

DANIEL VITORINO RIBEIRO

**O IMPACTO DA VACINA CONTRA O HPV NO MUNDO:
RESULTADOS INICIAIS E DESAFIOS**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2019

DANIEL VITORINO RIBEIRO

**O IMPACTO DA VACINA CONTRA O HPV NO MUNDO:
RESULTADOS INICIAIS E DESAFIOS**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.

Presidente do Colegiado: Prof Dr Aroldo Prohmann de Carvalho

Professor Orientador: Prof Dr Edison Natal Fedrizzi

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2019

Ribeiro, Daniel Vitorino

O impacto da vacina contra o HPV no mundo: resultados iniciais e desafios. Daniel Vitorino Ribeiro – Florianópolis, SC, 2019.

31 p

Orientador: Edison Natal Fedrizzi

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. HPV. 2. Vacinação. 3. Lesões pré-cancerosas. 4. Câncer de colo de útero. 5. Cobertura vacinal.

Agradecimentos

Primeiramente, quero agradecer aos meus pais, sem os quais nada disso seria possível, pois foram eles que me proporcionaram a oportunidade de chegar até aqui. Obrigado por serem fonte de inspiração e carinho.

Agradeço à minha namorada, por estar sempre disponível para me ouvir, incentivar e colaborar com ideias. Obrigado por acreditar em mim, mesmo nos momentos mais difíceis.

Sou grato pelos meus amigos, especialmente na figura dos meus companheiros de internato, por dedicarem parte do seu tempo para me apoiar e me mostrar o caminho.

Agradeço ao meu orientador, por ter acolhido o