ANDRADE, 2010). De acordo as Diretrizes para o Rastreamento do Câncer do Colo de Útero,

[...] a citologia em base líquida, técnica alternativa ao teste de Papanicolaou, na qual as células coletadas do colo uterino, ao invés de serem dispostas em uma lâmina de vidro, são transferidas na própria escova de coleta, para um frasco contendo um líquido fixador que é processado no laboratório de citopatologia para obtenção final de um esfregaço em camada única de células, dispostas de maneira uniforme. Essa técnica apresenta vantagens logísticas e operacionais, como interpretação mais rápida e menos exames insatisfatórios, o que pode melhorar o desempenho do teste. Ainda, oferece a possibilidade de testagem adicional para detecção de DNA-HPV no líquido remanescente (BRASIL, 2011d, p.30).

A partir da introdução de programas de rastreio de base populacional bem estruturados para o câncer de colo de útero, a carga de doença associada a esta

neoplasia caiu significativamente nos países desenvolvidos (BRASIL, 2010a). O mesmo, contudo, não se verificou naqueles em desenvolvimento, pois programas desse tipo exigem, além do estabelecimento de população alvo e recursos financeiros, a necessidade de uma rede de saúde estruturada para alcançar estas mulheres, principalmente as que vivem em regiões mais remotas ou em situação de desigualdades sociais, que se se refletem no acesso aos serviços de saúde. Dessa forma,

Atingir alta cobertura da população definida como alvo é o componente mais importante no âmbito da atenção primária para que se obtenha significativa redução da incidência e da mortalidade por câncer do colo do útero. Países com cobertura superior a 50% do exame citopatológico realizado a cada três a cinco anos apresentam taxas inferiores a três mortes por 100 mil mulheres por ano e, para aqueles com cobertura superior a 70%, essa taxa é igual ou menor que duas mortes por 100 mil mulheres por ano (BRASIL, 2013d, p. 48).

Nesse sentido, Novaes e colaboradores alertam que:

O sucesso dos programas de rastreamento depende de ampla cobertura da população de risco, escolha correta das faixas etárias das mulheres que devem ser alvo do rastreamento, da alta qualidade dos serviços oferecidos e do seguimento adequado dos casos com alterações. Um dos componentes críticos para o bom desempenho desses programas é garantir a colposcopia e biópsia, tratamento imediato e seguimento adequado de todos os casos positivos (NOVAES *et al.*, 2012, p. 4).

A história natural do câncer de colo de útero permite determinar a idade inicial para que as mulheres sejam rastreadas e definir um intervalo de tempo custo efetivo do rastreio (SCHIFFMAN; CASTLE, 2005). No Brasil, a estratégia recomendada é o rastreamento de mulheres de 25 a 64 anos com o exame citopatológico (com o Teste de Papanicolaou ou citologia em meio líquido) a cada três anos, após dois exames anuais negativos⁴⁷ (BRASIL, 2013d).

⁴⁷Os exames devem seguir até os 64 anos e serem interrompidos quando, após essa idade, as mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Para aquelas com mais de 64 anos e nunca submetidas ao exame citopatológico, devem ser realizados dois exames, com intervalo de um a três anos. Se ambos forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais (BRASIL, 2013d).

A associação entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer de colo de útero foi a base para o desenvolvimento da vacina contra o HPV, tratada no capítulo subsequente. Destaca-se, contudo, que a imunização não exclui a necessidade e importância dos programas de rastreamento, tanto para as mulheres não cobertas pela vacina, quanto para as meninas imunizadas, devido a outros subtipos oncogênicos não incluídos nas composições vacinais.

4 VACINAS CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O desenvolvimento da vacina contra o HPV é recorrentemente mencionado com um grande avanço contra uma importante doença em termos de saúde pública (PINEROS *et al.*, 2010; PAGLIUS&AGUADO, 2004).

As duas vacinas contra o HPV inicialmente licenciadas pela *Food and Drug Administration*, pela *European Medicines Agency* e por outras autoridades de saúde de outros países, foram a vacina Quadrivalente, contra os subtipos virais HPV 6, 11, 16 e 18 (Gardasil®, fabricada pela Merck e aprovada em 2006 pelo FDA), recomendada para mulheres e homens de 9 a 26 anos, e a vacina Bivalente, contra os subtipos HPV 16 e 18 (Cervarix®, fabricada pela GlaxoSmithKline e só aprovada pelo FDA em 2008), recomendada para as mulheres com idades entre 9 a 25 anos (HAMBORSKY; KROGER; WOLFE, 2015; WHO, 2014;).⁴⁸

As vacinas contra o HPV são produzidas por uma tecnologia genética recombinante, complexa, em que as subunidades da vacina são preparadas baseadas na proteína L1 viral do capsídeo do HPV, *virus-like-particles* (VLP). Como as partículas não contém DNA viral, não podem infectar as células ou se reproduzirem (HAMBORSKY; KROGER; WOLFE, 2015; PAGLIUS&AGUADO, 2004). As vacinas também contêm adjuvantes (sais de alumínio, em ambas, e ainda monofosforil lipídio A, na vacina Bivalente) que auxiliam na melhoria da Resposta Imune Humoral (RIH) e que estão relacionados a alguns dos seus eventos adversos, como dor e edema no local da injeção do produto (MACARTNEY *et al.*, 2013).

Os resultados positivos dos estudos pré-clínicos encorajaram o desenvolvimento das vacinas contra os principais subtipos oncogênicos. Em 2002, foram publicados os resultados dos estudos das fases I e II e, em 2004, da fase III, quando a vacina apresentou tolerabilidade, segurança, capacidade imunogênica e

⁴⁸Mais recentemente, foi desenvolvida, e aprovada em dezembro de 2014 pelo FDA e em março de 2015 pela EMA, a vacina Nonavalente (Gardasil-9®), fabricada pela Merck, contra mais cinco tipos de HPV oncogênicos, além daqueles já disponíveis na Quadrivalente, os subtipos 31, 33, 45, 52 e 58 (HAMBORSKY; KROGER; WOLFE, 2015; JOURA *et al.*, 2015). Dois meses depois, em fevereiro de 2015, Comitê Consultivo em Práticas de Imunização Americano já recomendava a Gardasil-9® como uma das três vacinas contra o HPV que poderiam ser usadas para a vacinação de rotina naquele país (PETROSKY *et al.*, 2015). Este produto não será abordado nessa tese, uma vez que não estava disponível à época da incorporação da vacina para HPV, mas ela é mencionada ao se falar da Parceria de Desenvolvimento Produtivo assinada entre o Butantan e a empresa produtora, o que parece ter sido fator interveniente de algumas decisões tomadas no país em relação a opção e momento de adoção da vacina Quadrivalente (BRASIL/CONITEC, 2013e, p. 26).

resposta positiva de proteção imunológica (NOVAES *et al.*, 2012; PAGLIUSI; AGUADO, 2004). A esse respeito, convém atentar para o mencionado por Paglius e Aguado:

Infecção pelo HPV é relativamente fácil de ser mensurada, e ocorre com frequência suficiente para permitir uma rápida avaliação da eficácia da vacina em curto prazo em um conjunto de amostra relativamente pequena (cerca de 2000 indivíduos), seguidos por 1,5-2 anos após a vacinação. No entanto, uma vez que apenas uma pequena porcentagem das infecções pelo HPV tem o potencial para progredir para câncer, somente uma vacina com uma eficácia de 100% contra as infecções pelo HPV vai garantir impacto real sobre a redução das taxas de câncer de colo de útero (PAGLIUSI; AGUADO, 2004, p. 571).

Ambas as vacinas são aplicadas por via intramuscular, com esquema vacinal de três doses, mas a intervalos diferentes. No caso da vacina Quadrivalente, a segunda e a terceira dose devem ser administradas dois e seis meses após a dose inicial e, para a vacina Bivalente, um e seis meses após, visto que o risco de infecção pelo HPV aumenta com a idade e as vacinas disponíveis têm caráter preventivo e não-terapêutico (ou seja, não são eficazes em mulheres já com infecção no momento da vacinação), devem ser administradas em meninas pré-adolescentes ou adolescentes antes do início da vida sexual e sem infecção prévia, para alcançar melhores resultados (MEDEIROS *et al.*, 2009; ARAUJO *et al.*, 2013).

Apesar de as vacinas comercialmente disponíveis produzirem uma resposta imunológica mais elevada do que a imunidade natural, elas são eficazes apenas para os subtipos virais presentes em suas composições, “permanecendo o risco de infecção por outros tipos oncogênicos, que correspondem a 30% dos casos de câncer, dependendo da prevalência dos diversos subtipos virais em cada região e país” (ARAUJO *et al.*, 2013, p. 33). Por isso e por não erradicar infecção já existente, os presentes programas de rastreamento devem persistir sendo utilizados.

A eficácia das vacinas contra o HPV tem sido objeto de inúmeras revisões sistemáticas e metanálises (LA TORRE *et al.*, 2007; RAMBOUT *et al.*, 2007; KJAER *et al.*, 2009; MEDEIROS *et al.*, 2009; MCCORMACK, JOURA 2010; LU *et al.*, 2011; REY-ARES *et al.*, 2012; ARAÚJO *et al.*, 2013), que indicam um efeito protetor da imunização profilática em mulheres sem exposição prévia aos subtipos virais. Entretanto, uma característica da eficácia descrita nestes vários estudos é que esta foi verificada em relação a desfechos intermediários para o câncer, como presença

de imunogenicidade e redução na frequência de lesões precursoras do câncer de colo de útero.

Em revisão sistemática e metanálise de ensaios controlados randomizados publicados no período de 2000 a 2009 (seis estudos), Araújo e colaboradores (2013) mostraram eficácia das duas vacinas comercialmente disponíveis de 94% para prevenção de infecção persistente por seis meses e de 91% para prevenção de infecção persistente por doze meses, além de reduzirem o risco de ocorrência de lesões precursoras da neoplasia, com eficácia de 97% (IC95% 90-99%) para NIC 2 e 96% (IC95%89-99%) para NIC 3, nas análises por protocolo. Os resultados das outras revisões que, de modo geral, usam o mesmo corpo de ensaios ou muito semelhantes⁴⁹, apontam no mesmo sentido: elevada eficácia, mas sempre frente a medidas de desfecho não-finalísticas, dado à falta de tempo de seguimento suficiente para examinar a eficácia das preparações em desfechos de longo prazo, como a incidência e mortalidade pelo câncer do colo de útero.

Outro aspecto importante a ser destacado refere-se a eficácias muito menores frente aos desfechos citados nas análises por intenção de tratar. No caso da metanálise de Araújo e colaboradores (2013), foram verificadas eficácia de 63% (IC95%52-71%) e de 42% (IC95% 26-55%) para os desfechos relacionados à prevenção de NIC 2 e de NIC 3, respectivamente. As revisões sistemáticas realizadas por Rambout (2007), Medeiros (2009) e Lu (2011) também mostraram resultados de eficácia inferiores nas análises por intenção de tratar em relação àqueles verificados nas análises por protocolo. Essa é uma informação relevante dado que, embora difiram nos intervalos inter-dose propostos, ambas as vacinas são preconizadas em três doses (com intervalo relativamente grande entre a segunda e a terceira), havendo a possibilidade da população alvo não completar todo o esquema vacinal. Essa incompletude do esquema preconizado pode ter sua ocorrência exacerbada ainda mais pelo fato de se dirigir a uma população adolescente, que usualmente não frequente os serviços de saúde de uma forma regular.

Em relação aos desfechos utilizados como medida de eficácia da vacina contra o HPV, tanto a OMS quanto a *Food and Drug Administration* consideram os

⁴⁹ Como informa Araújo, algumas dessas revisões “incluíram produtos vacinais não comercializados, como a vacina monovalente, e tenderam a focar em um espectro estreito de desfechos intermediários (ARAÚJO et al., 2013, p. S33).

desfechos intermediários como válidos para avaliação dessa eficácia (ARES *et al.*, 2012). A argumentação desses órgãos é que a infecção persistente pelo mesmo subtipo viral de HPV de alto risco é um fator predisponente de neoplasias de alto grau e/ou câncer e que as lesões precursoras também representam um passo necessário e proximal do desfecho câncer cervical (WHO, 2014).

Entretanto, com relação ao desfecho finalístico de eficácia da vacina contra o HPV na prevenção do câncer cervical, só mais recentemente começaram a ser publicados dados de estudos pragmáticos de sua “efetividade” em mundo real (GARLAND *et al.*, 2016; CROWE *et al.*, 2014; MAHMUD *et al.*, 2014; POLLOCK *et al.*, 2014; BALDUR-FELSKOV *et al.*, 2014), os quais não estavam disponíveis quando a vacina foi incorporada a grande maioria dos sistemas de saúde dos países, incluindo o Brasil. Os estudos de efetividade existentes, contudo, persistem tendo desfechos substitutos, como prevalência dos subtipos de HPV cobertos pela vacina entre populações vacinadas e não-vacinadas, e efetividade medidas a partir da ocorrência de lesões precursoras do câncer cérvico-uterino. Esta limitação, já presente e mencionada nos estudos de eficácia, decorre de o fato do tempo de disponibilidade da vacina nos sistemas de saúde ainda ser pequeno vis-à-vis à longa história natural da neoplasia⁵⁰.

Em termos da efetividade da vacina baseada em estudos populacionais, estudo de caso-controle usando dados administrativos do sistema de saúde australiano, um dos primeiros países a incorporar a vacina contra o HPV em seu programa vacinal de âmbito público (2007), mostra que a razão de chances (*odds ratio*) ajustada para exposição a três doses da vacina Quadrivalente contra o HPV, em comparação com nenhuma vacina, foi de 0,54 (IC 95% 0,43-0,67) para lesões cervicais de alto grau histologicamente confirmadas (LAG), comparados com controles com citologia normal, apontando para efetividade da vacina de 46%. Segundo os autores, seus achados estão de acordo com estudos que apontam que aproximadamente 52% das LAG são devidas aos subtipos HPV 16 e 18, o que definiria teoricamente o limite superior máximo de eficácia da vacina, a menos que exista proteção cruzada adicional para outros subtipos (CROWE *et al.*, 2014).

⁵⁰A esse respeito, vale esclarecer que as primeiras incorporações da vacina contra o HPV se deram em final de 2006 e 2007, portanto, ainda vão se passar muitos anos até que este imunobiológico possa mostrar sua comprovação em termos de redução na incidência e mortalidade.

Mahmud e colaboradores (2014) examinaram a efetividade de três doses da vacina Quadrivalente contra displasia cervical em meninas de 15 anos ou mais que receberam o produto entre setembro de 2006 e abril de 2010 em Manitoba, no Canadá. Nas mulheres entre 15 e 17 anos, a efetividade da vacina foi de 35% (IC 95% entre -19 a 65%) e de 21% (IC 95% entre -10 a 43%), contra lesões cervicais de alto grau e baixo grau, respectivamente. A vacina foi associada à redução de risco de lesões de alto grau de apenas 23% (IC 95% entre -17% e 48%) nas mulheres com 18 anos ou mais sem história de anormalidade citológica prévia, mas não foi identificada evidência de proteção entre aquelas com tal história. Nenhum câncer cervical invasivo foi detectado, mas 12 mulheres vacinadas (0,3%) e 22 não-vacinadas (0,2%) tiveram carcinoma *in situ* durante o seguimento (média de tempo de seguimento de 3,1 anos, com tempo máximo de 5,4 anos). Os autores concluíram que percentagem significativa de mulheres vacinadas pode não estar protegida contra LAG, especialmente se foram vacinadas em idade mais avançada (≥ 18 anos) ou tinha citologia anormal antes da vacinação, reforçando a importância da vacinação em idades precoces e a necessidade de programas de rastreio com cobertura para todas as mulheres sexualmente ativas, mesmo se vacinadas.

Por fim, este estudo examinou a efetividade da vacina na Escócia, onde a imunização começou em 2008 para meninas de 12 e 13 anos de idade, com campanhas de *catch-up* anuais para captura de adolescentes até 18 anos, usando o relacionamento dos dados de vacinação com os dados de colposcopia do Programa de Rastreio Cervical. Observou-se redução significativa nos diagnósticos de NIC II (RR 0,5, IC 95% 0,4-0,63; $p < 0,0001$) e NIC III (RR 0,45, IC 95% 0,35-0,58; $p < 0,0001$) nas mulheres que receberam três doses de vacina comparada às não-vacinadas (POLLOCK *et al.*, 2014).

Outra questão relevante ainda a ser mencionada se refere à segurança da vacina. Embora os produtos disponíveis sejam constituídos de partículas virais, não sendo esperado que sua segurança fosse particularmente diferente de outras vacinas inativadas, o tema recebeu muita atenção da mídia e têm grande potencial para reduzir a adesão vacinal⁵¹.

⁵¹ Nos EUA, preocupações dos pais com a segurança são o terceiro motivo reportado para a não-adesão à vacinação (STOKLEY *et al.*, 2014).

Os grandes ensaios clínicos conduzidos durante ou logo após as fases de desenvolvimento do produto mostraram que os eventos adversos mais comuns eram quadros pouco graves: dor e edema no local da aplicação, fadiga, cefaleia, febre, dores musculares, sintomas gastrointestinais, eritema e prurido, e artralgia. Eventos adversos graves, mas bem menos comuns, incluíam Síndrome de Guillain-Barré e eventos tromboembólicos (MACCARTNEY *et al.*, 2013).

Metanálise com seis ensaios randomizados conduzidos até junho de 2007, envolvendo as duas vacinas (43.323 mulheres com idade entre 15 e 25 anos), não mostrou diferenças estatisticamente significativas de eventos adversos entre os grupos de vacina e controle (*odds ratio* 0,99, IC 95% CI 0,87-1,14), e nenhuma das 10 mortes entre os vacinados (11 mortes entre os controles) foi atribuída a vacinação (RAMBOUT *et al.*, 2007). Metanálise de Lu e colaboradores (2011), envolvendo 44.142 mulheres recebendo vacina Bivalente /Quadrivalente ou placebo, também apresentou resultados similares entre os grupos vacinado e controle: RR de 1,00 (IC 95% 0,91–1,09).

Dados de acompanhamento pós-vacinal do *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), coletados entre junho de 2006 a março de 2014, apontaram para um total de 25.176 relatos de eventos adversos após a vacinação contra o HPV nos Estados Unidos; 92,4% dos quais classificados como pouco graves e sem diferença entre os sexos, consistindo principalmente de reações no local da vacina, síncope, tonteadas, náuseas e cefaleia (STOKLEY *et al.*, 2014).

Por fim, um último ponto importante de ser mencionado para a adequada contextualização das controvérsias que rondaram a incorporação da vacina contra o HPV no Brasil e em outros países, refere-se a sua proteção a longo prazo. Mesmo hoje, essa duração não é totalmente previsível devido ao período de seguimento ainda relativamente curto (em torno de 11 anos nos estudos mais longos) e porque nem sempre está apenas relacionada a boa Resposta Imune Humoral. Segundo revisão executada por Stillo e colaboradores (2015), a persistência da resposta imune por muitos anos tem sido relatada em diversos estudos, sugerindo que as concentrações de anticorpos permanecerão elevadas pelo menos 20 anos. No entanto, esta é uma questão que continua em aberto e tem impacto nos estudos de avaliação econômica da doença, na medida em que eventuais doses de reforço agregam custos adicionais.

5 OBJETIVOS

Esta tese objetivou avançar na compreensão dos processos de tomada de decisão de incorporação de vacinas no Sistema Único de Saúde, tomando como objeto a incorporação da vacina para HPV no Brasil ocorrida em 2013.

Para tal, elencou como seus objetivos específicos:

1. caracterizar o contexto político e institucional em que se deu esta decisão no país, identificando os principais atores envolvidos neste processo e suas posições e influências na tomada de decisão ocorrida;
2. mapear os critérios e fatores que foram considerados na decisão de introdução da vacina contra o HPV pelo governo brasileiro; e,
3. discutir os aspectos relacionados à implementação da vacina incorporada que foram considerados nos primeiros momentos de sua adoção no SUS.

6 CAMINHOS METODOLÓGICOS

6.1 Tipo de Estudo

O trabalho teve, como foco, algumas questões norteadoras:

- Como ocorreu o processo de decisão relacionado à incorporação da vacina contra o HPV no SUS ?
- Em quais arenas, dentro e fora do governo, foram travados os debates que influenciaram esse processo decisório?
- Quais atores participaram no processo e que argumentos sustentavam as posições que defendiam?
- Quais fatores, diretos ou indiretos, podem ter pesado ou influenciado na decisão tomada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias?

Para responder a esses questionamentos, realizou-se um estudo exploratório, de tipo estudo de caso único, com abordagem qualitativa, buscando o entendimento do processo decisório como um todo, na sua complexidade.

Pesquisas exploratórias permitem uma primeira aproximação do problema estudado, proporcionando maior familiaridade com a questão, o aprimoramento de ideias ou a descoberta de intuições. Buscam, segundo Gil (1999), desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e compreensões para a formulação de abordagens posteriores. A escolha por este tipo de pesquisa justificou-se, portanto, pela intenção de compreender um processo, cuja temática não tinha sido ainda objeto de estudos anteriores no país.

Segundo Gil (2010), não raramente os estudos exploratórios assumem a forma de um estudo de caso. Estudos desse tipo

[...] envolvem uma coleta sistemática de informação suficiente sobre uma determinada pessoa, ambiente social, evento ou grupo, para permitir o pesquisador compreender efetivamente como ele opera ou funciona (BERG, 2001, p. 225).

São usados para explorar um objeto, porém sem traçar ou desenvolver uma hipótese ou teoria a respeito; o pesquisador apenas tem interesse em compreender

as particularidades inerentes ao caso escolhido (GIL, 2010; BERG, 2001). De acordo com Yin, o escopo de um estudo de caso permite

[...] uma investigação empírica que indaga um fenômeno contemporâneo dentro de seu contexto da vida real, especialmente quando os limites entre o fenômeno e o contexto não estão claramente definidos. (YIN, 2001, p. 31).

Além disso, este autor defende que

[...] a essência de um estudo de caso, a principal tendência em todos os tipos de estudo de caso, é que ela tenta esclarecer uma decisão ou um conjunto de decisões: o motivo pelo qual foram tomadas, como foram implementadas e com quais resultados. (SCHRAMM, 1971, *apud* YIN, 2001, p. 31).

Estudos de caso são utilizados quando não há a exigência de controle dos eventos e se procura, através da pesquisa, compreender fenômenos complexos, principalmente no contexto de vida real, e questões “como” ou “por que” estão presentes na pesquisa (YIN, 2010).

A exploração realizada utilizou uma abordagem qualitativa, tendo em vista a busca do entendimento de um conjunto de fenômenos humanos não quantificáveis a partir da realidade social. Segundo Godoy (1995), as principais características da pesquisa qualitativa que embasam esta forma de análise

[...] considera o ambiente como fonte direta dos dados e o pesquisador como instrumento chave; possui caráter descritivo; o processo é o foco principal de abordagem e não o resultado ou o produto; a análise dos dados é realizada de forma intuitiva e indutivamente pelo pesquisador; não requer o uso de técnicas e métodos estatísticos; e, por fim, tem como preocupação maior a interpretação de fenômenos e a atribuição de resultados. (GODOY, 1995, p. 58).

Ao se investigar o universo dos significados, dos motivos e das atitudes, pretendeu-se, neste estudo, explorar com maior profundidade o comportamento dos atores envolvidos na tomada de decisão quanto à incorporação da vacina em questão. Desta forma, foram feitos esforços para entender a lógica interna de grupo, instituições, atores e as relações que ocorrem entre eles, procurando apreender

suas motivações em relação ao objeto em tela, tendo em vista o “processo histórico da implementação de uma política pública” (MINAYO, 2008)

6.2 Estratégias de pesquisa

A pesquisa realizada tomou por base dois tipos principais de procedimentos — análise documental e entrevistas com atores chaves no processo de incorporação da vacina — complementados por uma revisão de literatura, cujos detalhes são trazidos na sequência.

6.2.1 Revisão Bibliográfica

Foi empreendida uma revisão de literatura com foco nos processos de tomada de decisão em vacinas e em seus fatores intervenientes e, de forma mais específica, na vacina contra o HPV, seus processos de incorporação em outras localidades, e nas evidências e lacunas de conhecimento existentes à época de sua adoção no país, de modo a dar substrato às análises realizadas.

Para tal, foram realizadas buscas por artigos científicos, livros, dissertações e teses presentes nas bases bibliográficas MEDLINE (via interface *PUBMED*) e LILACS (via BVS), bem como no banco de teses da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD), do Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (IBICT), usando como descritores e palavras chave “vacina”, “vacina contra o HPV”, “vacina para o papilomavirus”, “processo de decisão”, e “Brasil”.

Cabe ressaltar que, com vistas a compreender em profundidade os processos de trabalho e de decisão no âmbito da CONITEC, esta pesquisa usufruiu do levantamento bibliográfico e da sistematização do arcabouço legal relacionado à avaliação de tecnologias em saúde e aos processos institucionais de incorporação de medicamentos, produtos e procedimentos em saúde no SUS realizado como parte da pesquisa “*A incorporação de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde*”

e os processos decisórios ao nível da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC): uma análise do período 2012-2016”, coordenado pela professora orientadora dessa tese e cujo grupo de pesquisadores é integrado pela pesquisadora-aluna.

6.2.2 Análise documental

A pesquisa documental realizada analisou documentos oficiais do MS, outros documentos governamentais (por exemplo, projetos de lei apresentados à Câmara Federal e ao Senado) e não-governamentais, como documentos das associações médicas, organizações de pacientes, etc.

O processo de identificação e obtenção dos documentos do Ministério da Saúde relacionados à vacina para o HPV tomou um caminho indiciário, que se baseava na sua referência em outros documentos ministeriais e/ou na sua menção pelos entrevistados.

Os primeiros documentos oficiais examinados para buscar uma aproximação do objeto de pesquisa foram: (i) o Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS nº 75 (BRASIL, 2013e), contendo as informações trazidas pelos demandantes da incorporação, as evidências levantadas pelos técnicos e as recomendações preliminares do plenário da CONITEC que foi à consulta pública; e (ii) o relatório final – Relatório de Recomendação da Incorporação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS nº 82 (BRASIL, 2013f).

Estes dois documentos apresentam uma linha do tempo sobre o processo de incorporação da vacina HPV no Brasil, que constituiu o ponto de partida na busca dos demais documentos.

Um desses documentos mencionados é a Portaria GM/MS nº 3.124, de 7 de dezembro (BRASIL, 2006b), cujo acesso ao texto completo foi obtido a partir do portal Saúde Legis⁵². Publicada logo após a aprovação da vacina Quadrivalente pela

⁵²O Saúde Legis corresponde a um sistema de pesquisa de legislação que reúne todos os atos normativos do SUS, no âmbito da esfera federal, conforme disposto em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/legislacao>, acessado em 05.09.2016.

ANVISA, essa Portaria instituiu um Grupo de Trabalho para elaborar um plano de ação visando à sua incorporação de HPV e traz de forma detalhada os órgãos participantes e os membros nomeados.

Usando a base Legis, foram ainda identificados outros documentos legais não mencionados nos relatórios, a saber⁵³: (i) a Portaria GM/MS nº 3.212, de 20 de dezembro de 2007 (BRASIL, 2007a), que instituiu Comitê Permanente para acompanhamento das recomendações contidas no relatório referente à incorporação da vacina contra o HPV, composto por representantes do INCA, SAS, SCTIES, SVS, FIOCRUZ, FMUSP, e do IMS/UERJ e sob coordenação do Diretor do Instituto Nacional de Câncer; (ii) a Portaria SAS/MS nº 28, de 19 de fevereiro de 2008 (BRASIL, 2008d), que nomeou os respectivos membros desse Comitê; (iii) a Portaria nº 30, de 29 de janeiro de 2009 (BRASIL, 2009c), que introduziu modificações nos seus membros participantes, a partir da substituição de um de seus componentes; e (iv) a Portaria GM/MS nº310, de 10 de fevereiro (BRASIL, 2010b), que criou um Grupo de Trabalho específico para avaliar o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo de Útero e fazer recomendações para seu aprimoramento.

Os relatórios da CONITEC fazem ainda menção a alguns documentos técnicos, que também foram obtidos e analisados, como a Nota Técnica Nº. 17/2011/CGPNI/DEVEP/SVS/MS (BRASIL, 2011e) e o Parecer Técnico Conjunto SVS/SCTIE/SAS/INCA-MS nº01/2011 (BRASIL, 2011f)⁵⁴.

Com vistas a mapear os membros componentes do Plenário no curso do processo de apreciação e decisão, as atas das duas reuniões da CONITEC — de recomendação e de decisão final — não mais estão disponíveis no endereço eletrônico da Comissão, mas se considerou que era importante conhecer os membros que participaram das decisões de recomendação e ler sobre os debates e argumentos eventualmente registrados nesses documentos. Para obtê-las, foi

⁵³O Saude Legis foi utilizado para busca e obtenção de diversos documentos legais referentes à temática desse projeto, a partir da combinação, no campo *Assunto*, dos termos “vacina”, “HPV”, “Papilomavirus”, usando como data inicial 10/01/2006 (de modo a contemplar o período de registro do imunobiológico em nosso meio), e sem estabelecer qualquer restrição em termos do tipo de norma legal. Esse processo utilizou-se do endereço http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG_NORMA_PESQ_CONSULTA.CFM.

⁵⁴O Parecer Técnico Conjunto nº01/2011/SVS/SCTIE/SAS/INCA-MS consiste na resposta destas secretarias do MS ao Projeto Lei nº231/2011 do Senador Jayme Campos, solicitando a incorporação da vacina contra o HPV pelo MS. Este é o único dos documentos citados que não conseguiu ser obtido na íntegra, tendo sido encontrado apenas um sumário executivo, que foi utilizado na análise documental.

encaminhada uma solicitação no próprio *site* da CONITEC, na área “Fale Conosco”, em 26/01/17, atendida pelo envio das respectivas atas para o endereço eletrônico da pesquisadora em 31/01/17.

O Relatório Final de Recomendação da CONITEC também apresenta, de forma sumária, os resultados da consulta pública relativa à demanda pela incorporação da vacina contra o HPV, realizada no período de 13/07/2013 a 01/08/2013. Todas as contribuições estão registradas e disponibilizadas no *site* da CONITEC, de forma individualizada e anônima e foram obtidas na área *Consultas Públicas*, ano 2013, utilizando como termo de busca “vacina para o HPV”⁵⁵. A análise desse material objetivou identificar as categorias dos participantes⁵⁶ e as convergências ou divergências de posicionamentos da sociedade ou instituições sobre a incorporação da vacina.

Outros documentos oficiais importantes analisados foram os Projetos de Lei, que proliferaram a partir de 2010 e colocaram-se como um dos fatores intervenientes no processo de incorporação da vacina. Para sua identificação, foi utilizada ferramenta de busca disponível no *site* da Câmara Federal, que possibilitou acessar todos os projetos de lei e requerimentos de informações relacionados à temática abordada⁵⁷.

Outro documento objeto de análise atenta e aprofundada foi o Relatório do estudo “Avaliação Tecnológica de vacinas para prevenção de infecção por Papilomavírus Humano (HPV): Estudo de Custo-Efetividade da Incorporação da vacina contra o HPV no Programa Nacional de Imunizações /PNI do Brasil”. Este estudo é evocado, na maioria dos documentos relacionados à incorporação da vacina no Brasil, como uma das evidências mais relevantes para a decisão tomada.

Por fim, com vistas a identificar os posicionamentos e potenciais influências da sociedade civil, cujo papel é de “levantar vozes de demanda” (Levine *et al.*,

⁵⁵ In: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2013/Contribuicao_CP26_2013_HPV.pdf, acessado em 15.07.2016.

⁵⁶ Usualmente, o campo “tipo de instituição” contribuinte é classificado, nos registros das contribuições públicas presentes na área específica da CONITEC, nas seguintes categorias: governamental, indústria, poder judiciário, instituição de saúde, instituição de ensino e pesquisa, sociedades médicas, associação de pacientes e outras ONG, pessoa física profissional de saúde, pessoa física paciente (ou seu familiar), outra.

⁵⁷ Os projetos foram identificados utilizando, como demarcador de assunto, o termo “HPV”, como tipo de proposição “Todos” em tramitação ou concluídos, e como ano de início “2006”, em busca realizada no endereço <http://www.camara.gov.br/buscaProposicoesWeb/pesquisaSimplificada> e, acessado em 09.07.2016 e em 22.10.2017.

2010, p. 1022), documentos não governamentais foram também pesquisados e analisados, quando disponíveis. Foram identificados, a partir de consultas às respectivas páginas eletrônicas, posicionamentos de (a) organizações não-governamentais (como, por exemplo, do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças Associadas ao Papilomavírus — INCT-HPV⁵⁸ — e do Instituto OncoGuia⁵⁹), (b) sociedades profissionais, como os Conselhos Federais de Medicina (CFM) e de Farmácia (CFF)⁶⁰, e (c) sociedades médicas — Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade (SBMFC), Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI), Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO), e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)⁶¹.

6.2.3 Entrevistas

Outro caminho metodológico utilizado na consecução da pesquisa correspondeu à realização de entrevistas com atores-chave relacionados ao processo de incorporação da vacina HPV no país, na tentativa de apreender aquilo que não necessariamente transparece nos documentos e versões oficiais.

⁵⁸ O INCT-HPV faz parte de um programa é conduzido pelo Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), por meio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), em parceria com a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Tem como missão contribuir para o conhecimento das infecções e doenças causadas pelo HPV em diferentes níveis, compreendendo: (1) pesquisa científica básica e aplicada sobre vários aspectos da biologia dos HPV, da epidemiologia dos tumores associados ao vírus e das modalidades de diagnóstico, prevenção e tratamento das infecções e doenças causadas por HPV; (2) formação de recursos humanos especializados no assunto, tanto para a geração de profissionais dedicados à pesquisa científica, quanto à prática clínica, ensino e divulgação; e (3) transferência de conhecimento para a sociedade em geral. Disponível em: <http://www.incthpv.org.br/Instituto/Default.aspx>, acesso em 25.05.2017.

⁵⁹ O Instituto OncoGuia corresponde a uma ONG fundada em 2009 por um grupo de profissionais de saúde e ex-pacientes de câncer, com o objetivo de ajudar o paciente com câncer a viver melhor por meio de projetos e ações de informação de qualidade, educação em saúde, apoio e orientação ao paciente, defesa de direitos e *advocacy*. Disponível em <http://www.oncoquia.org.br/>, acesso em 27.05.2017.

⁶⁰ Busca nos respectivos sites do CFM (<https://portal.cfm.org.br/>) e do CFF (<http://www.cff.org.br/>), usando os termos livres “papilomavírus”, “HPV” e “vacina para o HPV”, acesso em 30.05.2017.

⁶¹ A partir dos endereços: SBMFC — <http://www.sbmfc.org.br/>; SBI — <http://sbi.org.br/>; FEBRASGO — <https://www.febrasgo.org.br/>, que dá acesso aos documentos das diversas sociedades estaduais de Ginecologia e Obstetria, e da SBP — <http://www.sbp.com.br/>. Pesquisas realizadas entre 15.08.2016 e 20.08.2016.

Entrevistas são uma estratégia metodológica que ajuda na obtenção de informações sobre a participação e compreensão dos atores em um dado processo, sobre suas crenças e posicionamentos, auxiliando no entendimento do mundo social onde eles interagem e na percepção de determinadas atitudes que eles desempenham em circunstâncias particulares (GASKELL, 2008).

A leitura prévia de alguns documentos do MS permitiu identificar um rol de possíveis atores que, de alguma forma, participaram ou estiveram envolvidos com a incorporação da vacina contra o HPV no país, dentro e fora da estrutura governamental que cuidou desses processos.

Para a constituição de uma lista preliminar de atores a serem entrevistados, levou-se em consideração a participação dos integrantes em quatro eventos identificados como parte fundamental desse processo no Brasil: (1) os integrantes do Grupo de Trabalho criado em 2006, com a finalidade de elaborar propostas de ação relacionados à incorporação da vacina Quadrivalente no âmbito do SUS e nomeados pela Portaria GM/MS nº3124 de 2006; (2) os participantes do Grupo de Trabalho instituído em 2010, pela Portaria GM/MS nº 310, com a finalidade de avaliar o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo de Útero, e que tinha como uma de suas tarefas examinar a integração da adoção da prevenção primária pela imunização às outras estratégias componentes do Programa, aí incluído o rastreio; (3) os membros do plenário da CONITEC que participaram do processos de exame da demanda de incorporação da vacina no SUS, e (4) os pesquisadores participantes da avaliação de custo-efetividade⁶² que serviu como um dos subsídios à decisão da referida Comissão, e cujo aguardo de seus resultados constituiu um argumento, inclusive, para tal decisão ser postergada até a sua conclusão, como mencionado em seções anteriores desse projeto.

Para a identificação dos participantes dos primeiros dois Grupos de Trabalho citados, foram utilizadas as portarias que os instituíram (Portaria GM/MS nº3124/2006 e Portaria GM/MS nº310/2010). No caso específico dessa última Portaria GM/MS, embora o documento legal estabeleça, em seu Art. 3º, que este grupo seria formado por representantes do MS — INCA, SAS, SCTIE, SVS — da

⁶² No caso, o estudo "Avaliação Tecnológica de vacinas para prevenção de infecção por Papilomavírus Humano (HPV): Estudo de Custo Efetividade da Incorporação da vacina contra o HPV no Programa Nacional de Imunizações do Brasil", desenvolvido sob coordenação da pesquisadora Hillegonda Maria Dutilh Novaes, da USP.

ANVISA, FIOCRUZ, CONASS, CONASEMS, ANS, da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia e de um representante da Universidade Federal do Pará, ele não apresenta a composição nominal dessas representações. Nesse caso, o nome dos participantes foi obtido a partir do sumário dos resultados do GT publicado pelo INCA em 2010 (INCA, 2010c)⁶³ e cotejado com uma apresentação do INCA no “Seminário Internacional Câncer Mulher e Saúde Pública: diferentes olhares”, realizado na FIOCRUZ em dezembro de 2010⁶⁴. O Apêndice 1 traz uma lista nominal dos participantes nos “eventos marcadores” governamentais, com suas respectivas vinculações institucionais.

No que se refere ao estudo de custo-efetividade, foi utilizada a lista de pesquisadores presentes no relatório final do trabalho disponibilizado na REBRATS⁶⁵, cujos nomes estão incluídos no Apêndice 2, ao final deste trabalho.

Outro conjunto de atores considerados como relevantes desde o início da investigação referiu-se aos membros da CONITEC, locus institucional da decisão relativa à incorporação da vacina no país. Como os participantes dessa Comissão são sempre nomeados por portaria ministerial, foram levantadas todas as portarias que designaram as representações do Plenário desde sua constituição até o final de 2013, utilizando-se de busca das “portarias de designação de membros do plenário”⁶⁶, no endereço dessa Comissão, na área “*Legislação*”. A lista nominal dos representantes institucionais nomeados por portaria em vigência no momento da tomada de decisão no âmbito da CONITEC encontra-se presente no Apêndice 3. Cabe esclarecer que, embora o relatório final da CONITEC mencione que “em 05 de

⁶³No caso, a publicação “Plano de ação para redução da incidência e mortalidade por câncer do colo do útero: sumário executivo”, p. 39, onde são listados os titulares e suplentes de cada um dos órgãos participantes (p.40).

⁶⁴Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/apresentacao_seminario_intenacional_cancer_mulher_saude_publica_claudio_noronha.pdf, acesso em 29.08.2016

⁶⁵Disponível em portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/leituraArquivo.cfm?anexo=287&est=81, acessado em 28/08/2016.

⁶⁶ O uso de tal expediente de busca no endereço <http://conitec.gov.br/legislacao>, acessado em 15.08.2016, permitiu a identificação das seguintes portarias referentes ao período sob exame: Portaria GM/MS nº 204/2012 de 7 de fevereiro (BRASIL, 2012a); Portaria GM/MS nº855/2012; de 3 de maio (BRASIL, 2012b), Portaria GM/MS nº1842/2012 de 28 de agosto (BRASIL, 2012c); Portaria GM/MS nº 540/2013, de 4 de abril (BRASIL, 2013e); Portaria GM/MS nº 773/2013, de 8 de maio (BRASIL, 2013f), e Portaria GM/MS nº990/2013 de 28 de maio (BRASIL, 2013g). O cotejamento desses diversos documentos possibilitou identificar uma lista de membros da Comissão que servira de quadro de referência para a seleção posterior de entrevistados, como se verá na seção subsequente desse projeto.

setembro de 2013, na presença dos membros, [a CONITEC] deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da vacina quadrivalente contra o HPV [...]” (BRASIL, 2013f, p.33), as atas disponíveis no período não traziam os órgãos ou nome dos presentes⁶⁷.

O agregado das três listas acima mencionadas representou o mapeamento inicial dos potenciais atores a serem convidados a participar. Além desses procedimentos, a cada entrevista realizada, o entrevistado era convidado a sugerir nomes de atores relevantes no processo, a partir da pergunta: “*Existiriam pessoas participantes desse processo de incorporação que o senhor(a) sugeriria que eu entrevistasse?*”, o que ajudou a mapear o universo de atores envolvidos no processo e a agregar alguns novos, antes não identificados.

Todos os entrevistados selecionados foram contatados pessoalmente pela pesquisadora, tão logo obtida aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa do IMS/UERJ. Neste primeiro contato, foram esclarecidos os objetivos da pesquisa e feito o convite para a participação no estudo.

As entrevistas foram agendadas de acordo com horário e local de maior conveniência para os entrevistados, e realizadas unicamente pela pesquisadora. Não houve recusa formal por parte de nenhum dos convidados, embora um participante inicialmente elencado, cuja secretária respondeu ao convite por email, não retornou posteriormente às várias tentativas da pesquisadora para agendamento. Após três tentativas, com verificação ínterim dos endereços de e-mails disponíveis, a ausência de resposta foi entendida como não tendo havido interesse de participação por parte do ator em questão.

Como os atores participaram em momentos diferentes do processo de incorporação, não existiu um roteiro único de entrevistas, e sim roteiros “personalizados”, estruturados a partir de perguntas abertas, todas em torno do processo de debate e decisão em análise e pensadas no contexto específico de cada entrevistado, buscando contemplar seu papel institucional e sua forma de participação e a compreensão que formaram sobre o processo. Esses roteiros serviram para direcionar as entrevistas e todos iniciaram-se a partir de uma pergunta

⁶⁷ Apenas a partir da ata de nº 48, correspondente a reunião realizada em 01 de setembro de 2016, estes documentos começam a fazer menção aos órgãos dos presentes na reunião, mas sem trazer nomes de seus representantes.

disparadora sobre a participação do indivíduo no processo, sendo esta posteriormente explorada, caso isso não viesse espontaneamente à conversa.

Foram realizadas oito entrevistas no total, com duração média de 60 minutos, todas gravadas com a permissão do participante.

Posteriormente, as gravações foram transcritas na íntegra, com a finalidade de tornar fiel a expressão do pensamento de cada entrevistado. De forma a manter o sigilo e a ética na pesquisa, os participantes foram identificados por letras (“Entrevistado A”, “Entrevistado B”, etc.), cuja atribuição de ordenação foi feita de forma aleatória.

6.3 Análise dos dados

Na análise do material, considerou-se o referido por Yin (2010), segundo o qual, independente das ferramentas escolhidas para analisar os dados de uma pesquisa, o importante é saber o que se está procurando, é ter uma estratégia analítica mais ampliada:

Nesse sentido, a estratégia analítica utilizada foi sendo definida à medida que a pesquisadora aprofundava sua compreensão dos documentos estudados e das falas dos entrevistados.

Foi feita análise do conteúdo das entrevistas, que implicou em leitura atenta e flutuante de todo material, possibilitando sua organização e classificação em núcleos temáticos comuns.

Os núcleos temáticos identificados tiveram por base os seguintes aspectos:

- (i) o relato (descrição) do processo, a partir do espaço de participação de cada ator e dos eventos identificados nos diversos documentos governamentais e não governamentais obtidos;
- (ii) a percepção dos entrevistados sobre a participação de outros sujeitos no processo, de modo a constituir uma visão mais ampliada das ações do conjunto de atores — indivíduos e instituições — envolvidos na demanda pela adoção da vacina, desde sua aprovação pela ANVISA até a decisão de incorporação tomada pelo Ministério da Saúde;

- (iii) menções a fatos e “leituras” dos entrevistados sobre o contexto mais geral que teria influenciado o processo de incorporação;
- (iv) os argumentos contra ou a favor da incorporação, de modo a mapear posições e potenciais conflitos de interesse relacionados;
- (v) a identificação de demandas e pressões internas e externas ao Ministério da Saúde, que formaram o contexto político e influenciaram as decisões tomadas ao longo do tempo.

Especificamente em relação aos fatores intervenientes, a análise partiu de alguns elementos identificados na revisão bibliográfica sobre os processos de tomada de decisão em imunização, sistematizados no quadro 1 abaixo.

Quadro 1 - Fatores intervenientes nos processos de decisão ligados à incorporação de vacinas identificados na literatura

Fatores intervenientes	Crítérios
Importância do problema de saúde	Carga da doença, custo da doença, grupos de risco, distribuição de sorotipos, percepções do problema de saúde ou da vacina como uma prioridade política
Características da vacina	Eficácia, efetividade, segurança, esquema vacinal, interações com outras vacinas
Intervenções alternativas	Efetividade e custo-efetividade das alternativas, impactos e cobertura de outras intervenções para a doença
Aspectos econômicos e financeiros da intervenção	Preço da vacina e potencial de redução dos preços, custo-efetividade, impacto orçamentário, fontes de financiamento e sustentabilidade do financiamento, capacidade de produção local
Considerações programáticas	Factibilidade da implementação, oferta, acessibilidade, capacidade do PNI, habilidade de monitorar os impactos (sistema de vigilância pós-vacinal)
Valores e preferências	Percepções do público sobre a importância relativa dos resultados em saúde relacionados aos benefícios e danos potenciais da vacina, aceitabilidade da vacina, considerações legais e éticas, implicações na equidade
Impactos da vacinação	Impacto nos desfechos em saúde (taxas de incidência, mortalidade, eventos adversos), ganhos de produtividade, risco de reposição de sorotipos não cobertos pela vacina
Conhecimento sobre a vacina	Fontes de evidência e qualidade das evidências
Contexto Político	Atores envolvidos, percepção da vacina como uma prioridade política, pressões externas (indústria, associações médicas, sociedade civil, organismos internacionais), adoção por outros países

Fonte: Elaboração própria a partir de Burchett *et al.*, 2012a; Burchett *et al.*, 2012b; Levine *et al.*, 2011; Levine *et al.*, 2010; Pineros *et al.*, 2010, e Munira e Fritzen, 2007.

6.4 Considerações éticas

A execução da pesquisa proposta buscou contemplar as orientações presentes na Resolução CNS196/96 (BRASIL, 1996), sendo submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ) em 18 de abril de 2017(Anexo A).

Todos os procedimentos relativos ao envolvimento de pessoas e instituições estiveram vinculados à anuência e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) presente no Apêndice 4, em duas vias, das quais uma foi entregue ao entrevistado e outra foi arquivada pelo pesquisador.

As transcrições do material captado durante as entrevistas, utilizado apenas para os fins da pesquisa em questão, serão destruídas cinco anos após o término do estudo, ficando sob a guarda e responsabilidade da pesquisadora até então.

7 PROCESSO DE DISCUSSÃO E INCORPORAÇÃO DA VACINA PARA O HPV NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: UMA HISTÓRIA DE QUASE SETE ANOS

Olhe como um caso que radicalizou questões relacionadas à incorporação de tecnologias, em geral! (Entrevistado E)

Este capítulo propõe narrar o processo de discussão para a avaliação e decisão de incorporação da vacina contra o HPV no SUS, desde seu registro nos Estados Unidos até a decisão pela incorporação publicada em Diário Oficial em novembro de 2013.

A primeira vacina contra o vírus HPV — Gardasil®, ativa para quatro subtipos virais — foi aprovada, nos Estados Unidos, em junho de 2006, pela agência *Food and Drug Administration*. O país registrou o produto a partir de um processo conhecido como *Fast Track*, aplicável a medicamentos (e vacinas) que apresentem eficácia “superior” aos tratamentos já existentes, que melhorem o diagnóstico de uma doença grave ou reduzam eventos adversos graves associados a um tratamento (TOMLJENOVIC; SHAW, 2012). Apesar de a vacina contra o HPV poder prevenir lesões que podem evoluir ou não para o câncer, certamente uma condição grave, ela parece não se inserir, completamente ou de forma indiscutível, em nenhum desses critérios estabelecidos, ainda mais se considerarmos as evidências disponíveis no momento de sua aprovação pela agência regulatória.

No mesmo mês de aprovação pelo FDA, a vacina passou a ser recomendada pelo *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) para imunização de rotina em meninas de 11 a 12 anos⁶⁸, com vacinação de *catch-up* para as faixas de 13 a 26 anos; e em apenas um ano, devido forte pressão no legislativo, 41 dos 50 estados americanos já possuíam legislação específica a respeito da vacina contra o HPV (MELLO; ABIOLA; COLGROVE, 2012).

Neste mesmo ano, a vacina obteve registro no Brasil junto à ANVISA, em 28 de agosto de 2006, sob o número 10029017 (BRASIL, 2008e). Esse registro se deu

⁶⁸Nos EUA, a vacina só foi licenciada para uso em homens em 2009 e só recebeu recomendação positiva da ACIP para imunização de rotina em meninos, na faixa etária de 11 a 12 anos, estendida até 21 anos nos não vacinados, em 2011 (MARKOWITZ et al., 2012).

de forma tão rápida, que ocorreu um mês antes da aprovação da comercialização da vacina na Europa pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), que só foi obtida em 20 de setembro de 2006.

Quatro meses após a vacina ter sido registrada pela ANVISA, o Ministério da Saúde criou um Grupo de Trabalho (GT), através da Portaria GM/MS nº 3.124 de 07 de dezembro de 2006, cujo objetivo e papel são assim explicitados:

Art 1 - Constituir Grupo de Trabalho - GT, com a finalidade de **elaborar proposta de ação visando à incorporação**, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, **da Vacina Quadrivalente**⁶⁹ Recombinante contra o Papilomavírus humano - HPV tipos 6, 11, 16 e 18, para a profilaxia de doença relacionada a esses tipos de HPV.

Art. 2º Determinar que, **da proposta de ação** de que trata o artigo 1º desta Portaria, **deva constar ações e recomendações capazes de subsidiar as decisões do Ministério da Saúde nas diversas etapas relacionadas à incorporação da vacina** no controle do câncer do colo do útero no País (planejamento, implantação, monitoramento e avaliação). (BRASIL, 2006b, p 1)

Este Grupo de Trabalho era composto por representantes de vários órgãos e secretarias do MS, além de duas instituições de ensino e pesquisa – Universidade de São Paulo (USP) e Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). O Instituto Nacional do Câncer (INCA), pela Secretaria de Atenção à Saúde, foi designado como coordenador desse grupo. Segundo um dos entrevistados, que participou desse período:

[...] e aí a vacina foi aprovada aqui pela ANVISA. Com a aprovação para uso na prática privada, pelos médicos de consultório, achou-se importante fazer a discussão de como é que se daria ou se seria acessoriamente técnico, se ela seria incorporada ou não ao SUS. Aí, montou-se uma comissão, onde o diretor do INCA era o presidente [...] dessa comissão, participaram pessoas do MS e universidades, epidemiologistas que tinham ligação com a questão do colo de útero e incorporação de vacinas. (Entrevistado A)

⁶⁹Os grifos são da pesquisadora, que passará doravante e ao longo desse trabalho, a demarcar por marcações em negrito aspectos considerados relevantes de serem ressaltados.

Embora o trabalho deste GT seja mencionado em diversos outros documentos relacionados ao processo de incorporação no país⁷⁰, seu relatório não foi encontrado nas buscas realizadas para a análise documental dessa tese. Seu processo de trabalho transcorreu em três meses, conforme reportado:

E, a partir daí, a gente se reuniu, na verdade começamos a trabalhar, analisamos tudo e fizemos um parecer depois de uns três meses de estudo. A gente analisou tudo e fizemos um parecer que foi publicado e o ministério encampou na época isso... foi em 2006. (Entrevistado A)

De acordo com os documentos examinados e relatos dos entrevistados, entre suas recomendações encontrava-se a de não incorporação da vacina, a qual seria justificada devido à ausência de evidência científica conclusiva sobre sua eficácia e segurança. Desde esse primeiro momento, houve a recomendação de desenvolvimento de estudo nacional de custo-efetividade e de impacto orçamentário, devido ao alto preço que a vacina apresentava a época:

Algumas pessoas não tinham certeza, outras pessoas às vezes ficavam um pouco na dúvida, mas foi muito discutido. Tudo foi analisado na época e, à luz do conhecimento daquela época, chegou-se à conclusão de que não tinha nada, nenhuma evidência muito forte de que deveria ser incorporado naquele momento. Por vários motivos, inclusive pela questão do 'custo efetivo' (sic), do custo de dose, de cada dose. (Entrevistado A)

Vale lembrar que as evidências científicas acerca dos níveis de eficácia da vacina disponíveis naquele momento eram baseadas em estudos que tinham por base desfechos intermediários, avaliados através de Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECCR), com tempo de seguimento muito curto para avaliar a prevenção do câncer do colo de útero propriamente dito.

Os resultados de segurança não mostravam eventos adversos significativos, mas, como no caso da eficácia, também tomavam por base ECCR fase III, reconhecidamente limitados para eventos mais raros ou de surgimento mais tardio.

⁷⁰ Os documentos que mencionam o GT são: Portaria GM/MS nº 3.212 de 20 de dezembro de 2007, Parecer Técnico e Impacto Orçamentário de 2008, Sumário Executivo de 2010 e Estudo de Custo-Efetividade de 2012.

Não havia estudos de fase IV publicados, devido ao pouco tempo de registro e incorporação da vacina nos países.

Igualmente inexistiam estudos que apontassem a necessidade de dose de reforço ou que pudessem falar da efetividade do produto em situações de mundo real. Essas e outras lacunas do conhecimento promoveram intensos debates entre os membros desse GT, fortalecendo a decisão de não recomendar a incorporação, conforme se comprova nas palavras do entrevistado a seguir:

(...) na época, não teve consenso, porque a gente teve uma nota técnica dizendo que tinha que esperar um pouco mais os países que tinham já introduzido a vacina... tinham que esperar um pouco mais a efetividade... (...) Era muito nova, o registro era muito novo, ela era caríssima... E, ainda por cima, você não tinha tanta certeza de que aquilo iria gerar um efeito. Porque toda tecnologia que é muito recente, apesar dela ter eficácia em ambiente controlado, ensaios clínicos, quando você vai olhar isso aplicado ao sistema de saúde, isso cai muito. (...) Se discutia muito em que nível de cobertura, como que a gente poderia fazer essa proteção sem desvalorizar o Papanicolau.... Porque os países na época, que incorporaram logo a vacina, foram os incorporadores mais inovadores... era tudo país de alta renda e país em que o sistema de saúde tinha uma ótima cobertura na área de exames, de preventivo de Papanicolau. Então, se discutia muito isso... A política como um todo, a prevenção do câncer do colo de útero como um todo, não só a vacina. (Entrevistado C)

Se essa era a posição do GT, é verdade também que alguns pesquisadores nacionais pareciam minimizar a importância dessas evidências finais de eficácia e segurança, como se pode ver abaixo, reforçando posições que se repetem até a aprovação da incorporação da vacina, e mesmo depois dela:

Nessa época, toda a informação sobre a vacina já estava publicada nas melhores revistas. O Brasil aprovou a vacina, porque outros países aprovaram e porque havia informação intelectual própria disso. Ninguém aprovou a vacina sem saber que ela funcionava, porque a informação estava disponível (...) E o governo fez uma análise das publicações. Então, de 2006 a 2008, somaram-se várias publicações críticas para aprovar a vacina, então **não havia lacuna**...Tipo: será que ela é eficaz? Será que ela é segura? Será que ela causa respostas imunes apropriadas? Isso tudo estava disponível! **Confirmado!** O quê que a gente não sabia? Será que ela [*seu efeito*]⁷¹vai durar? **Será que ela vai proteger do câncer?** Do câncer? (Entrevistado D)

⁷¹ Acréscimo da pesquisadora, no sentido de melhorar o entendimento da fala do entrevistado. Este padrão (entre colchetes e demarcado por *itálico*) será utilizado em outros momentos, ao longo dos resultados, sempre com a mesma intenção.

Outro item bastante citado, tanto neste como em outros documentos e pelos atores entrevistados, era o alto preço da vacina, que reforçava a importância de se avaliar com muito cuidado sua introdução no SUS:

(...) então, foram várias, várias situações colocadas...o pessoal do INCA, o próprio pessoal... os pesquisadores que faziam parte (...) De olhar várias situações. A gente sabia que tinha relevância. A relevância é grande, mas do ponto de vista do mérito e de viabilidade, ela não era tão forte assim. Primeiro, porque era uma evidência muito recente, você não tinha clareza de que nível de cobertura que realmente aquela vacina iria ter efetividade na vida real, e **a vacina era caríssima...Eram três doses, e era coisa de R\$ 500 reais cada dose**, R\$ 500 reais na época. Então, em 2006 era essa a discussão, que você tinha uma tecnologia que provavelmente poderia, daria algum efeito importante, mas que era muito recente nos países que tinham incorporado e que tinha um custo imenso! E os países que tinham incorporado, todos eles, a maioria tinha sistemas de saúde com boa cobertura de Papanicolau, dessas ações de preventivo, que são importantes, porque você não pode abandonar as outras ações só por conta de uma vacina. Porque a vacina tinha uma faixa etária mais restrita. A gente discutia a faixa etária antes da primeira relação, nem se discutia, nem se discutia o uso da vacina para mulheres mais velhas não. (...) Agora, essencialmente o preço da vacina era um grande impeditivo. (Entrevistado C)

Então, desde 2006, devido ao alto preço da vacina, a necessidade de um estudo de custo efetividade de base nacional, realizado na perspectiva do SUS como financiador dos serviços públicos de saúde, já era recomendada no GT e em vários documentos que lhe seguiram. Cabe destacar que, neste período, havia um número muito pequeno de estudos de custo-efetividade publicados acerca da vacina contra o HPV, alguns antes mesmo da aprovação no FDA (ANDRADE, 2010). Como se observa abaixo:

Era uma das propostas do grupo, a realização de um estudo de custo efetividade. (Entrevistado A)

Além dessa necessidade, desde o início, a rápida adoção da vacina pelos diversos sistemas de saúde teve posição de centralidade nas discussões. O primeiro país a incorporar a vacina contra o HPV em um Programa Nacional de Imunização foi a Austrália, cuja decisão ocorreu no final de 2006 e a implementação se iniciou

nas escolas em abril do ano seguinte, para meninas de 12 a 18 anos, e nos serviços de saúde em julho, para a faixa etária de 18 a 26 anos (LEASK *et al.*, 2009)⁷².

Também em 2006, iniciou-se a incorporação da vacina em alguns estados americanos e no Canadá, em ambos os casos com programas baseados nas escolas. Na Europa, os primeiros países que adotaram programas de vacinação contra o HPV foram Áustria, França, Alemanha e Itália, em 2007, e Reino Unido, em 2008. Na América Latina, Panamá e México foram os primeiros países a incorporarem a vacina em seus programas, ambos em 2008. Essas primeiras adoções tiveram rápida disseminação por outros países. Em 2012, um ano antes da decisão de incorporação no Brasil, a vacina para o HPV já estava incorporada em 41 programas nacionais de imunização, cobrindo diversos continentes, em sua maioria, com oferta para os grupos-alvo nas escolas e centros de saúde (MARKOVITZ *et al.*, 2012).

Essa ampla difusão pelos países é um dos elementos citados em alguns documentos governamentais brasileiros relativos à vacina⁷³, bem como no discurso de vários pesquisadores e instituições que defendiam a incorporação no país. Segundo um dos entrevistados,

Sempre é [se referindo a sedução por tecnologias de alto “preço”, como vacina em seus momentos iniciais de difusão nos sistemas de saúde], porque você é visitado por um representante, o representante te mostra onde está sendo usado... E são os melhores países que estão usando no começo, Austrália, Reino Unido, não sei onde... Então, você tem, o Brasil tem um complexo de vira-lata... (...) Então se o outro tem, por que eu não tenho? (Entrevistado G)

Outro elemento que se fez presente, desde os momentos iniciais do processo de incorporação da vacina no país, foram pressões via legislativo nacional, na forma de projetos de lei. Em fevereiro de 2007, foi apresentado pela Deputada Vanessa Grazziotin, do PC do B do estado do Amazonas, o primeiro projeto de lei relacionado à incorporação da vacina contra o HPV — PL 164 —, que propunha a imunização de mulheres na faixa etária de 9 a 26 anos na rede pública do SUS (BRASIL, 2007b).

⁷²A Austrália também foi pioneira em estender a vacinação para meninos, tendo iniciado a imunização desse grupo populacional em 2013.

⁷³ Por exemplo, no relatório do estudo de custo-efetividade (NOVAES, 2012) e no relatório final recomendação da CONITEC (BRASIL, 2013f).

Esse projeto foi sucedido por um sem número de outros, na Câmara e no Senado, nos anos subseqüentes, com progressivas ampliações do escopo de população alvo, seja em termos de faixa etária alvo, seja em termos do sexo⁷⁴, reproduzindo uma situação também vivenciada em outros países de pressões legislativas para a incorporação da vacina (MELLO; ABIOLA; COLGROVE, 2012).

Mais para o final deste ano, o Ministério da Saúde criou um Comitê Permanente⁷⁵, através da Portaria GM/MS nº 3.212 de 20 de dezembro de 2007, que tinha como objetivo:

Art. 1º **Instituir Comitê Permanente** com a finalidade de **acompanhar e monitorar a implementação de ações relativas à vacina** contra papilomavírus humano (BRASIL, 2007a, p 1).

Não fica claro, contudo, quais são as ações a serem implementadas, uma vez que o GT de 2006 não recomendava a incorporação da vacina, segundo as informações obtidas dos entrevistados e já referidas acima. Não se identificou qualquer produto documental desse GT, o que pode decorrer do fato do processo de trabalho desse grupo não apresentar acréscimos ao que já existia e era discutido até o momento:

(...) se eu não me engano, teve vida curta. Era um grupo que ia monitorar os resultados desse relatório de 2006. (...) Esse Comitê, eu não lembro dele ter gerado nenhum produto. (...) eu acho que ele ficou meio que num declínio de atividade... Não tinha nenhum fato novo, nenhuma informação nova, o assunto não evoluía em termos de conhecimento. Ninguém assim saía da posição que estava. E não tinha nenhum desdobramento (...) Não tinha nada novo em relação ao primeiro relatório, toda reunião, toda discussão, voltava a reafirmar... Aquele trabalho que, até então, era um trabalho excelente... Não tinha nada melhor que aquilo em termos de síntese do problema. Então, essas reuniões foram aos poucos se esvaziando, deixando de acontecer. (Entrevistado B)

⁷⁴ As pressões no legislativo federal com projetos de lei solicitando a incorporação da vacina é objeto de apreciação mais detalhada no próximo capítulo, onde são tratados os fatores intervenientes nesse processo no país.

⁷⁵ A Portaria 3.212/2007 enumera os órgãos e secretarias que irão constituir o Comitê – sob coordenação do INCA – sem, no entanto, nomear os seus representantes, que apenas são designados pela Portaria nº 28, de 19 de fevereiro (BRASIL, 2008d).

Existem ainda referências que o Comitê foi sendo direcionado para uma discussão que se estendeu aos poucos do domínio estrito da vacina para o Programa de Controle do Câncer de Colo de Útero, como um todo:

(...) em 2008, ainda como uma consequência, uma decisão que de certa forma foi consequência desse grupo, do Comitê Permanente de acompanhamento, foi a portaria do Ministério da Saúde que criou um grupo de trabalho para avaliar o programa, inclusive a incorporação da vacina. (Entrevistado B)

Esse Grupo criado para discutir o Programa, embora tenha começado informalmente a trabalhar desde 2008, só foi instituído oficialmente em 2010 através da Portaria GM/MS nº 310, de 10 de fevereiro (BRASIL, 2010b)⁷⁶. Segundo alguns entrevistados, durante esse intervalo temporal, os processos de trabalho do Comitê e desse GT referido aqui anteriormente muitas vezes se misturavam, trazendo, para o debate intragovernamental, a questão da prevenção secundária com o rastreamento, reconhecidamente existindo problemas no país:

(...) as coisas se misturaram um pouco com o grupo de trabalho que estava fazendo avaliação do programa, né? (...) Então, as coisas às vezes causavam certa confusão. Um pouco isso mesmo (...) assim como aquilo [a discussão sobre a introdução da vacina] não evoluía (...) passou-se a investir mais nessa outra linha de atuação. (...) A área de pesquisa do INCA começou a trabalhar com PCR, identificação molecular a partir do material das pacientes lá do HCII. (Entrevistado B)

A leitura dos documentos e as entrevistas deixaram claro que as discussões sobre a vacina ocuparam vários *loci* dentro do Ministério da Saúde, ocorrendo de forma concorrente e nem sempre coordenada. Apenas um mês depois do Comitê Permanente ser instituído (e antes mesmo da nomeação de seus representantes⁷⁷), foi publicado o estudo “Parecer Técnico e Impacto Orçamentário: Eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) na prevenção do câncer do colo de útero – infecção

⁷⁶Institui um GT para avaliar o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero, assim como o “estado da arte” das novas tecnologias (BRASIL, 2010b)

⁷⁷ Os representantes do Comitê Permanente só foram nomeados pelo Ministério da Saúde com a publicação da Portaria nº 28 de 19 de fevereiro de 2008 (BRASIL, 2008d).

persistente por HPV e lesões precursoras” (BRASIL, 2008e), elaborado por técnicos do DECIT. Este parecer atualizou as evidências sobre eficácia e segurança das vacinas disponíveis à época, mas teve como foco principal uma estimativa do impacto econômico-financeiro de uma eventual incorporação da vacina no cenário nacional.

Para estas estimativas, os técnicos utilizaram os preços de fábrica mínimos e máximos da vacina Quadrivalente⁷⁸ relacionados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos em Janeiro de 2008 (CMED), já que a vacina bivalente ainda estava em processo de registro no país⁷⁹. Os cálculos de custos consideraram três doses e cobertura de 100%. Já para o cálculo da população-alvo, considerou o público-alvo de acordo com a recomendação do fabricante (Merck®) — mulheres de 9 a 26 anos⁸⁰ —, utilizando os dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 2003.

Segundo o documento, apenas considerando 1.696.135 meninas com a idade de 12 anos, o SUS incorreria em gastos de R\$ 1,843 bilhão a R\$ 2,520 bilhões, aplicando os preços mínimo e máximo CMED (BRASIL, 2008e, p 14). A tabela 1 abaixo traz as estimativas de impacto orçamentário considerando os dois preços de toda a população:

⁷⁸ Respectivamente, R\$ 362,17 e R\$ 495,28.

⁷⁹ O registro da vacina bivalente (Cervarix®), produzida pela GlaxoSmithKline, só foi concedido pela ANVISA em 25/02/2008.

⁸⁰ Estimado em 32.064.642 mulheres entre 9 e 26 anos.

Tabela 1 – Estimativa de impacto orçamentário da vacina contra o HPV, considerando os preços fábrica mínimo e máximo presentes na CMED em janeiro de 2008

Idade	População estimada (janeiro 2008)	Custo total pelo preço mínimo (R\$)*	Custo total pelo preço máximo (R\$)**
9	1.790.392	1.945.278.676,00	2.660.235.864,00
10	1.722.720	1.871.753.024,00	2.559.686.992,00
11	1.730.938	1.880.681.139,00	2.571.896.498,00
12	1.696.135	1.842.867.947,00	2.520.185.650,00
13	1.727.071	1.876.479.673,00	2.566.150.848,00
14	1.749.789	1.901.163.285,00	2.599.906.541,00
15	1.844.046	2.003.574.015,00	2.739.956.755,00
16	1.928.152	2.094.955.896,00	2.864.924.638,00
17	1.807.310	1.963.660.089,00	2.685.373.082,00
18	1.865.314	2.026.682.077,00	2.771.557.829,00
19	1.747.856	1.899.062.552,00	2.597.033.716,00
20	1.909.300	2.074.473.750,00	2.836.914.596,00
21	1.856.613	2.017.228.778,00	2.758.630.117,00
22	1.842.112	2.001.473.282,00	2.737.083.930,00
23	1.810.210	1.966.811.189,00	2.689.682.319,00
24	1.709.670	1.857.573.077,00	2.540.295.424,00
25	1.693.718	1.840.242.031,00	2.516.594.618,00
26	1.633.298	1.774.594.127,00	2.426.818.840,00
Total	32.064.644	34.838.554.607,00	47.642.928.257,00

Fonte: Elaboração do autor, a partir das tabelas 7 e 8 presentes em BRASIL, 2008e, p. 14 e 15.

Notas:

* - Custo dose individual de R\$ 362,17 e custo de três doses de R\$ 1.086,51

** - Custo dose individual de R\$ 495,28 e custo de três doses de R\$ 1.485,84

Esse impacto orçamentário sobre o Sistema Único de Saúde equivaleria, apenas para a idade de 12 anos, a valores que somavam 2,5 a 3,4 vezes o orçamento do Programa Nacional de Imunização:

Apesar dos potenciais benefícios, o gasto associado à estratégia de vacinação vai além dos recursos disponíveis do SUS para o Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (PNI/MS), o qual foi de R\$ 750 milhões em 2006 para a aquisição dos 44 imunobiológicos (vacinas e soros). Para que a vacinação seja incorporada apenas em meninas de 12 anos, o orçamento do PIN/MS deverá aumentar substancialmente, em torno

de R\$ 2,6 bilhões (preço mínimo CMED) ou R\$ 3,3 bilhões (preço máximo CMED) (BRASIL, 2008e, p. 17).

Por conta do elevado impacto financeiro para o sistema público de saúde, o documento novamente enfatiza, tal como o GT de 2006, a necessidade de realização de um estudo de custo efetividade sob a perspectiva do SUS, ao listar nas suas recomendações finais:

(...) realizar os seguintes estudos:

- Parecer técnico-científico sobre prevalência do HPV, visando a conhecer a distribuição dos tipos de HPV no Brasil;
- Análise de custo-efetividade da vacina na perspectiva do SUS. (BRASIL, 2008e, p. 18)

Oito meses após o parecer acima, em setembro de 2008, foi lançado Edital do Ministério da Saúde e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (BRASIL, 2008f), com o objetivo de fomentar apoio a projetos para a área de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Neste, como parte dos objetos (no subitem 1.1.B, Neoplasias), encontra-se “Vacinas para a prevenção da infecção por papilomavírus humano (HPV)”.

No mesmo documento, são detalhados os resultados esperados para esse estudo:

(...) síntese da informação disponível sobre a epidemiologia do câncer cervical e da infecção por HPV no Brasil; síntese da informação disponível sobre os programas de prevenção do câncer cervical na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Identificação e avaliação da efetividade da prática atual de rastreamento utilizada no Sistema Único de Saúde e na Saúde Suplementar na prevenção do câncer cervical. Identificação e avaliação das estratégias de rastreamento do câncer cervical preconizadas em outros países. Mensuração dos custos associados às estratégias de vacinação e de rastreamento na perspectiva do Sistema Único de Saúde e na Saúde Suplementar, utilizando como base as revisões sistemáticas disponíveis. Estimativa, na perspectiva do Sistema Único de Saúde e na Saúde Suplementar, dos custos relacionados ao tratamento do câncer cervical. Cálculo das razões incrementais de custo-efetividade das estratégias vacinação na prevenção do câncer cervical, em comparação a prática atual e as identificadas em outros países. Elaboração de recomendações para a prevenção e atenção do câncer do colo de útero no Brasil. (BRASIL, 2008f, p. 12)

Em dezembro de 2008, iniciou-se a contratação dos projetos contemplados no edital, com prazo máximo de execução estabelecido em vinte e quatro meses para os projetos de pesquisa. Entretanto, este prazo não foi cumprido, com os resultados do estudo sendo apresentado apenas em 2012.

Vários motivos são elencados para esse atraso na conclusão do estudo: dificuldades em estruturar a equipe de pesquisa e em escolher *experts* em vacinas sem vínculos com a indústria; necessidade de ter uma equipe multidisciplinar para desenvolver o estudo (não apenas epidemiologistas, mas também especialistas em custo-efetividade, ginecologistas, etc); ausência de muitos dados importantes para a modelagem, bem como pelo abandono precoce do estudo pelo membro responsável por desenhar e executar o modelo.

Contudo, antes de se avançar na discussão dos resultados desse estudo, é importante retomar que, entre 2010 (ano que o relatório da avaliação de custo-efetividade deveria ter sido publicado) e 2012 (o ano em que isto realmente aconteceu), houve alguns eventos e documentos relevantes publicados pelo Ministério da Saúde, que merecem ser registrados.

O primeiro deles é a publicação dos resultados do GT criado para avaliar o Programa de Controle do Câncer do Colo de Útero. Este documento, intitulado “Plano de Ação para Redução da Incidência e Mortalidade por Câncer do Colo do Útero. Sumário Executivo. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo de Útero” (BRASIL, 2010c)⁸¹, representava a síntese dos principais aspectos discutidos a respeito do Programa, apresentando seus principais problemas e limitações, além de trazer um planejamento de ações para esse controle.

Sobre as evidências científicas da vacina disponíveis até aquele momento, o documento em questão repetia aspectos e lacunas já conhecidas:

- Ambas as vacinas são profiláticas, isto é, a proteção conferida é maior quando aplicada em mulheres livres da infecção, ou antes do início da vida sexual.
- Não há diferença de eficácia entre as duas vacinas em relação à prevenção de lesões intraepiteliais cervicais.
- Dificuldades de adesão ao esquema vacinal apontam para efetividade menor do que aquela observada nos ensaios clínicos.

⁸¹Cabe ser esclarecido que, de acordo com dos entrevistados, ao ser indagado sobre o relatório completo deste GT, o mesmo respondeu que o sumário executivo foi o único documento produzido por este GT, por isso que o mesmo é sempre trazido nas referências dos documentos que mencionam o GT.

- Ainda existem lacunas de conhecimento relacionadas à duração da eficácia, à eventual necessidade de dose de reforço e à proteção cruzada.
- A abrangência da proteção conferida pela vacina é dependente da proporção dos tipos 16 e 18 de HPV prevalentes na população. (BRASIL, 2010c, p. 18)

Reiterava a relevância de se manter um programa de rastreamento estruturado, visto que

- A vacinação não exclui a necessidade do rastreio e causa impacto significativo no custo do sistema de saúde sem correspondente economia para as ações de rastreamento.
- A redução da prevalência de lesões intraepiteliais cervicais aponta para necessidade de utilização de testes mais sensíveis e específicos para o rastreio de populações vacinadas.
- As desigualdades existentes de acesso ao rastreio poderão ser perpetuadas no acesso às vacinas (BRASIL, 2010c, p. 18).

E, ainda, que

Ademais, em função da própria história natural da doença, **espera-se um impacto da vacinação na redução do câncer apenas em 30-40 anos.** (BRASIL, 2010c, p.18).

O documento sinalizava também para a importância de se intensificar e valorizar a estratégia de prevenção secundária:

No entanto, **há necessidades atuais** na perspectiva do controle do câncer do colo uterino **que podem ser atendidas pela ampliação e qualificação do rastreamento e tratamento das lesões precursoras e dos casos de câncer detectados, que podem ter impacto na redução da mortalidade em aproximadamente 10 anos**, principalmente na população com maior incidência deste tipo de câncer. (BRASIL, 2010c, p 19)

Para tal, contudo, é mencionada a necessidade de uma transformação nas estratégias de rastreamento, que precisaria assumir um caráter estruturado:

Se o rastreamento fosse bem feito, se não fosse oportunístico como ainda é, **ele teria mais impacto, em termos de reverter incidência do colo do**

útero, e iria ter impacto em mortalidade. Aí teria que ser um rastreamento mesmo, organizado (Entrevistado A)⁸²

Ao mesmo tempo, o Sumário do trabalho do GT remetia para as dificuldades de sustentabilidade financeira dessa incorporação:

(...) o **grupo concluiu que a incorporação da vacina contra HPV na realidade atual não é factível, pois levaria à inviabilidade do equilíbrio no financiamento do SUS.** (BRASIL, 2010c, p 19)

Por fim, ainda em 2010, este Sumário também já chamava atenção para a existência de uma nova vacina em desenvolvimento, de espectro mais abrangente que a existente até aquele momento⁸³, que deveria ser elevada em consideração nas discussões sobre a produção nacional da vacina para HPV, deixando claro que, mesmo antes de incorporar a vacina Quadrivalente, o MS já estava iniciando discussões sobre a possibilidade de parcerias com instituições privadas para a fabricação da vacina:

Quanto à orientação de incorporação tecnológica para uma futura produção nacional por laboratórios públicos que já produzem outras vacinas no Brasil, o grupo também sugeriu cautela em função da existência de estudos que avaliam a **disponibilidade, prevista para os próximos anos, de uma nova geração de vacinas contra HPV mais efetivas que as atuais.** (BRASIL, 2010c, p. 19)

No ano seguinte, em 2011, houve a publicação de dois documentos pela Secretaria de Vigilância à Saúde do MS — uma Nota Técnica (BRASIL, 2011e) e o Parecer Técnico Conjunto nº 01/2011/SVS/SCTIE/SAS/INCA-MS (BRASIL, 2011f) — ambos se manifestando contrariamente à incorporação da vacina e motivados por pedidos oriundos do legislativo. Os argumentos subjacentes mencionam o resultado do GT de 2006 e do Sumário supramencionado, ratificando que

⁸² Características de um programa organizado compreendem base populacional, com definição e convocação da população-alvo, garantia da oferta adequada de exames e organização de programas de qualidade; garantia da oferta de serviços diagnósticos pra confirmação dos casos e de seu tratamento oportuno (BRASIL, 2010c).

⁸³ A vacina nonavalente para o HPV foi aprovada pela *Federal Drugs Administration* americano em 10 de dezembro de 2014.

(...) a incorporação da vacina contra o HPV não é recomendada, neste momento, como política de saúde pública. ((BRASIL, 2011e, p.3; BRASIL, 2011f, p 2).

O Parecer Técnico refere ainda que

(...) esta recomendação deverá ser revista tão logo seja concluído o estudo proposto pela SVS sobre “Avaliação Tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavirus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil”; que complementa e qualifica o processo de análise, alinhado às diretrizes internacionais que recomendam sua realização para tomada de decisão sobre incorporação e está sendo levado a cabo até o final do ano em curso, por pesquisadores nacionais e cujos resultados podem ser conclusivos para a decisão sobre o tema (BRASIL, 2011f, p.2).

Ambos os documentos informam ainda que, para a incorporação de uma nova vacina no PNI, havia necessidade de levar em consideração outros aspectos como ampliar a rede de frio nas três esferas de governo; definição de nova infraestrutura operacional e de vigilância epidemiológica, incluindo suporte laboratorial para identificação e monitoramento da circulação dos diversos tipos de HPV no país; necessidade de recursos adicionais para a sustentabilidade financeira relativa ao imunobiológico e custos operacionais para a vacinação, custeados pelos estados e municípios (salários dos profissionais de saúde, seringas, agulhas, demais materiais de consumo, armazenamento, transporte, etc.) e de capacitação dos recursos humanos (BRASIL, 2011e; BRASIL, 2011f).

No último mês de 2011, a REBRATS publicou o documento “Câncer de colo de útero: a vacina para prevenção do HPV e o desafio para a melhoria da qualidade do rastreamento no Brasil” (BRASIL, 2011g). O boletim da REBRATS resumia as evidências científicas disponíveis, sem trazer qualquer fato novo, e fazia uma nova análise do impacto orçamentário-financeiro, desta vez baseado o preço da vacina se adquirida através do Fundo Rotatório da OPAS. Mesmo levando em conta um valor de US\$ 14,00/dose, bem inferior ao preço praticado no mercado privado do país, e considerando três doses, cobertura vacinal de 100% e um custo adicional de 28 milhões da logística nacional, seus resultados continuavam a apontar para um impacto orçamentário elevado frente ao orçamento do PNI da época:

Esse impacto orçamentário de R\$ 160 milhões pode chegar a R\$ 500 milhões ao longo de três anos. Em 2011, o orçamento total autorizado para o Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde foi de aproximadamente R\$ 600 milhões para aquisição de 44 imunobiológicos (vacinas e soros). Dessa forma, deverá haver substancial incremento no orçamento do PNI/MS, caso seja introduzida a vacinação contra o HPV no sistema de saúde, pois ela comprometeria mais de 25% do orçamento atual desse programa (BRASIL, 2011g, p.10).

Finalmente, o documento da REBRATS também chamava atenção para as dificuldades de garantir a adesão do público adolescente para as três doses propostas, condição para garantir sua efetividade no futuro controle da doença via imunização:

Fatores como crenças individuais sobre suscetibilidade, a percepção da eficácia da vacina, atitudes dos pais e da família, práticas sexuais e culturais, atitudes e reações do provedor quanto à qualidade do programa de vacinas (por exemplo, disponibilidade) têm sido identificados como fatores que afetam a aceitação da vacina. **Nos países em desenvolvimento, as taxas de vacinação podem, potencialmente, ser ainda menores que as atualmente apresentadas pelos países desenvolvidos, dado que vacinar pré-adolescentes e adolescentes é um fenômeno relativamente novo, sem um cronograma bem estabelecido para imunizações nessa faixa etária.** Estes resultados corroboram a importância da compreensão de que aumentar a adesão à vacinação entre os adolescentes e seus responsáveis é fundamental para otimizar a eficácia da vacina (...) **Falhas ao completar o esquema vacinal inteiro podem significar a diferença entre o sucesso ou fracasso do programa de imunização.** (BRASIL, 2011g, p. 11).

Entre os aspectos reiteradamente discutidos em vários espaços, como a SVS, CITEC, REBRATS, estavam as questões culturais e religiosas relacionadas a uma vacina divulgada como contra uma doença sexualmente transmissível e para uma faixa etária muito nova⁸⁴:

(...) A questão da religião, das famílias não quererem nem pensar que suas filhas... a questão das relações sexuais, dos adolescentes... Toda essa questão muito difícil no Brasil; ainda mais com as mulheres. Que os direitos reprodutivos sexuais das mulheres estão submissos, subalternos, vamos dizer assim.... são colados a parte (...) Não se discute, a sociedade bem machista, a religião muito forte no Brasil então uma coisa muito que fica subliminar, ninguém fala claramente, mas a gente sabe que tem. Então, se

⁸⁴ Segundo o Estatuto da Criança e do Adolescente, “Art 2º: Considera-se criança, para os efeitos desta Lei, a pessoa até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade” (BRASIL, 1990b)

discutiu muito isso, a questão das famílias em autorizar as meninas a serem vacinadas, porque significava, como a vacina era para quem nunca teve relação sexual, significava conversar sobre isso. (Entrevistado C)

As preocupações relacionadas a vacinar com três doses um público novo, que usualmente não frequenta os serviços de saúde, foram mencionadas por diversos dos entrevistados, como se constata a seguir:

(...) tinha que considerar muito que está sendo incorporado alguma coisa, numa experiência **para uma faixa etária de vacinação** obrigatória, para todo mundo, universal, **que a gente não tinha experiência**. O que demandava uma infraestrutura bem especial. (Entrevistado A)

Ainda nesse período de 2010 a 2012, enquanto se aguardava o resultado final do estudo de custo-efetividade, aconteciam também encontros entre os pesquisadores responsáveis pelo estudo de custo-efetividade com a equipe de vigilância da SVS, do INCA, o DECIT e o PNI⁸⁵, o que permitia aos técnicos dessa Secretaria ter um conhecimento e acompanhamento de perto das conclusões que o estudo viria a trazer.

Isso fica mais evidente quando, em agosto de 2012, dois meses antes da publicação do relatório do estudo de custo-efetividade e aproximadamente um ano antes da decisão de incorporação, a SVS publicou um documento, intitulado “Análise técnica sobre a introdução da vacina contra papilomavírus humano no Programa Nacional de Imunização” (BRASIL, 2012a). Este documento⁸⁶ foi elaborado por um grupo técnico formado por órgãos e departamentos de três secretarias do Ministério da Saúde: SVS (Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações); SCTIE (Departamento do Complexo Industrial e Inovação

⁸⁵ Como exemplo disso, foi identificado na internet uma apresentação em *power point* relativa a esse estudo e datada de 2011, que já apresenta alguns resultados finais do trabalho, cobrindo as diversas pesquisas executadas para a sua consecução e as primeiras estimativas da razão e custo-efetividade. Disponível em: http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Attachments/412215/RESPOSTA_PE_DIDO_Avaliao%20econmica%20da%20vacina%20contra%20HPV%20Brasilia%2007-12%20final.pdf, acesso em 05.12.2017.

⁸⁶ Este documento também subsidiou a construção do relatório final da CONITEC (BRASIL, 2013f)

em Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia, Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologia em Saúde e Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias); e SAS (Departamento de Atenção Básica, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, e Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

Segundo o documento, este Grupo de Trabalho objetivou

(...) aprofundar as discussões sobre a introdução da vacina contra HPV no calendário básico de vacinação da criança do Programa Nacional de Imunizações **à luz das novas evidências de custo-efetividade** e sugerir estratégias dirigidas à realidade brasileira, tendo em vista as especificidades da vacina. Desta forma, **as discussões centraram-se nos pontos críticos relacionados a planejamento, monitoramento e vigilância pós-vacinal** (BRASIL, 2012a, p 12)

Ou seja, mesmo antes da decisão de recomendação pela CONITEC, áreas técnicas do Ministério, incluída a própria Comissão, já discutiam e estruturavam processos relacionados ao planejamento e implementação da vacina no PNI, bem como se daria o monitoramento e a vigilância após o início de sua oferta, a ponto do mesmo ser citado no relatório de recomendação da CONITEC como

Ademais, em agosto de 2012, foi criado novo Grupo de Trabalho do Ministério da Saúde, composto por departamentos estratégicos das Secretarias de Vigilância em Saúde, de Atenção em Saúde e de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, para analisar a implantação da vacina contra HPV no contexto do Sistema Único de Saúde. **Dessa análise, foi elaborado um parecer técnico que também subsidia esse relatório.** (Brasil, 2013f, p. 14)

O papel e a participação desse grupo técnico também foram mencionados por um dos entrevistados, sendo assinalada sua existência, em moldes informais, já desde antes o estudo de custo-efetividade:

Pesquisador – Mas esse grupo não foi então, foi anterior a 2012?

Entrevistado – É, foi.

Pesquisador - Porque o relatório menciona um grupo, criado em 2012 não?

Entrevistado –O grupo foi criado em 2012, mas **ele ficou patinando um bom tempo. E o problema da patinação tinha a ver com a parte econômica**, a questão que não resolvia, eles tinham encomendado ao (...) grupo da Preventiva da Faculdade de Medicina de São Paulo [*Departamento de Medicina Preventiva da USP, responsável pela execução do estudo de custo-efetividade*], porém as coisas não andaram... passaram-se um ano, dois e ela não terminou estudo... não conseguia terminar por

falta de ferramentas que pudessem dar conta dessa complexidade. E foi aí que juntou uma coisa com outra e **o grupo realmente só serviu para contratar o estudo com ela e depois acompanhar esse pedaço do ProVAC.** (Entrevistado G)

A participação da OPAS, que não está listada como um dos integrantes no documento supracitado, é citada como sendo fundamental para viabilizar a execução do estudo econômico:

Esses grupos [*se referindo as secretarias do Ministério*] foram os que mais foram ativos, mas **a OPAS participou, e este grupo acabou nos favorecendo essa possibilidade do modelo econômico**, porque o grande problema é que **a gente não conseguia descobrir qual seria o impacto de benefício e de custo para essa tecnologia, por isso que não se conseguia decidir.** Porque a lei é clara, ela diz que não basta ter evidência de que possa ser, é preciso ter benefício... Você tem que dizer quanto custa esse benefício, para que o gestor possa se preparar e ter orçamento para poder enfrentar não só esse ano, mas os anos todos daqui para frente dessa incorporação, porque ele sabe que essas coortes de criança tem que ser vacinadas a cada ano. (Entrevistado G)

É destacado ainda o papel de relevo que uma das secretarias do Ministério teve no processo de incorporação:

(...) Depois, quando o resultado saiu, foi apresentado isso à área que pediu, que foi a SVS, que era digamos **a parte mais forte do grupo.** (Entrevistado G)

Antes de apresentar a análise técnica de como seria a implementação da vacina no PNI, posteriormente abordada no capítulo 9, o documento das três secretarias trazia os resultados preliminares do estudo de custo-efetividade, mencionando que “Novaes (2011) conclui que os resultados obtidos sustentam que a vacinação contra HPV é custo efetiva no país” (BRASIL, 2012a, p7).

Em outubro de 2012, finalmente foi publicado o relatório do tão aguardado estudo de custo-efetividade (NOVAES, 2012), reiterado por diversos documentos e entrevistados como “fundamental” para a decisão⁸⁷:

⁸⁷ Esse estudo será retomado com mais detalhes no próximo capítulo, como um dos fatores intervenientes da incorporação.

Dois aspectos, na capa do relatório do estudo de custo-efetividade, chamam atenção. O primeiro (em letras bastante grandes e ocupando parte considerável da capa) refere-se às informações sobre a origem governamental do seu financiamento, ao mesmo tempo em que é mencionado que ele não expressa necessariamente a posição do Ministério, nesse sentido sinalizando que a decisão final a respeito segue sendo uma responsabilidade exclusiva desse órgão (e da Comissão que tem tal função, dentro de sua estrutura organizacional):

Este estudo foi financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/MS) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), mas não expressa decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). (NOVAES *et al.*, 2012, p. s/n.)

O outro aspecto está presente no final da página, onde está escrito “RELATÓRIO REVISTO, ATUALIZADO E AMPLIADO”, sugerindo que teria existido uma (ou mais de uma) versão prévia, mas que esta tese não a(s) detectou em qualquer momento da pesquisa.

Cabe ser destacado que o estudo realizado, na verdade, envolveu mais que a análise em si do custo efetividade da vacina. Compreendeu, assim, um conjunto de diversas investigações agregadas: revisão bibliográfica do desenvolvimento e eficácia da vacina; sua incorporação em vários países do mundo e os impactos já observados; revisão sistemática dos estudos de custo-efetividade da vacina contra o HPV comparando com o Teste Papanicolaou; revisão da literatura sobre a epidemiologia do HPV em geral; revisão sistemática da literatura sobre a prevalência da infecção pelo HPV no Brasil; revisão da literatura sobre a epidemiologia do câncer em geral e no Brasil, principalmente com os dados de incidência e mortalidade; revisão da literatura sobre o Programa de Controle do Câncer de Colo de Útero no Brasil; revisão da literatura sobre os custos deste programa no Brasil; análise dos sistemas de informação no país, desenvolvimento do modelo de análise de decisão; tipo-árvore de decisão.

Sob a coordenação da professora Hillegonda Maria Dutilh Novaes⁸⁸, do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP, o estudo

⁸⁸Consulta ao currículo Lattes da coordenadora (disponível em <http://lattes.cnpq.br/2725348719800518>) permite verificar participação em diversas pesquisas de

contou com a colaboração de seis pesquisadores de diversas instituições de ensino e pesquisa nacional e dois membros da Iniciativa ProVac, da OPAS, uma vez que foi utilizado, como modelo de análise de decisão, o modelo CERVIVAC, programa computacional desenvolvido enquanto parte das atividades dessa Iniciativa.

No estudo, foi utilizada a perspectiva do sistema de saúde público e privado e considerada uma vacina com cobertura contra HPV 16 e 18 (sem diferenciação para Gardasil® ou Cervarix®), comparando (a) uma coorte de meninas a partir dos 10 anos que representam a situação epidemiológica, de rastreamento, e de atenção às lesões precursoras e câncer atuais, com (b) uma coorte de meninas de mesma idade em que se aplicavam três doses de vacina contra HPV, mantendo as mesmas condições de rastreamento e atenção às lesões precursoras e câncer. Foram elencados como desfechos o custo por DALY (do inglês, *Disability-Adjusted Life Year* (DALY) evitado, custo por ano de vida ganho, custo por caso evitado e custo por morte evitada.

A razão de custo-efetividade incremental resultante da incorporação da vacina contra o HPV foi de R\$ 18.121,00 por DALY evitado, considerado um valor custo-efetivo segundo os parâmetros adotados pela OMS (de até três PIB *per capita*). O relatório afirma que a introdução traria benefícios para o controle do câncer de colo de útero, mas que

(...) isso exigirá grandes investimentos por parte do PNI, devendo ser garantidas as condições adequadas para a sua sustentabilidade e equidade do programa em perspectiva populacional bem como para o aprimoramento do programa de rastreamento (...) (NOVAES *et al.*, 2012, p. 154).

Algumas limitações são apontadas pelos autores como a não introdução, na análise, da imunização de várias coortes de meninas ou jovens como proposta de *catch-up* e a não-inclusão da necessidade de dose adicional da vacina após 10

custo efetividade e análises de impacto orçamentário relacionados a introdução de diversas vacinas no SUS, além de um projeto de pesquisa sobre análise de custo-efetividade de estratégias de rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil. Ela também se insere como participante de um projeto da *ProVac Network of Centers of Excellence in Economic Evaluation and Decision Analysis*, que visa desenvolver produtos de apoio ao desenvolvimento de produtos de avaliação econômica. Este projeto tem dois centros de excelência no Brasil, um dos quais é a Universidade de São Paulo (USP).

anos. Sobre algumas simplificações adotadas na modelagem, o relatório do estudo menciona que

Ainda que mais simples e conservador, o modelo adotado permitiu a visualização das questões que necessitam ser consideradas nas análises a serem feitas pelos gestores nos processos de decisão sobre a incorporação da vacina HPV ao PNI. (NOVAES *et al.*, 2012, p. 153).

Em julho de 2013, ocorre a recomendação inicial da CONITEC, favorável à incorporação da vacina, na forma do relatório de recomendação nº 75 (BRASIL, 2013e).

Um primeiro aspecto interessante que emerge do exame deste relatório são os três demandantes da incorporação, um dos quais uma secretaria do MS, envolvida de forma decisiva em diversos eventos relatados previamente. Cabe chamar atenção que a demanda da SVS traz uma especificação da população diferente daquela solicitada pelos produtores industriais privados da vacina, configurando nesse sentido um recorte que delimitava e restringia, nesse momento, o público-alvo:

- Glaxo Smith Kline: a indicação prevista em bula⁸⁹.
- Merk Sharp &Dohme: a indicação prevista em bula.
- Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde:** vacinação de meninas de 10 anos com *catch up* de meninas de 11 anos no primeiro ano de implantação do programa para a prevenção do câncer de colo de útero. (BRASIL, 2013e, p. 6)

Além de apresentar um breve histórico do processo de incorporação do HPV – que serviu de base indiciária para o desenvolvimento inicial da pesquisa documental realizada nessa tese –, este relatório reforça a importância do estudo de custo-efetividade no processo de análise e decisão, que teria permitido a revisão das posturas iniciais do Ministério presentes até então:

⁸⁹ No caso, mulheres de 10 a 25 anos e de 9 a 26, respectivamente para as vacinas bi e quadrivalente.

(...) já havia o posicionamento do Ministério da Saúde quanto à revisão desta decisão [*de não incorporar*], tão logo fosse concluído o estudo proposto pela Secretaria de Vigilância em Saúde sobre a 'Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por Papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação da vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunização/ PNI do Brasil'. O estudo foi concluído recentemente e é a base científica referencial deste relatório, assim como o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS, publicado em dezembro de 2011. As informações presentes nas seções de Eficácia, Segurança, Avaliação Econômica e Impacto Orçamentário foram retiradas desses estudos. (BRASIL, 2013e, p. 14).

Na conclusão do relatório preliminar nº 75, consta que **todos os membros do plenário estiveram presentes** e deliberaram pela incorporação da vacina contra o HPV ao PNI, aparentemente de uma forma consensual:

Então, o plenário, que é composto por 13 membros, ele está acostumado a lidar com as coisas difíceis, coisas que tem pouca evidência, coisas que têm evidência ainda de eficácia incerta ou de segurança incerta (...) Nesse caso, ela já foi favorável na primeira vez! É muito comum (...) tem muito questionamento, quando ele vai inicialmente como desfavorável pela primeira vez, mas como esse assunto foi muito estudado e já havia muita pressão, já havia digamos assim um preço possível de se incorporar, que não era uma coisa insustentável. **Já era possível se incorporar.** (Entrevistado G).

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 17ª reunião ordinária, considerou que **ambas as vacinas hoje disponíveis são similares em eficácia e segurança** para a finalidade estudada, qual seja a prevenção de lesões precursoras do câncer de colo uterino, e **recomendou a incorporação da vacina Quadrivalente contra o HPV no SUS, considerando a proposta selecionada para a parceria de desenvolvimento produtivo (PDP)**, bem como a observância às normas definidas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI). (BRASIL, 2013e, p 30)

É interessante observar ainda que a ata da reunião preliminar realizada em julho de 2013 dá um grande destaque para a questão da produção nacional da vacina⁹⁰ (a da vacina Quadrivalente), que acabou sendo a incorporada.

Incorporação da vacina contra o HPV

Encaminhamentos:

⁹⁰ A assinatura da PDP, inclusive a longa linha do tempo das tratativas dessa transferência, que se iniciou ainda em 2013 (BUTANTAN, 2015), é trazida com mais detalhes no capítulo 9 seguinte, que versa sobre os fatores intervenientes no processo de incorporação da vacina.

Os presentes foram informados que a produção da vacina no Brasil seria a quadrivalente. O fabricante da vacina deveria apresentar atualização periódica dos dados. Enfatizou-se que **foram avaliados os parceiros com a melhor tecnologia e a melhor estratégia de incorporação**, para isso foram convidados os laboratórios públicos e realizada a análise de interesse. Foram considerados como justificativa para a escolha: que o Brasil não tinha em seu parque industrial a tecnologia fabril proposta; que seria uma oportunidade para a modernização da plataforma de produção de vacinas, o que traria um maior equilíbrio entre os produtos nacionais; que o laboratório escolhido já produzia a vacina da Hepatite B e A que poderiam ser beneficiadas pela plataforma da vacina HPV quadrivalente; que no cenário internacional foi constatado maior adesão, cerca de 75% dos países que implantaram a vacinação optaram pela vacina quadrivalente; que o preço negociado resultou menor que o praticado pelo fundo rotatório da OMS. (BRASIL, 2013g, p. 1 e 2).

Só depois dessa discussão, a ata da 17ª Reunião lista na sequência sua recomendação de incorporação, apontando para um papel primordial que a transferência tecnológica deve ter tomado no processo de discussão e decisão:

Encaminhamentos:

Os membros da CONITEC deliberaram pela incorporação da vacina contra o papilomavírus (HPV), usada na prevenção de câncer do colo do útero para meninas de 10 anos com *catch-up* de meninas de 11 anos no primeiro ano da implantação. O tema será enviado para a consulta pública. (BRASIL, 2013g, p. 2).

A recomendação preliminar de incorporação foi encaminhada pelo secretário da SCTIES à consulta pública nº 26, de 11 de julho de 2013, cujo período para contribuições compreendeu de 13 de julho a 01 de agosto de 2013 (BRASIL, 2013f), qual seja respeitando o prazo de 20 dias estabelecido pelo Decreto nº 7.646 de 21 de abril (BRASIL, 2011c).

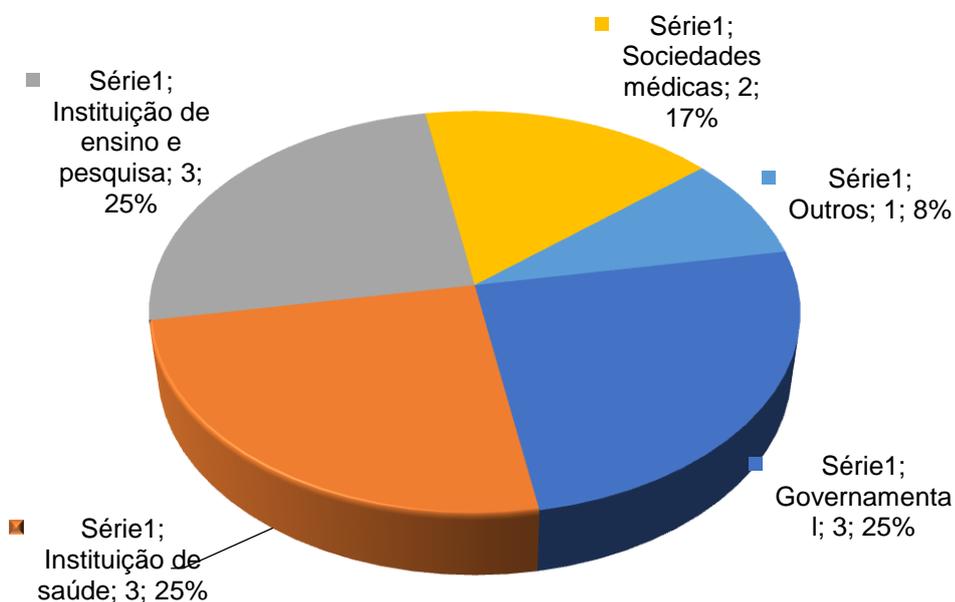
No entanto, bem antes da publicação no DOU de 12 de julho que abria o período de contribuições, o Ministério da Saúde, em seu Blog, já anunciava em 02 de julho de 2013 a incorporação da vacina como dada, fazendo parecer que esta decisão estava definida, independente do que viesse nas contribuições da consulta pública ou da decisão final pelo plenário da CONITEC, após exame destas contribuições:

O Ministério da Saúde anunciou nesta segunda-feira (1/7) a incorporação ao Sistema Único de Saúde da vacina contra o papilomavírus (HPV), usada na prevenção de câncer de colo do útero. Já

em 2014, meninas de 10 e 11 anos receberão as três doses necessárias para a imunização, mobilizando investimentos federais de R\$ 360,7 milhões na aquisição de 12 milhões de doses. (MINISTÉRIO DA SAÚDE)⁹¹.

A consulta pública recebeu um total de 12 contribuições (BRASIL, 2013f), distribuída pelos atores presentes no gráfico1 abaixo.

Gráfico 1– Contribuições da Consulta Pública nº 26 referentes à incorporação da vacina contra o HPV em julho de 2013



Fonte: Elaboração própria a partir das informações disponibilizadas em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2013/Contribuicao_CP26_2013_HPv.pdf, acesso em 18.12.2017.

O maior quantitativo de contribuições foi oriundo de instituições governamentais, de ensino e pesquisa e instituições de saúde (três contribuições cada). Uma das contribuições de origem governamental foi a da Secretaria de Saúde de Campos de Goytacazes, que apresentava o relato de experiência da sua incorporação municipal, anterior ao MS. Chama atenção também uma das duas

⁹¹ ⁹¹ Remetendo ao endereço <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/programasecampanhas/32464-ministerio-da-saude-incorpora-vacina-contra-hpv-ao-sus>

contribuições assinaladas como Ministério da Saúde, que permite evidenciar posições divergentes (ou, pelo menos não consensuais, dentro do próprio órgão); além de mencionar as lacunas de conhecimento sobre a eficácia e segurança da vacina (criticando que a principal fonte de evidência é a própria indústria produtora) e o impacto orçamentário sobre o PNI, destacando o já acima exposto bem como a falta de estudos de viabilidade técnica da implementação vacinal:

Em primeiro lugar, **o documento acima foi publicado após o lançamento da campanha de vacinação pelo Ministro na grande mídia, o que não faz muito sentido.** (...) Em nenhum lugar do relatório, aparece uma análise apropriada da viabilidade técnica da implementação da vacina. (...) Em resumo, penso que a decisão de iniciar uma campanha de vacinação em massa contra o HPV não levou em consideração muitas questões fundamentais e que precisariam de maior debate com a sociedade civil. (BRASIL, 2013h, p. 2-3)

Uma contribuição, identificada como procedente de uma “Instituição de Saúde, além de propor correções em relação à padronização de terminologias técnico-científicas e às referências bibliográficas, ressaltou que o espectro de doenças causadas pelo HPV é maior, afetando homens e mulheres e incluindo outros cânceres que não apenas o de colo de útero. Sugeriu, ainda, que valia a pena incluir outras alternativas, como analisar as novas tecnologias de rastreamento do câncer de colo de útero.

(...) apesar do teste de Papanicolaou ser o mais comum, entendemos que não se deve omitir a menção das alternativas de rastreamento, incluindo citologia líquida e testes de HPV, podendo-se referir uma revisão de literatura (há muitas disponíveis e mais recentes que a citada). Nas indicações aprovadas pela ANVISA, observa-se ausência da indicação da vacina quadrivalente para prevenir infecções anais e lesões precursoras do câncer anal causados por HPV 6, 11, 16 e 18 para homens e mulheres (aprovação em dezembro de 2012). (BRASIL, 2013h, p. 7)

Outra contribuição, identificada como vinda de uma “Instituição de Ensino”, refere-se à atitude do Ministério da Saúde de anunciar a implantação da vacinação para o primeiro semestre de 2014 e sugere que a vacinação fosse ampliada para incluir uma faixa etária maior e, também, o sexo masculino.

Registre-se a atitude acertada do MS ao anunciar, para o primeiro semestre de 2014, a implantação da vacinação contra as cargas de doenças por HPV, na rede SUS. Embora com defasagem de alguns anos, em relação aos principais países do mundo, que já vacinam contra HPV desde 2007/2008. Registre-se, ainda, que na área de vacinação contra HPV o MS também perdeu a oportunidade de liderança. (...) Por fim, considerando que estamos muito atrasados na prevenção das cargas de doenças por HPV e que a infecção por HPV é uma DST, o MS deve ampliar a faixa de idade para no mínimo 16 anos de idade. E, por equidade em atenção em saúde pública e principalmente, por HPV ser doença infectocontagiosa de ambos os sexos, o MS deve incluir os meninos para receberem vacinação contra HPV. (BRASIL, 2013h, p. 6 e 7)

Embora a ata da decisão final da CONITEC mencione que todas as contribuições foram favoráveis à incorporação (BRASIL, 2013i, p 3), as duas sociedades médicas que se manifestaram na consulta pública tinham posições diferenciadas. Enquanto a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) apoiava e parabenizava o PNI pela introdução da vacina, se colocando ao dispor do MS “*para discutir e definir a melhor estratégia para se obter as nossas já tradicionais elevadas coberturas*” (BRASIL, 2013h, p. 5), a Sociedade de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC) apontava várias limitações sobre o conhecimento disponível acerca da vacina e manifestava preocupação com a participação futura das meninas vacinadas no rastreamento do câncer, ainda que na contribuição não se manifeste claramente contrária a essa incorporação⁹²:

- Não sabemos se a vacina previne câncer de colo uterino. (...)
- Não sabemos por quanto tempo dura a imunidade conferida pela vacina. (...)
- Não sabemos se outros sorotipos vão se tornar mais prevalentes como causa de infecção e de câncer de colúterino após a introdução da vacina. (...)
- Não sabemos a real eficácia da vacina (mesmo que apenas no que ela se propõe, a prevenção das NIC 2 e 3) na população que se pretende vacinar, pois os estudos envolveram mulheres de 15 a 26 anos e não meninas de 10 e 11 anos. (...)
- Não sabemos sobre efeitos adversos. (...)
- Não sabemos nem mesmo quais são os sorotipos mais relacionados com câncer no Brasil. Estamos introduzindo a vacina com base na presunção de que a prevalência dos sorotipos relacionados com o câncer em nosso país seja a mesma de outros países. (...) (BRASIL, 2013h, p. 3).

⁹² Uma posição francamente contrária da SBMFC fica bem clara posteriormente, como se verá mais adiante no capítulo 8 que examina os fatores intervenientes na incorporação, entre os quais os posicionamentos das diversas sociedades médicas.

Após o fim da consulta pública, a decisão final de recomendação da CONITEC, presente na ata da 19ª reunião da CONITEC, reiterou a incorporação (BRASIL, 2013i), sendo publicado como o relatório nº 82, de julho desse ano (BRASIL, 2013f). Essa recomendação foi posteriormente transformada em decisão pelo secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, a partir da publicação da Portaria nº 54, de 18 de novembro de 2013 (BRASIL, 2013j).

Aqui também pode ser interessante observar a proximidade de algumas datas. A “Deliberação Final” da CONITEC é do dia 05/09/2013 e a publicação do Relatório nº 82 é de 18/09/2013. Na parte final desse relatório, há uma seção relativa a Estratégia de Implantação (seção 12, na p. 34), segundo “normas definidas pelo PNI”, que são detalhadas por uma Nota Técnica, em anexo, explicando essa estratégia (BRASIL, 2013f). Essa nota é datada de 16/09/2013. Ou seja, pouco tempo depois da decisão final da CONITEC (11 dias), a equipe do PNI já foi capaz de entregar um documento explicitando como seria a estratégia de implantação da vacina no Brasil e já com as datas das campanhas de vacinação em 2014 dispostas (março e setembro). E isso ocorre antes mesmo da publicação da decisão do secretário da SCTIE, só ocorrida 18 de novembro de 2013 (BRASIL, 2013j).

Essas proximidades e sobreposições temporais, além de outras citadas anteriormente, em um processo que supostamente seria linear e sequencial reforça a suposição de que a “decisão” pela incorporação (ou o processo que permitiu que a vacina fosse incorporada) talvez tenha sido anterior (e concomitante) à análise da CONITEC, embora este seja um passo fundamental e que antecederia, segundo as normas burocráticas previstas na legislação, a incorporação de uma tecnologia no SUS (derivando de tal análise, inclusive, um processo de “consulta pública”).

A partir da publicação da portaria do Secretário da SCTIE, o PNI assume a responsabilidade da sua implementação e oferta à população⁹³, que deveria ocorrer no prazo de 180 dias a contar da publicação da Portaria nº 54, conforme estabelecido por lei.

E a oferta ocorre dentro desse prazo. Em 10 de março de 2014, tem início a primeira campanha nacional de vacinação contra o HPV, cujo lançamento oficial

⁹³A implementação da vacina contra o HPV será discutida no capítulo 9 dessa tese.

ocorreu em São Paulo, com a presença da presidenta Dilma Rousseff⁹⁴. A vacinação teve por foco a imunização de meninas de 11 a 13 anos nas 36.000 unidades básicas de saúde e em escolas públicas e privadas, sendo programada a aplicação de três doses da vacina (0, 6 meses e 60 meses após a primeira dose), sendo precedida de ampla campanha publicitária em diversos tipos de mídia⁹⁵, incluindo folders de divulgação⁹⁶ e uma cartilha com perguntas e respostas elaborada pela SVS para os profissionais de saúde⁹⁷. A segunda etapa ocorreu em setembro do mesmo ano, conforme será abordado no capítulo 9, referente à implementação da vacina.

Como visto até agora, a história da incorporação da vacina ultrapassou, em tempo e no que tange a eventos e atores relevantes, o espaço da CONITEC, desenrolando-se por diversos anos e sendo objeto de diversos fatores intervenientes:

Porque começamos uma discussão de 2006 e, só em 2013, as coisas foram conclusivas, mas ele é um processo de um bom estudo de caso (...) o processo foi longo, mas não era por conta da avaliação de tecnologia, era por conta mesmo do contexto da vacina. (Entrevistado C)

Para outro entrevistado, para entender melhor essa história é necessário pensar em três componentes:

O primeiro componente é a complexidade epidemiológica e de medida de utilização de recursos. A segunda coisa foi essa violentação quase dos pressupostos de modelos econômicos. A terceira questão foi a dimensão política. Porque tinha uma vacina que vem com tudo... Que tinha mãe, pai, avô (Entrevistado E)

⁹⁴ Informações sobre a abertura da primeira etapa de vacinação nacional encontra-se presente no Portal do Ministério da Saúde, disponível em <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/03/vacinacao-contrahpv-comeca-nesta-segunda-feira-10>, acessado em 18.12.2017.

⁹⁵ Ver em <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/servicos/33734-tire-suas-duvidas-sobre-a-vacina-contrahpv>, acessado em 18.12.2017.

⁹⁶ Disponível em <http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/2014/hpv/Folder-HPV-15x18.pdf>, acessado em 18.12.2017.

⁹⁷ Disponível em http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/2014/hpv/Guia_perguntas_e_repostas_MS_HPV_pr_ofissionais_de_saude.pdf, acessado em 18.12.2017.

Para esclarecer melhor estas reflexões, o próximo capítulo dedicar-se-á ao exame detalhado de alguns desses fatores.

8 FATORES INTERVENIENTES NO PROCESSO DE INCORPORAÇÃO DA VACINA CONTRA O HPV NO BRASIL

Este capítulo tem por foco a identificação de alguns fatores — em alguns casos, na forma de argumentos usados pelos atores envolvidos no processo de decisão — que parecem ter influenciado na incorporação da vacina contra o HPV no Brasil.

Como já visto anteriormente, novas vacinas têm se multiplicado nos últimos anos, oferecendo potencial redução na morbimortalidade associada a várias doenças e gerando pressões para a sua incorporação. Por outro lado, novos imunobiológicos, usualmente, são consideravelmente mais custosos que os existentes, introduzindo tensões nos processos de decisão. Tudo isso tem contribuído para aumentar o interesse e o desenvolvimento de estudos dedicados a examinar mais de perto processos, atores e fatores que são levados em conta ou atuam nos processos decisórios de adoção de novas vacinas pelos países (CLEMENS; JODAR, 2004; KIMMAN *et al.*, 2006; ANDRUS *et al.*, 2007; MUNIRA; FRITZEN, 2007; LEVINE *et al.*, 2010; LEVINE *et al.*, 2011; BURCHETT *et al.*, 2012a; BURCHETT *et al.*, 2012b). Alguns trabalhos têm se dedicado, sobretudo, na utilização de abordagens qualitativas como análise documental e entrevistas, a examinar os processos e fatores (em conjunto ou algum fator específico) relacionados à vacina HPV, objeto dessa tese (ANDRUS *et al.*, 2008; ROUGHHEAD; GILBERT; VITRY, 2008; HAAS *et al.*, 2009; TSUI *et al.*, 2009; PINEROS *et al.*, 2010; COLGROVE; ABIOLA; MELLO 2010; MELLO; ABIOLA; COLGROVE, 2012; TOMLJENOVIC; SHAW, 2013; WIGLE, COAST; WATSON-JONES, 2013; CARO MARTINEZ *et al.*, 2017).

Alguns desses trabalhos têm, inclusive, proposto estruturas teóricas (*framework*), que podem auxiliar no mapeamento e em maior entendimento de fatores prevalentes, como os que interagem uns com os outros, e sobre sua importância relativa em influenciar a tomada de decisão (LEVINE *et al.*, 2010; BURCHETT *et al.*, 2012a). Os autores dedicados a esses estudos chamam atenção para o fato de que os fatores intervenientes diferenciam-se de vacina para vacina e entre os países. Por exemplo, fatores importantes em países de baixa e média renda diferem consideravelmente daqueles que influenciam às decisões nos países de alta

renda, refletindo o potencial de sustentabilidade financeira da adoção e as percepções públicas presentes nesses últimos.

Esses e outros trabalhos não mencionados ajudaram a formar um mapa conceitual, a partir do qual os documentos e transcrições dos entrevistados foram escrutinados, buscando identificar sua presença, forma de atuação/influência, interação com outros elementos, etc. Ao mesmo tempo, fatores que eventualmente pareciam se revelar importantes, mas que não tinham sido relatados na literatura, também foram reconhecidos e destacados.

As páginas seguintes propõem-se a apontar e discutir brevemente alguns dos fatores que parecem ter sido, de alguma forma, tratados como influenciando, *a vera* ou no que fica aparente dos discursos, as decisões relacionadas à incorporação da vacina contra o HPV, a partir de categorias construídas de forma arbitrária, mas que tiveram o objetivo de organizar e apresentar mais didaticamente elementos diversos e aparentemente relacionados.

8.1 Características da vacina: uma zona de grandes incertezas

Aspectos relacionados às algumas características específicas da vacina contra o HPV foram absolutamente recorrentes nas discussões, documentos e falas dos entrevistados. Entre estas, incluem-se sua segurança, eficácia de curto e longo prazo, esquema vacinal mais adequado e necessidade de dose de reforço.

A recorrência dessas características nas discussões não apenas se fez presente, mas esteve sempre revestida de grandes incertezas e divergência de opiniões entre os atores.

Um primeiro espaço dessas incertezas relacionava-se à **segurança** da vacina contra o HPV, questão fundamental quando se pensava no uso de um produto em grandes populações, saudáveis, de idade jovem e em que a proteção pretendida só ocorreria distante no tempo.

Como qualquer outro produto farmacêutico, vacinas não são completamente isentas de riscos, e eventos adversos podem eventualmente ocorrer como resultado da imunização. Entretanto, como lembra Singh e Mehta (2016, p 5), “ao contrário

dos medicamentos, que são administrados a pacientes, as vacinas são recebidas por indivíduos saudáveis, de modo que a margem de segurança deve ser muito alta”.

Como consequência, a segurança (desta e de qualquer vacina) é avaliada em cada etapa do desenvolvimento imunobiológico (estudos pré-clínicos e clínicos) e, mesmo após o licenciamento, são exigidos monitoramento e análises pelas autoridades de saúde, para garantir a detecção de eventos menos raros e/ou sérios ou que demorem mais tempo para se manifestar. Quase todos os países têm sistemas de registros passivos para eventos adversos relacionados a vacinas, em que estes são espontaneamente notificados por prestadores de cuidados e consumidores, citando-se como exemplos o *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) nos EUA, o *Canadian Adverse Event Following Immunisation Surveillance System* (CAEFISS) e o *UK Yellow Card Scheme*, no Reino Unido. Os fabricantes são também obrigados a informar às autoridades sanitárias sobre essas ocorrências. Por fim, existem sistemas de vigilância ativa, que incluem grandes bancos de dados relacionados a populações definidas (como um único provedor de cuidados de saúde ou conjunto de organizações), que são vinculados para permitir o compartilhamento de dados em plataformas, como o VigiBase, criado pela OMS, ou o projeto *Vaccine Safety Datalink* (VSD, nos EUA (STILLO; SANTISTEVE; LOPALCO, 2015).

A vacina contra o HPV não envolve agente vivo e apenas partículas virais (proteínas L1), o que seria um elemento *a priori* de menores riscos à segurança, e isso é recorrentemente trazido à discussão como aspecto ‘garantidor’ de sua segurança. Também era citado que diversas revisões sistemáticas dos ECCR apontavam para ocorrência apenas de eventos adversos (EA) clinicamente menos significativos — como eventos sistêmicos gastrointestinais, artralgia e cefaleia, e eventos locais, como vermelhidão, dor e inchaço no local de aplicação (RAMBOUT *et al.*, 2007; MEDEIROS *et al.*, 2009; POMFRET; GAGNON; GILCHRIST, 2011). Entretanto, mesmo após aprovação e uso da vacina em vários países, ainda permaneciam controvérsias com relação à sua segurança frente a eventos mais

graves⁹⁸ como síndrome de Guillan-Barré, síncope, tromboembolismo e morte (POMFRET; GAGNON; GILCHRIST 2011⁹⁹). Para tal, contribuía relatos episódicos de reações excepcionais¹⁰⁰, cuja relação de determinação com a vacina nem sempre estavam estabelecidos de forma definitiva, mas que geravam preocupações e ansiedade, sobretudo nas adolescentes e suas famílias.

Refutando essas preocupações, os resultados do monitoramento pós-licenciamento realizados em diversos países, tanto na forma de pesquisas científicas como de relatórios das autoridades sanitárias, confirmavam que as vacinas contra o HPV eram geralmente seguras e bem toleradas; os sintomas no local da aplicação eram os EA mais comuns e a dor é o sintoma local mais frequentemente referido. Eventos adversos graves eram raros e não associados a sequelas graves, e sem relato de mortes que pudessem ser especificamente atribuídas às vacinas (BONANNI *et al.*, 2010; STILLO; SANTISTEVE; LOPALCO, 2015)¹⁰¹. Outro aspecto lembrado era que a OMS reconhecia a segurança de ambas as vacinas, bi e

⁹⁸ EA graves são definidos como qualquer ocorrência médica que represente ameaça à vida, necessite ou prolongue internação hospitalar, resulte em incapacidade e/ou morte, sendo os eventos clínicos e a morte avaliados separadamente (BONANNI *et al.*).

⁹⁹ Um estudo na França tinha apontado um risco aumentado de síndrome de Guillain-Barret após a vacina Quadrivalente (incidência de 1,4 entre os expostos versus 0,4 por 100.000 pessoas-ano entre os não expostos, representando uma HR de 3,78, com IC 95% de 1,79-7,98) (MIRANDA *et al.*, 2017), mas publicação mais recente dos dados de monitoramento dessa vacina nos EUA não observaram o mesmo resultado (GEE *et al.*, 2017). Quanto ao evento adverso síncope, que também era citado entre os EA graves, dados do Instituto americano de Medicina (IOM) concluíram que este poderia resultar de qualquer vacina injetável, sem diferenças específicas para a vacina contra o HPV (IOM, 2012).

¹⁰⁰ Uma situação que gerou grande espaço na mídia, repercutindo inclusive no Brasil (<https://www.terra.com.br/noticias/mundo/america-latina/duzentas-meninas-desmaiam-misteriosamente-na-colombia,fae6542983428410VgnVCM10000098cceb0aRCRD.html>), esteve relacionada a mais de 300 meninas em Carmem de Bolivar, na Colômbia, que relatavam ter experimentado desmaios, dificuldades para respirar e fraqueza e formigamento nas pernas, alegadamente ligados à vacina HPV. A causa não conseguiu ser esclarecida, mas as autoridades locais concluíram que era altamente improvável uma relação causal com a vacina, acreditando que o fenômeno representava uma desordem psicogênica em massa (STILLO; SANTISTEVE; LOPALCO, 2015).

¹⁰¹ Esse panorama continua atualizado. Publicação recente examinou as notificações de eventos adversos ao *Vaccine Adverse Event Reporting System* relacionadas à vacina quadrivalente. O estudo informa 19.760 eventos adversos notificados, em mais de 60 milhões de doses aplicadas aplicada a mulheres e homens de 9 a 26 anos, no período de janeiro a dezembro de 2015 (taxa bruta de 327 notificações de EA por milhão de dose). Desse total, 94,2% foram EA menos graves. A taxa de EA graves foi de 19/milhão de doses, constituídos, sobretudo, de cefaleia, fadiga e náuseas. Entre as 29 mortes notificadas,, não se verificou nenhum padrão desse evento por diagnóstico, comorbidades, idade ou intervalo entre vacinação e morte (ARANA *et al.*, 2018).

quadrivalente, após sua aplicação de mais de 170 milhões de doses em todo o mundo (WHO, 2014).

Outra zona de substancial dúvida e debate, desde o início das discussões até o momento de decisão de incorporação da vacina, referia-se à **eficácia** da vacina HPV para seu objetivo final, qual seja, a redução da incidência do câncer do colo de útero. Isso se devia ao fato de que, até aquele momento (e, de certa forma, até hoje), os ensaios clínicos controlados realizados tinham sempre, como medida de resultado em saúde, desfechos intermediários (níveis de anticorpos protetores, redução da infecção pelo HPV e redução de lesões precursoras como NIC II e NIC III), que guardam relação com a história natural da doença, mas sem existência de evidências expressas como redução nos casos de câncer de colo de útero.

Um dos elementos para essa falta de evidência repousava no pequeno tempo de seguimento das coortes vacinadas vis-à-vis a um curso de doença que envolve pelo menos 20 a 25 anos até o desenvolvimento das lesões neoplásicas.

Além disso, o tempo de corte para a persistência da infecção situava-se, em geral, em seis (6) meses e doze (12) meses, quando é sabido que algumas infecções regridem em até dois (2) anos (LA TORRE *et al.*, 2007); também as lesões precursoras têm potencial de regressão, que é maior as lesões de baixo grau (passíveis de regressão em até 40% dos casos) que nas de alto grau (WRIGHT *et al.*, 2002; ASCUS-LSIL., 2003).

Por fim, outro aspecto frequentemente abordado referia-se à prevalência dos tipos virais cobertos pela vacina em nosso meio, dado que a imunidade induzida é subtipo específica e variações locais da prevalência específica dos subtipos nos diversos continentes e países podem introduzir diferenças nos resultados de efetividade das vacinas. No Brasil, até aquele momento, existia pouca informação sobre a prevalência dos subtipos virais na população feminina em geral. Revisão sistemática realizada por Ayres e Silva (2010), relatava que a prevalência específica do subtipo HPV 16 no país era semelhante à encontrada na literatura, apresentando-se o HPV 16 como o tipo mais frequente, independente do resultado apresentado da citologia.

Uma evidência científica recorrentemente citada nos documentos governamentais no período é a revisão sistemática elaborada por Rambout

publicada em agosto de 2007. Esse trabalho investigou publicações disponíveis até junho de 2007 e incluiu seis ECCR (três dos quais, estudos de fase II) com 40.323 mulheres, com idade de 15 a 25 anos ao receberem a vacina, mostrando redução na frequência de lesões de alto grau causadas pelas cepas vacinais (incluindo qualquer vacina com pelo menos uma cepa viral): eficácia de 86% (IC 95% 79-94%) nas análises por protocolo, mas de apenas 48% (IC 95% 37-57% nas análises por intenção de tratar (ou seja, como as pacientes foram designadas ao início do ensaio, tenham recebido a intervenção ou não como previsto (RAMBOUT *et al.*, 2007).

Outra revisão disponível à época era a de La Torre e colaboradores, também de 2007, envolvendo 22.630 mulheres, de 15 a 25 anos, soronegativas, com resultados de testes de DNA para HPV negativo no momento do arrolamento e que completaram a terceira dose com as vacinas monovalente (nunca comercializada), bi e quadrivalente. Foi encontrada eficácia de 87% (IC de 95% 80–91%) e de 78% (IC de 95% 62–87%) para prevenção de infecção persistente em seis meses pelo HPV 16 e 18 com as vacinas tetravalente e bivalente, respectivamente. Outros desfechos não foram avaliados e a análise foi por protocolo.

Outras revisões sistemáticas publicadas até o momento da decisão e incorporação da vacina contra o HPV no Brasil sinalizavam para situação similar, isto é, eficácia com base nos desfechos intermediários já citados e resultados examinados por intenção de tratar apontando para eficácia menor que as análises por protocolo (MEDEIROS *et al.*, 2009; LU *et al.*, 2011; ARAUJO *et al.*, 2013). Em relação ao potencial impacto dos baixos resultados das análises por intenção de tratar, vale trazer o apontado por Araújo, na discussão dos resultados de sua metanálise:

A análise por intenção de tratar parte do pressuposto que os desvios do protocolo inicial são irrelevantes frente à garantia de comparabilidade dos grupos obtida pela randomização. Outrossim, essa abordagem de análise reflete uma avaliação do benefício frente a perdas ou mudanças ocasionais na orientação de tratamento previsto no protocolo inicial, como por exemplo, a incompletude do esquema vacinal proposto, passível de acontecer em uma intervenção que se apoia em doses repetidas em uma população que usualmente é menos acessível a um cuidado regular. **Como a análise por intenção de tratar garante a randomização, o achado pode indicar que as estimativas de eficácia para a abordagem por protocolo poderiam estar enviesadas** (ARAUJO *et al.*, 2013, p. S-39-S40).

No caso, esse viés seria pela possibilidade, portanto, de uma superestimação dos resultados presentes nas análises por protocolo, sistematicamente muito mais favoráveis, que careciam de evidências mais robustas, dada a escassez de estudos de efetividade, resultantes da efetiva implantação em larga escala e em situação de mundo real, naquele momento.

É importante deixar claro que dúvidas sobre segurança e eficácia da vacina não eram compartilhadas por todos os atores envolvidos no processo, como fica patente na entrevista de um ator com atuação no âmbito governamental, destacada abaixo:

Pesquisadora – À época, existiam várias lacunas do conhecimento com relação à eficácia da vacina, segurança da vacina...

Entrevistado – **Olha, nunca houve, entendeu?**

Pesquisadora – Não?

Entrevistado – Acho que não.

Pesquisadora – Isso não era debatido nas reuniões?

Entrevistado – Não, essa é uma das vacinas que, desde o início, se demonstrou como **uma vacina muito segura e uma das vacinas (...) de maior eficácia** (...) O grande problema dela era a questão do custo mesmo e a sua operacionalização (...) (Entrevistado F)

As dúvidas em relação à eficácia da vacina também estavam relacionadas à definição de em qual faixa etária a vacina apresentaria maior eficácia, uma vez que tanto a vacina Bivalente quanto a Quadrivalente apresentavam a prescrição via bula, de 10 a 25 anos e 9 a 26 anos respectivamente. Aparentemente, esse aspecto teve presença importante no debate:

Qual a melhor faixa etária para se vacinar? E aí os estudos começaram a mostrar que, quando você avaliava a eficácia misturando já as mulheres com infecção, as eficácias abaixavam. Não eram robustos. Os resultados não eram robustos..., quando você misturava na análise. Se você vacinar mulheres já com vida sexual ativa, já expostas à infecção, a eficácia da vacina não parece tanto. A vacina é eficaz quando profilática! Ela precisa ser dada antes da infecção. (...) **Então, começou a surgir essa questão de faixa etária adequada para vacinar.** (Entrevistado B)

Porque tinha essa discussão... 9 anos? 11 anos? (...) a questão era antes de um grande número iniciar, ter contatos sexuais... Porque depois que já tem vida sexual ativa, a efetividade baixa vertiginosamente. (...) Mas, na época, era o estabelecido. Teve contato, teve infecção, a vacina não funciona. **Então, se você vai tendo um número, grupo grande de meninas vacinadas que já tiveram contato, a efetividade vai lá para baixo!** (Entrevistado E)

As dúvidas em relação à faixa etária estavam presentes também nos documentos governamentais, como o Parecer Técnico e Impacto Orçamentário, que trazia entre as suas conclusões:

Atualmente, ainda existem importantes lacunas no conhecimento científico sobre a vacina, tais como: Definição precisa quanto à faixa etária da população-alvo que deve ser vacinada: a população-alvo ideal seria a de meninas antes de se tornarem sexualmente ativas, visando a maximizar a efetividade da vacinação. A vacinação inicialmente deveria incluir também mulheres mais velhas e/ou subgrupos de maior risco de infecção. (BRASIL, 2008e, p 15)

Em relação à definição da idade da população-alvo, dois elementos parecem ter sido decisivos. Por um lado, a experiência internacional; por outro, a faixa de etária de início das atividades sexuais no país, com suas variações inter e intrarregionais.

Em relação ao primeiro, os documentos governamentais mencionam as diferentes experiências internacionais. É citada a revisão sistemática de estudos de custo-efetividade empreendida por Andrade, que mostrava que 94,9% dos trabalhos utilizavam meninas entre nove e 12 anos de idade como sua população-alvo. Na Inglaterra, a inclusão da vacinação de rotina foi feita para meninas de 12 a 13 anos de idade, com os dois primeiros anos incluindo campanha *catch-up* para meninas com até 18 anos de idade. O Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações dos EUA recomendou a vacina contra o HPV para as meninas adolescentes com idades entre 11 e 12, com *catch-up* para meninas e mulheres com idade entre 13 e 26 (BRASIL, 2012a).

Com vistas a contribuir na decisão, foi realizado um estudo sobre a idade da iniciação sexual de meninas no Brasil, utilizando dados coletados do Questionário da Mulher (2008) obtidos junto a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) do Ministério da Saúde. Foi realizada uma análise estatística dos dados regionais considerando as cinco regiões, subdivididas em dois grupos: urbano e rural. Os dados de iniciação sexual estimados encontram-se na

tabela 2 abaixo, mostrando que, considerando o desvio-padrão da idade média, meninas com aproximadamente 14 anos iniciaram relações sexuais em todas as regiões do país.

Tabela 2 — Estatísticas Descritivas sobre idade de iniciação sexual, Brasil, PNDS, 2008

Região	Amostra	Média	Mediana	DP	Idade mínima
Norte urbano	1673	16,94	17	3,120	8
Norte rural	647	16,22	16	2,733	10
Nordeste urbano	271	17,70	17	3,888	8
Nordeste rural	523	17,58	17	3,448	10
Sudeste urbano	1918	18,08	18	3,482	11
Sudeste rural	1008	17,59	17	3,527	10
Sul urbano	2079	17,77	17	3,232	9
Sul rural	927	18,05	18	3,654	9
Centro Oeste urbano	1957	17,77	17	3,423	7
Centro Oeste rural	834	16,97	16	3,415	9

Legenda: DP — Desvio padrão

Fonte: Brasil, 2012a, p. 4.

Considerando esses resultados, foi feita a opção pela população-alvo da vacina no país compreender meninas de 11 a 13 anos como sendo aquele mais adequado, em um primeiro momento (BRASIL, 2014a, p. 12).

Vale ressaltar que a opinião de que o benefício da vacina se restringiria apenas à faixa etária mais jovem e ainda não sexualmente ativa — o que limitava a população alvo da vacina — não era completamente consensual, existindo aqueles que defendiam benefício que superavam essas faixas:

Qualquer indivíduo, mulher ou homem, terá algum benefício..(...) Antes da atividade sexual, o benefício é máximo, poderá ser perto de 90% de proteção. A medida que passam os anos, você vai se expondo ao vírus, porque é um vírus de contato. Então, a efetividade cai. Para quanto? 50%? 40%?... Mas 50% é melhor que nada, isso em qualquer faixa etária. Vamos ter um exemplo da pessoa que, porque não teve muitas relações sexuais ou porque teve sempre um único parceiro, nunca viu um vírus na vida, e tem 40 anos idade... essa pessoa tem um benefício praticamente idêntico de uma menina de 10. Por que? Porque ela não se expôs ao vírus [...] Vai ter um HPV. Então, o benefício da vacina, que tem quatro tipos, ela fica protegida dos outros... **Então, qualquer um tem um certo nível de benefício** (Entrevistado D)

Nesse sentido, existiam pesquisadores que defendiam que a vacina produziria ganhos em saúde, mesmo na população de mulheres mais velhas e já expostas a alguns dos sorotipos vacinais, citando estudos presentes na literatura. Um deles é o estudo do *FUTURE II Study Group* (2007), financiado pela Merck e que avaliou os resultados de dois ensaios randomizados controlados por placebo com a vacina Quadrivalente em 17.622 mulheres de 15 a 26 anos, independente de exposição sexual (0 a 4 parceiros) e sem consideração ao status de base para HPV. Seus resultados mostraram que, para as mulheres já positivas para um a três subtipos de HPV antes da imunização, a vacina protegia contra NIC II ou III ou adenocarcinoma *in situ* associado ao subtipo ou subtipos para os quais a mulher era negativa na época de sua entrada no ensaio. A partir desses achados, os autores sugeriam a vacinação sem *pré-screening* para infecções prévias por algum tipo viral, o que poderia impactar em eventuais extensões de faixa etária ou em programas de *catch up* vacinal.

A esse respeito, é importante ter claro que as discussões sobre a faixa etária elegível para a imunização, os potenciais ganhos também para mulheres pós-puberdade e a necessidade ou não de *screening* para os tipos vacinais guardam, todas, relação com o futuro mercado da vacina.

Outro ponto em descoberto relativo à vacina estava relacionado à **possibilidade de aumento da prevalência de outros sorotipos oncogênicos não cobertos pela vacina**, uma vez que os sorotipos alvos reduzissem sua circulação a partir do uso mais generalizado do imunobiológico:

A incerteza dos benefícios e também dos riscos, porque a dúvida é assim, existem 100 sorotipos diferentes do HPV, e quatro, cinco deles, são oncogênicos, que são aqueles que produzem câncer e dois deles estão sendo endereçados numa vacina e os outros quatro na outra. Existem oito, dez tipos que são oncogênicos, dentro de um total de mais de cento e tantos tipos. **E a dúvida dos cientistas era: se a gente eliminasse algum sorotipo, será que outros sorotipos não iriam ocupar o lugar, produzindo câncer?** (Entrevistado G)

Essa dúvida também se encontrava claramente expressa em documentos governamentais da época:

Atualmente, ainda existem importantes lacunas no conhecimento científico sobre a vacina, tais como: - **Aumento da prevalência de outros tipos oncogênicos de HPV devido à diminuição da prevalência dos tipos 16 e 18.** Conseqüentemente, pode ser necessário estruturar e fortalecer sistemas de vigilância e monitoramento das infecções após a introdução da vacina. (BRASIL, 2008e, p 15)

Hoje, alguns estudos têm apontando que ambas as vacinas parecem fornecer algum grau de proteção cruzada contra sorotipos não cobertos pelo imunobiológico, em particular os tipos 31, 33 e 45 (WHO, 2017), mas essa informação não estava disponível à época da decisão. Dada essa incerteza, a WHO posicionou-se, desde 2009, pela necessidade de implantação de sistemas de monitoramento viral (WHO, 2009), e recomendações para o monitoramento foram estabelecidas quando da implementação no país, como será visto no capítulo 9, mais adiante.

Ainda como parte das características da vacina sobre as quais não existiam certezas e que geraram debates significativos no processo de incorporação, inclui-se o **número de doses do esquema vacinal**. A bula da vacina Quadrivalente aprovada pela ANVISA e incorporada pelo Brasil recomendava três doses da vacina, respectivamente com 0, 2 e 6 meses e assim ela foi introduzida em diversos países da primeira onda de incorporações. Entretanto, esse esquema agrega custos e desafios logísticos significativos e era visto como podendo ser um obstaculizador à sua implementação em países de menos recursos.

Desde 2011, já se discutia a possibilidade de imunizar com apenas duas doses e com uma terceira dose (chamada de “reforço”) algum tempo depois. Uma análise não randomizada do ensaio de fase III Costa Rica forneceu a primeira evidência clínica de eficácia da vacina bivalente, quando administrada em menos de três doses (duas doses bem como dose única), na prevenção de infecções persistentes por um ano pelo HPV-16 e HPV-18 (KREIMER *et al.*, 2011; Safaeian *et al.*, 2013). Esses achados foram posteriormente confirmados no estudo PATRICIA e em outros ensaios clínicos (ROMANOWSKI *et al.*, 2011; DOBSON *et al.*, 2013;

SANKARANARAYANAN *et al.*, 2016). Segundo Mishra, Pimple e Shastri (2015), uma análise combinada de dados de ensaios clínicos mostrava eficácia similar de vacina contra infecções por HPV-16/18, quatro anos após a vacinação, entre mulheres de 15 a 25 anos que receberam uma dose, duas doses ou três doses. Estudos de mundo real também apontam na mesma direção: uma avaliação realizada cinco anos após o início do programa de vacinação em massa para o HPV na Austrália mostrou que menos de três doses de vacina oferecia proteção contra a doença cervical (BROTHERTON *et al.*, 2015, e resultados semelhante foram obtidos em outros estudos de base populacional (CUSCHIERI *et al.*, 2016).

É interessante notar, contudo, que à época das discussões ocorridas no país, apenas poucos dos estudos acima citados estavam publicados e grande incerteza ainda existia em relação a essa questão.

O esquema que acabou prevalecendo na incorporação da vacina no Brasil foi o de três doses, aos 0, 6 e **60 meses**^{102 103}, também conhecido como esquema estendido. Para um dos entrevistados, o papel da OMS foi determinante na definição nacional por esse esquema:

(...) uma reunião com a Organização Mundial de Saúde discutiu o esquema 0, 2 e 60 [meses] com três doses. Naquele momento, já se tinha elementos, dados científicos, que mostravam que você vacinando o adolescente com o esquema, que naquele momento chamávamos de estendido — que era 0, a segunda dose com 6 meses, e um reforço aos 60 meses —, que nós teríamos uma maior imunogenicidade. Os estudos já apontavam que vacinando o adolescente com esse esquema, ele produziria duas vezes mais anticorpos do que se vacinasse com três doses [referindo-se a 0, 2 e 6 meses]. Com isso, a proposta de fazermos o esquema estendido. (Entrevistado F).

Vale destacar que o esquema vacinal inicialmente recomendado pela OMS estava em consonância com as bulas dos fabricantes, com três doses (0, 1 ou 2 meses e 6 meses), sem dose de reforço; população alvo de meninas antes do início da atividade sexual (anterior à exposição ao vírus), de 9 a 13 anos, com

¹⁰² Grifo da autora.

¹⁰³ Coincidentemente, com a proposta do esquema estendido adotada no Brasil, a terceira dose seria aplicada apenas em 2019, ano que inicialmente estava previsto o término da transferência de tecnologia para produção local, conforme será abordado adiante.

flexibilização de *catch-up*, de forma rotineira ou eventual, de acordo as escolhas dos países (WHO, 2009).

Em 2014, após a decisão de incorporação no Brasil, portanto, a OMS atualizou sua recomendação de esquema vacinal, com redução para duas doses, em adolescentes de 9 a 13 anos, com intervalo mínimo de seis meses entre as doses (WHO, 2014).

No relatório final de recomendação da CONITEC, encontra-se uma justificativa para a escolha do esquema estendido no Brasil:

Esse esquema já é adotado por países como Canadá, México, Colômbia e Suíça. **Com a adoção desse esquema, será possível ampliar a vacinação do grupo alvo**, inicialmente proposto para adolescentes de 10 a 11 anos, para adolescentes de 11 a 13 anos de idade, oportunizando, assim, o acesso à vacinação a mais duas faixas etárias, **dispondo dos mesmos recursos** (BRASIL, 2013f, p. 34)

Esse argumento a favor de um melhor uso econômico dos recursos com o esquema vacinal estendido, possibilitando iniciar a vacinação no país com uma população alvo maior, parece ter tido impacto na decisão, como pode ser visto no relato de um dos entrevistados:

Com isso, a proposta para o Brasil, de fazermos o esquema estendido. E o pensado inicialmente de fazer duas coortes de vacinação, que era 10 e 11 (anos), foi possível com mesmo custo (...). Então, você pode ver o ganho que você tem quando existe uma política pensada e organizada em termos de estratégia de saúde pública (Entrevistado F).

Outras razões para a opção pelo esquema estendido encontram-se presentes em documento de 2014 da Secretaria de Vigilância à Saúde, que traz uma ampla discussão sobre a forma de implementação e que lista, além dos já citados:

(...) Quanto maiores os intervalos entre as primeiras duas doses de vacina quadrivalente, maiores são os títulos de anticorpos obtidos imediatamente antes da terceira dose, o que pode resultar em resposta imunológica mais robusta em adolescentes e adultos jovens;
- O maior intervalo entre a segunda dose e a terceira pode resultar em resposta imunológica mais robusta entre as adolescentes;

- Nos cinco primeiros anos serão administradas duas doses, o que aumenta a adesão ao esquema vacinal e, conseqüentemente, o alcance das coberturas vacinais preconizadas; e,
- Um maior intervalo entre a primeira e segunda dose e a realização da vacinação contra HPV concomitante com campanhas de vacinação reduzirá a carga de trabalho das equipes de vacinação, havendo maior chance de obtenção de altas coberturas vacinais sem impactar nas coberturas vacinais das demais vacinas. (BRASIL, 2014a, p. 9-10)

Quando as discussões sobre a incorporação se iniciaram no país, existia apenas uma vacina registrada, no caso a Quadrivalente (Gardasil®). Entretanto, à época da decisão, a vacina bivalente, que protege contra os subtipos virais 16 e 18, já se encontrava licenciada e, possuía, inclusive, um custo menor de aquisição no mercado. A **escolha do produto incorporado pelo PNI** acabou ocorrendo a favor da vacina de maior espectro. Um elemento aparentemente levado em consideração nessa opção foi a presença dos subtipos virais 6 e 11 na vacina Quadrivalente, os quais estão relacionados a aproximadamente 90% das verrugas genitais. Um dos entrevistados, comentando sobre a escolha feita, refere outros elementos agregadores ao espectro vacinal:

Na sinalização da escolha desta vacina, o aspecto sanitário é o mais decisivo do ponto da incorporação de um produto. Você não incorpora um produto porque a tecnologia é importante. A partir da decisão de incorporação de um produto, você acha uma solução tecnológica que seja melhor para o país. Então, a primeira decisão é da adoção (...) E se mostrava que, **no mundo todo, estava havendo um predomínio da vacina Quadrivalente**, inclusive, no Reino Unido, que é o país de origem da empresa concorrente, que é a Glaxo SmithKline (produtora da vacina bivalente)... o Reino Unido estava migrando para a Quadrivalente. Então, havia um grande predomínio mundial para a adoção da Quadrivalente, por dois grandes motivos. O primeiro motivo é que **ela permitia prevenir contra quatro sorotipos de vírus**, os vírus principais para o câncer de colo uterino eram os mesmos, mas **ela permitia ampliar para mais dois tipos de agravos**. (...) ela tinha, então, um leque de proteção mais amplo. **Mas o mais importante ainda estava muito definido naquela época... o que a gente chama de *pipeline*, uma perspectiva de se chegar a nove sorotipos... a vacina nonavalente** (...) (Entrevistado H)

Aparentemente, não apenas a amplitude de cobertura foi um dos elementos relevantes na escolha. Também teve influência na opção feita, um olhar de prospecção tecnológica relacionada ao imunobiológico e as negociações em curso para o processo de transferência tecnológica, que tinham avançado com a empresa Merck, produtora do produto Gardasil®. Este acordo e sua potencial interveniência

no processo de incorporação serão tratados mais adiante, mas a esse respeito vale trazer aqui um fragmento do relatório do Tribunal de Contas da União (TCU) referente a uma auditoria operacional relacionada à gestão dos recursos descentralizados pelo Ministério da Saúde para entidades, situadas na Região Sudeste, que atuam na produção e distribuição de vacinas e soros:

A Dra. Carla Domingues, Coordenadora-Geral do PNI, relatou que a vacina HPV quadrivalente atende ao programa, visto que permite a prevenção dos casos de câncer do colo de útero. Contudo, um dos fatores para a escolha da vacina HPV produzida pela empresa MSD em detrimento da parceria Bio-Manguinhos com a empresa GSK, foi o fato de **constar no termo de compromisso celebrado pelo MS e pelo Instituto Butantan, no âmbito da mesma PDP, a transferência futura da tecnologia relativa à produção da vacina HPV nonavalente** (TCU, 2016, p. 28).

O **grau de conhecimento** que foi se acumulando **sobre a vacina** a partir de sua introdução em outros países também foi observado como possível fator interveniente da incorporação, mesmo que estes ainda tivessem por base resultados não-finalísticos. Foram mencionados, nas entrevistas, os primeiros estudos publicados sobre a efetividade da vacina na Austrália e informações que chegavam aos pesquisadores brasileiros a partir de sua participação em congressos internacionais:

E já tinham resultados animadores, em várias outras experiências internacionais... A Austrália tinha também definido por incorporar mesmo sem nenhum dado, sem nenhum dado novo sobre as lacunas de conhecimento e iria avaliar... (...) foi uma decisão de política de governo, assumindo as consequências em termos de lacunas de conhecimento, mas com o propósito de avaliar os desdobramentos (...). Embora na Austrália, acho que eles vacinaram as mulheres até lá na frente [*com maior faixa etária*], com o argumento de controlar as lesões verrugosas. As quais aparecem muito rapidamente, porque tem outro processo, é outra doença. Tem outro tempo. Os resultados aparecem muito mais rápido (Entrevistado B)

Congressos públicos! Estava lá a informação (...). **E o GT explorou essa informação para contribuir** (...). Então, essa informação ficou disponível. (Entrevistado D)

Sobre a disponibilidade de dados de mundo real acima mencionado, vale ressaltar que, embora não apresentassem dados inquestionáveis, devido ao tempo

de seguimento muito curto, as informações procedentes da Austrália apontavam para reduções animadoras na prevenção de verrugas genitais e de infecção persistente pelo HPV e lesões cervicais precursoras entre as vacinadas. Em 2011, foi publicado o estudo de base populacional de Brotherton e colaboradores que analisava a tendência, presente no *Victorian Cervical Cytology Registry*, das anormalidades cervicais histopatológicas (LAG, LBG e adenocarcinoma *in situ*) de mulheres australianas antes (janeiro/2003 a março/2007) e após (abril/2007 a dezembro/2009) a introdução do programa de imunização. Houve redução na incidência de lesões de alto grau (0,38%, IC 0,16-0,61) nas mulheres abaixo de 18 anos, embora nenhum declínio temporal similar tenha sido verificado para lesões de baixo grau ou entre mulheres mais velhas (BROTHERTON *et al.*, 2011). Perto da decisão da CONITEC, sobreveio a publicação do trabalho de ALI (2013), que investigou os efeitos do programa vacinal australiano na presença de verrugas genitais, usando dados do sistema de vigilância daquele país, referentes aos períodos 2004-jun/2007 e julho/2007 a 2011. Antes da introdução da vacina, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na presença de lesões genitais (8,8% em 2004 e 11,5% em 2007), mas houve queda importante (de 92,6%) após início desta (0,85% em 2011) em mulheres menores de 21 anos (92,6%). Redução menor, mas ainda assim muito relevante, foi também observada entre as mulheres de 21 a 30 anos (72,6%), sem declínio significativo nas mulheres acima de 30 anos.

8.2 Intervenções alternativas: o Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo de Útero

No caso específico do câncer de colo de útero, existe (desde os anos 60) uma alternativa de prevenção secundária, no caso o rastreamento através do Teste de Papanicolaou. Alternativa esta que foi responsável pela queda nas taxas de incidência da neoplasia, em vários países do mundo, mesmo antes que a vacina estivesse disponível (PEIRSON *et al.*, 2013), mas que para tal redução exige

programas organizados e bem-estruturados (com cobertura adequada da população sob risco, seguimento dos casos alterados no rastreamento, qualidade dos exames de rastreamento, acesso à confirmação diagnóstica e tratamento) (WHO, 2017). E que, como discutido antes, não se torna dispensável ou é substituída pela prevenção primária vacinal, mesmo que esta pudesse ter uma eficácia hipotética e irreal de 100%, porque a vacina não é terapêutica (ou seja, não interfere com as infecções já adquiridas), porque é direcionada apenas às populações mais jovens (e não ao conjunto de mulheres), porque seu espectro, em termos de subtipos virais, não cobre todo o espectro de sorotipos oncogênicos do HPV e também porque a emergência do câncer é multifatorial.

Nesse aspecto, a posição da OMS tem sido sempre de que a vacinação seja introduzida como parte de uma estratégia coordenada e abrangente para prevenir o câncer cervical e outras doenças associadas ao HPV.

Essa estratégia deve incluir educação para redução de comportamentos que aumentam o risco de contrair a infecção pelo HPV, treinamento de profissionais de saúde e informações para as mulheres sobre rastreamento, diagnóstico e tratamento de lesões pré-cancerosas e câncer. A estratégia também deve incluir maior acesso a serviços de rastreamento e tratamento de qualidade. **A introdução da vacina contra o HPV não deve prejudicar ou desviar recursos do financiamento para desenvolvimento ou manutenção de programas eficazes de rastreamento do câncer do colo do útero.** (WHO, 2017, p. 265).

A esse respeito, foi voz corrente nos documentos e entrevistas a menção à baixa efetividade e aos problemas apresentados pelo rastreamento no Brasil, que não consegue dar cabo na carga dessa doença e ainda mantém o país em parâmetros de incidência da doença comparáveis às nações subdesenvolvidas. O Programa de Controle do Câncer de Colo de Útero, instituído desde 1998 (BRASIL, 1998), ocupa sempre posição de destaque nos debates ao longo do período de incorporação, sendo recorrentes às críticas a seu funcionamento, mesmo que pese o reconhecimento de alguns avanços, como aumento nos anos mais recentes da proporção de mulheres rastreadas na faixa etária elegível:

(...) não só a questão da vacina (...) Mas, fundamentalmente, avaliar o programa. O que o programa conquistou? O que avançou? O que não avançou? **Como a taxa de mortalidade não caía, existia uma crítica muito grande em relação ao controle do câncer de colo de útero** que vigia e vige ainda no país. (Entrevistado B)

Para a estruturação do rastreamento organizado de base populacional, as ferramentas de informação, o modelo de financiamento, as práticas de convocação e registro de mulheres atualmente disponíveis são ainda insuficientes. Consequentemente, o modelo de rastreamento oportunístico predomina no país, apesar de apresentar menor custo-efetividade (BRASIL, 2010c, p 11).

Limitações do teste em si, atribuídas principalmente às dificuldades de coleta e preparo adequado das lâminas, são também mencionados como um dos elementos que respondem pela baixa efetividade do controle da neoplasia no país. Embora o percentual de amostras insatisfatórias – um indicador da qualidade dos exames citopatológicos –, fosse referido como abaixo de 1,2% (o que seria satisfatório, frente ao parâmetro de 5% preconizado pela OMS) era dada ênfase às variações importantes entre as regiões do país, com valores piores no Norte e Nordeste e onde mais de 30% de municípios de alguns estados apresentavam valores de amostra insatisfatória superior a 30% (BRASIL, 2010c, p. 13). Para um dos entrevistados, havia necessidade e urgência em se aumentar a expertise na coleta e análise das lâminas e melhorar a qualidade do rastreio:

De lâmina, visual, precisa de expertise.... isso foi uma das coisas apontadas pelo grupo que fez o diagnóstico do Programa. Coleta ruim... E para piorar, havia muitos laboratórios pequenos fazendo leitura de lâmina de Papanicolau para as prefeituras, e sem nenhuma expertise. Então, se calcular a taxa de positividade, era zero, era baixíssima. Precisava haver concentração [...] isso estimulou que houvesse concentração, laboratório de grande porte para processar a lâmina de Papanicolau, para melhorar a expertise, (...) precisava dar treinamento, o Ministério ia financiar isso. (...) **Porque um ponto crítico do programa era a qualidade do Papanicolau** (Entrevistado B).

Existiam, também, discussões sobre o melhor teste a se utilizar no rastreio, sobretudo caso a vacina viesse a ser incorporada. Para um dos entrevistados, o processo de avaliação relativo à incorporação da vacina trouxe, para o debate, a

questão de também se incorporar o teste HPV¹⁰⁴, que poderia ampliar a efetividade do programa de controle do câncer:

O que eu acho que a vacina, aí não foi a vacinação, foi tudo que se gerou em torno da vacina.... trouxe, como grande vantagem, foi trazer a questão do teste HPV. De repente, se pensar em incorporar o teste HPV ao rastreamento, o que também não andou muito. O teste HPV ainda é caro, o SUS ainda não incorporou. Isso poderia ter tido um avanço maior, porque aí se saberia quais as meninas que tem risco e seriam monitoradas (...)
(Entrevistado A)

O teste HPV possui alta sensibilidade, por isso tem sido recomendado, para aumentar efetividade (MAYRAND *et al.*, 2007), mas isto só ocorre em programas organizados, com alta cobertura e qualidade do rastreio e no acompanhamento das mulheres (PAHO, 2016).

Entretanto, como lembrado por um dos entrevistados, devido às lacunas e problemas do Programa e a necessidade de mudar suas recomendações e diretrizes para a inclusão das mulheres soropositivas para o HPV, o debate sobre a incorporação do teste de Captura Híbrida para o HPV não foi adiante:

[...] tudo estava muito misturado, a crítica ao programa, a tecnologia existente, a incorporação do teste do HPV, que era uma coisa que necessariamente vinha junto com a discussão da vacina, porque não dava para incorporar a vacina e não olhar pra isso [...] E o teste HPV trazia problema, trazia uma mudança.. [...] era um desafio enorme... você tinha que refazer, tinha que ter uma reengenharia do programa, porque os testes positivos, você tinha que ter uma conduta em relação aquilo... não faz nada, repete, agenda pra voltar e um ano depois repete [...] Teria que mudar completamente. Teria que ter ferramenta de acompanhamento. Geraria um volume de testes positivos imensos (porque) inicialmente a prevalência da infecção naquela faixa etária é muito alta. Então, ia dar um volume imenso

¹⁰⁴ Métodos de testagem direta para avaliar a presença e o tipo do HPV incluem testes para detecção do HPV por hibridização (Captura Híbrida) e por reação em cadeia da polimerase (PCR). O PCR é um método altamente sensível, capaz de detectar quantidades mínimas de DNA-HPV, mas tem alto custo e exige um laboratório adequado, devido à alta taxa de contaminação do material com consequente comprometimento dos resultados. Já os testes de Captura Híbrida (Digene Diagnostics Inc.) são um ensaio simples, rápido, seguro e reprodutível, que utiliza células esfoliadas obtidas tanto do trato genital feminino como do masculino. Podem ainda ser realizados em material de biópsia e tem a vantagem de ser comercializado em forma de kits padrões, sendo realizado em microplacas semelhantes às reações imunoenzimáticas tipo Elisa, de procedimento rápido e leitura confiável (CREMONESI *et al.*, 2004). Identificam 13 tipos de vírus considerados de alto risco oncogênico (subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68), podendo detectar 99% dos tipos conhecidos de HPV considerados de alto risco para o trato genital inferior. Além disso, também fornecem uma medida semiquantitativa para carga viral e podem ser realizados em aparelhos comumente utilizados na rotina dos laboratórios de patologia clínica (SCHIFFMAN *et al.*, 2011).

de mulheres com testes positivos na mão. Para fazer o que agora? E a conduta era repetir o exame um ano depois, fazer uma colposcopia, olhar o colo do útero, ver se tem lesão... Então, **acabava caindo nos mesmos problemas já existentes.** (Entrevistado B)

Outra preocupação existente estava relacionada à garantia da adesão ao rastreamento após a introdução da imunização, pois a imunização — sem a informação adequada — poderia dar uma ideia errônea de proteção:

(...) Além disso, é necessário insistir na necessidade de continuar o rastreamento, **uma vez que as mulheres vacinadas tendem a diminuir a frequência de rastreamento do câncer de colo do útero** (BRASIL, 2008e, p. 16).

A esse respeito, as posições prevalentes eram de que as recomendações vigentes para o rastreamento do câncer de colo de útero não deveriam ser alteradas, devendo este ser estimulado na prática dos serviços (BRASIL, 2014a). E recomendava-se, explicitamente, que fosse feito rastreamento nas adolescentes vacinadas, quando atingissem a idade recomendada:

Dado a existência de incerteza sobre a variação dos genótipos dos HPVs, é fundamental que as jovens a serem vacinadas também sejam inseridas no programa de rastreamento (exame de Papanicolaou) já que elas não estariam protegidas contra os demais vírus não contemplados na vacina e que podem causar câncer cervical. (BRASIL, 2012a, p. 16)

8.3 Importância do câncer de colo de útero como problema de saúde pública

A relevância do problema de saúde pública relacionado à doença que o imunobiológico previne é citada por Burchett e colaboradores (2012a), como o único fator que está sistematicamente presente em todos os estudos incluídos na revisão sistemática por eles elaborada sobre os fatores intervenientes na incorporação de uma nova vacina em sistemas de saúde diversos.

Também no estudo de caso aqui realizado isso se fez presente. A importância do câncer do colo de útero como problema de saúde pública foi elemento recorrentemente trazido em todas as discussões relacionadas à incorporação em

tela. Praticamente todos os documentos analisados e atores entrevistados mencionavam-na, de uma forma ou de outra, com a vacina sendo apontada como uma ‘solução’ para esse problema.

Tal importância revela-se de várias formas. A partir de dados epidemiológicos relacionados à frequência do câncer, de seus impactos na mortalidade, de sua relação com o consumo de recursos para prevenção e tratamento, das populações regionalmente mais atingidas, a doença câncer de colo de útero foi aspecto central na condução das discussões.

Para um dos entrevistados, a carga da doença é sempre fator desencadeador para a análise da incorporação de uma vacina no programa de imunização do país:

Toda a incorporação do Programa Nacional de Imunizações inicia-se a partir da avaliação da carga da doença... se é um problema da saúde pública, número de casos, número de óbitos, número de internações. A partir disso, **constatando-se que é um problema de saúde pública e que existe um imunobiológico**, o programa de imunizações leva a discussão para o CITAI¹⁰⁵.(Entrevistado F)

Os dados epidemiológicos relacionados à carga do câncer em questão não são apenas trazidos e apresentados, ressaltando a importância da condição entre as neoplasias mais incidentes no país na mulher. São destacados considerando sua evolução temporal e sua distribuição regional. Mesmo reconhecendo que a incidência da neoplasia vinha caindo nos últimos anos, os documentos mencionavam que esta era ainda muito elevada e mais próxima das taxas de países de baixa renda, mais pobres e com pior situação sanitária, que as das nações mais favorecidas. Igualmente, são enfatizadas as significativas heterogeneidades entre estados e regiões, com riscos estimados bem mais elevados no Norte e Nordeste, regiões de maior vulnerabilidade socioeconômica e com maiores lacunas de acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento, como também as diferenças entre as capitais, melhor atendidas em termos de serviços tanto de prevenção, como de diagnóstico e tratamento, e os estados como um todo ou o interior. Como um de muitos exemplos, resalta-se o abaixo, retirado do capítulo 3 — “Epidemiologia do câncer de colo de útero no Brasil” — do relatório de custo-efetividade:

¹⁰⁵ Comitê Técnico Assessor de Imunizações, formado por especialistas de várias áreas, relacionadas com vacinas, que auxilia técnico e cientificamente o PNI na tomada de decisões (BRASIL, 2013c)

É possível notar (*após uma tabela com as taxas de incidência de câncer cérvico-uterino em cidades brasileiras e a regiões de países de alta e baixa incidência*) que os dados brasileiros se situam muito próximos aos de regiões da África e do Peru, onde foram registradas as mais altas incidências¹⁰⁶. (NOVAES *et al.*, 2012, p 96)

O mesmo documento chama atenção para outro aspecto: que as taxas de incidência disponíveis possivelmente encontram-se subestimadas, em virtude de sua forma de cálculo, que é “produto da taxa de mortalidade por câncer de colo de útero dividida pela razão entre a incidência e prevalência” e que toma por base os dados de Registros de Câncer de Base Populacional selecionados entre os existentes. Só que estas taxas de mortalidade podem estar subestimadas. Estudo realizado por Silva e colaboradores (2010) avaliou a tendência de evolução da taxa de mortalidade por regiões geográficas, capitais e alguns municípios no Brasil entre 1981 e 2006. Neste estudo, utilizaram-se utilizando dados de mortalidade do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e dados demográficos do IBGE, o que apontou que os dados de mortalidade podem ser ainda bem maiores após a correção (redistribuição proporcional) dos óbitos classificados como “neoplasia maligna de útero porção não especificada”:

(...) Após correção, as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero passaram a ocupar o segundo lugar entre os principais cânceres na população feminina até 2005, com tendência decrescente para o país como um todo, queda nas capitais e estabilidade nos municípios do interior (SILVA *et al.*, 2010, p. 2399).

Além do impacto da doença expresso em suas medidas de frequência, outro elemento trazido nos documentos ilumina o problema em termos do impacto econômico financeiro com os gastos relacionados ao rastreamento, diagnóstico, internações e procedimentos terapêuticos, nos sistemas público e privado de assistência. O relatório de custo-efetividade já citado estima os gastos totais diretos

¹⁰⁶ Na tabela, os dados das cidade/países mencionadas são, respectivamente: Zimbábue - 47,3 por 100.000 habitantes; Uganda 45,8/100.00; Peru - 43,9/100.000; Brasília e Cuiabá - 37,7/100.000, Goiânia - 33,9/100.000, São Paulo - 21,1/100.000; Israel e China, 2,4/100.000 e Egito - 2,1/100.000 hab (NOVAES *et al.*, 2012, p. 95-96).

e indiretos com o Programa de Controle do Câncer de Colo de Útero, para os setores público e privado, como sendo de R\$ 3.193.339.883 em 2008, já corrigidos pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor (INPC), parte dos quais poderia ser evitada pela incorporação da vacina (NOVAES *et al.*, 2012).

Por fim, como outra face da importância deste problema de saúde pública, deve ser apontada sua prioridade política na agenda de governo do primeiro mandato da presidenta Dilma Rousseff (2011–2014) para a neoplasia. Segundo um dos entrevistados,

(...) Com a saída do Temporão [*ex-ministro Jose Gomes Temporão, à frente da pasta de março/2007 a 01/01/2011*] quando a Dilma assume e muda o ministério (...) agora não me lembro o ministro que entrou no lugar do Temporão. (...) tinha um diagnóstico das propostas prontas, tanto que a coisa foi muito rápida. **Em março de 2011, a Dilma faz um evento, março mês da saúde da mulher**, ela faz um evento em Manaus, já **lançando uma série de coisas em relação ao controle do câncer do colo de útero e de mama**. Tudo que tinha relação com o câncer de colo de útero estava nesse relatório [*referindo-se ao Sumário Executivo do GT de 2010*]. (...) **Era prioridade da Dilma, prioridade da presidenta da república, o programa** (...) (Entrevistado B)

Nesse evento, realizado em 22 de março de 2011, a presidenta lança o Programa de Fortalecimento da Rede de Prevenção Diagnóstico e Tratamento do Câncer do Colo de Útero e de Mama, que está integrado à “Política Nacional de Atenção Oncológica, que apresenta uma série de ações para o período 2011-2014, com investimentos previstos de aproximadamente R\$ 4,5 bilhões”.^{107 108}

A percepção do câncer do colo de útero (e, também, de mama) como prioridade política também está assinalada no documento do Sistema de Informação do Câncer:

¹⁰⁷ Portal do Planalto—publicado 22/03/2011, disponível em: <http://www2.planalto.gov.br/acompanhe-o-planalto/discursos/discursos-da-presidenta/discurso-da-presidenta-da-republica-dilma-rousseff-no-lancamento-do-programa-de-fortalecimento-da-rede-de-prevencao-diagnostico-e-tratamento-do-cancer-de-colo-do-uterio-e-de-mama>, acesso em 13/11/2017

¹⁰⁸ Cabe destacar que, nesse evento, além da presença de vários representantes dos poderes legislativo e executivo, com ênfase em parlamentares, artistas e atletas do sexo feminino, chama atenção a presença da senadora pelo estado do Amazonas Vanessa Grazziotin, que foi uma das que mais submeteu propostas de projetos de lei para a aprovação da vacina contra o HPV, conforme será pontuado no decorrer desse capítulo.

Em março de 2011, foi lançado, em Manaus, pela Presidente Dilma Rousseff, o Plano de Fortalecimento das Ações de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer do Colo do Útero e de Mama. A melhoria dos sistemas de informação e vigilância do câncer faz parte de um dos eixos de ação desse plano, o que possibilitou o desenvolvimento do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN), sistema de informações que integra e substitui os sistemas oficiais de informação dos Programas Nacionais de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama (SISCOLO e SISMAMA) (BRASIL, 2013k, p.8).

8.4 Aspectos econômicos e financeiros da intervenção: de um nó para a incorporação vacinal a um fator de 'geração de riqueza nacional'

Existia uma unanimidade quanto ao alto preço da vacina como um dos impeditivos para sua incorporação, devido ao impacto orçamentário a ser incorrido pelo sistema de saúde, tendo em conta o tamanho da população-alvo brasileira. Nesse sentido, todos os atores entrevistados foram concordes em afirmar que o grande fator interveniente para a adoção da vacina foi a obtenção de considerável redução em seu preço — de perto de R\$ 400,00/dose – de venda no mercado, para um valor de R\$ 30,00, utilizado nas estimativas de impacto orçamentário que subsidiaram a decisão do MS¹⁰⁹ (BRASIL, 2011f; BRASIL, 2013f).

Alguns motivos são citados como contribuindo para essa redução. A compra a valores menores pelo Fundo Rotatório da OPAS para uso de alguns países teria colaborado para a negociação de preços do governo brasileiro, mesmo com o país não tendo realizado a aquisição pelo Fundo:

(...) a OPAS instituiu o Fundo Rotativo, começou a comprar vacina pra Argentina, para outros países, já como um valor muito mais baixo, valor comercial. E o Brasil acabou, nesse período, conseguindo uma nova negociação, uma redução porque a importação... essa envolvia, necessariamente, a aquisição de um volume (Entrevistado B)

Entrevistado — No começo (...) não dava para prever que a Merck iria parar nesse lugar [*falando sobre a redução do preço*]
 Pesquisadora—Mas a partir dessa intervenção do Fundo Rotativo de comprar mais, um número maior..

¹⁰⁹ O Relatório final da CONITEC, que recomendou a incorporação, acatada pelo secretário da SCTIES, menciona o preço por dose da vacina de US\$ 15,00, tendo trabalhado com taxa de conversão para 2013 de US\$ 1,00=R\$ 2,00 (BRASIL, 2013f, p. 23 e 24). Entretanto, o relatório de auditoria do TCU mencionado anteriormente refere que o valor pago pelo MS ao Instituto Butantan pela dose da vacina contra o HPV em 2014 foi da ordem de US\$ 13,79, para uma compra de 12 milhões de doses (TCU, 2016, p. 26).

Entrevistado — Isso! Isso!
 Pesquisadora — E aí o preço reduziu
 Entrevistado — E de dizer assim: “**Olha, o Brasil vai incorporar, viu!**”
 Pesquisadora — Algo como: “**Te garanto!**”
 Entrevistado — É! (Entrevistado E)

Este Fundo Rotatório para compra de vacinas é considerado um mecanismo que, através de processos de cooperação técnica-regional, possibilita garantir o acesso igualitário aos imunobiológicos aos programas nacionais de imunização (OPAS, 2013, p. 1). Criado há cerca de 40 anos como um componente do Programa Ampliado de Imunizações da OMS, o Fundo tem, entre seus objetivos, o de consolidar os pedidos de vacinas de tal modo que os países da região das Américas possam se beneficiar de economias de escala na compra de vacinas aos preços mais baixos¹¹⁰. Nesse contexto, o Fundo “estabelece termos e condições contratuais em suas licitações internacionais para garantir que os preços dos produtos comprados sejam os mais baixos no âmbito mundial” (OPAS, 2013, p. 3).

A negociação para redução de preço esteve relacionada ao Fundo Rotatório, mas também envolveu a negociação do governo com as duas indústrias produtoras, respectivamente Merck e Glaxo:

A indústria nunca abre, ela não diz como ela calculou o preço, isso não existe. Ela diz que o preço é tanto. Agora, o preço é algo que depende da escala... numa indústria, preço de um produto é influenciado pela escala e por outros benefícios eventuais (...). Então, o Brasil se beneficiou de uma negociação que aconteceu fora dele. Mas com um forte olhar para o mercado brasileiro. A negociação, OPAS/OMS, OPAS principalmente e, no fim, **teve a discussão, a competição entre a Merck e a GSK** (...) A Merck ofereceu vantagens muito maiores, e mais ou menos não tinha muita diferença (*se referindo ao impacto previsto na redução do câncer*). [...] Numa escala populacional, não ia fazer diferença de impacto e **quem foi mais fundo na negociação, e foi lá para baixo, foi a Merck**. (Entrevistado E)

Esse poder de barganhar com a indústria, através de compras em grandes volumes, tanto pelo Fundo Rotatório quanto, e principalmente, pelo Ministério da

¹¹⁰ É digno de menção que, diversamente de outras regiões do mundo em desenvolvimento, o pagamento das vacinas utilizadas nos programas nacionais de vacinação da Região das Américas, com poucas exceções, provém de recursos nacionais e não da ajuda internacional (OPAS, 2013),

Saúde, foi mencionado como forma de redução de preços desde o Parecer Técnico e Impacto Orçamentário publicado em 2008:

O preço da vacina é o principal fator que influencia a razão incremental de custo-efetividade para uma estratégia de vacinação contra o HPV. (...) Geralmente, as secretarias estaduais de saúde e hospitais conseguem comprar medicamentos a um preço menor que o preço mínimo sugerido pela CMED, **provavelmente decorrente de negociações com fabricantes mediante a compra de grande quantidade. Nesse sentido, abre uma perspectiva ao SUS de conseguir adquirir a vacina contra HPV a um preço menor, dado o volume de doses caso um programa nacional de vacinação.** (dessa vacina) **fosse implementado** (BRASIL, 2008e, p 17).

Compras governamentais capazes de criar economias de escala – resultando em melhor negociação de preços e dos termos de contrato, sobretudo em situações de pequeno número de produtores, além de potencialmente elevar a transparência dos processos – são frequentemente citadas na literatura como estratégia para redução de preços de medicamentos (WHO, 1999; OECD, 2000), e aplicam-se também ao caso de imunobiológicos utilizados em larga escala.

Ressalta-se, ainda, a importância dessa redução de preço para que a vacina se mostrasse custo-efetiva no estudo realizado no contexto nacional. A esse respeito, um dos entrevistados opina:

(...) **a indústria sempre bota preços maiores** do que onde ela originalmente vende e fabrica... Então, ao longo do tempo, o fator preço [da vacina contra o HPV] começou a ser preocupante, porque não baixava. E, ao longo do tempo, as tecnologias tendem a estabilizar [*seu preço*]... Elas são mais difundidas e o preço tende a diminuir mais um pouquinho. Se estava esperando acontecer com a vacina, para poder fazer o estudo de custo-efetividade dentro do contexto brasileiro. Por que, dependendo do preço, não vale nem a pena fazer o estudo, porque você já sabe que não vai ser [*custo-efetiva*]. (Entrevistado C)

A necessidade de avaliar a custo-efetividade da vacina na perspectiva do SUS esteve presente em todos os debates acerca da incorporação da vacina no país, sendo mencionada recorrentemente por documentos e entrevistados, como um elemento central e sem o qual a decisão não poderia ocorrer:

(...) tinha que ter um estudo de custo efetividade para (...) ver em que preço isso [*a vacina*] se tornaria esse custo efetivo no Brasil. (...) **O estudo de**

custo-efetividade também pode fazer ao contrário.... **nos dizer que até quanto eu posso pagar para aquela tecnologia ser custo-efetiva**...Então, o DECIT acabou recomendando e encomendando... (...) colocou até no edital do CNPQ e a Maria Novaes¹¹¹ ganhou... (Entrevistado C)

E Dr. Jarbas [*referindo-se ao Dr. Jarbas Barbosa, naquele momento à frente da Secretaria de Vigilância à Saúde*], inclusive, apresentou em vários lugares esse resultado do estudo econômico... apresentou na Câmara [*dos Deputados, onde existia grande pressão para a incorporação*], apresentou em vários lugares... demonstrando que agora era [*que tinha se mostrado, com o estudo*] custo-efetivo, e, portanto, a vacina iria ser incorporada. (Entrevistado G)

Mesmo com todo esse destaque, outros chamaram atenção que o relatório foi apenas um dos elementos considerados no momento de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia:

Agora, a decisão não é dada pelo relatório, de jeito nenhum! (...) É porque é diferente... **na hora de decidir politicamente, a informação científica tem um papel, mas não é decisivo.** (Entrevistado E)

Fora mencionado, ainda, que a demora até os resultados do estudo serem disponibilizados teria, por outro lado, permitido ao Ministério da Saúde “ganhar tempo” para resistir às pressões, enquanto negociava preços e obtinha melhores condições para a incorporação:

Era ganhar tempo, digamos que havia uma batalha, um campo de batalha com posições mais ou um menos dramáticas, um jogo com peões ali colocados nesse campo, e se movimentando. Uns totalmente a favor, outros totalmente contra, outros vendo, tentando ganhar tempo...

(...) E o Jarbas (*referindo ao secretário da Secretaria de Vigilância em Saúde no período*) falava nos jornais, porque ele estava ganhando tempo.... Falava assim: ‘Não! Não! Nós estamos financiando um projeto e, quando tivermos resultados, nós vamos decidir’ (...) Eles não queriam incorporar, não tinham dinheiro para incorporar, estavam ganhando tempo. (...) **o ministério estava apenas ganhando tempo, porque ele sabia que ia ter que comprar.** E, no fim, foi o que aconteceu (a incorporação) (Entrevistado E)

¹¹¹ A professora Hillegonda Maria Dutilh Novaes, pesquisadora do Departamento de Medicina Preventiva da USP, ganhou esse edital.

Ao mesmo tempo, dada a ênfase sempre presente colocada na importância que o estudo teria para a decisão, tomá-la – sem que seus resultados estivessem disponíveis – seria incoerente. Mais ainda, seria absolutamente contrária aos critérios de decisão presentes na própria regulamentação da CONITEC, que era responsável pela recomendação ao Ministério da Saúde (BRASIL, 2011a). Como ressaltado por um dos entrevistados:

Porque quando delibera, no plenário que está esperando um estudo, o estudo tem que vir, porque fica complicado (...) [o *Ministério da Saúde*] encomenda um estudo, paga para alguém fazer, e o estudo não vem? Tem um prazo, não seria justo nem ético... o governo (...) , pagar um estudo, contratar o grupo, combinar que daqui a seis meses ou um ano, vai ter um resultado e resolver aprovar antes do estudo chegar. Não tem sentido. Então, você tem que aguardar o estudo chegar, você tinha tanta dúvida que achou que tinha que pedir e gastar dinheiro nisso, então se aguarda o estudo. (Entrevistado G)

Estudos de custo-efetividade são fortemente recomendados para apoiar as decisões de incorporação de vacinas (e outras tecnologias) em todo o mundo, auxiliando os tomadores de decisão principalmente em países com recursos limitados e várias demandas em saúde (BRYSON *et al.*, 2010; Burchett *et al.*, 2012b); Gonzalez-Lorenzo *et al.*, 2015). Em uma situação em que várias alternativas — dentro e fora do sistema de saúde — competem pelos mesmos recursos escassos, as intervenções precisam ‘provar’ que representam um uso eficiente do recurso, qual seja, que representam o melhor “valor” em termos de benefícios em saúde tendo em vista as opções concorrentes.

As avaliações econômicas da vacina contra o HPV iniciaram-se antes mesmo de sua aprovação pelo FDA¹¹², intensificando-se, sobretudo, após o início de seu registro e adoção por diversos países. Revisão sistemática – com foco nos estudos de custo-efetividade desse imunobiológico, com buscas encerradas em 30 de junho de 2010 – mostrou a presença de 39 diferentes avaliações desse tipo publicadas nos idiomas inglês, português, espanhol e francês, sendo 29 delas após (ANDRADE, 2010). Entre essas avaliações econômicas completas, a revisão citada identificou

¹¹² Segundo a revisão de Andrade (2010), foram publicados antes de 2006, os estudos de Kulasingam e Myers, 2003; Sanders e Taira, 2003; Taira *et al.*, 2004, e Goldie *et al.*, 2004, todas modelando resultados de uma vacina que sequer estava aprovada para registro, e que mesmo vários anos depois ainda possuía tantas zonas de incerteza.

dois estudos relativos ao Brasil, ambos realizados por pesquisadores internacionais (GOLDIE *et al.*, 2007 e COLANTONIO *et al.*, 2009). Os dois trabalhos utilizavam diversos parâmetros e pressupostos não compatíveis com a realidade nacional (idade de início do rastreamento, intervalo e cobertura do rastreamento, taxa de desconto, etc.), chegando, em alguns casos, a se utilizar de dados de outros países latino-americanos para informar valores utilizados nos modelos empregados, o que reforçava a necessidade de desenvolvimento de um estudo com base na realidade brasileira.

Diferentemente desse contexto, o estudo que subsidiou a recomendação utilizou parâmetros nacionais:

Com dados brasileiros para poder fazer toda aquela análise de custo.... Os parâmetros (...) foram de parâmetros epidemiológicos brasileiros, mortalidade, incidência, estimativa, número de casos que poderiam evoluir. Foi cuidadoso nesse sentido, não foi (...) análise com alguns parâmetros só e foram usados modelos tirados da literatura. **Foram parâmetros nacionais** (Entrevistado A).

Como o preço era uma condição para incorporação e sustentabilidade da adoção a longo prazo, outro aspecto interveniente relacionado teve também destaque. No caso, a PDP, firmada com a indústria, gerou maior facilidade para o Estado barganhar na negociação do preço, uma vez que o estabelecimento da Parceria assegurava ao produtor que fazia a transferência um mercado de milhões de consumidores. Para um dos atores,

E, também, ao você ter uma garantia de compras de grande escala para 7.000 milhões (...) **tinha um poder de barganha de baixar o preço com a transferência de tecnologia.** (Entrevistado H)

As Parcerias de Desenvolvimento Produtivo criadas em 2008 – com o Plano Nacional de Desenvolvimento (2008-2010) – correspondem a uma modalidade de encomenda de tecnologias pelo Estado que envolve diferentes formas de transmissão de conhecimentos, incluindo o licenciamento de fabricação de produtos, sendo mais facilmente obtidas nas fases mais maduras do ciclo de vida dos produtos (TIGRE, 2006 *apud* MORAES, 2017). Com a implementação das PDP, espera-se obter uma redução nos custos de aquisição dessas tecnologias, a partir de

incentivos ao Complexo Econômico-Industrial da Saúde, além de aumentar a possibilidade do desenvolvimento futuro de novas tecnologias, à medida que se fortaleça seu processo de transferência e internalização para os laboratórios público e privado nacionais (BRASIL, 2014a).

Salienta-se, ainda, que, em termos do contrato de PDP relacionado à vacina contra o HPV firmado no país, sua “gestação” foi concorrente ao processo de incorporação da vacina contra o HPV.

Segundo documento do Instituto Butantan (laboratório público envolvido nesta PDP),

(...) desde 2009, MSD começa a trabalhar com o Brasil por meio do MS para incorporar a vacina da HPV e fazer a transferência de tecnologia. (INSTITUTO BUTANTAN, 2015, p 27).

O interesse pela produção local é mencionado desde a publicação do Parecer Técnico e Impacto Orçamentário sobre a vacina contra o HPV de 2008. Este primeiro documento oficial traz explicitamente, nas suas recomendações, a necessidade de usar a transferência de tecnologia como instrumento de fortalecimento do parque industrial nacional e da sustentabilidade da adoção:

(...) Criar condições para a produção nacional de vacina por meio de transferência de tecnologia para o parque produtor nacional, a exemplo de outras vacinas do calendário oficial do PNI da Secretaria de Vigilância em Saúde, **visando à garantia de autonomia e sustentabilidade da vacinação contra o HPV.** (BRASIL, 2008e, p. 18).

A PDP foi anunciada em julho de 2013 – coincidente com a recomendação preliminar da CONITEC – antes da reunião final de recomendação da CONITEC em setembro de 2013, representando uma “economia de mais de US\$ 200 milhões para o país” e a proposta de produção nacional de 30 milhões de doses/ano (INSTITUTO BUTANTAN, 2015, p. 26). Entretanto, a assinatura da PDP mesmo só ocorreu em dezembro de 2013, através do Termo de Compromisso nº 37/2013 (TCU, 2016).

Segundo documento do TCU (2016), também existia interesse na produção da vacina com o Instituto Bio-Manguinhos, através de parceria com a GlaxoSmithKline para a produção da vacina Bivalente. As justificativas para a

escolha da vacina Quadrivalente, a ser desenvolvida em parceria com a Merck, apoiaram-se, segundo os poucos documentos públicos existentes sobre essa PDP, na sua abrangência e em uma prospecção do horizonte tecnológico de evolução do imunobiológico:

Contudo, o MS optou pela PDP com o Instituto Butantan, em função da **vacina da MSD ser mais abrangente** e pelo projeto de **transferência de tecnologia contemplar uma futura vacina nonavalente**, a ser fornecida a partir do sexto ano da PDP (TCU, 2016, p. 26).

Adicionalmente, é citado um interesse governamental no fortalecimento do Instituto Butantan e o interesse do governo em ter dois laboratórios públicos fortes operando com a produção de vacinas:

E foi importante naquele momento também, como elemento complementar, adicional, o fato que o Butantan estava só se especializando em vacinas antigas, de baixo valor, de baixo conteúdo tecnológico. **O Butantan estava com dificuldade de se manter como um laboratório, qualificado tecnologicamente.** A FIOCRUZ estava muito adiante do Butantan no portfólio mais moderno de vacinas. E (...) **era importante também, naquela época, se fortalecer o Butantan para que (...) não tivesse, no Brasil, uma única instituição pública qualificada no uso de tecnologias mais modernas.** Então, além dessa vacina se mostrar superior do ponto de vista da avaliação sanitária e da incorporação tecnológica, ela permitia que o Butantan entrasse no conjunto de vacinas de última geração, se modernizando tecnologicamente. A partir daquele momento, o Butantan ganha uma força importante e mantém o equilíbrio com a FIOCRUZ (...) porque são duas instituições centenárias, públicas, comprometidas com o SUS (...) (Entrevistado H)

Quanto ao fortalecimento do laboratório público, o investimento previsto na estruturação do Instituto Butantan – com construção da fábrica e necessidade de recursos humanos, treinamento, qualidade e armazenamento – foi de 300 milhões, divididos de forma igual entre os governos federal e estadual e o Butantan (INSTITUTO BUTATAN, 2015; TCU 2016).

A possibilidade de produção futura de outra vacina para o HPV de maior espectro, no caso a Nonavalente, que só foi registrada pelo FDA em dezembro de 2014, parece ter sido essencial na escolha:

E houve um compromisso firmado em contrato que se [o *horizonte tecnológico*] avançasse para a Nonavalente, também seria transferida a tecnologia para a Nonavalente. Então, (...) **ter acesso a um pipeline, a uma possibilidade de desenvolvimento tecnológico incorporada na parceria, se mostrou decisivo**. E alguns elementos que vêm mais da área tecnológica industrial que foram adicionais a essa decisão (Entrevistado H)

É apontado que os dois lados — indústria e governo brasileiro — teriam ganhos significativos com a PDP firmada:

Entrevistado - Para fazer o trâmite, qual o interesse das empresas? Então, o que as empresas ganharam em fazer isso? **O produto não era incorporado no SUS e passou a ser**. E, ele para ser incorporado, falou: 'olha se você mantiver o preço do Fundo Rotatório, a gente incorpora no SUS e você vai ter que transferir a tecnologia'

Pesquisadora - E será que eu poderia pensar assim... então por que não a aquisição pelo Fundo Rotatório? **Pela questão da produção nacional?**

Entrevistado – **Sim!!!**. (Entrevistado H)

(...) frente ao mesmo preço, você estava **transferindo tecnologia, qualificando pesquisadores, gerando emprego e renda no Brasil**. Ou seja, isso é visão de desenvolvimento, eu digo que você tem duas visões: uma que ver o Brasil só como mercado subdesenvolvido para comprar os produtos de tecnologia desenvolvida fora...a outra era uma visão que se construiu na época, de que o Brasil não se contentava em ser só o mercado. (...) Então, ele (o contrato de PDP) permitia que, ao invés de comprar o produto e a riqueza ser gerada lá fora, a riqueza começou a ser gerada também no Brasil (...) (Entrevistado H)

8.5 Contexto Político da Incorporação: pressões de todos os lados

8.5.1 Pressões no Legislativo e no Executivo local (incorporações municipais)

Pressões do Legislativo Brasileiro para a incorporação da vacina no PNI ocorreram de forma bem precoce no país. O primeiro Projeto de Lei (PL) relacionado à vacina — PL nº 164 — foi apresentado em fevereiro de 2007, apenas seis meses após o registro do produto pela ANVISA e antes mesmo que tivesse ocorrido a primeira incorporação efetiva da vacina no mundo. O PL propunha a imunização de mulheres na faixa etária de 9 a 26 anos na rede pública do SUS (BRASIL, 2007b). No relatório desse projeto na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF), o

Deputado Alceni Guerra utiliza-se de argumentos que não se apoiam nas evidências disponíveis na época, ao dizer que

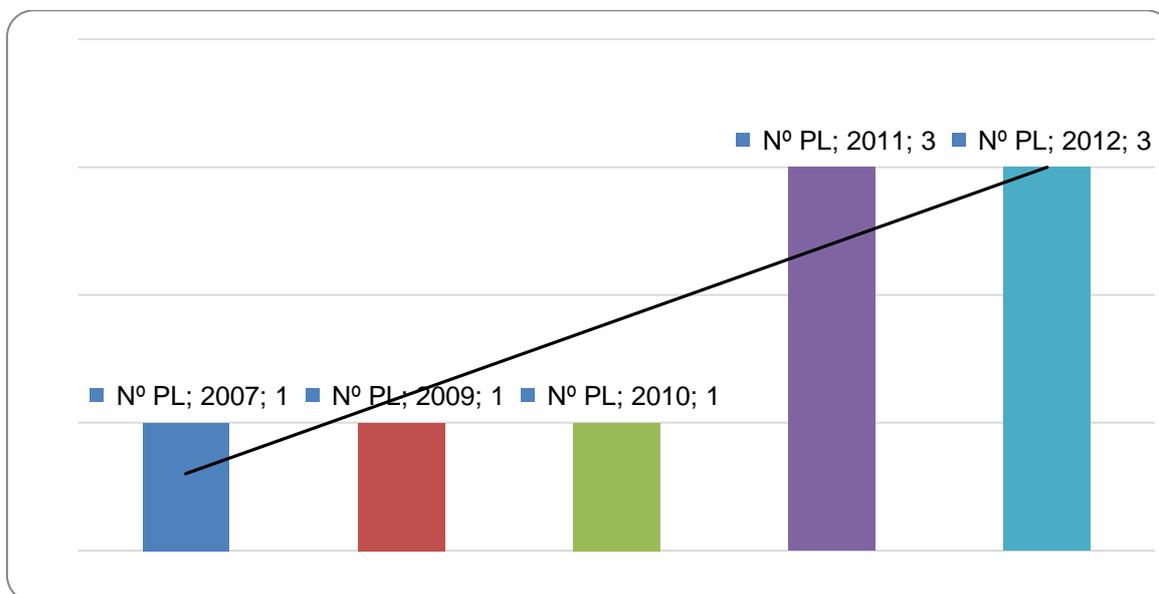
(...) o “medicamento” (*sic*) foi testado em mais de 20 mil mulheres de 33 países, com idade entre 16 e 26 anos. **O resultado da pesquisa mostrou que a vacina apresenta 100% de eficácia contra cânceres cervicais, pré-cânceres vulvares e vaginais relacionadas aos HPVs 16 e 18** em mulheres que ainda não foram expostas ao vírus (BRASIL, 2007c, p. 3).

A partir disso, o relator defende o voto pela sua incorporação e distribuição no sistema público, e ainda solicita a não restrição da faixa etária para a imunização (BRASIL, 2007c).

Posteriormente, ainda em 2007, o mesmo relator reapresentou à Comissão de Seguridade Social e Família, um substitutivo ao PL nº 164, que mantinha a solicitação da imunização de mulheres pela vacina, porém dava autonomia ao gestor federal do SUS para a escolha da faixa etária elegível, assim como estabelecia que os critérios orçamentários para tal estratégia de imunização deveriam ser por dotação específica na Lei Orçamentária Anual.

Na sequência do PL nº 164, vários outros projetos foram apresentados, tanto no Senado quanto na Câmara Federal, com propostas de incorporação da vacina no SUS, com a distribuição temporal apresentada no gráfico 2, em que se observa uma tendência crescente da apresentação desses projetos.

Gráfico 2 – Distribuição no tempo dos Projetos de Lei relacionados à incorporação da vacina contra o HPV apresentados na Câmara Federal e Senado, 2007-2017



Fonte: Elaboração do autor, a partir dos projetos de lei disponíveis em <http://www.camara.gov.br/buscaProposicoesWeb/pesquisaSimplificada>, e <http://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/100171>

E, mesmo após a decisão de incorporação pelo SUS, houve ainda a submissão de um projeto de lei a respeito, que propunha não apenas ampliar a imunização para o sexo masculino, mas também estender a imunização até os 40 anos, em ambos os sexos, fora, inclusive, da faixa etária registrada pelo fabricante na ANVISA.

O Quadro 2 abaixo dispõe algumas características desses projetos.

Quadro 2 – Características dos Projetos de Lei relacionados à incorporação da vacina contra o HPV apresentados na Câmara Federal e Senado, 2007-2017

Nº Projeto de Lei	Autor	Partido (Estado)	Proposição	Data da Apresentação	Resultado
164/2007	Dep. Vanessa Grazziantin	PC do B (AM)	Dispõe sobre a imunização de mulheres na faixa etária de 9 a 26 anos com a vacina contra o HPV, na rede pública do SUS	14/02/2007	Arquivado em 31/01/2011
5694/2009	Dep. Capitão Assumção	PSB (ES)	Dispõe sobre a imunização de mulheres com a vacina contra o HPV, na rede pública do SUS, nas condições especificadas	05/08/2009	Apensado ao PL 6820/2010
6820/2010	Sen. Ideli Salvatti	PT (SC)	Altera a Lei nº 6.259, de 30.10.1975, para garantir o oferecimento de vacinação contra o HPV à população	11/02/2010	Aguardando Designação de Relator na CFT
449/2011	Dep. Pérpetua Almeida	PC do B (AC)	Dispõe sobre a imunização de mulheres na faixa etária de 9 a 26 anos com a vacina contra o HPV, na rede pública do SUS	16/02/2011	Apensado ao PL 6820/2010
238/2011	Sen. Vanessa Grazziantin	PC do B (AC)	Dispõe sobre a imunização de mulheres na faixa etária de 9 a 40 anos com a vacina contra o HPV, na rede pública do SUS	06/05/2011	Tramitação encerrada
1430/2011	Dep. Stefano Aguiar	PSC (MG)	Dispõe sobre a imunização de mulheres e homens na faixa etária de 9 a 26 anos com a vacina HPV, na rede pública do SUS	24/05/2011	Apensado ao PL 6820/2010
3964/2012	Dep. Felipe Bornier	PSD (RJ)	Altera a Lei nº 6.259, de 30.10.1975, para incluir a vacinação contra o HPV no calendário vacinal de meninas entre 9 e 13 anos de idade	29/05/2012	Apensado ao PL 6820/2010
4483/2012	Sen. Vanessa Grazziantin	PC do B (AM)	Dispõe sobre a imunização de mulheres contra o HPV no SUS e sobre a prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer de colo do útero	27/09/2012	Apensado ao PL 6820/2010
4540/2012	Dep. Diego Andrade	PSD (MG)	Dispõe sobre a vacina contra o HPV, incluindo-a no calendário de imunização do Ministério da Saúde e assegurando às mulheres na faixa etária de 10 a 40 anos o direito de receber todas as doses necessárias da vacina para imunização contra o HPV, na rede pública do SUS	15/10/2012	Apensado ao PL 6820/2010
4924/2016	Dep. Carlos Henrique Gaguim	PTN (TO)	Altera a Lei nº 6.259, de 30.10.1975, para incluir a vacina contra o HPV no Programa Nacional de Imunizações, tendo como beneficiários homens e mulheres na faixa etária dos 9 aos 40 anos	06/04/2016	Aguardando Parecer

Legenda: PC do B: Partido Comunista do Brasil; PSB: Partido Socialista Brasileiro; PT: Partido dos Trabalhadores; PSC: Partido Social Cristão; PSD: Partido Social Democrático; PTN: Partido Trabalhista Nacional. TO: Tocantins, MG: Minas Gerais, RJ: Rio de Janeiro, AM: Amazonas, AC: Acre, SC: Santa Catarina

Fonte: Elaboração do autor, a partir dos projetos de lei disponíveis em: <http://www.camara.gov.br/buscaProposicoesWeb/pesquisaSimplificada>, e <http://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/100171>

A maioria dos projetos concentrou-se nos dois anos anteriores à decisão e incorporação da vacina pela CONITEC. Metade dos projetos foi apresentada por legisladores do sexo feminino, ligados a partidos de esquerda, que, em sua maioria, apoiavam o governo do PT ocupante da presidência em todo esse período. Ressalta-se que, em 2011, ano de apresentação de três projetos de lei, correspondeu ao primeiro ano de governo da presidenta Dilma Rousseff, quando foi lançado o Programa de Fortalecimento da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Colo do Útero e de Mama (BRASIL, 2013k, p 8). Outro aspecto que chama atenção nas proposições do Legislativo é uma progressiva ampliação da faixa etária e sexo da população-alvo da vacina ao longo do tempo.

Esse tipo de pressão legislativa para influenciar a incorporação da vacina não se revela uma especificidade brasileira, tendo sido apontada por outros autores. Mello, Abiola e Colgrove, em estudo publicado em 2012, investigaram o papel da indústria e as percepções de decisores e legisladores norte-americanos relacionados à incorporação da vacina HPV naquele país. Cabe esclarecer que, neste país, existe tanto financiamento público como privado para vacinas. O *Vaccines for Children Program* supre prestadores de saúde privados e públicos com vacinas compradas pelo governo federal para uso entre crianças elegíveis de 0 a 18 anos, sendo estimado que 32% dos adolescentes seriam elegíveis para esse fornecimento. Além disso, a maioria dos seguros privados cobre as vacinas para aqueles que estão nos grupos-alvo, mas esse fornecimento é fortemente relacionado a recomendações do CDC e a legislações de base estadual (MARKOWITZ *et al.*, 2012).

Os autores acima assinalam que a recomendação de seu uso para meninas pré-pubescentes de 11 a 12 anos pelo *Advisory Committee on Immunization Practices*, do *Centers for Disease Control and Prevention*, desencadeou um intenso processo de discussão nos legislativos dos estados americanos, bem como um forte *lobby* da empresa farmacêutica produtora junto aos congressistas estaduais para tornar a vacinação obrigatória. Como resultado dessas ações, 41 estados norte-americanos e o Distrito de Columbia já possuíam alguma legislação a esse respeito em novembro de 2007, que variavam desde a obrigatoriedade de campanhas de educação ao público à exigência de vacinação obrigatória das meninas na entrada do Ensino Médio.

A partir de entrevistas com 73 informantes ativamente engajados nas deliberações relacionadas à vacina de seis estados e da análise de materiais publicados na mídia, constatou-se que a indústria Merck atuou de forma agressiva para obter os resultados acima. Esta atuação incluiu o fornecimento de informações científicas específicas, a mobilização de legisladoras mulheres e de organizações médicas, campanhas de *marketing* junto ao consumidor e, até mesmo, o fornecimento de acesso à vacina em algumas situações. A pressão sobre os legisladores chegou a ponto de a indústria redigir *drafts* da legislação. Eles concluíram que o *lobbying* da indústria, classificado de “excessivamente agressivo, não totalmente transparente ou não divorciado de contribuições financeiras para legisladores”, pode ter facilitado a aceitação de nova vacina (MELLO; ABIOLA; COLGROVE, 2012, p. 893).

Além da pressão no legislativo nacional com relação à incorporação da vacina contra o HPV, há menção por alguns dos entrevistados de pressões decorrentes de decisões dos executivos municipais, existindo referências a esta incorporação por algumas prefeituras no Relatório da CONITEC (BRASIL, 2013f).

Segundo um dos entrevistados,

(...) existia uma pressão enorme, alguns municípios que tinham royalties de petróleo já estavam comprando vacina, estava tendo uma... coisa muito louca, assim.... Muita pressão interna... Aquela mídia pesada, alguns atores fortes fazendo muita pressão (...) em um evento em Salvador uma da prefeitura lá do Recôncavo, São Francisco do Conde, que era até sobre a gestão do PT, na ocasião comprou a vacina e estava vacinando.... (...) (Entrevistado B)

Outro entrevistado complementa que

(...) Houve casos de estados e municípios já querendo implantar a vacina antes do governo federal. Alguns implantaram (...) na Bahia, um não me lembro bem o nome... Em alguns lugares era próximo a uma eleição e os secretários e prefeitos encontraram nisso como uma forma de propaganda eleitoral, incluir a vacina para população, porque é uma vacina muito cara e era um serviço a mais que eles achavam que podia influir na votação. (Entrevistado G)

Segundo documento do MS, aproximadamente 15 municípios brasileiros já tinham introduzido a vacina contra HPV por iniciativa própria em agosto de 2012; a

maioria com sua administração em escolas, em meninas de 10 anos ou entre 12 e 14 anos (BRASIL, 2012X). Havia incorporado a vacina quadrivalente: São Francisco do Conde (BA), Barretos (SP), Campos dos Goytacazes (RJ); e a bivalente os municípios de Itú (SP), Araraquara (SP), Barueri (SP), Carapebus (RJ), Macuco (RJ), Jeceaba (MG), Pedro Leopoldo (MG), Catalão (GO) e Madre de Deus (BA).

Além disso, a busca bibliográfica (física e virtual) executada como parte dessa tese encontrou referência a alguns outros municípios brasileiros precursores dessa vacinação: Tabuão da Serra (SP), São Pedro de Alcântara (SC) e Farroupilha (RS).

Dessas iniciativas municipais, em alguns casos, foi possível obter trabalhos científicos ou acadêmicos que traziam algum detalhamento a respeito – a partir da citação feita por Gallagher e colaboradores (2017) – em estudo sobre as lições aprendidas e os determinantes de sucesso de projetos demonstração e de programas nacionais relacionados a esta vacina em países de baixa e média renda. Os autores mencionam que, entre 2007 e 2012, diversos projetos pilotos de pequena escala, com função de demonstração, foram conduzidas em países com as características acima, com o objetivo de agregar experiências na disponibilização da vacina a uma nova faixa etária. Esses projetos utilizavam vacinas fornecidas diretamente pela própria indústria produtora, por programas como *GARDASIL Access Program* (GAP), também vinculado à Merck, e pela Fundação Bill & Melinda Gates.

Não foram encontradas publicações científicas sobre o projeto de Francisco do Conde (Salvador - BA), que parece ter sido o primeiro município a oferecer a vacina no país, a partir de abril de 2010. Há menção, contudo, a esse programa municipal em dissertação defendida no Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC-UFBA), que constou de um estudo de custo-utilidade da adição da vacina contra HPV no SUS, em comparação ao rastreamento pelo exame citopatológico, e que utilizou as informações da municipalidade para as estimativas do custo por dose da vacina — US\$ 267,19 — e para a cobertura de 95% utilizada no caso de referência do estudo (CARVALHO, 2013)¹¹³.

¹¹³ Utilizando um modelo de Markov, o modelo simulou que a adição da vacina poderia reduzir em 76,18% o risco de morrer por CCU, evitando 12.072 óbitos por esta doença a um custo médio de US\$ 633.559,32/óbitos evitados, com um ganho de 1.389.478 anos de vida ajustado por qualidade (AVAQ). O rastreamento representaria um custo médio de US\$ 11,62/AVAQ e a vacina +

Entre os projetos brasileiros, um dos citados é o de Campos de Goytacazes, município do norte do estado do Rio de Janeiro com mais de 460 mil habitantes, responsável por aproximadamente 80% da produção nacional de petróleo, onde a vacinação se iniciou em setembro de 2010, para meninas de 11 a 15 anos de idade. Foi utilizado um modelo híbrido de imunização que envolveu 268 escolas (públicas e particulares) e 68 postos de vacinação fixos, além de 'dias D' de mobilização e vacinação. Os imunobiológicos foram financiados com recursos da própria SMS (não aparece na lista de siglas, no início da tese). Foram aplicadas cerca de 90 mil doses, vacinando aproximadamente 30 mil adolescentes contra o HPV, resultando em 89% de cobertura vacinal da população alvo (KURY *et al*, 2013)

Outro município também mencionado por Gallagher (2017) é o de Barretos (SP), com 112 mil habitantes e uma economia pujante, baseada na agricultura, na indústria e na exportação de carne. Utilizando-se de imunização em escolas (13 públicas e 6 privadas) de meninas de 10 a 16 anos, este projeto avaliou adicionalmente adesão ao esquema vacinal de três doses e a aceitação dos pais à imunização. Previamente ao dia da imunização, foi realizado intenso trabalho na mídia local, com campanhas publicitárias e ações de educação em saúde para os pais, professores e diretores das escolas. Os resultados mostraram uma taxa de aceitação acima de 88% tanto para as escolas públicas quanto privadas, e a cobertura vacinal manteve-se alta nas três doses, sem nenhum registro de evento adverso significativo (FREGNANI, *et al*, 2013).

Cabe destacar que estas incorporações "independentes" frequentemente faziam-se sem quaisquer avaliações mais críticas da situação epidemiológica ou do estado de funcionamento do rastreamento nas municipalidades:

(...) O Ministério não sabia de nada daquilo, houve lá uma conversa na Bahia, e o Ministério designou o Instituto de Saúde Coletiva, lá da universidade (UFBA), para que articulassem aquilo, e aproveitasse a ocasião para ter alguma avaliação. (...) Estavam pipocando várias situações dessas. Municípios pequenos, principalmente que tinham royalties de petróleo, comprando a vacina caríssima (...) 100 dólares a dose.... Independente de continuidade, independente de avaliação, independentemente da situação do programa (de imunização local)... e, às vezes, o município não tinha nem informação sobre cobertura do Papanicolau, qualidade das amostras, frequência, dados, indicadores

rastreamento de 241,66 US\$/ AVAQ, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental de US\$ 5.504,46/AVAQ (expressos em dólares no original) (CARVALHO, 2013).

básicos do programa... o município nem conhecia aquilo... e já saía comprando a vacina (...) (Entrevistado B)

Esse entrevistado destaca que pressões da indústria farmacêutica sobre as prefeituras com maior recurso financeiro foram elemento importante:

Fabricantes, representantes comerciais correndo atrás de algumas prefeituras que se manifestaram. Campos, a Rosinha inclusive, Campos foi um município grande que também incorporou. (Entrevistado B)

Essa pressão da indústria farmacêutica sobre o executivo de âmbito local também ocorreu em outro país da América Latina, cuja decisão de incorporação de uma tecnologia no sistema de saúde é descentralizada. Em estudo realizado por Pineros e colaboradores (2010) a partir das entrevistas com informantes chaves em quatro regiões da Colômbia, todas essas que incorporaram a vacina tiveram contato com representantes da indústria, que inclusive realizou *lobby* sobre outros atores do sexo feminino: as esposas dos prefeitos.

Ainda em termos de incorporações de base local, existe menção também que, antes da incorporação nacional da vacina, esta já vinha sendo oferecida pela rede pública do Distrito Federal, desde início de 2013. O Distrito era governado à época pelo médico Agnelo dos Santos Queiroz Filho, vinculado ao Partido dos Trabalhadores, e a imunização de meninas de 11 a 13 anos foi realizada em estratégia baseada nas escolas públicas e privadas¹¹⁴. Com relação à imunização no Distrito Federal, unidade federativa sede do Ministério da Saúde, um dos entrevistados comenta que

(...) O Distrito Federal incorporou a vacina antes da CONITEC. Teve uma discussão grande em relação ao preço da incorporação, porque a vacina [...] foi comprada mais cara. (...) Foi um pouco mais cara do que foi negociada nacionalmente, e todo o processo foi nas escolas (...) (Entrevistado C)

¹¹⁴ Iniciada em junho de 2013 para meninas de 11 a 13 anos, conforme pode ser visto em: <https://www.uai.com.br/app/noticia/saude/2013/06/13/noticias-saude,194433/brasil-vive-expectativa-para-a-vacinacao-gratuita-contra-o-hpv.shtml>, acessado em 14.11.2017.

A esse respeito, vale menção a uma notícia vinculada no Jornal *O Estado de São Paulo*, datada de março de 2013:

Distrito Federal compra vacina contra HPV com preço três vezes superior
Antecipando-se a uma decisão nacional, o governo do Distrito Federal decidiu vacinar adolescentes contra HPV - doença causada pelo papilomavírus humano - e, para isso, comprou produto num valor quase três vezes maior do que o oferecido pelo Fundo Rotatório da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Serão gastos R\$ 13 milhões somente este ano. Cada dose da vacina custará R\$ 72,50. Pelo fundo rotatório, o mesmo imunizante é vendido a US\$ 13,80 (R\$ 27,60).¹¹⁵

8.5.2 Pressões e divergências entre as sociedades médicas

Os aspectos ainda incertos e controversos sobre a vacina produziram divisões de opiniões na comunidade acadêmica e nos profissionais de saúde. Enquanto algumas sociedades médicas como as de Ginecologia e de Imunologia defendiam a ampla adoção da vacina, outras, como a Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC), tinham posições francamente contrárias a esta incorporação, considerando que mais evidências e mais tempo deveriam ser observados antes de uma decisão de tal ordem. Desse modo, não havia no meio médico nacional opinião consensual em relação à decisão tomada.

De acordo com um dos entrevistados, diferentemente de outras vacinas contra doenças infecciosas, cujo interesse de incorporação era somente do setor público e “do pessoal de doenças infecciosas, que não é uma categoria que exerce explicitamente um *lobby* de incorporação quanto à categoria médica” (Entrevistado E), a vacina contra o HPV representou um cenário bastante diferente:

(...) O Ministério sendo pressionado! Muito pressionado! Mas assim, em um tiroteio que você não acredita! **Dos obstetras, dos oncologistas**, falando na imprensa, na internet... um barulho! (...) **Muito agressivo! Mas muito agressivo mesmo!** (...) (Entrevistado E)

¹¹⁵ Disponível em <http://www.estadao.com.br/noticias/geral,distrito-federal-compra-vacina-contra-hpv-com-preco-tres-vezes-superior-imp-,1008450>, acessado em 21.11.2017.

A esse respeito, outro entrevistado argumenta que algumas sociedades, além de pressionarem para incorporar a vacina, também brigavam pela adoção do teste HPV, sobre o qual já se fez menção:

Entrevistado – (...) porque a pressão da Sociedade de fora era muito grande.

Pesquisadora – Para incorporar a vacina?

Entrevistado – Para incorporar. Tanto os testes, como as vacinas.

Pesquisadora – O que você chama de sociedade de fora? Algumas sociedades médicas?

Entrevistado – **A ginecologia, obstetrícia**, os laboratórios, a sociedade, a mídia. Vários médicos de projeção... (Entrevistado B)

Os espaços de atuação (e pressão) dessas sociedades faziam-se presentes nos eventos, na mídia, mas também internamente nos corpos governamentais ou para-governamentais. Incluía o espaço, por exemplo, do grupo de experts de que fazia parte o Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI), órgão de caráter consultivo sobre aspectos técnicos e científicos necessários à proposição da Política Nacional de Imunizações:

Entrevistado - (...) esse comitê, **ele tem um papel preponderante na definição de políticas de vacinação do nosso país**. Esse comitê é formado pelas sociedades científicas... e várias dessas sociedades científicas relacionadas a vacina... **pediatria, ginecologia, infectologia, medicina tropical...** Então, várias sociedades que trabalham com esse tema, elas indicam profissionais que fazem parte do corpo dessas sociedades, para representar, ter um papel de representação no PNI.

Pesquisadora - E no caso da vacina contra o HPV, foi o PNI que apresentou essa proposta para o CITAI, ou essa proposta, essa demanda, veio internamente?

Entrevistado - Olha, foi uma condição de dupla mão. Então, **as sociedades reivindicavam, sim... Você tinha a infectologia, você tinha basicamente sociedade de ginecologia reivindicando... E** o PNI sempre colocando que a questão da introdução dependia de uma diminuição de preço, aquela questão do custo-efetividade (Entrevistado F)

Criado em 1991 com o objetivo de assessorar o Ministério da Saúde nas decisões tomadas no âmbito das imunizações, a coordenação do CTAI compete à Secretaria de Vigilância em Saúde e sua composição inclui representantes de diversas sociedades científicas — Sociedade Brasileira de Imunizações, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Sociedade Brasileira de Pediatria, entre outras —,

peças de renomado saber científico na área, laboratórios públicos, acadêmicos e diversos técnicos da sociedade civil e de várias áreas do MS.

A respeito da posição desse Comitê, notícia veiculada na Blog da Saúde do Ministério da Saúde em 11 de abril e 2014, refere-se que

(...) Para inserir a vacina contra o HPV no Brasil serviram de base: as recomendações da OMS; a experiência de outros países; **o apoio do Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI)**; e estudos que comprovam a sustentabilidade e custo-benefício da vacina (BLOG DA SAÚDE, 2014).¹¹⁶

E a coordenadora do Programa Nacional de Imunizações, na entrevista trazida no Blog, ressalta que

(...) a **implantação da vacina contra o HPV foi consenso dentro do CTAI**, inclusive com as entidades se manifestando publicamente a favor da vacinação. (BLOG DA SAÚDE, 2014)

Interessante é que a Portaria do MS nº 11, de 3 de setembro de 2003, que define as competências do CTAI, inclui no parágrafo único do Art. 2º¹¹⁷, que

Parágrafo único. Os membros do CTAI deverão **declarar a inexistência de conflito de interesses com suas atividades públicas ou privadas no debate dos temas pertinentes ao CTAI**, sendo que, na eventualidade de existência de conflito de interesses, os mesmos deverão abster-se de participar da discussão e deliberação sobre o tema. (BRASIL, 2003b)

Mesmo após a incorporação, as posições e as manifestações das sociedades médicas permaneceram presentes e acirradas. Em setembro de 2014, durante a campanha da segunda dose da vacina, foi publicada uma nota de esclarecimento sobre a segurança da vacina contra o HPV, em que se observa o posicionamento de

¹¹⁶ Blog da Saúde: “Sociedades de especialistas aprovam e recomendam vacina contra o HPV”. Disponível em <http://www.blog.saude.gov.br/servicos/33841-sociedades-de-especialistas-aprovam-e-recomendam-vacina-contr-o-hpv.html>, acesso em 24.03.2018.

¹¹⁷ O parágrafo 2º desse instrumento legal refere que: “O Comitê Técnico Assessor de Imunizações – CTAI será composto por membros que representam os segmentos do poder público, da comunidade científica e sociedade, oriundos de instituições públicas e privadas, envolvidos em atividades de imunizações” (BRASIL, 2003b).

várias sociedades médicas, como a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Sociedade Latino Americana de Infectologia Pediátrica. Nesta nota, essas sociedades:

(...) enfatizam a necessidade das meninas brasileiras, de 11 a 13 anos de idade, receberem a segunda dose da vacina HPV nos postos de vacinação e escolas de todo país, com o objetivo de uma adequada proteção contra as infecções causadas pelo vírus que são relacionadas a vários tipos de câncer, especialmente o de colo uterino.¹¹⁸

Ademais, a nota finaliza esclarecendo que a vacina é segura e apresenta dados do sistema de vigilância pós-vacinação de outros países como Estados Unidos e estudos da Dinamarca e Suécia, reforçando a chamada das meninas à imunização e ao rastreamento, sendo assinadas pelos presidentes das sociedades mencionadas.

Em setembro de 2015, nova carta aberta aos médicos das quatro sociedades nacionais listadas mais acima — um documento de 11 páginas, com diversas informações técnico-científicas e dados de estudos de segurança e eficácia — afirma que

A vacina HPV oferece prevenção efetiva contra o câncer. Existe vacina segura e eficaz disponível gratuitamente nas Unidades Básicas de Saúde para as nossas meninas de 9 a 13 anos. No entanto, as coberturas vacinais estão baixas, apesar das robustas evidências de eficácia e segurança. (FEBRASGO; SBIm; SBI; SBP, 2015)¹¹⁹

E, ao mesmo tempo, conclama:

Sabemos que a prescrição médica pode mudar essa realidade. [...] **O que você diz e como você diz importa muito**¹²⁰. Uma recomendação hesitante, vaga ou sem robustez pode levar o paciente a acreditar que a vacina HPV não é tão importante quanto as outras. As sociedades médicas

¹¹⁸ Disponível em <http://www.dst.uff.br/arquivos-pdf/NOTA%20DE%20ESCLARECIMENTO.pdf>, acesso em 03/12/17

¹¹⁹ Disponível em https://sbim.org.br/images/files/carta_medicos_hpv_10092015.pdf, acesso em 14.03.2018.

¹²⁰ Grifo presente no original.

aqui representadas esperam que esse documento, que apresenta os principais pontos e evidências científicas sobre a epidemiologia da doença, eficácia e segurança da vacina, possam contribuir para o embasamento necessário para que a vacina HPV seja recomendada por você.

Apesar disso, parece que essa incorporação levantava debates e divergências dentro das próprias sociedades:

Pesquisadora – Quem pressionava mais em termos de sociedade médica? Já que a FEBRASGO foi parceira [*referindo à decisão do MS de não incorporar naquele momento*]

Entrevistado – É a FEBRASGO, **ela tinha demandas internas** (...) Fazia uma posição crítica em relação a isso [*referindo à incorporação*]... Parte dela, só uma parte...(Entrevistado B)

Nem todas as sociedades médicas compartilhavam a mesma opinião e entusiasmo a respeito da incorporação da vacina. Estudo de Quevedo e colaboradores (SD) – que discutiram a implementação da vacina contra o HPV a partir de uma abordagem entre as diferenças na comunicação pública de governo e a comunicação midiática da imprensa – fizeram menção específica a posicionamentos oficiais de algumas sociedades médicas, como as Sociedades Brasileiras de Pediatria e de Medicina de Família e Comunidade.

Em nota publicada em 30/11/2012 ¹²¹, antes portanto da recomendação e cujo título já chama atenção (“SBMF alerta sobre vacinação contra o HPV no SUS”), a Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade menciona a oferta da vacina no setor privado e a pressão que o MS estava recebendo para sua incorporação ao SUS e questiona a validade dessa inclusão:

Até o momento a vacina contra o HPV está disponível apenas nas clínicas particulares, porém, o Ministério da Saúde tem sido pressionado por alguns setores da sociedade e pela indústria a oferecer a vacina no SUS, **medida que a Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC) questiona**, uma vez que ainda não existem estudos suficientes que comprovem sua eficácia e, além disso, gera um alto custo para o

¹²¹ Disponível em:

http://www.sbmfc.org.br/default.asp?site_Acao=&PaginaId=11&mNoti_Acao=mostraNoticia¬iciald=589, acesso em: 30/06/2016

sistema público de saúde que poderia ser investido em ações preventivas (SBMFC, 2012)¹²²

Nesta nota, a SBMFC deixa clara sua posição para o não-apoio e as justificativas para tal:

A SBMFC não apoia a inclusão no calendário vacinal e o fornecimento da contra HPV no Brasil, enquanto não houverem estudos mais contundentes que demonstrem benefício real do uso da mesma, uma vez que apesar da reconhecida evidência contra os condilomas e neoplasias intraepiteliais cervicais, do ponto de vista científico, **ainda não existem dados que garantam que a vacina efetivamente proteja as pessoas contra desenvolvimento do câncer de colo de útero propriamente dito e nem reduza a mortalidade por essa patologia**, o que seria a principal finalidade de tal investimento público.

Tal liberação poderá expor um grupo populacional com reconhecidas especificidades e vulnerabilidades (adolescentes) a um risco ainda não mensurado, levando em consideração:

1. **O potencial dano que será causado devido a divulgação de uma vacina com garantia de proteção ainda não comprovada;**
2. **Os efeitos colaterais ainda pouco demonstrados;**
3. **O tempo de proteção conferida pela vacina desconhecida;**

A implantação da vacina sem as devidas comprovações científicas **pode significar um gasto excessivo e desnecessário de recursos** que podem ser utilizados para expandir, melhorar e fortalecer as ações de prevenção já comprovadas para a população, e que garantem verdadeiramente a redução das desigualdades e promoção à equidade (SBMFC, 2012).

Ainda referente ao posicionamento da SBMFC, logo após a decisão pela incorporação, na semana anterior à campanha da primeira dose da vacina em 2014, há uma nota — “Vacina contra o HPV divide opiniões”¹²³ —, que retoma a opinião dessa Sociedade, através do seu diretor. Neste documento, a SMFC manifesta dúvidas em relação à segurança da vacina, revelando preocupação com a sua implementação e o receio de a população vacinada não dar continuidade ao rastreamento. A SMFC faz questionamentos, ainda, acerca do esquema de três doses adotado no país, já que a maioria dos países não tinha optado por esse esquema estendido:

¹²²Disponível em: http://www.sbmfc.org.br/default.asp?site_Acao=&Paginald=68&mNoti_Acao=mostrapublic&publicacaoid=244, acesso em 24.03.2018.

¹²³Disponível em <http://www.ebc.com.br/noticias/brasil/2014/03/vacina-contra-o-hpv-divide-opinioes>, acesso em 06/03/2018

(...) a vacinação contra o HPV não elimina a necessidade do rastreamento por três razões principais. Não elimina por completo a formação de lesões precursoras do câncer e apenas reduz a incidência das mesmas, não sendo possível afirmar o quanto duradora vai ser a imunidade conferida pela vacina, além de existirem outros tipos de HPVs que causam o câncer (SBMFC, 2014)¹²⁴.

Por fim, deve ser citada, também, a pressão de organizações científicas sem fins lucrativos da área, como o Instituto OncoGuia¹²⁵ e Instituto HPV¹²⁶.

Este último, por exemplo, divulgou, em julho de 2013, um manual — “*Guia do HPV - Entenda de vez os papilomavírus, as doenças que causam e o que já é possível fazer para evitá-los*” (INSTITUTO HPV, 2013)¹²⁷, que traz uma ampla lista de especialistas consultados, e onde o posicionamento a respeito da vacina é francamente favorável.

Já o Instituto OncoGuia utilizou-se, em mais de uma ocasião, da Lei de Acesso à Informação (Lei 12.527/2011) para inquirir sobre o processo de incorporação da vacina no SUS. Em uma dessas demandas, datada de janeiro de 2013, o Instituto parece

(...) requerer da CONITEC informações sobre: (i) Há providências no sentido de incorporação da vacina contra o HPV no Sistema Único de Saúde? Se houver, favor encaminhar atas de reuniões e demais documentos relacionados. (ii) Há algum prazo definido para a incorporação da vacina

¹²⁴ Disponível em: http://www.sbmfc.org.br/default.asp?site_Acao=&Paginald=68&mNoti_Acao=mostrapublic&publicacaolD=306, acesso em 06/03/2018.

¹²⁵ Na página eletrônica de apresentação dessa ONG encontra-se disposto que: “A ONG Instituto Oncoguia foi fundada em 2009 por um grupo de profissionais de saúde e ex-pacientes de câncer, liderados pela psico-oncologista Luciana Holtz de C. Barros. Dessa união nasceu uma associação sem fins lucrativos, criada e idealizada com o objetivo de ajudar o paciente com câncer a viver melhor por meio de projetos e ações de informação de qualidade, educação em saúde, apoio e orientação ao paciente, defesa de direitos e advocacy. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/instituto-oncoguia/10/13/>, acesso em 12.03.2018.

¹²⁶ Segundo informações disponíveis na página eletrônica desse Instituto: “O Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças Associadas ao Papilomavírus- INCT-HPV, ou simplesmente Instituto do HPV, tem como missão contribuir para o conhecimento das infecções e doenças causadas pelo HPV em diferentes níveis. O INCT-HPV se insere em um programa governamental de incentivo e fomento a iniciativas de agrupamento acadêmico-empresarial com o objetivo de responder a questões de interesse público nacional. O programa é conduzido pelo Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), por meio do CNPq, em parceria com as fundações de amparo à pesquisa estaduais - a FAPESP no caso do Estado de São Paulo”. Disponível em: <http://www.incthpv.org.br/Default.aspx>, acesso em 12.03.2018.

¹²⁷ Disponível em: http://www.incthpv.org.br/upl/fckUploads/file/Instituto%20HPV_preview.pdf, acesso em 14.03.2018.

contra o HPV no SUS? (iii) Há estratégias de sensibilização e educação populacional a respeito da importância da adesão à vacina contra o HPV? (INSTITUTO ONCOGUIA, 2013)¹²⁸

Ao mesmo tempo que a resposta do MS, datada de 21 de janeiro, ressalta que os mecanismos de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novas tecnologias foram definidos pela Lei nº 12.401/2011, a qual atribui a responsabilidade de deliberação a este Ministério, assessorado pela CONITEC, esta esclarece que

O MINISTÉRIO DA SAÚDE CONDUZIU O ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA INCORPORAÇÃO DA VACINA HPV E OS RESULTADOS SUSTENTAM QUE A VACINAÇÃO É CUSTO-EFETIVA NO PAÍS. DIANTE DESSE RESULTADO FAVORÁVEL E DA MANIFESTAÇÃO DO COMITÊ TÉCNICO ASSESSOR EM IMUNIZAÇÕES (CTAI) CONDIZENTE À INTRODUÇÃO DA VACINA, O MINISTÉRIO DA SAÚDE CONSTITUIU UM GRUPO TÉCNICO PARA DISCUTIR SUA INTRODUÇÃO E SUGERIR ESTRATÉGIAS DIRIGIDAS À REALIDADE BRASILEIRA. NO MOMENTO, AGUARDA-SE A DEFINIÇÃO DAS ESTRATÉGIAS, INCLUINDO FAIXA ETÁRIA DA POPULAÇÃO ALVO E ESQUEMA VACINAL, COM VISTAS À INTRODUÇÃO DA VACINA NOS PRÓXIMOS ANOS (INSTITUTO ONCOGUIA, 2013).^{129 130}

O que fica aparente é que essa recomendação da CONITEC favorável à recomendação era, no mínimo, dada como certa e dependente apenas da definição de um conjunto de estratégias de como a vacina seria ofertada no PNI.

Ainda em relação à pressão exercida pelas sociedades médicas, é destacado um papel para o *lobby* exercido pela indústria que, segundo um dos entrevistados, teria sido maior nas regiões de maior densidade demográfica e maior recurso econômico:

¹²⁸ Notícias sobre essa solicitação de informações encontra-se presente em: <http://www.oncoquia.org.br/conteudo/nota-lei-de-acesso-a-informacao-ministerio-da-saude-nao-e-%E2%80%98claro%E2%80%99-quanto-a-data-de-incorporacao-da-vacina-do-hpv/2695/191/>, acesso em 24.03.2018. Cópia do pedido encontra-se disponível em http://www.oncoquia.org.br/pub//17_oncoquia_acao/pergunta_ministerio_vacinahpv.pdf, acesso em 24.03.2018.

¹²⁹ A resposta inteira do MS (O Serviço de Informação ao Cidadão do Ministério da Saúde dispõe da resposta ao pedido 25820002662201314) encontra-se em maiúsculas no original e foi transcrita tal como se encontrava.

¹³⁰ A resposta do MS pode ser acessada a partir da página do referido Instituto, estando disponível em http://www.oncoquia.org.br/pub//17_oncoquia_acao/resposta_incorporacao_vacina.pdf, acesso em 24.03.2018.

Política e da sociedade médica (*sobre a pressão*), mas também fomentada pela própria (*indústria*), pelos próprios empresários que vendem. Porque sabem que vão vender muito mais onde tem mais população do que onde não tem! No Norte e Nordeste, as dificuldades logísticas, de implantar uma vacinação de acesso, sempre seriam muito maiores. Então, eles focam os esforços de (...) **de lobby e de marketing no Sul e Sudeste, visitando médicos, fazendo eventos, e tudo**. E provavelmente no Igarapé, lá do Amazonas, eles vão menos, bem menos. (Entrevistado G)

Nas regiões Sul e Sudeste, além da pressão dos médicos e sociedades médicas, havia também a pressão da sociedade civil para a incorporação:

(...) E, na época, se discutiu de se incorporar para todos, não só para o Norte e Nordeste, porque a pressão política era muito maior no Sul, Sudeste do que no Norte e Nordeste. Norte e Nordeste não tinham essa pressão [...] eles nem sabiam que existia a doença, quanto mais querer a vacina para essa doença. **Já no Sul e Sudeste não, havia muito movimento dos próprios médicos, ginecologistas... muitas mães querendo e buscando a vacina para os filhos e, daí, você imagina o clima de guerra que não foi.** (Entrevistado G)

8.5.3 Influências externas

Influências externas, de organizações como a OMS e OPAS, também parecem ter sido elementos intervenientes no processo de incorporação da vacina.

Nesse caso, a recomendação inicial da OMS para o uso da vacina em programas de imunização foi fundamentalmente um fator que interferiu nesse processo:

(...) A OMS não recomendava e nenhum país incorporou! Mas aí surge uma recomendação da OMS (...) **...Teve um documento... Do grupo de estudos da OMS internacional** (...) Não lembro o ano, **mas ele influenciou fortemente**, porque ele já assumia a incorporação, e apontava para alguma direção em termos de estudos necessários, **mas recomendava a incorporação**. Com base nisso, a OPAS começou a comprar a vacina, desse Fundo Rotativo [...] (Entrevistado B)

Esse documento foi o primeiro posicionamento oficial da OMS a respeito da incorporação da vacina contra o HPV, em países com Programas Nacionais de Imunização. Após uma série de reuniões e consideração das evidências para a

introdução da vacina, o *Strategic Advisory Group of Experts* (SAGE) da OMS (SAGE) recomendou o uso da vacina contra o HPV em novembro de 2008. Em abril de 2009, um documento completo foi publicado (WHO, 2009), expressando a seguinte posição da Organização:

A OMS reconhece a importância do câncer do colo do útero e de outras doenças relacionadas ao HPV como problemas de saúde pública globais e recomenda que a vacinação de rotina contra o HPV seja incluída nos programas nacionais de imunização, uma vez que: a prevenção do câncer do colo do útero ou outras doenças relacionadas ao HPV, ou ambas, constituam uma prioridade de saúde pública; a introdução de vacina é programaticamente viável; financiamento sustentável pode ser assegurado; e a relação custo-efetividade das estratégias de vacinação no país ou região é considerada. (WHO, 2009, p. 128).

Em relação à segurança, o documento diz que

Em junho de 2007, o Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) da OMS concluiu que ambas as vacinas tiveram bons resultados de segurança. Em dezembro de 2008, GACVS revisou os dados de vigilância pós comercialização sobre vacina quadrivalente contra o HPV. Nenhum relatório levantou preocupação suficiente para mudar o conselho prévio dado pelo GACVS. (WHO, 2009, p. 126).

Naquele momento, não é feito um posicionamento da OMS sobre a vacina a ser incorporada:

Em locais onde ambas as vacinas contra o HPV estejam comercializadas, a escolha entre elas deve ser baseada na avaliação de um conjunto de fatores, incluindo a magnitude do problema prevalente de HPV (câncer do colo do útero, outros cânceres anogenitais ou verrugas anogenitais); a população para quem a vacina foi aprovada (meninas de 9 a 10 anos até 13 anos, ou mais velhas, mulheres e/ou homens); estratégias de dispensação; dados sobre a eficácia da vacina contra as doenças relacionadas ao HPV; e segurança em subpopulações específicas elegíveis para vacinação. Os dados disponíveis para os tomadores de decisão diferem por vacina. Os tomadores de decisão também devem considerar características exclusivas do produto, como requisitos de preço, suprimento e cadeia de frio (WHO, 2009, p. 120).

Em dezembro de 2014, um novo posicionamento da OMS substituiu o publicado em 2009 (WHO, 2014). É reiterado que ambas as vacinas —

Quadrivalente e Bivalente — têm excelentes perfis de segurança e eficácia, e recomenda-se uma mudança no esquema vacinal:

Após uma revisão das evidências demonstrando que anticorpos circulantes pós-vacinação não se mostraram inferiores, e reconhecendo vantagens programáticas e de redução de custos, a OMS mudou sua recomendação anterior de um esquema de três doses para um esquema de duas doses, com maior flexibilidade no intervalo entre as doses que pode facilitar a adesão à vacina.

Para ambas as vacinas, bivalente e quadrivalente, um esquema de 2 doses com um intervalo de 6 meses entre as doses é recomendado para meninas com menos de 15 anos. Aquelas que tem menos de 15 anos no momento da segunda dose também são adequadamente cobertos por 2 doses. Um esquema de 3 doses (0, 1–2, 6 meses) é recomendado para mulheres com 15 anos ou mais, e para imunocomprometidas e/ou infectadas pelo HIV (independentemente de estarem recebendo terapia anti-retroviral). (WHO, 2014, p. 4384).

De acordo com a recomendação da OMS, houve influência no processo também da OPAS. Esta possibilitou a redução do preço através do Fundo Rotatório, que teve impactos nas negociações no âmbito nacional, conforme já mencionado anteriormente. Além disso, a OPAS permitiu o acesso a um modelo matemático para desenvolvimento do estudo de custo-efetividade, que foi o grande responsável pelo término do estudo nacional.

Segundo um dos entrevistados, essa intermediação ocorreu quando o Brasil foi convidado a participar de uma reunião no México, que apresentou os primeiros resultados do estudo ainda em andamento:

(...) uma reunião no México (...) não lembro o ano.... 2011, eu acho! (...) tinha um modelo matemático (*brasileiro*), mas não estava pronto. Não tinha sido rodado. (...) **então, a OPAS ofereceu** (...) alguém que tinha o modelo (...) (Entrevistado B)

(...) então, o modelo que eles tinham não estava adaptado, eles não conseguiam rodar esse modelo de forma a ter uma solução, um número que pudesse levar a CONITEC a fechar o caso. E foi aí que apareceu o estudo internacional do grupo do câncer, do modelo lá, **da Iniciativa PROVAC...** ela [*a coordenadora do estudo nacional*] foi também (...) foi também e aí conseguiram pegar os nossos dados e colocar no modelo que tinha sido desenhado pelo grupo PROVAC e foi aí que (...) conseguiu fechar a parte econômica, que antes não conseguia (Entrevistado G)

Esse modelo Cervivac¹³¹ foi desenvolvido pela Iniciativa ProVac, grupo de trabalho internacional criado em 2004 pela OPAS, com o objetivo de fortalecer a capacidade técnica dos países de baixa e média renda para a tomada de decisões em imunizações, com enfoque no uso de avaliações econômicas. O auxílio para a melhoria das condições de uso dessas avaliações no contexto das decisões incluía não o desenvolvimento de ferramentas, como o modelo cedido ao Brasil, mas também o treinamento no uso dessas avaliações através de encontros regionais e suporte técnico direto às equipes encarregadas dos estudos de custo-efetividade (JAUREGUI *et al.*, 2015a).

Como caminho para a consecução desses objetivos, o ProVac estabeleceu, em 2010, uma rede de centros de excelência tomando por base universidades da América Latina e Caribe — *ProVac Network of Centers of Excellence*. Desde então, pesquisadores nacionais baseados nessas redes têm servido como instrumento de apoio para os programas de imunização regionais (TOSCANO *et al.*, 2013).

Avaliação feita em 2014 mostrou que, nos seus dez anos de existência, foram realizados quatro *workshops* regionais, fortalecidos 10 programas nacionais e apoiada a realização de 24 análises econômicas da saúde em 15 países da América Latina e do Caribe. Cinco centros regionais de excelência foram financiados e 24 decisões sobre novas introduções de vacinas teriam sido suportadas com seus estudos. Entre os produtos da Iniciativa são citados os modelos para estudos de custo-efetividade TRIVAC e CERVIVAC, o modelo de custeio do programa COSTVAC, guias metodológicos e o repositório de dados *on-line* OLIVES (JAUREGUI *et al.*, 2015b).

Em 2012, a Iniciativa recebeu apoio da Fundação Bill e Melinda Gates por dois anos, durante os quais a cooperação técnica se concentrou em países de baixa e média renda, onde havia prevalências de doenças como rotavirose, doença pneumocócica e câncer cervical.

No Brasil, duas universidades fazem parte, desde o início, da *ProVac Network of Centers of Excellence*. Uma é a Universidade do Estado do Rio de Janeiro, com

¹³¹ Informações colhidas no site da Iniciativa informam que o CERVIVAC é um modelo “*user friendly*”, desenvolvido no software Excel® em colaboração com a *London School de Higiene e Medicine Tropical* e com o Centro de Ciências da Decisão em Saúde da Universidade de Harvard, com a finalidade de avaliar o custo-efetividade da vacina contra HPV e as estratégias de rastreamento do câncer de colo do útero (disponível em http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13239&Itemid=841&lang=pt, acessado em 10/12/17).

base no Departamento de Medicina Interna, da Faculdade de Medicina-UERJ. A outra é a Universidade São Paulo, mais especificamente o Departamento de Medicina Preventiva, da Faculdade de Medicina-USP, cujos pesquisadores estiveram à frente do estudo de custo-efetividade utilizado como um dos subsídios na tomada de decisão da incorporação da vacina no país.

A importância da parceria com a OPAS e da participação na rede de centros de excelência é reconhecida no relatório do estudo brasileiro:

(...) a utilização do modelo CERVIVAC nesse estudo representa uma importante contribuição da OPAS para a viabilização e qualidade do estudo nacional, além de permitir que o estudo possa ser continuamente atualizado, e que sejam desenvolvidas comparações com estudos semelhantes em outros países da América Latina e Caribe. (NOVAES *et al.*, 2012, p. 148).

Por fim, um fator que se fez presente em muitas das discussões e documentos relativos à incorporação se refere às questões logísticas e de oferta da vacina no PNI. Como a incorporação de qualquer tecnologia só se efetiva na prática a partir de sua oferta e visando evitar repetições, optou-se por tratar dessas questões em conjunto no capítulo seguinte, que fecha os resultados dessa tese.

9 DAS QUESTÕES OPERACIONAIS À IMPLEMENTAÇÃO DA VACINA CONTRA O HPV NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES

O simples registro no país ou mesmo a decisão de aprovação e financiamento de uma tecnologia em saúde no SUS não garantem em si sua incorporação efetiva à prática dos serviços. A incorporação de uma tecnologia em um sistema público de saúde está diretamente relacionada à capacidade desse sistema em garantir que essa tecnologia estará acessível à população que dela necessita.

Vacinas são tecnologias específicas que carecem, para organização e sua oferta e obtenção dos melhores resultados em saúde, do estabelecimento de grupo-alvo, definição de esquema vacinal e intervalo entre doses, ajuste ao calendário nacional de vacinação, escolha das estratégias para se ofertar o imunobiológico (campanhas, vacinação regular), dentre várias outras. Além disso, elas exigem um sistema adequado de armazenamento e distribuição, além da habilidade de monitorar os impactos dessa introdução, seja em termos de cobertura, seja no que tange aos eventos adversos (sistema de vigilância pós-vacinal).

A viabilidade técnica para a implementação da vacina contra o HPV possuía vários entraves. Inicialmente, o PNI parecia não possuir condições para esta implementação:

Pesquisadora – Após a Lei 12.401, uma vez publicada a decisão de incorporação de uma tecnologia, ela tem que estar acessível à população em 180 dias. A vacina é uma tecnologia que exige a especificidade de uma rede de distribuição, de logística... No caso, essa responsabilidade foi toda assumida pelo PNI? E foi avaliada antes a capacidade técnica do PNI?

Entrevistado - **Eles (o PNI) reclamaram muito achando que não podiam, que tinham dificuldades, mas porque eles estavam no limite da cadeia de frio (...)** Então, tudo isso foi pesado e, no final, quando se incorporou, coube realmente a eles fazerem as vacinações, comprar as vacinas e distribuir para quem de direito, que no caso são os postos de saúde que sempre fazem as vacinações. (Entrevistado G)

A capacidade da rede de frio era uma das dificuldades com papel de destaque. Dois documentos da SVS, em 2011, abordavam essa inviabilidade naquele período, bem como a possibilidade de investimentos do governo federal para sua superação:

Para a inclusão de uma nova vacina no calendário vacinal deve-se considerar a capacidade de armazenamento deste insumo nas redes de frio das três esferas de governo. **Atualmente, esta rede não comporta a inclusão de novas vacinas, estando com a sua capacidade esgotada.** Desde 2007, com o Plano de Aceleração do Crescimento (PAC)¹³² da Saúde, denominado de MAIS SAÚDE, **o Ministério da Saúde vem colocando, em seu plano de investimento, a reestruturação desta rede como uma ação prioritária.** No entanto, é um processo complexo que demanda esforços e recursos financeiros de longo prazo (BRASIL, 2011e, p. 2;)¹³³

A rede de frio é organizada de forma verticalizada e descentralizada entre as instâncias nacional, estadual, regional, municipal e local, que têm diferentes papéis e responsabilidades nos fluxos de distribuição e armazenamento. À instância nacional — Coordenação Geral do PNI (CGPNI) — cabe a gestão de incorporação técnica, científica e de normatização, gestão de insumos, sistema de informação, apoio administrativo e de gestão; a instância estadual responde pelo planejamento compartilhado com a instância nacional das atividades de vacinação, em função do calendário vacinal e situação epidemiológica, com o abastecimento regular às centrais regionais. Às demais instâncias regionais, municipais e locais cabem a responsabilidade pelas Centrais Regionais de Rede de Frio (CRRF) e Centrais Municipais da Rede de Frio (CMRF), com planejamento integrado com as demais instâncias superiores para utilização das salas de vacinação e atividades operacionais de vacinação propriamente dito, respectivamente (BRASIL, 2013I).

Em relação ao investimento para o processo de organização e estruturação da rede de frio com vistas à implementação da vacina contra o HPV em 2014, um dos entrevistados relata que

(...) o processo de implantação de uma vacina demora pelo menos dois anos para que seja consolidado. [...] **tem que organizar a Rede de Frio.** Então, em 2011, a [...] rede de frio estava completamente inadequada, o Ministério da Saúde fez um diagnóstico dessa rede de frio e tinha uma política de fomento para essa rede ... e hoje, todos os anos, há investimentos **em torno de 50 milhões de reais para melhoria dessa rede.** À medida que foi feito esse diagnóstico, identificando onde se tinha problema, se identificou como deveria melhorar... isso seria em aquisição de refrigeradores, aquisição de caminhões para fazer o transporte das vacinas,

¹³² O Plano em questão apresenta no seu eixo 2 — Consolidação de Medidas e Recurso — a proposta de construir, reformar e equipar as unidades estaduais e regionais de armazenamento de insumos críticos à saúde (BRASIL, 2008g)

¹³³ A mesma informação é trazida de forma literal em BRASIL, 2011f, p. 4.

construção de unidades das câmaras das redes de frio. A partir desse diagnóstico, **quando chegou em 2014, já tinha uma situação muito diferente de 2011. Havia profissionais capacitados, uma rede de frio organizada para receber mais vacina e poder implantar a vacinação** (Entrevistado F)

A aquisição das vacinas é de responsabilidade do ente nacional. Entretanto, as atividades finais da cadeia, ou seja, as atividades de vacinação, são custeadas por estados e municípios, em aspectos relacionados à capacitação de recursos humanos, consumo de seringas, agulhas e outros insumos. Com isso, a implementação de uma nova vacina deve ser pactuada em tempo hábil, com planejamento adequado entre as três esferas de governo (BRASIL, 2013I). A esse respeito, observa-se:

Pesquisadora - A cada inclusão de uma nova vacina, os profissionais precisam ser capacitados, o quantitativo de recursos humanos necessita ser avaliado, sendo isso pactuado anteriormente entre as três esferas de governo. Essa pactuação ocorreu? Se sim, o que foi pactuado?

Entrevistado - **Toda vez que se inclui uma nova vacina é realizada a pactuação com o CONASS e CONASEMS, para que cada nível de gestão do SUS se organize e veja a necessidade de adequação da sua rede de frio e a necessidade de realizar capacitação.** No entanto, não tem como saber qual município teve que adequar a sua estrutura, por conta dessa introdução. Numa ação complementar, o MS tem apoiado os estados, tanto repassando recursos para o fomento da rede de frio, como fazendo cursos de ensino à distância. **Na introdução da vacina HPV, teve um curso direcionado especificamente a este tema.** (Entrevistado F)

As recomendações do Grupo Técnico que analisou a implementação da vacina referiam-se à necessidade de capacitar recursos humanos e difundir informação, como forma de preparar o sistema de saúde para a efetiva incorporação:

Precisa ainda prever ações educativas voltadas aos profissionais das secretarias estaduais e municipais de saúde através de treinamentos e capacitações. (BRASIL, 2012a, p.14)

Várias capacitações de pessoal foram realizadas, antes e depois do início das campanhas de vacinação. Assim, por exemplo, de 2015 a 2016, a Rede Universidade Aberta do SUS (UNA-SUS) ofertou, por iniciativa do MS (SVS) e

através da Universidade Federal de Pernambuco, cursos à distância —denominados “Vacinação contra o Papilomavírus Humano (HPV)”¹³⁴ — para a capacitação dos profissionais da saúde em todo o país sobre a importância dessa vacinação, as ações envolvidas na sua operacionalização e a cobertura vacinal que deveria ser alcançada.

Além dos cursos a distância para os profissionais de saúde, houve farta produção de materiais dos mais diversos, de caráter informativo e técnico. Assim, em fevereiro de 2014, um mês antes do início da campanha relacionada à primeira dose, foi publicado um documento intitulado “Guia Prático sobre o HPV - Guia de Perguntas e Respostas para os profissionais de Saúde”¹³⁵, que além de apresentar informações sobre o vírus, contágio, a vacina e doença que ela previne, discutia a importância da vacinação, a estratégia vacinal adotada e como abordar o tema com os pais e adolescentes, entre outras (BRASIL, 2014b).

Também em fevereiro de 2014, foi distribuída a toda a rede básica um documento de 36 páginas, intitulado “Informe Técnico sobre a Vacina Papilomavírus Humano (HPV) na Atenção Básica”, elaborado pela SVS, que reconstituía o processo de incorporação e de estabelecimento da PDP e detalhava, entre outros aspectos, as metas previstas para a imunização:

A meta é vacinar 80% da população alvo, o que representa 4,16 milhões de meninas. O impacto da vacinação em termos de saúde coletiva se dá pelo alcance de 80% de cobertura vacinal, gerando uma “imunidade coletiva ou de rebanho”, ou seja, reduzindo a transmissão mesmo entre as pessoas não vacinadas (BRASIL, 2014a, p. 11).

O mesmo documento explicita também as faixas etárias que seriam alvo nos primeiros anos da vacinação, diferenciados para a população indígena:

A população alvo da vacinação com a vacina HPV é composta por adolescentes do sexo feminino **na faixa etária entre 11 e 13 anos de idade no ano da introdução da vacina (2014), na faixa etária de 9 a 11 anos no segundo ano de introdução da vacina (2015) e de 9 anos de idade do terceiro ano em diante (2016)**. No caso da população indígena, a população alvo da vacinação é composta por indígenas do sexo feminino na

¹³⁴ Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/cursos/oferta/415257>, acesso em 28.03.2018.

¹³⁵ Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/2014/hpv/Guia_perguntas_e_repostas_MS_HPV_pr_ofissionais_de_saude.pdf, acesso em 28.03.2018.

faixa etária de 9 a 13 anos no ano da introdução da vacina (2014) e de 9 anos de idade do segundo ano em diante (2015). (BRASIL, 2014a, p. 12).

Outra questão relevante em termos de logística referia-se à necessidade de um sistema de vigilância para acompanhar os sorotipos virais oncogênicos, dada a preocupação da prevalência de outros sorotipos não cobertos pela vacina:

A inclusão de um programa de imunização específico para o HPV exigirá o desenvolvimento de nova infraestrutura operacional e de vigilância epidemiológica, incluindo suporte laboratorial para identificação e monitoramento da circulação dos diversos tipos de HPV no país, ainda não disponíveis no SUS (BRASIL, 2011e, p 1)

Nesse sentido, a implementação da vacina continha um conjunto de recomendações de monitoramento dos genótipos de HPV, a serem executados por meio de estudos de curto (5 a 10 anos após a introdução), médio (10 a 15 anos) e longo prazo (≥ 20 anos), tendo como alvo, respectivamente, a prevalência de genótipos virais em adolescentes sexualmente ativos, em lesões precursoras e em câncer invasor (BRASIL, 2014a, p. 10).

No entanto, conforme relata um dos entrevistados, não foi possível até o momento de realização das entrevistas para essa tese, a estruturação de um sistema de vigilância epidemiológica dos sorotipos, com suporte laboratorial em âmbito nacional, devido ao seu alto custo:

Pesquisadora – E além dessa questão (*ampliar rede de frio*), a questão de laboratório para rastreamento dos subtipos de HPV, um sistema de vigilância pós vacinação....

Entrevistado – Pois é, isso aí é **problema da assistência. Não cabe ao PNI**. O PNI está fazendo um inquérito para tentar diminuir um pouco esse gargalo (...) um estudo de prevalência para avaliar como é que está a prevalência do HPV hoje, e daqui a 5 anos (...) repetir esse inquérito para avaliar qual foi o impacto desse programa de vacinação, se diminuiu. **Porque efetivamente, organizar uma vigilância de fazer esse rastreamento é muito caro**, e se hoje tem um problema de cobertura do Papanicolau, (...) porque efetivamente a nossa governabilidade, em termos de melhoria da cobertura do Papanicolau, é muito pequena (...) o PNI vai diminuir esse gargalo fazendo esse inquérito. (Entrevistado F)

Outro aspecto relevante se referia à necessidade de vigilância de eventos adversos. O Brasil já possui, desde 2000, um Sistema de Informação da Vigilância Eventos Adversos Pós-Vacinação, conforme já relatado no item 2.2.1 dessa tese. Para a implementação da vacina contra o HPV, esse monitoramento foi recomendado pelo Grupo Técnico criado para avaliar a implementação da vacina ao PNI:

Dados de Segurança: Considerando que a vacina contra HPV apresenta dados de segurança de curto prazo, de até 5 anos e meio, para sustentar os dados encontrados, quando introdução no país, faz-se necessário promover seu monitoramento através de estudos de pós-comercialização, com investigação ativa de eventos adversos pós vacinação. (BRASIL, 2012a, p. 17)

De forma mais detalhada, o Manual de Orientação para a Vacinação na Atenção Básica recomenda que

Para isto, tornam-se necessárias a notificação e investigação de todos os eventos adversos que porventura venham a ocorrer. Os eventos adversos graves deverão ser notificados dentro das primeiras 24 horas de sua ocorrência, do nível local até o nacional, seguindo os fluxos de informação e de investigação descritos no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, do Ministério da Saúde. (BRASIL, 2014a, p. 20).

Quanto à estratégia vacinal e dado que a população-alvo da vacina contra o HPV não é usuária habitual de serviços de saúde, a opção inicialmente adotada pelo PNI para a vacinação foi a mista, utilizando-se da imunização na escola e na unidade de saúde.

A opção pelo uso do ambiente escolar teve duas motivações principais. Primeiramente, porque as escolas são frequentadas por uma grande proporção de adolescentes, deslocando-se, assim, profissionais de saúde para o ambiente dos alunos, o que facilitaria o sucesso na captação da população-alvo, uma vez que a imunização em postos de saúde depende da iniciativa do indivíduo. Em segundo lugar, as escolas também fornecem um ambiente favorável para medidas educacionais, que podem contribuir para a conscientização sobre o HPV e doenças

relacionadas, destacando a importância e a utilidade da vacina e desconstruindo mitos que geram incerteza e medo (FREITAS *et al.*, 2018).

Diversas publicações têm apontado para maior adesão da vacina contra o HPV em programas baseados na escola em comparação com modelos baseados em unidades de saúde individuais (BROTHERTON *et al.*, 2013; LIM *et al.*, 2014). Uma revisão de literatura, que examinou as estratégias de vacinação empregadas quando da introdução da vacina para HPV, identificou nove estudos que envolviam 17 países da África, Ásia, Austrália, Europa e Américas Latina e do Norte. Predominou a opção pela imunização utilizando o espaço escolar, seja de forma exclusiva (13 países), seja complementada pela vacinação nos serviços de saúde (PAUL; FABIO, 2014). Em sete países participantes do *Gardasil Access Program* (Butão, Bolívia, Camboja, Camarões, Haiti, Lesoto e Nepal) foram empregadas três estratégias diferentes: escola, serviços de saúde e mista, com a cobertura vacinal sendo menores quando da vacinação apenas nos serviços (77%) em comparação a estratégia baseada nas escolas (93,8%) e mista (93%) (LADNER *et al.*, 2012). Esses diferenciais também foram observados em um trabalho que estudou a incorporação da vacina na Espanha em 2008, onde as onze regiões que escolheram as escolas como locus de vacinação tiveram cobertura 14% acima das oito que utilizaram apenas serviços de saúde (LIMIA; PACHON, 2011).

Quanto à estratégia adotada pelo país, os entrevistados ressaltaram que, mesmo antes da incorporação no PNI, o locus para a oferta da vacina já era constantemente discutido:

(...) também organizar todo o processo (...) vacinação de adulto e adolescente é muito diferente. Então, havia naquele momento uma expertise muito grande de trabalhar com crianças... houve todo um planejamento de discussão de como é que vai para escola, como é que vai para a capacitação, e organização. (Entrevistado F)

(...) Quer dizer, vou incorporar em quais estratégias? A vacinação nas escolas (...) Estou te dando uma das questões que a gente sempre discutia! As questões mais discutidas (...) ter uma estrutura adequada, então, não posso colocar essa vacina dentro do posto de saúde (...) tinha que colocar essa vacina nas escolas, onde os escolares estão, para ter uma cobertura adequada (Entrevistado C)

A opção feita pelo PNI de uma estratégia de vacinação que incluía as escolas exigiu ações intersetoriais, via pactuação com o Ministério da Educação (MEC), dentro da proposta do Programa Saúde na Escola (PSE)¹³⁶ (BRASIL, 2012a), e com os níveis locais de educação:

A vacinação ocorrerá em unidades básicas de saúde (UBS) como rotina e em escolas públicas e privadas, por ocasião das ações extramuros, com flexibilidade de adaptação às realidades regionais. Para tanto, recomenda-se o envolvimento das Secretarias Estaduais e Municipais de Educação para a operacionalização das ações. (BRASIL, 2014a, p. 13)

A proposta de vacinação no ambiente escolar envolvia prioritariamente a primeira dose (D1), que ocorreu inicialmente em março de 2014, com a segunda (D2) prevista de ser realizada nas Unidades Básicas de Saúde, conforme disposto no quadro 3 abaixo:

Quadro 3 - Esquema vacinal para incorporação da vacina HPV

Dose	Esquema (meses)	Mês da vacinação (recomendado)	Estratégia
1ª dose (D1)	0	Março	UBS e escolas públicas e privadas
2ª dose (D2)	6	Setembro	UBS
3ª dose (D3)	60	Março	UBS

Legenda: UBS — Unidade Básica de Saúde

Fonte: (BRASIL, 2014a, p. 13)

Embora esse documento, de fevereiro de 2014, da SVS apresente a informação de que a segunda dose seria executada somente nas unidades de saúde, cinco meses depois (dois antes da D2), a SVS publicou outro documento — “Informe Técnico sobre a Vacina Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (Recombinante) Administração da Segunda Dose” — dando autonomia ao nível local para a escolha do melhor locus de aplicação da D2, estando, ainda, disponível a vacina, como imunização de rotina nos serviços de saúde:

¹³⁶ Instituído com o Decreto nº 6286 de 5 de dezembro (BRASIL, 2007), que decreta Art. 1º “Fica instituído, no âmbito dos Ministérios da Educação e da Saúde, o Programa Saúde na Escola-PSE, com finalidade de contribuir para a formação integral dos estudantes da rede pública de educação básica por meio de ações de prevenção, promoção e atenção à saúde”.

Assim, **ficará a critério das Coordenações Estadual e/ou Municipal de Imunizações a escolha da estratégia mais adequada à sua realidade para realizar a 2ª dose da vacina.** A vacina HPV faz parte do Calendário Nacional de Vacinação e, portanto, deverá estar disponível nas ações de rotina das Unidades Básicas de Saúde para as adolescentes incluídas na faixa etária preconizada. (BRASIL, 2014c, p. 7)

Havia um interesse do Ministério em estimular a continuidade da vacinação também nas escolas, a partir da percepção de que tal oferta poderia contribuir para maior adesão e, conseqüentemente, maior cobertura. Essa disposição estava apoiada, inclusive, na estruturação de uma retaguarda para eventos vacinais na rede de serviços:

O PNI orienta que, caso seja adotada a vacinação extramuros (*isto é, nas escolas e outros espaços comunitários*), as equipes de saúde que irão realizar esta atividade tenham retaguarda em unidades de referência para atendimento de casos que requeiram assistência médica imediata. (BRASIL, 2014c, p. 7)

Essa continuidade esbarrou em problemas decorrentes da resistência do público-alvo e das próprias escolas, após a divulgação de possíveis eventos adversos pós-vacinação na D1:

Pesquisadora – Essa questão da estratégia escolar, ela foi discutida para ser implementada em todas as doses?

Entrevistado- **Sim, na realidade essa é uma discussão por adesão. Pelas experiências dos outros países, tinha alta cobertura era quem fazia na escola, quem só faz nos serviços tinha uma baixa cobertura.** Então, entendendo que para ter altas coberturas [*precisaria incluir a escola*], foi feita uma proposta. E aí a primeira dose foi uma adesão muito grande das escolas. **Infelizmente, teve aquele problema em Bertioga, onde aquelas meninas tiveram a paralisia nas pernas logo depois de tomar a vacina,** e se criou um mito que se vacinar na escola era um risco. Então, as escolas ficaram inseguras de fazer e, depois, com uma ampla investigação, se demonstrou que aquilo é o chamado de estresse pós-vacinação... uma menina passa mal e as outras, em seguida, também passam mal. Elas não têm nenhum problema de saúde, ficaram bem, mas isso criou um pânico de fazer vacinação na escola. (Entrevistado F)

Em 17 de setembro de 2014, durante a campanha da segunda dose da vacina, a SVS publicou uma Nota Informativa visando esclarecer o ocorrido no

município de Bertioga, no estado de São Paulo, apontando que a aplicação nas escolas era segura:

Em decorrência dos recentes casos ocorridos em Bertioga/SP de possíveis eventos adversos atribuídos à vacina HPV (reação psicogênica), o Ministério da Saúde esclarece:

A vacinação contra o HPV em ambiente escolar é uma estratégia adotada por muitos países para o alcance de altas coberturas vacinais. No entanto, destaca-se que esse ambiente de convívio próximo entre as alunas pode favorecer a ocorrência de distúrbios psicogênicos, especialmente quando antecedidos por um evento que pode suscitar alguma ansiedade em adolescentes, como a vacinação utilizando vacina injetável (BRASIL, 2014d, p1)

Esse documento finalizava explicando que reações psicogênicas também foram relatadas em outros países¹³⁷ e reiterava a importância e segurança da vacina:

No Brasil, após a implantação da vacina no Calendário Nacional de Vacinação em março deste ano, mais de 4,4 milhões de meninas, entre 11 e 13 anos, receberam a primeira dose da vacina contra HPV, o que representa 90% da população prevista. O Ministério da Saúde reitera a segurança e a eficácia da vacina HPV e a necessidade de que todos os municípios enviem esforços para atingir as coberturas vacinais recomendadas de, pelo menos, 80% das meninas que já receberam a primeira dose da vacina (BRASIL, 2014d, p3)

Coincidentemente ou não, a cobertura vacinal da segunda dose caiu drasticamente em comparação à primeira dose que utilizava a estratégia mista, o que pode ser verificado com o uso do Sistema de Informação do PNI (SI-PNI), onde se pode acompanhar as coberturas vacinais dos imunobiológicos ofertados no Programa, incluindo a da vacina contra o HPV¹³⁸. Esse acompanhamento permite avaliar se a cobertura alcançada está de acordo com os parâmetros de cobertura que o PNI define para cada vacina, o qual no caso da vacina abordada foram estabelecidos em acima de 80% (BRASIL, 2015a).

¹³⁷ Como na Colômbia, onde situação semelhante resultou em um diagnóstico de uma desordem psicogênica em massa (STILLO; SANTISTEVE; LOPALCO, 2015), já mencionado anteriormente.

¹³⁸ Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_15_selecao.php, acesso em 04.04.2018

Consultando o SI-PNI, é possível acessar a dados relacionados à vacinação com o imunobiológico de antes mesmo do início da primeira Campanha de Vacinação, uma vez que muitos municípios brasileiros, sob pressão política, incorporaram a vacina contra o HPV previamente à decisão ministerial (tabela 3).

Tabela 3 — Número e Percentual da população de 10-14 anos vacinadas contra o HPV (vacinas bivalente e quadrivalente) em ano anterior a implantação da vacina pelo PNI – Brasil, 2013

Nº de meninas residentes por faixa etária		Dose 1		Dose 2		Dose 3	
Idade	Nº	Nº vacinadas	Cobertura (%)	Nº vacinadas	Cobertura (%)	Nº vacinadas	Cobertura (%)
10-11 anos	3.350.909	146.009	4,36	121.174	3,62	16.455	0,49
12-14 anos	4.944.712	107.717	2,18	94.733	1,92	30.913	0,63
Total	8.295.621	253.726	3,06	215.907	2,60	47.368	0,57

Fonte: Elaboração própria a partir de dados disponibilizados pelo Programa Nacional de Imunizações (Disponível em http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_14_C07.php, consulta em 24/03/2018)

Para o acompanhamento das doses aplicadas e coberturas vacinais, o documento da SVS relatava também que o SI-PNI iria disponibilizar um vacinômetro, que permitiria sua avaliação de forma relativamente rápida e atualizada:

Será mantido um vacinômetro que indicará a evolução da cobertura vacinal relativas ao ano de 2014 para a dose 1 e dose 2. Para isso, é necessário que a informação de doses aplicadas seja transmitida todas as sextas-feiras no ano da implantação da vacina (2014), observando-se que os dados das doses aplicadas até 31 de dezembro irão compor coberturas vacinais para o ano de 2014 (BRASIL, 2014c, p 16)

Os dados de cobertura apresentados no SI-PNI para os dois primeiros anos da implementação (2014 e 2015) mostram que, para a primeira dose da vacina em 2014, as coberturas vacinais para as faixas etárias elegíveis naquele período (11 a 13 anos) foram acima dos 80% preconizados. Além disso, essas coberturas variaram amplamente entre as regiões (embora tenham ficado acima de 100% em todas, exceto a região norte – 88,8%) e entre os estados (de acima de 122% no Paraná e em Sergipe a apenas 35,7% no Amazonas). Para a segunda dose, contudo, somente a faixa etária de 13 anos atingiu a meta estabelecida (tabela 4).

Também aqui se observou importante variação inter e intrarregional; apenas Sul e Sudeste atingiram cobertura acima de 70% (respectivamente, 71,05% e 73,07%).

Tabela 4 — Coberturas vacinais da HPV Quadrivalente — Sexo feminino, de 11 a 14 anos, por idade e dose. Brasil, 2014

Nº de meninas residentes por faixa etária		Dose 1		Dose 24		Dose 3	
Idade	Nº	Nº vacinadas	Cobertura (%)	Nº vacinadas	Cobertura (%)	Nº vacinadas	Cobertura (%)
11 anos	1.705.705	1.769.042	103,71	605.814	35,52	11.428	0,67
12 anos	1.745.525	1.568.711	89,87	998.843	57,22	4.713	0,27
13 anos	1.460.913	1.589.166	108,79	1.023.977	70,09	4.970	0,34
14 anos	1.304.416	15.862	1,22	270.985	20,77	1.835	0,14
Total *	4.912.143	4.926.919	100,30	2.899.619	59,03	21.111	0,47

Legenda: Nº - Número; Total* — referente apenas à vacinação na faixa alvo de 11 a 13 anos

Notas (no original): Os dados constantes no *site* referem-se apenas as doses aplicadas no ano de 2014. Não foram computadas as doses aplicadas em anos anteriores das Unidades Federadas AM e DF e de alguns municípios que já haviam implantado a vacina HPV. Dose 3 representa vacinação de meninas que tinham tomado as doses prévias em serviços privados ou nos serviços públicos de estados/municípios que tinham feito a incorporação antes do MS.

Para o ano de 2015, que já incluiu as faixas etárias de nove a onze anos, a cobertura vacinal caiu em relação ao ano anterior. Para a 1ª dose, foi acima de 80% somente na faixa etária mais jovem (nove anos). A cobertura vacinal da segunda dose apresentou valores bastante inferiores a 60% para todas as faixas etárias, sobretudo nas mais jovens (tabela 5). Nesta última, a piora distribuiu-se difusamente, com a menor cobertura sendo atingida na região Norte (30,18%) e a melhor no Sudeste (52,18%). Apenas dois estados — Espírito Santo e São Paulo — atingiram coberturas em torno de 60% e, em 22 unidades da Federação, estes números ficaram abaixo de 50%.

Tabela 5 — Coberturas vacinais da HPV Quadrivalente — Sexo feminino, de 9 a 12 anos, por idade e dose. Brasil, 2015

Idade	Dose 1			Dose 2		Dose 3	
	Nº	Nº vacinadas	Cobertura (%)	Nº vacinadas	Cobertura (%)	Nº vacinadas	Cobertura (%)
09 anos	1.590.611	1.408.843	88,57	335.313	21,08	1.111	0,07
10 anos	1.623.598	1.192.542	73,45	698.650	43,03	1.694	0,10
11 anos	1.683.586	851.377	50,57	817.210	48,54	1.773	0,11
12 anos	1.745.925	151.146	8,66	369.722	21,18	1.469	0,08
Total	6.643.720	3.603.908	54,25	2.220.895	33,43	6.047	0,09

Legenda: Nº - Número.

Notas (no original): O denominador populacional é baseado na população IBGE/DATASUS 2012 do sexo feminino e não há fracionamentos. Assim, esta população é diferente daquela definida como da meta em cada etapa de vacinação. O número de meninas vacinadas refere-se às doses aplicadas da vacina HPV quadrivalente em todos os serviços públicos (excluídas as doses realizadas nos serviços privados/particulares).

Fonte: Elaboração própria a partir de dados disponibilizados pelo Programa Nacional de Imunizações (Disponível em http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_15_C24.php, consulta em 24/03/2018)

Os níveis nacionais de cobertura em 2016 e 2017 para a população-alvo de meninas de 9 a 13 anos persistiram em níveis baixos e aquém do estabelecido (tabela 6). Ressalta-se que estes números incluem os resultados da Campanha Nacional de Multivacinação para Atualização de Caderneta de Vacinação, realizada nos estados e municípios em setembro de 2016 e de 2017. Essa campanha tinha como alvo crianças de nove anos e adolescentes de 10 a menores de 15 anos de idade e que incluiu a vacina contra o HPV, o que teria ajudado a capturar adolescentes antes não previamente vacinadas.

Tabela 6 — Coberturas vacinais para vacina contra o HPV em meninas de 9 a 13 anos, segundo idade e dose, Brasil, 2016 e 2017

Idade	2016		2017	
	Cobertura vacinal Dose 1 (%)	Cobertura vacinal Dose 2 (%)	Cobertura vacinal Dose 1 (%)	Cobertura vacinal Dose 2 (%)
9 anos	45,75	16,06	49,92	22,14
10 anos	13,86	17,62	16,91	23,24
11 anos	8,07	13,27	10,14	10,88
12 anos	5,88	10,31	10,18	9,41
13 anos	3,15	5,21	8,07	8,07
Total	15,23	12,43	18,63	14,56

Nota: Inclui doses aplicadas nas campanhas das Campanhas Nacionais de Multivacinação para Atualização de Caderneta de Vacinação

Fonte: Elaboração própria a partir de dados disponibilizados pelo Programa Nacional de Imunizações (Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?pni/cnv/cpniuf.def>, consulta em 07/04/2018)

Esses dados de cobertura sistematicamente aquém das metas levantam sérias preocupações, dados que impossibilitam, possivelmente, os efeitos a longo prazo pretendidos em termos do impacto na incidência de câncer de colo de útero. Ademais, considerando as faixas utilizadas no modelo do estudo de custo-efetividade¹³⁹ que foi utilizado como uma das pedras fundamentais para a incorporação da vacina no SUS, poderiam — se este viesse a ser refeito com os novos parâmetros — não resultar mais em uma estratégia custo-efetiva.

Problemas com a adesão à vacina contra o HPV não são uma exclusividade nacional. Estudos realizados internacionalmente (KESSELS *et al.*, 2012) têm mostrado que os níveis de cobertura nos diversos países variam grandemente, em função do tipo de sistema de saúde do modo de financiamento da imunização e do tipo de estratégia empregada, entre outros, como pode ser visto na tabela 7 a seguir:

Tabela 7 —Taxas de cobertura para a vacina contra o HPV em diferentes países

País	Faixa etária alvo (anos)	Cobertura de 3 doses (ano)	Lócus de vacinação (financiamento do acesso)
Luxemburgo	12	17% (2009)	Serviços de saúde (gratuito)
França	14	24% (2008)	Serviços de saúde (co-pagamento)
Noruega	12	30% (2010)	Escolas
Estados Unidos	13-17	32% (2010)	Serviços de saúde
Holanda	12	45% (2009)	Serviços de saúde (gratuito)
Itália	11	56% (2009)	Serviços de saúde (gratuito)
Dinamarca	12	58% (2010)	Serviços de saúde (gratuito)
Austrália	12	64-80% (2009)	Escolas (gratuito)
Reino Unido	12	80% (2009)	Escolas (gratuito)
Portugal	13	81% (2009)	Escolas (gratuito)

Fonte: Adaptado de Kessels *et al.*, 2012, p. 3547.

No Brasil, a questão do financiamento como obstáculo para a vacinação não tem fundamento, na medida em que, após a incorporação pelo Ministério da Saúde, a vacina está disponível sem custo em todo o sistema público de saúde. Por isso, alguns autores têm considerado que a interrupção da aplicação do imunobiológico nas escolas pode ser considerada como uma das principais razões para o alarmante declínio observado nos níveis de cobertura vacinal no país (FREITAS *et al.*, 2018).

¹³⁹ Respectivamente, 80% e 60% para a primeira e segunda doses (NOVAES *et al.*, 2012).

Entretanto, não apenas esta descontinuidade deve ter contribuído para a baixa cobertura no país. Diversos estudos e revisões têm se dedicado a identificar fatores preditores da aceitabilidade e decisão de vacinar para o HPV (ALLEN *et al.*, 2010; GAMBLE *et al.*, 2010; KESSELS *et al.*, 2012; TUNG *et al.*, 2016; NICKEL *et al.*, 2017).

Revisão sistemática de Kessels e colaboradores (2012) incluiu 25 estudos publicados entre 2006 e 2011 relacionados ao início e completude do esquema vacinal entre meninas adolescentes, a grande maioria dos quais publicada nos EUA, com amostras extremamente variáveis (de 52 a mais de 300.000 participantes) e conduzidos como *surveys* ou amostras de conveniência. Os resultados da análise multivariada realizada apontaram que uma maior adesão esteve associada ao acesso público ou privado (via seguro saúde) para a vacina; adolescentes com idades mais elevadas receberam as demais vacinas na infância, utilizaram mais frequentemente serviços de saúde, possuíram maior conhecimento relacionado à vacina e tiveram um provedor de serviços de saúde como fonte dessa informação e atitudes parentais positivas para vacinas. Outra revisão, realizada por Ferrer (2014), também apontou normas sociais e valores relacionados com a atividade sexual, decisão de pais e responsáveis, bem como o conhecimento e o aconselhamento dos profissionais de saúde, como principais elementos que influenciam a tomada de decisão de obter a vacina para o HPV.

Médicos e demais profissionais de saúde representam os principais atores envolvidos no aconselhamento sobre a vacina, exigindo comunicação e informações claras, acessíveis e culturalmente apropriadas sobre a vacinação contra o HPV como instrumento de aumento na adesão dos responsáveis e adolescentes. Com vistas a elevar o conhecimento e envolvimento dos profissionais, o Ministério da Saúde produziu diversos materiais educativos e manuais tendo como foco os profissionais de saúde, mormente os que atuam na atenção básica (BRASIL, 2014a). E, como já comentado anteriormente, diversas sociedades médicas (Sociedade Brasileira de Pediatria, de Infectologia e de Imunizações e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia), de forma conjunta ou isolada, emitiram cartas abertas aos médicos antes da primeira e da segunda doses de 2015, reforçando a importância de orientar e recomendar a vacinação, na tentativa de elevar as baixas coberturas.

Como a população-alvo da vacina são adolescentes, sobretudo meninas jovens, as intenções parentais têm sido consistentemente mostradas como outro forte preditor da adesão à vacina contra o HPV (ALBERTS *et al.*, 2017). O estudo de Nickel (2017) compreendeu um *survey on line* realizado com 179 familiares de meninas de 9 a 17 anos no Reino Unido e Austrália (onde os programas são baseados em escolas) e nos EUA (com acesso predominantemente em clínicas de vacinação e serviços de saúde) em 2011. O fator mais fortemente associado ao *status* de vacinado, em todos os países, foi o conhecimento parental do HPV ($p < 0,001$), com os pais que possuíam escores de conhecimento muito baixo ou muito alto, sendo menos propensos a vacinar suas filhas. Os pais com maiores escores de conhecimento de vacinação contra o HPV pretendiam vacinar suas filhas (se não já vacinadas) por razões de proteção ($p < 0,001$). Em comparação ao Reino Unido e à Austrália, uma proporção maior de pais com filhas não- vacinadas dos EUA estava preocupada com os eventos adversos da vacinação contra o HPV (EUA: 60,5%, Reino Unido: 36,4%, Austrália: 15,4%; $p < 0,05$) e acreditava que a vacina era muito nova e ainda não plenamente conhecida (EUA: 44,7%, Reino Unido: 22,7%, Austrália: 7,7 %; $p < 0,05$). Outro aspecto relevante relacionado às intenções dos pais em permitir a vacinação citada na literatura reside em preocupações de que a vacina contra o HPV possa invocar mudanças no comportamento sexual de suas filhas, encorajando início precoce das atividades sexuais, múltiplos parceiros sexuais ou menor atenção a práticas seguras de saúde sexual (WALLER; MARLOW; WARDLE, 2006; FERRER *et al.*, 2014).

Com vistas a fechar esse capítulo sobre a implementação da vacina no Brasil, alguns fatos relevantes devem ser ainda mencionados.

O primeiro refere-se à inclusão da vacina contra o HPV para todas as pessoas do sexo feminino com idade entre nove e 26 anos vivendo com HIV, ocorrida em 2015. Essa inclusão específica com faixa etária ampliada decorreu da incidência e da gravidade, nessa população, de neoplasias anogenitais e lesões intraepiteliais decorrentes do HPV. Em 2017, a vacina passou a fazer parte do Calendário de Vacinação também para a população masculina vivendo com HIV com idade entre nove e 26 anos, a fim de prevenir câncer de ânus, pênis e orofaringe. Nestas populações específicas, a vacinação persiste sendo feita em três doses, com intervalo de dois meses entre a primeira e segunda dose e de seis

meses entre a terceira e a primeira vacinação (BRASIL, 2017). Sobre essa vacinação, a exigência de prescrição presente no documento do MS reforça a necessidade de participação ativa dos médicos na indicação da vacinação:

A vacinação deste grupo passa a ser realizada em todos os postos de vacinação e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) e nos Centros de Atenção Especializado (SAE) que possuem sala de vacina. No entanto, **mantém-se a necessidade de prescrição médica para mulheres vivendo com HIV, que deverá ser apresentada no ato da vacinação** (BRASIL, 2015d)

Em dezembro de 2016, para início de oferta no PNI em 2017, ampliou-se a vacinação para as meninas até a idade de 14 anos (qual seja, de 9 a 14 anos) e foi introduzida a imunização para meninos de 11 a 14 anos de idade¹⁴⁰. O documento sobre essa ampliação — Nota Informativa 311 (BRASIL, 2018) — apenas “informa” as mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para 2017, incluindo as mudanças em relação à vacina HPV e apresenta algumas justificativas, mas não se refere à produção de qualquer estudo nacional específico a esse respeito, de forma diversa do que se viu na incorporação para as meninas.

No caso dessa última alteração, dois conjuntos de argumentos encontram-se presentes nos documentos oficiais para justificar a incorporação. O primeiro se referia a um esforço de maximização da redução da circulação viral pretendida com a vacinação das meninas. O outro tinha por base potenciais benefícios específicos relacionados a cânceres de pênis, garganta e ânus e de verrugas genitais, problemas também relacionados ao vírus HPV. A esse respeito, são listados como elementos relevantes que

- a) a inclusão da vacinação de meninos vinha fazendo parte da pauta de discussão de políticas públicas de saúde em todo o mundo e que diversos países (Áustria, Israel, Estados Unidos, Suíça, Canadá, região alemã da Saxônia, México, regiões italianas de Emilia-Romagna e Sicília e Nova Zelândia) já tinham adotado tal medida, a começar pela Austrália em 2013;

¹⁴⁰ Ministério da Saúde anuncia vacinação contra HPV para meninos. Disponível em <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/1360-ministerio-da-saude-anuncia-vacinacao-contra-hpv-para-meninos>, acesso em 08.04.2018.

- b) o câncer de boca e orofaringe era o 6º tipo de câncer no mundo, com a incidência dessas neoplasias fortemente relacionada ao aumento proporcional de HPV positivo e com a prática do sexo oral, sendo o aumento duas a três vezes maior em homens que mulheres;
- c) mais de 90% dos casos de câncer anal podiam ser atribuídos à infecção pelo HPV e que, apesar de raro, sua incidência no mundo também vinha crescendo.
- d) o câncer de orofaringe não possui possibilidade de detecção precoce de lesões pré-malignas, resultando em casos com estágio avançado de diagnóstico, e que, de forma similar, o câncer anal estava aumentando em homens e mulheres, também resultando de diagnóstico tardio (BRASIL, 2018).

Tomando por base esses argumentos, o Ministério da Saúde concluía que

Assim, postergar a expansão da vacinação para meninos significará aumentar sofrimento, perda de vida e custos financeiros (BRASIL, 2018, p. 10)

Aparentemente, a necessidade de estimar esse “sofrimento, perda de vida e custos financeiros” não precisaram ser medidos a partir de estudo de custo-efetividade no contexto brasileiro. É interessante ainda notar que o Relatório nº 82, que recomendou a incorporação da vacina contra o HPV para meninas em 2013, justificava a não vacinação de meninos pelo fato de a introdução da vacina ter como objetivo a prevenção de câncer de colo de útero e de haver estudos que mostravam que homens foram beneficiados pela vacinação de mulheres devido à imunidade de rebanho. (BRASIL, 2013f, p. 41-42). Da mesma forma, o estudo de custo-efetividade realizado antes afirmava que, até o momento, a vacinação de meninos não era uma estratégia custo-efetiva, “como mostram alguns estudos internacionais”, pois resultaria em pequeno acréscimo na redução de infecção e casos de câncer, às custas de um aumento substancial nos gastos com a vacina (NOVAES *et al.*, 2012, p.15-16).

Ao mesmo tempo, uma apresentação do MS disponibilizada no portal do governo à época da incorporação afirmava que

Gestão eficiente: vacinar os meninos com o mesmo investimento

Em 2016, com a redução de 3 para 2 doses no esquema vacinal das meninas, o quantitativo adquirido será mantido, possibilitando a vacinação dos meninos (Brasil, 2016, slide 3)¹⁴¹

Pelo que pode ser examinado no *site* da Comissão, essa incorporação para o sexo masculino não foi objeto de avaliação pela CONITEC ou teve qualquer estudo de custo-efetividade – ou de outro tipo como o exame da data de iniciação sexual no sexo masculino ou de impacto orçamentário para o SUS – realizado, apontados como condição para que a decisão governamental, no caso das meninas, se prolongasse por muitos anos¹⁴².

Além disso, a partir de 2017, a vacina continuou a ser oferecida para meninas a partir de 9 anos e meninos a partir de 11 anos com possibilidade de completarem o esquema até os 15 anos, 11 meses e 29 dias de idade (BRASIL, 2018).

Por fim, também foram contemplados, como grupos prioritários – além da população feminina e masculina de nove a 26 anos de idade vivendo com HIV/Aids – transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea e pacientes oncológicos, mantendo-se o público-alvo para o ano de 2018 (BRASIL, 2018).

¹⁴¹ Disponível em <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/11/vacinas-para-adolescentes.pdf>, acesso em 08.04.2018)

¹⁴² Essa incorporação para o sexo masculino, contudo, não foi objeto dessa tese, e nem estudada com o detalhamento necessário para aprofundar essa discussão.

CONCLUSÕES

Esta tese pretendeu compreender o contexto político e institucional em que se deu a decisão de incorporação da vacina contra o HPV no país, identificando os principais atores envolvidos e suas posições neste processo e os fatores que se mostraram relevantes na tomada de decisão.

Um primeiro aspecto que chamou atenção nesse processo foi o tempo até a decisão. Se o registro da vacina contra o HPV pela ANVISA ocorreu rapidamente, apenas dois meses após sua primeira aprovação por uma agência reguladora sanitária internacional, o processo de decisão até sua incorporação pela SCTIE, orientada por uma recomendação favorável da CONITEC, consumiu aproximadamente sete anos. Esse intervalo temporal foi bastante superior ao ocorrido em diversos países, mesmo alguns do chamado “mundo em desenvolvimento”. E, quando a vacina foi incorporada ao SUS, mais de 40 países já a tinham introduzido nos seus programas, inclusive para a prevenção em meninos.

Para a compreensão dessa “demora”, um primeiro aspecto a ser mencionado refere-se ao fato de esse processo ter se dado sob a égide do desenvolvimento e da institucionalização da ATS como instrumento de gestão de incorporação de tecnologias ao SUS. Institucionalização essa que também tem sua história, eventos principais e um estabelecimento progressivo de regras e critérios, cujo processo foi concorrente, em muitos momentos, ao de discussão e avaliação da vacina até sua decisão de incorporação.

Sabe-se que a demanda pela incorporação se iniciou ainda no contexto da antiga CITEC, mesmo que não tenha sido possível identificar o exato momento em que a submissão a essa instância foi feita. Identificou-se, contudo, que os demandantes dessa solicitação envolviam não apenas o setor industrial (os dois produtores das vacinas comercialmente disponíveis no país), mas também uma secretaria do próprio Ministério da Saúde, no caso a Secretaria de Vigilância à Saúde, que possui, dentro de sua estrutura, o Programa Nacional de Imunizações.

Desde dezembro de 2006, apenas quadro meses depois do registro pela Anvisa, grupos de trabalhos diversos foram sendo instituídos e substituídos dentro do Ministério da Saúde. Esses diversos grupos, compostos de representantes de

órgãos e secretarias do MS e de atores externos, dentre os quais o meio acadêmico, dedicaram-se, ao longo do tempo, a avaliar aspectos diversos da vacina como sua segurança, sua eficácia, seus custos e seus impactos para o sistema de saúde, seja em termos econômico-financeiros, seja em termos da factibilidade de oferta e implementação da vacinação.

Também fizeram parte do debate e parecem ter influído nos processos, especificidades ditadas pelas características dessa vacina em particular, que têm caráter diferente de outros imunobiológicos já em uso no sistema de saúde, uma vez que pretende a prevenção contra uma neoplasia (no caso, o câncer de colo de útero), doença com história de longo curso de duração e cuja cadeia etiológica mostra-se associada a um vírus transmitido sexualmente. Isso determina a necessidade de seu emprego antes do início da atividade sexual, portanto, para um público-alvo constituído de meninas em faixa etária muito jovem, que não frequentam usualmente serviços de saúde, e agregou à discussão questões familiares, culturais e religiosas como, por exemplo, o medo de que a vacina pudesse ser um incentivo para o início da vida sexual ou para o não-uso de preservativos. A faixa etária e esses aspectos aqui citados poderiam comprometer (e podem ter comprometido) a adesão, ainda mais, frente a exigência de três doses para obtenção do estado de imunidade, repercutindo negativamente no alcance de sua efetividade.

Além disso, a implantação da vacina contra o HPV não tinha caráter substitutivo em relação às estratégias de prevenção secundária e não dispensaria as ações já existentes para a prevenção do câncer de colo de útero através do exame citopatológico (Papanicolau). Problemas no adequado funcionamento do Programa de Controle do Câncer de Colo de Útero foram mencionados como estando na raiz das elevadas taxas de incidência dessa neoplasia no país e existiam preocupações, em diversos círculos dentro e fora do governo, de que a vacina compromettesse ainda mais a adesão das mulheres ao rastreamento e reduzisse os recursos financeiros destinados ao Programa.

Pressões para essa incorporação também ocorreram e, de modo precoce, fora do eixo governamental, seja no âmbito do legislativo, via múltiplos projetos de lei apresentados sequencialmente a partir de fevereiro de 2007, seja por parte das sociedades médicas e organizações não-governamentais. E a incorporação local da

vacina por vários entes subnacionais ainda maximizava as pressões exercidas no MS pelos atores acima e pela indústria, muitas vezes presente de forma que nem sempre era possível afirmar a independência de posicionamento de uns e outros.

A partir de 2011, com a Lei 12.401 e o estabelecimento da CONITEC como instância de análise e recomendação ao Ministério da Saúde nas decisões de incorporação de tecnologias no SUS, esse processo adquire critérios definidos por Lei que precisavam ser examinados e considerados no processo de decisão, a saber: a segurança, a eficácia e o custo-efetividade – frente a opção já disponível no sistema de saúde, qual seja, o rastreo para o câncer possibilitado pelo Teste de Papanicolaou –, impacto orçamentário da incorporação para o SUS e questões logísticas ligadas a posterior implementação pelo PNI. Não que estes aspectos não viessem sendo já examinados até esse momento. Vinham, como se pode identificar nos diversos documentos governamentais disponíveis antes. No entanto, a partir da constituição da CONITEC, precisaram ser tratados de forma explícita, com agregação de evidências que subsidiassem a recomendação final pela Comissão.

Essa tese também se dedicou a identificar e tentar entender os fatores que tiveram participação e aparente influência no processo de decisão. Segurança e eficácia, em particular essa última, foram fatores. Dada a existência de incertezas desde o surgimento da vacina, as evidências disponíveis apoiavam-se predominantemente em dados oriundos de ensaios clínicos, com tempo de seguimento restrito frente ao longo curso da doença e, em sua grande maioria, financiados pela indústria produtora dos imunobiológicos. Eles persistiam, portanto, como ainda não totalmente definidos no momento da decisão de incorporação do MS (ou mesmo até hoje), dado que ainda não há evidências totalmente conclusivas quanto à eficácia da vacina contra o HPV para o desfecho finalístico, no caso a prevenção do câncer do colo do útero, materializada como redução nas taxas de incidência e de mortalidade da neoplasia. Ainda assim, cabe assinalar que o grau de incerteza sofreu uma redução de intensidade ao longo do tempo, já que começaram a se acumular tanto dados do monitoramento pós-vacinal nos países que já tinham introduzido a vacina, como resultados preliminares mais sólidos das populações vacinadas em larga escala e de maior tempo de seguimento das mulheres vacinadas nos ensaios.

O estudo de custo-efetividade, iniciado mesmo antes da constituição da CONITEC ou da Lei que estabeleceu esta evidência como condição para a incorporação, foi outro elemento identificado como tendo peso na decisão. Recorrentemente mencionado nos documentos e nas entrevistas realizadas, a demora de quatro anos entre o edital e publicação de seus resultados é sistematicamente referida como um dos fatores que lentificou o processo de decisão. Por outro lado, a espera pelo resultado desse estudo foi mencionada como uma forma de o Ministério da Saúde ganhar tempo para o desenvolvimento de ações que possibilitassem a redução do preço da vacina, excessivamente alto e que comprometia a potencial custo-efetividade da incorporação e elevaria, sobremaneira, o impacto orçamentário para o PNI e para o SUS.

Na redução do preço do imunobiológico, destaca-se, por um lado, a possibilidade de, aos moldes de outros países, realizar-se a compra por valores menores via Fundo Rotatório, o que dava espaço de negociação com os produtores da vacina. E, por outro lado e muito mais importante, essa redução sofreu os efeitos do estabelecimento de uma Parceria de Desenvolvimento Produtivo específica no âmbito do complexo médico-industrial da saúde, cuja discussão iniciou desde 2009.

No percurso pela incorporação da vacina Quadrivalente no SUS, a PDP, assinada com a Merck para transferência tecnológica, revelou-se como um fator interveniente potente e altamente relevante, dado seu potencial impacto na redução de preços do produto vacinal e na possibilidade de produção local, garantindo sustentabilidade na adoção pública do imunobiológico.

O anúncio governamental da assinatura de transferência e a recomendação preliminar da CONITEC favorável à incorporação da vacina no SUS ocorrem ambos no mesmo mês, em julho de 2013. As negociações para a transferência estavam presentes desde quatro anos antes, segundo documentos do laboratório público nacional envolvido e de auditoria do TCU que examinou essa PDP específica, dentre outras. Essa assinatura representou um investimento da ordem de R\$ 300 milhões, divididos entre os governos federal, estadual e o Instituto Butantan e incluiu, em sua negociação, a possibilidade de negociação para produção futura de uma vacina de maior espectro (nonavalente) em fase avançada de desenvolvimento naquela época e registrada pelo FDA em dezembro de 2014.

A PDP, firmada com a indústria, gerou maior facilidade para o Estado barganhar na negociação do preço. Para os seis anos inicialmente previstos para se completar as três fases da transferência, o governo obteve valores de aquisição do produto a US\$ 13,79 por dose, o que foi anunciado como representando uma “economia de mais de US\$ 200 milhões para o país”. Por outro lado, quando um laboratório estrangeiro participa de uma PDP, ele garante um mercado exclusivo por vários anos, via monopólio da aquisição governamental durante o período dessa transferência de tecnologia. Assim, mesmo com a redução de preço, o produtor industrial que participou da transferência teve assegurado um mercado anual de milhões de consumidores.

Nesse sentido, o que caberia perguntar é i) se haveria alguma possibilidade, em teoria, de o plenário da CONITEC — que se compõe não apenas das secretarias e agências regulatórias do MS (sete, em 13 membros), mas também de outros atores (como CONASS, CONASEMS, representante do Conselho Médico e dos usuários, indicado pelo Conselho Nacional de Saúde) — manifestar-se de forma contrária; ii) se haveria possibilidade de se mostrar a favor do outro imunobiológico em competição, no caso a vacina bivalente. Na melhor das hipóteses, poderia ser dito que a possibilidade de não-recomendação era (bastante) pequena.

Uma vez decidida e anunciada a incorporação da vacina ao SUS em novembro de 2013, várias iniciativas e ações foram desenvolvidas para assegurar a oferta, o acesso e a adesão à vacina, cuja meta de cobertura foi estabelecida em pelo menos 80%. Entretanto, mesmo se utilizando de uma estratégia mista – que congregava a vacinação em escolas e unidades de saúde – apenas na primeira dose da campanha de 2014, esse percentual foi alcançado e ultrapassado. Na segunda dose desse ano, já ficou abaixo da meta estabelecida e, desde então, as coberturas para as duas doses anuais, como visto no capítulo 9, ficaram sistematicamente bem mais baixas, mesmo com a inclusão em 2016 e 2017 da vacina contra o HPV nas Campanhas Nacionais de Multivacinação para Atualização de Caderneta de Vacinação. Existem questionamentos se essa queda ocorreu após o abandono da utilização da estratégia de imunização extramuros, realizada com o apoio das escolas. Não foram identificados discursos ou movimentos governamentais em relação à reintegração do ambiente escolar como lócus de vacinação, mas houve uma intensificação das estratégias de mobilização via

parcerias com as sociedades médicas e científicas, trabalho conjunto com o CONASS, igrejas, organizações não-governamentais e com a mídia, com o intuito de informar o papel do HPV como problema de saúde pública no país e a importância da vacinação como a mais relevante estratégia para prevenção do câncer de colo uterino.

As baixas coberturas vacinais ao longo dos quatro anos, por sua vez, trazem preocupações relacionadas ao impacto pretendido a longo prazo na incidência de câncer de colo de útero, objeto que, afinal, justificou a incorporação inicial da vacina.

Ao mesmo tempo que as coberturas se mantinham aquém do desejado, o público-alvo da vacina foi progressivamente expandido, passando a abarcar faixas etárias femininas maiores, meninos e grupos específicos, como pessoas de 9 a 26 anos soropositivas, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea e pacientes oncológicos em ambos os sexos.

Interessante relatar que a incorporação para meninos de 11 a 14 anos, realizada em 2016, e também para esses grupos novos não foi objeto de avaliação pela CONITEC ou esteve relacionado à produção de estudo de custo-efetividade ou de impacto orçamentário específicos para o contexto brasileiro. Minimamente, isso desperta bastante estranheza, porque continua a vigorar a necessidade legal de que mudanças como ampliações nas indicações ou nos grupos atendidos por uma tecnologia sejam objeto de avaliação pela CONITEC. Para justificar essa ampliação da vacinação, foram acionados dados sobre o aumento mundial dos cânceres de orofaringe e ânus associados ao HPV e as dificuldades de diagnóstico precoce, que guarda direta relação com os problemas da rede assistencial e que a vacina não resolve, em curto e médio prazos. Contudo, não é pouco razoável pensar que a decisão tenha exercido papel igualmente importante a intenção do governo de estar “na ponta”, em relação a outros países, bem como a defesa de seu programa de gestão econômica, pesando o fato de que a diminuição das doses do esquema vacinal de meninas trouxesse certa “folga” no orçamento.

Como todo trabalho, este também possui limitações importantes. Ainda que tenha sido possível o levantamento de grande quantitativo de documentos relacionados ao processo desse estudo, existiram alguns que foram mencionados e não puderam ser encontrados (por exemplo, o próprio relatório do primeiro GT formado em 2006). Também não se pode descartar que existam outros, a despeito

da busca cuidadosa, a partir de diferentes bases e do mapeamento indiciário das citações entre os documentos, além da tentativa de identificar outros a partir de perguntas específicas aos entrevistados. Os atores entrevistados foram selecionados a partir de sua participação em eventos-chave no processo e da solicitação de sugestões de nomes a partir dos entrevistados, mas foram limitados a oito, por conta de obstáculos como tempo e custo, presentes na elaboração da tese e não se pode inferir sobre as percepções que se poderia obter se outros mais tivessem sido incluídos. Além disso, como a decisão de incorporação ocorreu em 2013 e o estudo do processo englobou eventos de 2006 até os dias atuais, alguns entrevistados relataram viés de memória, que foram contornados pela pesquisadora, com retomada de pontos cruciais da participação mencionados nos documentos. Por fim, a quantidade de materiais publicamente disponíveis sobre a PDP firmada para a produção da vacina HPV ou sobre os processos de estabelecimento dos preços de aquisição é bastante pequena, e tentativas de se obter mais detalhes, usando a Lei de Acesso à Informação foram frustrantes, sob a alegação de que envolvem informações confidenciais e que podem prejudicar a transferência da tecnologia.

Assim, se por um lado, estudos de caso permitem aprofundar a compreensão de fenômenos sociais complexos, preservando as características integradas e significativas dos eventos da vida real, eles possuem baixo poder de generalização dos resultados, o que diminui a capacidade preditiva das teorias geradas pelo caso e não permitem fazer inferência ou garantir representatividade do que foi evidenciado para outras vacinas. Desse modo, seria importante a realização de outros estudos relacionados a processos de incorporação de vacinas em nosso meio, para identificar as similaridades e diferenças nesses processos.

Finalmente e retomando a motivação inicial da área de fundo do estudo relacionado a tese aqui apresentada, duas considerações foram se construindo e ficaram mais claras para essa pesquisadora na finalização desse trabalho. A primeira, refere-se a uma frase – recorrentemente presente nas aulas da professora e orientadora Rosângela Caetano e nos textos do campo em questão: “ATS fornecem informações que podem tornar as decisões mais fáceis, mais racionais e menos subjetivas. Contudo, as ATS são apenas uma ferramenta auxiliar e as decisões são sempre ‘políticas’. Requerem julgamentos que dependem muitas vezes das relações de poder e dos interesses vigentes”. A outra compreensão aparente ao

seu término é que, embora o país tenha avançado nesse campo, a completa institucionalização da ATS como subsídio aos processos de decisão relativos à incorporação de tecnologias no SUS tem ainda alguns passos a serem percorridos até sua efetivação.

REFERÊNCIAS

- ALBERTS, C.J., VAN DER LOEFF, M.F., HAZEVELD, Y., *et al.*, 2017. A longitudinal study on determinants of HPV vaccination uptake in parents/guardians from different ethnic backgrounds in Amsterdam, the Netherlands. *BMC Public Health*, vol. 17, n. 1, p. 220, 2017.
- ADJAGBA, A. Supporting countries in establishing and strengthening NITAGs: Lessons learned from 5 years of the SIVAC initiative. *Vaccine*, vol. 33, n. 5, p. 588-595, jan. 2015.
- ALLEN, J. D., *et al.* A systematic review of measures used in studies of human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability. *Vaccine*, vol. 28, n. 24, p. 4027–37, Mai. 2010.
- ALMEIDA, R. T. Avaliação de Tecnologia em Saúde. In: Brasil. Ministério da Saúde. Saúde no Brasil – Contribuições para a Agenda de Prioridades de Pesquisa. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. (Série B. Textos Básicos de Saúde), p. 159-178.
- AMATUZZI, M. L, *et al.* Linguagem metodológica - parte 2. *Acta Ortopédica Brasileira*, vol. 14, nº 2, p. 108-112, 2006.
- ANDRADE, C. J. C. *Avaliações econômicas do uso da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas adolescentes: uma revisão sistemática.* 2010. 123p. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva). Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 2010.
- ANDRUS, J. K., *et al.* A Model for Enhancing Evidence-Based Capacity to Make Informed Policy Decisions on the Introduction of New Vaccines in the Americas: PAHO's ProVac Initiative. *Public Health Reports*, vol. 122, n. 6, p. 811-816, nov.-dec. 2007.
- ANDRUS, J. K. *et al.* Introduction of Human Papillomavirus Vaccines into Developing Countries - International Strategies for Funding and Procurement. *Vaccine*, vol. 19, n. 26, Suppl 10, p. k87- k92, aug. 2008.
- ARAÚJO, S. C. F. *et al.* *Eficácia das vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo papillomavirus em mulheres: revisão sistemática e metanálise.* *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, vol. 29, Sup1, p. S32-S44, 2013.
- ARAÚJO, S. C. F. *Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática.* 2010. 83p. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva). Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
- ASCUS-LSIL. Findings to Date From the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med.* vol 127, august 2003, p 946-949.

AYRES, A, R, G; SILVA, G, A. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. *Revista de Saúde Pública*, v. 44, n.5, p. 963-974, 2010.

BALDUR-FELSKOV, B., *et al.* Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia--nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst*, vol. 106, n. 3, p. djt460, mar. 2014.

BANTA, D. Health Technology Assessment in Latin America and the Caribbean. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 25, supp. 1, p. 253–254, jul. 2009.

BANTA, D. The development of health technology assessment. *Health Policy*, vol. 3, n. 2, p. 121-132, feb, 2003.

BANTA, D; ALMEIDA, R, T. The development of health technology assessment in Brazil. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. v 25, Issue S1, July 2009, p 255-259

BANTA, D.; JONSSON, E. History of HTA: Introduction. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 25, supp. 1, p. 1-6, jul. 2009.

BERG, B, L. *Qualitative Research Methods for the Social Sciences*. California State University. Long Beach, 4th, 2001.

BLUME, S, S. Assessing health technologies in a changing world. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 25:Supplement 1, 276–280, 2009.

BONANNI, P, *et al.* “A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD”. *Vaccine*, v. 28, p. 4719–4730, 2010.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Comissão de Seguridade Social e Família. Projeto de Lei n. 164, de 2007 Dispõe sobre a imunização de mulheres na faixa etária de 9 a 26 anos com a vacina contra o papilomavírus humano (HPV), na rede pública do Sistema Único de Saúde de todos os estados e municípios brasileiros (BRASIL, 2007b)

BRASIL. Câmara dos Deputados. Comissão de Seguridade Social e Família. Projeto de Lei n. 164, de 2007. Relatório (Relator: Deputado Alcení Guerra). CSSF, 2007 (BRASIL, 2007c)

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n° 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção, e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. (BRASIL, 1990a).

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n° 10.742, de 6 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED e altera a Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976 e dá outras providências. (BRASIL, 2003a).

BRASIL. Congresso Nacional. Lei nº12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei 8.080, de 19 de setembro, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. (BRASIL, 2011a).

BRASIL. 12º Conferência Nacional de Saúde. Conferência Sérgio Arouca. Saúde um direito de todos e um dever do Estado. A Saúde que temos e o SUS que queremos. Relatório Final. Brasília, DF, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações 40 Anos. Brasília, DF, 2013, 234 p (BRASIL, 2013b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº152, de 19 de janeiro de 2006. Institui o fluxo para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde. (BRASIL, 2006a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº310, de 10 de fevereiro de 2010. Institui Grupo de Trabalho com a finalidade de avaliar o Programa Nacional de Controle de Câncer do Colo do Útero. (BRASIL, 2010b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 540, de 4 de abril de 2013. Altera a Portaria nº204 de 7 de fevereiro de 2012, no que se refere aos membros titulares, 1º e 2º suplentes da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. (BRASIL, 2013m).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 773, de 3 de maio de 2013. Altera a Portaria nº204 de 7 de fevereiro de 2012, no que se refere a designação dos membros titulares, 1º e 2º suplentes, do Plenário da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. (BRASIL, 2013n).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 855, de 3 de maio de 2012. Altera a Portaria nº204 de 7 de fevereiro de 2012, no que se refere aos membros titulares, 1º e 2º suplentes da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. (BRASIL, 2012c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº1.842, de 28 de agosto de 2012. Altera a Portaria nº204 de 7 de fevereiro de 2012, no que se refere aos membros titulares, 1º e 2º suplentes da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. (BRASIL, 2012c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2587, de 30 de outubro de 2008. Dispõe sobre a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde e vincula sua gestão à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. (BRASIL, 2008b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2690, de 5 de novembro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. (BRASIL, 2009b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.915 de 12 de Dezembro de 2011. Institui a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde. (BRASIL, 2011b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.124, de 7 de dezembro de 2006. Constituir Grupo de Trabalho - GT, com a finalidade de elaborar proposta de ação visando à incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da Vacina Quadrivalente Recombinante contra o Papilomavírus humano - HPV tipos 6, 11, 16 e 18, para a profilaxia de doença relacionada a esses tipos de HPV. (BRASIL, 2006b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.212 de 20 de dezembro de 2007. Institui o Comitê Permanente para acompanhamento das recomendações contidas no relatório referente à incorporação da Vacina contra o papilomavírus humano. (BRASIL, 2007a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 28, de 19 de fevereiro de 2008. Nomeia para compor este Comitê os representantes dos órgãos a seguir relacionados: INCA, SCTIE, FIOCRUZ, PNI/SVS/MS, PN DST/AIDS, DAE/SVS/MS, USP, IMS/UERJ. (BRASIL, 2008d).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 30, de 29 de janeiro de 2009. Reformula o Comitê Permanente com a finalidade de acompanhar e monitorar a implementação de ações relativas à Vacina contra o papilomavírus humano (HPV), instituído pela Portaria INCA nº 28 de 19/02/2008. (BRASIL, 2009c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SVS/MS nº11, de 3 de setembro de 2003. Institui o Comitê Técnico Assessor de Imunizações – CTAI, com caráter consultivo sobre aspectos técnicos e científicos necessários à proposição da Política Nacional de Imunizações. (BRASIL, 2003b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede Oncológica. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Rio de Janeiro, RJ, 2011, 106 p. (BRASIL, 2011d).

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva- Rio de Janeiro: INCA, 2015. (BRASIL, 2015b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2017 (BRASIL, 2017a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Sistema de Informação do Câncer. Manual preliminar de apoio à implantação. Rio de Janeiro, RJ, INCA, 2013, 142 p. (BRASIL, 2013k)

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2012. Uma análise da situação de saúde e dos 40 anos do Programa Nacional de Imunizações. 1º edição revisada, Brasília-DF, 2013, 534 p (BRASIL, 2013c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Primária, n. 29) (BRASIL, 2010a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2. Ed., 2013. (Cadernos de Atenção Básica, n. 13). (BRASIL, 2013d).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. 2ª edição. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. (Série B. Textos Básicos em Saúde) (BRASIL, 2008a).

BRASIL. Ministério de Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Edital MCT/CNPq/MS -SCTIE-DECIT/MS Nº 37/2008. O Ministério da Saúde e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, tornam público o presente Edital e convidam os interessados a apresentarem propostas nos termos aqui estabelecidos, e em conformidade com o anexo REGULAMENTO/CONDIÇÕES ESPECÍFICAS, parte integrante deste Edital. 2008, 24p (BRASIL, 2008f)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Parecer Técnico e Impacto Orçamentário Eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) na prevenção do câncer de colo de útero – infecção persistente por HPV e lesões precursoras. Brasília, Janeiro, 2008, 21p (BRASIL, 2008e)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero. Brasília: Julho de 2013. 36p. (Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 75) (BRASIL, 2013e).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero. Brasília: Julho de 2013. 47p. (Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 82) (BRASIL, 2013f).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. (Parecer Técnico Conjunto nº01/2011/SVS/SCTIE/SAS/INCA-MS, 2011) (BRASIL, 2011f).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Secretaria de Atenção à Saúde. ANÁLISE TÉCNICA SOBRE A INTRODUÇÃO DA VACINA CONTRA PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES DO BRASIL. Brasília, 2012, 65p (BRASIL, 2012a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação Brasília: Ministério da Saúde, 2008. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). (BRASIL, 2008c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ferramentas para a Gestão do SUS. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (BRASIL, 2009a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Programa Nacional de Imunizações: aspectos históricos dos calendários de vacinação e avanços dos indicadores de coberturas vacinais, no período de 1980 a 2013. Boletim Epidemiológico 2015, v. 46, nº 30, 13p. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/14/besvs-pni-v46-n30.pdf>, acesso em 19.08.2016. (BRASIL, 2015c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento De Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. INFORME TÉCNICO DA VACINA PAPILOMAVÍRUS HUMANO 6, 11, 16 E 18 (RECOMBINANTE) 2015. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/PDF/2015/junho/26/Informe-T--cnico-Vacina-HPV-2015-FINAL.PDF> , acesso em 07.04.2018 (BRASIL, 2015d)

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. (BRASIL, 2011c)

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 8.065 de 7 de agosto de 2013. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde e remaneja cargos em comissão. (BRASIL, 2013a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de

Imunizações. Informe Técnico sobre a Vacina Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (Recombinante) Administração da Segunda Dose. Brasília, Julho, 2014, 25 p. (BRASIL, 2014c)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico sobre a Vacina Papilomavírus Humano (HPV) na Atenção Básica. Fevereiro de 2014, 36 p. (BRASIL, 2014a). Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-T--cnico-Introdu---o-vacina-HPV-18-2-2014.pdf>, acesso em 29.03.2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Guia Prático sobre o HPV. Guia de Perguntas e Respostas para Profissional de Saúde. Brasília, Fevereiro, 2014, 44p. (BRASIL, 2014b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. MANUAL DE REDE DE FRIO DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES. Brasília – DF, 4ª edição, 2013, 144p (BRASIL, 2013l)

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Sistema de Informação do Câncer. Manual preliminar de apoio à implantação. Rio de Janeiro, RJ, INCA, 2013, 142 p. (BRASIL, 2013k)

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo de Útero. 2ª edição revista, ampliada e atualizada. Rio de Janeiro, 2016, 118 p.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Plano de ação para redução da incidência e mortalidade por câncer do colo do útero: sumário executivo/ Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2010,42p. (BRASIL, 2010c).

BRASIL. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. (BRASIL, 1990b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3040 de 21 de junho de 1998. Institui o Programa de Combate ao Câncer do Colo do Útero.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 204 de 7 de fevereiro de 2012. Designa os membros titulares e primeiro e segundo suplentes, indicados pelos respectivos órgãos e entidades, que irão compor o Plenário da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). (BRASIL, 2012b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.399, de 15 de dezembro de 1999. Regulamenta a NOB SUS 01/96 no que se refere às competências da União, estados e municípios e Distrito Federal, na área de

epidemiologia e controle de doenças, define a sistemática de financiamento e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Programa Nacional de Imunizações: aspectos históricos dos calendários de vacinação e avanços dos indicadores de coberturas vacinais, no período de 1980 a 2013. v. 46, n. 30, 13 p, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.531, de 12 de novembro de 2014. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).

BRASIL. Presidência da República. Lei nº12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informação previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3 do art. 37 e no § 2 do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei n 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei n 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei n 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências.

BRASIL. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde. Câncer de Colo de Útero: A vacina para prevenção do HPV e o desafio para a melhoria da qualidade do rastreamento no Brasil. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ano VI nº 17 | Dezembro de 2011, 16p (BRASIL, 2011g)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Ata da 17ª Reunião da CONITEC, 3 de setembro de 2013, 9p. (BRASIL, 2013g)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Contribuições da Consulta Pública sobre Vacina para HPV – CONITEC, 8p (BRASIL, 2013h)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Ata da 19ª Reunião da CONITEC, 4 de setembro de 2013, 6p. (BRASIL, 2013i)

BRASIL. Ministério de Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Portaria nº 54, de 18 de novembro de 2013. Torna pública a decisão incorporar a vacina quadrivalente contra HPV na prevenção do câncer de colo do útero no Sistema Único de Saúde. (BRASIL, 2013j)

BRASIL. Ministério de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (BRASIL, 2008d).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. (NOTA TÉCNICA Nº. 17/2011/CGPNI/DEVEP/SVS/MS, 2011) (BRASIL, 2011e)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Informativa Nº 109/2014/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Vacinação contra o HPV e atualização sobre os casos de possíveis eventos adversos pós-vacinação ocorridos no Município de Bertioga- SP. Setembro, 2014 (2014d).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento De Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada) 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/14/Informe-T--cnico-HPV-MENINGITE.pdf>, acesso em 07.04.2018

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV). Nota Informativa nº 42, de 2017/DIAHV/SVS/MS. Reforça as recomendações e indicações a vacinação para o Papilomavirus Humano (HPV) em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA). Disponível em: <www.aids.gov.br/.../-notas_informativas_-_prevencao/nota_informativa_no_042_2017>; acesso em 07/04/18.

BRASIL. Secretaria Executiva. Mais Saúde Direito de Todos 2008-2011. 2ª edição, Série C. Projetos, Programas e Relatórios, Brasília- DF, (2008c).

BROOKS, et al. Implementing new health interventions in developing countries: why do we lose a decade or more? *BMC Public Health* 2012, v.12, n. 683, p 1-17, 2012.

BROTHERTON, J, M, L, et al. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: Observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Research*, v 1, p. 59-73, 2015.

BROTHERTON, J, M, L *et al.* Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *The Lancet*, v 377, n. 18, p 2085-2092, June 2011.

BROTHERTON, J.; *et al.* Human papillomavirus vaccine coverage among female Australian adolescents: success of the school-based approach. *Med J Austr*, vol. 199, n. 9, p. 614-7, nov. 2013.

BRUNI, L et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 202, n.12, p. 1789–1799, 2010.

BRUNI, L. et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Global Health*, vol. 4, n 7, p. e453–e63, 2016.

BRYSON, M, et al. A systematic review of national immunization policy making processes. *Vaccine*, v.28S, p. A6–A12, 2010.

BRYSON, M. Global Immunization Policy Making Processes.2009. 106 p. Tese (doutorado) - Department of Epidemiology and Community Medicine. Canada's University.

BURCHETT, H, E, et al. New vaccine adoption: qualitative study of national decision-making processes in seven low- and middle-income countries. *Health Policy and Planning*, Suppl2, p. ii5-ii16, 2012b.

BURCHETT, H, E, et al. National decision-making on adopting new vaccines: a systematic review. *Health Policy and Planning*, Suppl2, p. ii62–ii76, 2012a.

BURNS, J. E, et al. Descriptive analysis of immunization policy decision making in the Americas. *Rev Panam Salud Publica*, vol. 26, n. 5, p. 398-404, 2009.

CAETANO, R. Avaliação de Tecnologias em Saúde: Contribuições para a Assistência Farmacêutica. In: OSÓRIO-DE-CASTRO, C. G. S.; LUIZA, V. L.; CASTILHO, S. R.; OLIVEIRA, M. A.; JARAMILLO, N. M. (Org.). *Assistência Farmacêutica gestão e prática para profissionais da saúde*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014a.

CAETANO, R. Health technology assessment and diffusion of health technology. (Apresentação em Power Point©), 2014b, cedida pelo autor.

CAPUCHO, H, C, et al. Incorporação de Tecnologias em Saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde. *A incorporação dos resultados das pesquisas científicas no SUS*. Vol. 13, n.3, 2012.

CARO MARTÍNEZ, A, et al. Adoption of the HPV vaccine: a case study of three emerging countries. *J Com Eff Res*, vol. 6, n. 3, p. 195-204, 2017.

CARVALHO, I, S. CUSTO-UTILIDADE DA VACINAÇÃO CONTRA O PAPILOMAVIRUS HUMANO NO BRASIL. 31. Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologia em Saúde). Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2013.

CLEMENS, J, D; JODAR, L. Translational research to assist policy decisions about introducing new vaccines in developing countries. *J Health Popul Nutr*, vol. 22, n. 3, p. 223-231, set. 2004.

COLANTONIO, L et al. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine*. v. 27, Issue 40, p. 5519-5529, September 2009

COLGROVE, J; ABIOLA, S; MELLO, M, M. HPV vaccination mandates--lawmaking amid political and scientific controversy. *N Engl J Med*, v. 363, n. 8, p. 785-91, Aug, 2010.

CREMONESI, A, et al. Reprodutibilidade do teste de Captura híbrida de segunda geração na detecção de HPV de alto risco em material cervicovaginal de autocoleta. *J. Bras. Doenças Sex Transm*, v. 16, n. 4, p 5-10, 2004.

CROWE, E, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*, v. 4, n. 348 g1458, Mar, 2014.

CUSCHIERI, K, et al. Impact of partial bivalent HPV vaccination on vaccine-type infection: a population-based analysis. *Br J Cancer*. V. 114, n. 11, p. 1261-4, May, 2016.

De GRUTTOLA, V, G, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. summary of a National Institutes of Health workshop. *ControlClinTrials*. Elsevier Science Inc, v. 22, n. 5, p. 485-502, 2001.

DEOGAONKAR, R et al. Systematic review of studies evaluating the broader economic impact of vaccination in low and middle income countries. *BMC Public Health*. v. 12, n. 878, p 1-9, Oct, 2012.

DOBSON, S, R, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*, v. 309, n. 17, p. 793–802, 2013.

DOMINGUES, C, M, A, S, et al. Programa Nacional de Imunização: a política de introdução de novas vacinas. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*. Vol. 6 (Supl. 4), p.3250-74, outubro, 2015.

FERLAY, J. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: IARC, 2013. (IARC CancerBase, 11). Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em: 21.12.2017.

FERRAZ, M, B; SOÁREZ, P, C; ZUCCHI, P. Health technology assessment in Brazil: What do healthcare system players think about it? *Sao Paulo Med J*. v. 129, n. 4, p. 198-205, 2011.

FERREIRA-DA-SILVA, et al. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 7, p. 1223-1238, jul. 2012. Disponível em

http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000700002&lng=pt&nrm=iso, acesso em: 21/07/16

FERRER, H, B, 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*, vol. 14, p. 700, jul. 2014.

FREGNANI, J, H, T, G, et al. A School-Based Human Papillomavirus Vaccination Program in Barretos, Brazil: Final Results of a Demonstrative Study. *PLOS ONE*, V. 8, Issue. 4, p 1-9, April 2013.

FREITAS, A, C, G, S, et al. Human papillomavirus vaccination in national immunization programs: impact and perspectives / Vacinação contra o papilomavírus humano em programas nacionais de imunização: impacto e perspectivas. *Rev Med (São Paulo)*, vol. 97, nº 1, p:81-97, jan-fev. 2018.

FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *The Journal of Infectious Disease*, vol.196, n. 10, p.1438-46, 2007.

GALLAGHER, K. E, et al. Lessons learnt from human papillomavirus (HPV) vaccination in 45 low- and middle income countries. *PLOS ONE*. 31p, June, 2017.

GAMBLE, H. L.; KLOSKY, J. L.; PARRA, G. R.; RANDOLPH, M. E. Factors influencing familial decision-making regarding human papillomavirus vaccination. *Journal of Pediatric Psychology*, vol. 35, n. 7, p. 704–15, ago 2010.

GANDHI, G. Charting the evolution of approaches employed by the Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI) to address inequities in access to immunization: a systematic qualitative review of GAVI policies, strategies and resource allocation mechanisms through an equity lens (1999-2014). *BMC Public Health*. V.15, n. 1, p 1198, 2015.

GARLAND, S, M, et al. Impact and Effectiveness Of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine:A Systematic Review of Ten Years of Real-World Experience. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published*, v. 63, n. 4, p 519-527, May 26, 2016.

GARRIDO, M, V; et al. Developing Health Technology Assessment to address health care system needs. *Health Policy*, v. 94, n. 3, p. 196–202, 2010.

GASKELL, G. Entrevistas Individuais e Grupais. In: BAUER, M, W; GASKELL, G (Editores). *Pesquisa Qualitativa com Texto, Imagem e Som: um manual prático*. Petrópolis, RJ: EditoraVozes, 7º edição, 2008.

GAVI Factsheet: 'The GAVI Alliance. Saving children's lives and protecting people's health by increasing access to immunisation in developing countries' Fevereiro 2011. Disponível em <http://www.gavialliance.org/library/publications/gavi-fact-sheets>. Acesso em 23/08/16.

GEE J, SUKUMARAN L, WEINTRAUB E, *et al.* Risk of Guillain-Barré Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the vaccine safety datalink. *Vaccine*, v. 35, n. 43, p. 5756–5758, 2017.

GIL, A. C. *Como Elaborar Projetos de Pesquisa*. 5. Ed, São Paulo: Atlas, 2010.

GIL, A.C. *Métodos e técnicas de pesquisa social*. São Paulo: Atlas, 1999.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncology*, Chicago, v. 1, n. 4, p. 505-527, 2015

GODOY A.S. Introdução à pesquisa qualitativa e suas possibilidades. *Revista de Administração de Empresas*, v. 35, n. 2, p. 57-63, 1995.

GOLDIE, S, J, *et al.* Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, v. 96, n. 8, p. 604-615, Apr, 2004

GOLDIE, S, J. *et al.* Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*, v. 25, p. 6257–6270, 2007.

GONZÁLEZ-LORENZO, M, *et al.* Conceptual frameworks and key dimensions to support coverage decisions for vaccines. *Vaccine*, v. 33, n. 9, p.1206–1217, 2015.

GOODMAN, C, S. *HTA 101 INTRODUCTION TO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT*. The Lewin Group Falls Church, Virginia, USA January 2014

GUIMARÃES, R. Incorporação tecnológica no SUS: o problema e seus desafios. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.19, n. 12, p. 4899-4908, 2014.

HAAS, M., *et al.* Drugs, sex, money and power: an HPV vaccine case study. *Health Policy*, vol. 92, n. 2-3, p. 288-295, 2009.

HAILEY, D. Development of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, v. 25, n. Supplement 1, p, 24–27, 2009.

HAMBORSKY, J; KROGER, A, WOLFE, S. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015.

HUDGENS, M, G; GILBERT, P, B; SELF, S, G. Endpoints in vaccine trials. *Statistical Methods in Medical Research* 2004; 13: 1- 26.

INAHTA. *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment. The Influence of Health Technology Assessment*. A conceptual paper. April 2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Seminário Internacional Câncer, Mulher e Saúde Pública: diferentes olhares. (Apresentação em Power Point©). In: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/apresentacao_seminario_intenacional_cancer_mulher_saude_publica_claudio_noronha.pdf. Acessado em 29/08/2016.

IOM (Institute of Medicine). 2012. Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. Washington, DC: The National Academies Press. Disponível em: <<https://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality>>. Acesso em 28.02.2018

INSTITUTO BUTANTAN. Parcerias Público- Privadas na produção de imunobiológicos: transferências de tecnologias. (Apresentação em Power Point©), 38p, Março, 2015. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/cssf/audiencias-publicas/audiencia-publica-2015/audiencia-03.12/apresentacao-butanta>, acesso em: 23/01/18

JAUREGUI, B. *et al.* ProVac Global Initiative: a vision shaped by ten years of supporting evidence-based policy decisions. *Vaccines*; v. 33, Suppl. 1, p. A21- A27, May, 2015a.

JAUREGUI B, *et al.* Evidence-based decision-making for vaccine introductions: Overview of the ProVac International Working Group's experience. *Vaccine*, v. 33 Suppl 1, p. A28-33, May, 2015b.

JIT M; HUTUBESSY R. Methodological Challenges to Economic Evaluations of Vaccines: Is a Common Approach Still Possible? *Appl Health Econ Health Policy*. v. 14, n.3, p.245-52, Jun, 2016.

JONSSON, E; REISER, S, J. The history of the International Journal of Technology Assessment in Health Care. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, v. 25:Supplement 1, p.11–18, 2009.

JOURA, E, A. *et al.* A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia. In: *Women. the New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 8, p. 711-723, 2015.

KESSELS, S. J, *et al.* Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. *Vaccine*, vol. 30, n. 24, p. 3546-3556, Mai, 2012.

KIMMAN, T, G. *et al.* “Developing a vaccination evaluation model to support evidence-based decision making on national immunization programs”. *Vaccine*, v. 24, n. 22, p. 4769–4778, 2006.

KJAER, S, K, *et al.* A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila)*, v. 2, n. 10, p.868-878, 2009.

KRAUSS-SILVA, L. Avaliação tecnológica em saúde: questões metodológicas e operacionais. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 20 Sup 2, p. S199-S207, 2004.

KREIMER, A, R, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, v.103, n. 19, p.1444-1451, 2011.

KULASINGAM, S, L, MYERS, E, R. Potential health and economic impact of adding a human Papillomavirus vaccine to screening programs. *J Am Med Assoc*, v. 290, n. 6, p. 781-789, 2003.

KURY, C, M, H. 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, p 19-24, 2013.

LADNER, J. *et al.* “Assessment of eight HPV vaccination programs implemented in lowest income countries”. *BMC Public Health*, vol. 12, p. 370, Mai. 2012

LAMONTAGNE, D. S. *et al.* Progress in HPV vaccination in low- and lower-middle-income countries. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, vol. 138, supl. 1, p. 7–14, Jul. 2017.

LA TORRE, G, et al. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, v. 25, n. 50, p. 8352-8358, 2007.

LEASK, J, et al. “Implementation of the Australian HPV vaccination program for adult women: Qualitative key informant interviews”. *Vaccine*, v. 27, n.40, p. 5505-5512, 2009.

LEVINE, O, S, et al. A policy framework for accelerating adoption of new vaccines. *Human Vaccines*, v. 6, n. 12, p. 1021-1024; December 2010.

LEVINE, O, S, et al. The future of immunisation policy, implementation, and financing. *Published Online*, www.thelancet.com, v. 378, n. 9789, p. 439-448, June, 2011.

LIEU T, A; MCGUIRE, T, G; HINMAN, A, R. Overcoming economic barriers to theoptimal use of vaccines. *Health Aff* , v. 24, n. 3, p 666-679, 2005.

LIMIA, A.; PACHÓN, I. Coverage of human papillomavirus vaccination during the first year of its introduction in Spain. *Euro surveillance: European communicable disease bulletin*. vol. 6, n. 21, p. 19873, Mai. 2011.

LIM, W, et al. Evidence of effective delivery of the human papillomavirus (HPV) vaccine through a publicly funded, school-based program: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. *BMC Public Health*, vol. 14, nº 1, p. 1029, 2014.

LOWY, D, R et al. Primary endpoints for future prophylactic human papillomavirus vaccine trials: towards infection and immunobridging. *Lancet Oncol* v.16, p. e226–33, 2015

LU, B, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis.* vol 11, n. 13, p 1-16, Jan, 2011

MACARTNEY, K, K et al. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf,* v. 36, n. 6, p. 393-412, Jun, 2013

MAHMUD, S, M, *et al.*. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J ClinOncol.* V. 32, n. 5, p. 438-443, 2014

MAKINEN, M *et al.* New vaccine adoption in lower-middle-income countries. *Health Policy and Planning,* v. 27, n. Supp. 2, p. ii39–ii49, 2012.

MANTEL, C; WANG, S, A. The privilege and responsibility of having choices: decision-making for new vaccines in developing countries. *Health Policy and Planning,* v. 27, p. ii1–ii4, 2012.

MARKOWITZ, L, E et al. Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years. *Vaccine.* v.30, n. Suppl 5, p. F139-F148, Nov, 2012.

MAYRAND, M, H, et al. Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med;* v. 357, n. 16, p 1579- 1588, 2007.

MCCORMACK, P, L; JOURA, E, A. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women. *Drugs;* v. 70, p. 2449-2474, 2010.

MEDEIROS, L, R, *et al.* Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer.* Vol. 19, n. 7, p 1166- 1176, October, 2009.

MELLO, M, M; ABIOLA, S; COLGROVE, J. Pharmaceutical Companies' Role in State Vaccination Policymaking: The Case of Human Papillomavirus Vaccination. *American Journal of Public,* v. 102, n. 5, p. 893- 898, May, 2012

MINAYO, M.C.S. *Trabalho de campo: contexto de observação, interação e descoberta.* In: DESLANDES, SF; GOMES, R; MINAYO, M.C.S. (orgs.). *Pesquisa Social: Teoria, método e criatividade.* 27. ed. – Petrópolis, RJ: Vozes, 2008. p. 61-77.

MIRANDA, S, et al. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine;* v. 35, n. 36, p. 4761–4768, 2017.

MISHRA, G, A; PIMPLE, S, A; SHASTRI, S, S. HPV vaccine: One, two, or three doses for cervical cancer prevention? *Indian J Med Paediatr Oncol.* v. 36 n. 4, p. 201-206, Oct-2015

MORAES, E, L. Compras de medicamentos pelo Instituto Nacional de Câncer: análise do período 2007-2014. 2017. 352. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

MUNIRA, S, L; FRITZEN, S, A. What influences government adoption of vaccines in developing countries? A policy process analysis. *Social Science & Medicine*, v. 65, n. 8, p. 1751–1764, 2007.

NICKEL, B.; *et al.* Factors associated with the human papillomavirus (HPV) vaccination across three countries following vaccination introduction. *Prev Med Rep*, vol.8, p. 169-176, out. 2017.

NÓBREGA, A, A; TEIXEIRA, M, A, S; LANZIERI, T, M. Avaliação do sistema de informação do programa de imunizações (SI-API). *Cad. Saúde Colet.* v. 18, n.1, 2010.

NOHYNEK, H, *et al.* National Advisory Groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clin Microbiol Infect*, v. 19, n. 12, p. 1096-105, Dec, 2013.

NOVAES *et al.*. “Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil”. Relatório de Pesquisa. Estudo promovido pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde (MS), em parceria com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) do Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT). 2012, 154 p.

OFFICE OF ASSESSMENT. TECHNOLOGY. Congress of the United States Office of Technology Assessment. Assessing the Efficacy and Safety of Medical Technologies. Washington, 1978.

OLIVEIRA, L, H *et al.* Systematic documentation of new vaccine introduction in selected countries of the Latin American Region. *Vaccine*, v. 31, p. C114– C122, 2013.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). Centralised and Decentralised public Procurement. *Sigma Working Papers 108*. Paris: OECD Publishing; 2000.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. 52º CONSELHO DIRETOR. 65ª SESSÃO DO COMITÊ REGIONAL. OS PRINCÍPIOS DO FUNDO ROTATIVO PARA A COMPRA DE VACINAS DA ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. 13p, Washington,

D.C., EUA, 30 de setembro a 4 de outubro de 2013. In: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/4670/CE152-14-e.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acessado em: 28/09/17

PAGLIUSI, S, R; AGUADO, M, T. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, v. 23, n. 5, p. 569–578, 2004.

PAN AMERICAN HEALTH. ORGANIZATION. WORLD HEALTH ORGANIZATION. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. INTEGRATING HPV TESTING IN CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAMS. Washington, D.C: PAHO, 2016.

PAN AMERICAN HEALTH. ORGANIZATION WORLD HEALTH ORGANIZATION. Evidence-based Policy-making for National Immunization Programs. May 2013. In: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/4670/CE152-14-e.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, acessado em 18.08.2016.

PANERAI, R, B; PEÑA-MOR, J. *Health Technology Assessment Methodologies for Developing Countries*. Pan American Health organization, World Health Organization, Washington, 1989.

PAUL, P; FABIO, A. Literature review of HPV vaccine delivery strategies: Considerations for school- and non-school based immunization program. *Vaccine*, v. 32, p. 320– 326, 2014.

PEIRSON L, *et al.* Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, v. 2, n. 35, 2013.

PETROSKY E. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, v. 64, n. 11, p. 300- 304, Mar, 2015

PINEROS, M, *et al.* HPV vaccine introduction at the local level in a developing country: attitudes and criteria among key actors. *Cad. Saúde Pública*, v. 26, n. 5, p. 900-908, Mai, 2010.

POLLOCK, K, G, J, *et al.* Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*, v. 111, n. 9, p. 1824-1830, Oct 2014.

POMFRET, T,C; GAGNON, J, M; GILCHRIST, A, T. “Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics”. *J Clin Pharm Ther.* v. 36, n. 1, p 1-9, Feb, 2011.

QUEVEDO, J, *et al.* Implementação da vacina HPV no Brasil: diferenciações entre a comunicação pública oficial e a imprensa midiática. *Comunicação & Mercado/UNIGRAN - Dourados - MS, vol. 04, n. 11, p. 97-111, edição especial, disponível em: <<http://www.unigran.br/mercado/paginas/arquivos/edicoes/11/8.pdf>>, acesso em 28/04/16*

RABELO *et al.* A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: um balanço de seus primeiros anos de atuação. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*, vol. 6, n. Supl. 4, p.3225-40, Outubro, 2015.

RAMBOUT, L, *et al.*. “Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials”. *CMAJ*. vol. 177, n. 5, p. 469- 479, Aug, 2007.

REY-ARES, L; CIAPPONI, A; RIVIERE, A, P. Efficacy and safety of human papilloma vírus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr*, v. 110, n. 6, p. 483-489, 2012.

RICCIARDI, G, W, *et al.* Comparison of NITAG policies and working processes in selected developed countries. *Vaccine*, vol. 33, n. 1, p. 3-11, 2015.

RIVIERE, A. P. Implications of global pricing policies on access to innovative drugs: the case of trastuzumab in seven latinamerican countries. *Intl J Tech Assess Health Care*, vol. 31, n. 1/2, p. 2–11, 2015.

ROUGHEAD, E, E; GILBERT, A, L; VITRY, A, I. “The Australian funding debate on quadrivalent HPV vaccine: A case study for the national pharmaceutical policy”. *Health Policy*. v. 88, n. 2-3, p. 250-257, Dec 2008.

ROMANOWSKI B, SCHWARZ TF, FERGUSON LM, *et al.* Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. *Hum Vaccine*, v. 7, n. 12, p. 1374-1386, 2011.

SABEENA, S, *et al.* Global human papilloma virus vaccine implementation: An update. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Mar 8. Disponível in: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jog.13634>, acesso em 28.03.2018.

SANDERS G, TAIRA A. Cost effectiveness of a potential vaccine for Human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*, v. 9, n. 1, p. 37-48, 2003.

SADOF, J, C; WITTES, J. Correlates, Surrogates, and Vaccines. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 196, Issue 9, p.1279–1281, November 2007.

SAFAEIAN, M, *et al.* Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev. Res*, v. 6, n. 11, p. 1242-1250, 2013.

SANKARANARAYANAN R, *et al.* Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls. *In: India: a multicentre prospective cohort study. Lancet Oncol*, v. 17, n. 1, p. 67-77, 2016.

SASSE, A. D, et al. Requerimentos mínimos para o planejamento e análise de estudos clínicos de não inferioridade. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd*, vol. 8, n. 6, p. 538-541, 2010.

SCHIFFMAN M, WENTZENSEN N, WACHOLDER S, KINNEY W, GAGE JC, CASTLE PE. *Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer*. J Natl Cancer Inst, v. 103, n. 5, p. 368-383, Mar, 2011.

SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P. E. "The Promise of Global Cervical-Cancer Prevention". *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 353, n. 20, p 2101-2104, 2005.

SIGMUND, H.; KRISTENSEN, F. B; BONNEVIE, B. HTA - *Clarifications and planning*. In: Health Technology Assessment Handbook. Danish Centre for Technology Assessment, 2009.

SILVA, G, A, et al. "Cervical cancer mortality trends in Brazil, 1981-2006". *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 26, n.12, p. 2399-2407, dez, 2010.

SINGH, K.; MEHTA, S.T. "The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview". *J Postgrad Med*, vol. 62, n. 1, p. 4-11, 2016.

STILLO, M; SANTISTEVE, P, C; LOPALCO, P, L. "Safety of humanpapillomavirus vaccines: a review". *Expert Opin. Drug Saf*, v.14, n. 5, p. 697-712, 2015.

STOKLEY, S, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014--United States. *MMWR MorbMortal Wkly Rep.*, vol. 63, n. 29, p. 620-624, 2014.

TAIRA, A, V, Neukermans CP, Sanders GD. "Evaluating human papillomavirus vaccination programs". *Emerg Infect Dis*, v. 10, n. 11, p 1915-1923, 2004.

TEMPORÃO, J, G. O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. História, Ciências. *Saúde-Manguinhos*, v. 10, n. Suppl. 2, p. 601-617, 2003.

TIGRE, P.B. *Gestão da Inovação: a economia da tecnologia no Brasil*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, apud MORAES, E, L. *Compras de medicamentos pelo Instituto Nacional de Câncer: análise do período 2007-2014*. 2017. 352. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

TOMLJENOVIC, L.; SHAW, C.A. "Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds?" *Ann Med.*, vol. 45, n. 2, p. 182-193, Mar. 2013.

TOMLJENOVIC, L.; SHAW, C.A. "Too Fast or Not Too Fast: The FDA's Approval of Merck's HPV Vaccine Gardasil". *Journal of Law, Medicine & Ethics.*, vol. 40, n. 3, p. 673-681, 2012.

TOSCANO, C.M. *et al.* Establishing a regional network of academic centers to support decision making for new vaccine introduction in Latin America and the Caribbean: the ProVac experience. *Vaccine*, vol. 31, Suppl. 3, p. C12-8, Jul. 2013.

TSUI, J. *et al.* “Policy Development for Human Papillomavirus Vaccine Introduction in Low- Resource Settings”. *The Open Vaccine Journal*, v. 2, p. 113-122, 2009.

TUNG, I, L.; MACHALEK, D, A; GARLAND, S, M. Attitudes, Knowledge and Factors Associated with Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Uptake in Adolescent Girls and Young Women in Victoria, Australia. *PLoS One.*, vol. 11, n. 8, p. e0161846, Aug. 2016.

TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO (TCU). Relatório de Auditoria TC nº 019.602/2014-6. Auditoria operacional. Avaliação da gestão dos recursos descentralizados pelo Ministério da Saúde para entidades, situadas na região sudeste, que atuam na produção e distribuição de vacinas e soros. Recomendações. Apresentação pelo Ministério da Saúde de novos documentos, que abordam questões não incluídas no escopo desta auditoria. Constituição de apartado.

Disponível em:

<http://portal.tcu.gov.br/data/files/56/86/5A/19/834135105D4FCC252A2818A8/019.602%20MS%20Vacinas.pdf>, acesso em 01.03.2018.

VANNI, T. *et al.* Inteligência avaliativa em rede: construindo consenso em Avaliação de Tecnologias em Saúde. *RECIIS (Online).*, vol. 9, n. 4, p. 1-10, out.-dez. 2015.

WALLER, J.; MARLOW, L.A.V.; WARDLE, J. Mothers’ attitudes towards preventing cervical cancer through human papillomavirus vaccination: A qualitative study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, vol. 15, nº 7, p.:1257–1261, jul. 2006.

WIGLE, J.; COAST, E.; WATSON-JONES, D. “Human papillomavirus (HPV) vaccine implementation in low and middle-income countries (LMICs): Health system experiences and prospects”. *Vaccine*, vol 31, nº 37, p. 3811– 3817, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* vol. 84, nº 15, p. 118-31. Abril 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules. *Background paper for SAGE discussions. Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules.* March, 2014, 67p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 92, nº 19, p. 241-68, maio 2017

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human Papillomavirus vaccines WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec*, v. 84, n. 15, p. 118-132, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, v. 89, n. 43, p. 465–92, October 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules. Background paper for SAGE discussions, 68p, March, 2014

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Operational principles for good pharmaceutical procurement*. Geneve: WHO; 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes; module 5. Geneva: World Health Organization; 2007

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014 – Recommendations. *Vaccine*, v. 33, n. 36, p. 4383-4384, Aug 2015

WONODI, C. B., *et al.* Using social network analysis to examine the decision-making process on new vaccine introduction in Nigeria. *Health Policy Plan.*, vol. 27, Suppl 2, p. ii27–ii38, 2012.

WRIGHT, T, C. *et al.* 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, vol. 287, n. 16, Apr 2002, p 2120-2129.

YIN, Robert K. *Estudo de caso: planejamento e métodos* . trad. Daniel Grassi - 2.ed. Porto Alegre Bookman, 2001.

YIN, Robert K. *Estudo de caso: planejamento e métodos*. trad. Ana Thorell - 4.ed. Porto Alegre: Bookman, 2010.

ZIMMERMANN, I, R, *et al.* A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*. Vol. 6, n. Supl. 4, p.3043-65, Outubro, 2015.

APÊNDICE A – Lista nominal de participantes em eventos identificados como relevantes no processo de incorporação da vacina contra o HPV no SUS, de acordo com órgão institucional que pertenciam / representavam à época

Evento Relevante	Participantes	Órgão
GT com a finalidade de elaborar proposta de ação à incorporação no âmbito do SUS da vacina HPV Quadrivalente, nomeados pela Portaria GM/MS nº3124, de 07 de dezembro de 2006	Gulnar Azevedo e Silva Mendonça	INCA/SAS/MS
	Maria do Carmo Esteves da Costa	
	Maria Inés Gadelha	DAE/SAS/MS
	José Luiz dos Santos Nogueira	DAB/SAS/MS
	Edenice Reis da Silveira	
	Celina Márcia Passos Cerqueira Silva	
Grupo de Trabalho com a finalidade de elaborar proposta de ação à incorporação no âmbito do SUS da vacina HPV Quadrivalente, nomeados pela Portaria GM/MS nº3124, de 07 de dezembro de 2006	Giane Silvana SchwengberCezimbra	DAPES/SAS/MS
	Ana Sudária de Lemos Serra	
	Flávia Tavares Silva Elias	SCTIE/MS
	Fernanda de Oliveira Laranjeiras	PNI/SVS/MS
	Luíza Marilac Barbosa	
	Maria Cândida de Souza Dantas	
	Valdir Monteiro Pinto	Programa Nacional DST/AIDS/SVS/MS
	Eduardo Campos de Oliveira	
	Reinaldo Menezes Martins	FIOCRUZ
	Alcina Frederica Nicol	USP
	José Eluf Neto	
	Hillegonda Maria Dutilh Novaes	
	Grupo de Trabalho com a finalidade de avaliar o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo de Útero	Luiz Antônio Santini Rodrigues da Silva/ Cor
Claudio Pompeiano Noronha		
Ana Maria Ramalho Ortigão		
Olímpio Ferreira de Almeida		
Maria Beatriz Kneipp Dias		
Lucilia Maria Gama Zardo		
José VicentPayã Neto		
Sandro José Martins		SAS
Maria Inês Pordeu Gadelha		
Elisabeth Suzana Wartchow		
ClaunaraShilling Mendonça		
Zich Moysés Junior		SCTIE
Flávia Tavares Silva Elias		
Eliane de Fátima Duarte		SVS
Patrícia Pereira Vasconcelos de Oliveira		ANVISA
Maria Angela da Paz		
Andressa Honorato de Amorim		
Kylza Aquino Estrela		ANS

	Claudia SoarezZoain	
	Fabio Bastos Russomano	FIOCRUZ
	Maria José de Camargo	
	Edmur F. Pastorello	CONASS
	José Antonio Marques	
	Wilton Néri	CONASEMS
	Walter Lawinas	
	Etelvino de Souza Trindade	FEBRASGO
	WalquiriaQuida Salles Pereira Primo	
	Paulo Pimental de Assumpção	UF-PARÁ
	Sonia Fátima da Silva Moreira	
Grupo de Trabalho com a finalidade de avaliar o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo de Útero	Ana Paula R. Correa	SCTI
	Carlos José C. de Andrade	INCA
	Caúdia Lima	
	Débora Cristina M. Fernandes	
	Flávia Miranda Correa	
	Itamar Bento Claro	
	LissandraAndion de Oliveira	
	Marcos André F. da Silva	
	Francisca SonjaA.Girão Farias	
	Maria da Graça C. Vieira	SESPA Pará
	Maria Fátima Rossi	SESPA Tocantis
	Marília Muniz C. de Oliveira	SESPA Amazonas
Parecer Técnico Conjunto N°01/2011 /SVS/SCTIE/SAS/INCA-MS de 12 de julho 2011	Jarbas Barbosa da Silva JR.	SVS
	Carlos Gadelha	SCTIE
	Euvécio Magalhães	SAS
	LuisAntonioSantini	INCA

Fonte: Elaboração própria a partir dos documentos: Portaria GM/MS nº 3124/2006; Portaria GM/MS nº 310/2010, Relatório do Parecer Técnico Conjunto nº 01/2011.

Legenda: SAS- Secretaria de Atenção à Saúde, SVS- Secretaria de Vigilância à Saúde, SCTIE- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, INCA- Instituto Nacional de Câncer, IMS- Instituto de Medicina Social, USP- Universidade de São Paulo, SESPA- Secretaria de Estado de Saúde Pública (Amazonas, Tocantins, Pará, Manaus), FEBRASGO- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, UF-Pará-Universidade Federal do Pará, CONASEMS- Conselho Nacional das Secretarias Municipais de Saúde, CONASS-Conselho Nacional de Secretários de Saúde, FIOCRUZ- Fundação Oswaldo Cruz, ANS- Agência Nacional de Saúde, ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Programa Nacional de DST/Aids- Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/Aids, PNI- Programa Nacional de Imunização, DAPES- Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas.

APÊNDICE B – Pesquisadores participantes do Estudo “Avaliação Tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por Papilomavírus Humano (HPV): Estudo de Custo Efetividade da Incorporação da vacina contra o HPV no Programa Nacional de Imunização no Brasil”

Participante	Instituição
Hillegonda Maria Dutilh Novaes	USP
Gulnar Azevedo e Silva Mendonça	IMS
Andréia Rodrigues Ayres	Não informado*
Alexander Itria	
Cristina Rama	
Ana Marli Sartori	
Patrícia Coelho de Soárez	
Stephen Resch	ProVac
Andrew D. Clarck	

Fonte: NOVAES, 2012

Legenda: IMS- Instituto de Medicina Social, USP- Universidade de São Paulo, ProVac– IniciativaProVac

Observação: Um conjunto de pesquisadores não tem sua instituição listada no relatório.

APÊNDICE C – Composição de membros titulares e suplentes da CONITEC vigentes à época da decisão de incorporação da Vacina contra o HPV

Órgão	Titular	Suplentes
SCTIE	Clarice Alegre Petramale	Vania Cristina Canuto Santos Ávila Teixeira Vidal
Secretaria Executiva	Clementina Corah Lucas Prado	Everton Macedo Silva Sandra Yoko Sato
SAS	Maria Inez Pordeus Gadelha	Sandro José Martins Patrícia Sampaio Chueiri
SVS	Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques	Ana Carolina Faria e Silva Santelli Draurio Barreira Cravo Netto
SESAI	Jaime Enrique Castro Valência	Pedro Peres da Silva Nayara Leal Ferreira Baldini
SEGEP	Rogério Carvalho Santos	José Emídio da Costa Sobrinho Júnior Jorge Harada
SEGETS	Eliana Goldfarb Cyrino	Aldiney José Doreto Felipe Proenço de Oliveira
ANVISA	Laura Gomes Castanheira	Alessandro Ferreira do Nascimento Giselle Silva Pereira Calais
ANS	Rochele Alberto Martins Santos	Raquel Medeiros Lisboa Aline Monte de Mesquita
CONASS	Lore Lamb	Fernando Passos Cupertino de Barros René José Moreira dos Santos
CONASEMS	Jailson Barros Correia	Elton da Silva Chaves Maria Cristina Sette de Lima
CNS	Rosangela da Silva Santos	José Naum de Mesquita Chagas Nelson Augusto Mussolini
CFM	Anibal Gil Lopes	Alceu José Peixoto Pimentel Aldemir Humberto Soares

Fonte: Elaboração própria a partir das portarias do MS: Portaria GM/MS nº 204/2012 de 7 de fevereiro (BRASIL, 2012b); Portaria GM/MS nº855/2012; de 3 de maio (BRASIL, 2012c), Portaria GM/MS nº1842/2012 de 28 de agosto (BRASIL, 2012d); Portaria GM/MS nº 540/2013, de 4 de abril (BRASIL, 2013m); Portaria GM/MS nº 773/2013, de 8 de maio (BRASIL, 2013n), e Portaria GM/MS nº990/2013 de 28 de maio (BRASIL, 2013o).

APÊNDICE D – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulado (a) Incorporação da Vacina contra o Papillomavirus Humano pelo Ministério da Saúde: uma análise do processo decisório, conduzida pela pesquisadora Daniela Lacerda Santos. Este estudo tem por objetivo compreender os processos de tomada de decisão de incorporação de vacinas no Programa nacional de Imunização, tomando como objeto a incorporação da vacina para HPV no Sistema Único de Saúde ocorrida em 2013, bem como caracterizar o contexto político e institucional em que se deu esta decisão no país; identificando os principais atores envolvidos neste processo e suas posições e influências na tomada de decisão ocorrida e mapear os critérios e fatores que foram considerados na decisão de introdução da vacina contra o HPV pelo governo brasileiro.

Você foi selecionado(a) por participar do processo de tomada decisão de incorporação da vacina, através dos documentos do Ministério da Saúde e/ou por ter sido mencionado por outro entrevistado. Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa, desistência ou retirada de consentimento não acarretará prejuízo.

O risco da pesquisa está relacionado à identificação de posicionamentos e debates dos atores envolvidos no processo de decisão de incorporação da vacina contra o HPV, que é um processopúblico e transparente. Sua participação não será remunerada e nem implicará em gastos para os participantes. Eventuais despesas para sua participação, como passagens por exemplo, serão custeadas ou ressarcidas pela pesquisa.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em participar de entrevista aberta, através de questões disparadoras relacionadas à sua participação no processo de tomada de decisão de incorporação da vacina contra o Papillomavirus no Brasil. A entrevista será agendada de acordo o local, data e horário da sua conveniência e disponibilidade, com no máximo 1 hora de duração, sendo realizada unicamente pela pesquisadora do presente estudo, única a estar presente na execução da entrevista, que será gravada e transcrita na íntegra.

Será garantida a confidencialidade de todas as informações coletadas durante as entrevistas, sendo ainda possível a recusa de sua participação em qualquer momento do desenrolar do estudo. Os dados obtidos por meio desta pesquisa serão confidenciais e não serão divulgados em nível individual, visando assegurar o sigilo de sua participação.

O pesquisador responsável se compromete a tornar públicos nos meios acadêmicos e científicos os resultados obtidos de forma consolidada sem qualquer identificação de indivíduos ou instituições participantes.

Caso você concorde em participar desta pesquisa, assine ao final deste documento, que possui duas vias, sendo uma delas sua, e a outra, do pesquisador responsável / coordenador da pesquisa. Seguem os telefones e o endereço institucional do pesquisador responsável e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, onde você poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação nele, agora ou a qualquer momento.

Contatos do pesquisador responsável: Daniela Lacerda Santos, doutoranda, residente no endereço Rua Mariz e Barros, 372, apt 602, cep: 20270-001, Praça da Bandeira, email: dannylacer@ig.com.br, telefone: (21) 988846033.

Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Social da UERJ: Rua São Francisco Xavier, 524 – sala 7.003-D, Maracanã, Rio de Janeiro, CEP 20559-900, telefone (21) 2334-0235, ramal 108. E-mail: cep-ims@ims.uerj.br

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa, e que concordo em participar.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de ____.

Assinatura do(a) participante: _____

Assinatura do (a) pesquisador

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética

UERJ - INSTITUTO DE
MEDICINA SOCIAL /
UNIVERSIDADE DO ESTADO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incorporação da Vacina contra o Papilomavírus Humano pelo Ministério da Saúde: uma análise do processo decisório

Pesquisador: Daniela Lacerda Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61190316.4.0000.5260

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Social-Universidade do Estado do Rio de Janeiro-UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.023.609

Apresentação do Projeto:

Consiste em um estudo de caso que objetiva o entendimento do processo decisório sobre a incorporação de vacinas no SUS, tomando como caso de estudo o processo de incorporação da vacina contra o HPV pelo MS em 2013. Para isso, a pesquisa proposta será alicerçada em dois tipos principais de procedimentos: (i) análise de documentos oficiais do Ministério da Saúde, documentos governamentais como Projetos de Lei e documentos não governamentais, como documentos das associações médicas, associações profissionais e associações de pacientes; (ii) entrevistas com atores chaves envolvidos no processo de incorporação da vacina.

As entrevistas serão abertas, a partir de uma pergunta disparadora a ser respondida e desenvolvida pelo entrevistado, buscando contemplar os diferentes papéis institucionais e suas participações no

Endereço: Rua São Francisco Xavier, 524 - Sala 7003-D
Bairro: Maracanã **CEP:** 20.550-900
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2334-0235 **Fax:** (21)2334-2152 **E-mail:** cep-ims@ims.uerj.br

UERJ - INSTITUTO DE
MEDICINA SOCIAL /
UNIVERSIDADE DO ESTADO



Continuação do Parecer: 2.023.609

processo analisado. A entrevista, cuja participação será livre e voluntária, estará condicionada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os entrevistados serão inicialmente selecionados através da leitura prévia de alguns documentos do MS, que identifica atores que de alguma forma, participaram ou estiveram envolvidos com a incorporação da vacina contra o HPV no país, dentro e fora da estrutura governamental. Eles serão selecionados levando em consideração a participação dos mesmos no processo de tomada, como: (1) os integrantes do Grupo de Trabalho criado em 2006, com a finalidade de elaborar propostas de ação relacionados à incorporação da vacina Quadrivalente no âmbito do SUS e nomeados pela Portaria GM/MS n° 3124 de 2006; (2) os participantes do Grupo de Trabalho instituído em 2010, pela Portaria GM/MS n° 310, com a finalidade de avaliar o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo de Útero, e que tinha como uma de suas tarefas examinar a integração da adoção da prevenção primária pela imunização às outras estratégias componentes do Programa, aí incluído o rastreio; (3) os membros do plenário da CONITEC que participaram do processos de exame da demanda de incorporação da vacina no SUS, (4) os pesquisadores participantes da avaliação de custo-efetividade que serviu como um dos subsídios à decisão da referida Comissão, e (5) participantes que assinaram o Parecer Técnico Conjunto n° 01/2011, contrário à incorporação naquele período. (6) Outros participantes indicados pelos entrevistados (este rol de entrevistados estará aberto para o acréscimo de outros atores importantes nesse processo, de acordo a visão de algum (a) entrevistado (a)). Não serão entrevistados atores que não foram mencionados nos documentos do Ministério da Saúde relacionados ao processo de tomada de decisão da incorporação da vacina contra o Papillomavirus Humano no Brasil no

Endereço: Rua São Francisco Xavier, 524 - Sala 7003-D
Bairro: Maracanã **CEP:** 20.550-900
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2334-0235 **Fax:** (21)2334-2152 **E-mail:** cep-ims@ims.uerj.br

UERJ - INSTITUTO DE
MEDICINA SOCIAL /
UNIVERSIDADE DO ESTADO



Continuação do Parecer: 2.023.609

período de 2006 a 2013 e/ou não foram mencionados por outros entrevistados (técnica de bola de neve).

A análise dos dados buscará elucidar algumas questões: (i) o relato (descrição) do processo, a partir do espaço de participação de cada ator e dos eventos identificados nos diversos documentos governamentais e não governamentais obtidos ao longo da pesquisa; (ii) a percepção dos entrevistados sobre a participação de outros sujeitos no processo, de modo a constituir uma visão mais ampliada das ações do conjunto de atores — indivíduos e instituições — envolvidos na demanda pela adoção da vacina, desde sua aprovação pela ANVISA, até a decisão de incorporação tomada pelo Ministério da Saúde; (iii) os argumentos contra ou a favor da incorporação, de modo a mapear posições e potenciais conflitos de interesse relacionados; (iv) menções a fatos e “leituras” dos entrevistados sobre o contexto mais geral que teria influenciado o processo; (v) e a identificação de demandas e pressões externas, que formaram o contexto político e influenciaram as decisões tomadas ao longo do tempo. Como suporte teórico e posterior construção das categorias de análise, também serão utilizados os fatores intervenientes dos processos de decisão em vacinas encontrados na literatura, como a importância do problema de saúde, características da vacina, intervenções alternativas, aspectos econômicos e financeiros, considerações programáticas, impactos da vacinação e o contexto político, entre outros.

Espera-se que a análise das entrevistas permita construir uma narrativa mais ampla e densa do processo, do que a narrativa de cada um dos entrevistados envolvidos, contemplando o conjunto dos pontos de vista e

Endereço: Rua São Francisco Xavier, 524 - Sala 7003-D
Bairro: Maracanã **CEP:** 20.550-900
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2334-0235 **Fax:** (21)2334-2152 **E-mail:** cep-ims@ims.uerj.br

UERJ - INSTITUTO DE
MEDICINA SOCIAL /
UNIVERSIDADE DO ESTADO



Continuação do Parecer: 2.023.609

inserções dos mesmos. Espera-se através desse estudo compreender os processos de tomada de decisão em vacina, de formulação de políticas em imunização e mapear os vários fatores intervenientes, como os atores envolvidos nesse processo, seus posicionamentos contra ou a favor e entender como os mesmos influenciam essa decisão, assim como o papel exercido pela CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) no processo decisório.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: compreender os processos de tomada de decisão de incorporação de vacinas no Programa nacional de Imunização, tomando como objeto a incorporação da vacina para HPV no Sistema Único de Saúde ocorrida em 2013.

Específicos:

- Caracterizar o contexto político e institucional em que se deu esta decisão no país, identificando os principais atores envolvidos neste processo, reconhecendo suas posições e influências na tomada de decisão ocorrida.
- Mapear os critérios e fatores que foram considerados na decisão de introdução da vacina contra o HPV pelo governo brasileiro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A proponente menciona como risco a identificação indireta dos entrevistados através de seus posicionamentos e debates dos atores envolvidos no processo de decisão de incorporação da vacina contra o HPV. Como são pessoas que participaram de processos públicos, atuando de alguma forma na gestão, a pesquisadora acredita que todos os participantes estão aptos a avaliar esse risco e administrá-lo através da aceitação ou não de participar do estudo.

Como benefício, é citada a contribuição na construção das memórias do processo para estudos futuros relacionados aos processos de tomada de decisão de incorporação de vacinas, assim como estudos de formulação e análise de políticas em imunização.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Endereço: Rua São Francisco Xavier, 524 - Sala 7003-D
Bairro: Maracanã **CEP:** 20.550-900
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2334-0235 **Fax:** (21)2334-2152 **E-mail:** cep-ims@ims.uerj.br

**UERJ - INSTITUTO DE
MEDICINA SOCIAL /
UNIVERSIDADE DO ESTADO**



Continuação do Parecer: 2.023.609

Proposta relevante, insere-se em um conjunto de estudos e análises de políticas públicas visando entender o processo pelo qual decisões e políticas são implementadas no SUS, a partir da visão e narrativa dos envolvidos diretamente no contexto político e institucional.

A pendência mencionada em parecer anterior acerca da garantia de anonimato aos entrevistados (que o colegiado deste CEP acordou não ser possível garantir por se tratarem de pessoas públicas) foi sanada pela retirada de trechos da versão antiga do TCLE e alteração de trechos do projeto que tratavam de risco e garantia de sigilo e anonimato, afirmando que irá anonimizar os dados, mas reconhecendo que ainda assim há riscos de identificação indireta, deixando a cargo do entrevistado a aceitação ou não de participação no estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto, projeto na íntegra, orçamento, cronograma, roteiro de entrevistas, TCLE presentes e a contento.

Recomendações:

não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram sanadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_811597.pdf	28/03/2017 15:31:49		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	23/02/2017 11:03:49	Daniela Lacerda Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	23/02/2017 11:03:32	Daniela Lacerda Santos	Aceito
Outros	Entrevista.docx	17/10/2016 21:01:58	Daniela Lacerda Santos	Aceito

Endereço: Rua São Francisco Xavier, 524 - Sala 7003-D
Bairro: Maracanã **CEP:** 20.550-900
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2334-0235 **Fax:** (21)2334-2152 **E-mail:** cep-ims@ims.uerj.br

UERJ - INSTITUTO DE
MEDICINA SOCIAL /
UNIVERSIDADE DO ESTADO



Continuação do Parecer: 2.023.609

Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	17/10/2016 21:00:00	Daniela Lacerda Santos	Aceito
----------------	------------------	------------------------	---------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 19 de Abril de 2017

Assinado por:
Elaine Teixeira Rabello
(Coordenador)

Endereço: Rua São Francisco Xavier, 524 - Sala 7003-D
Bairro: Maracanã **CEP:** 20.550-900
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2334-0235 **Fax:** (21)2334-2152 **E-mail:** cep-ims@ims.uerj.br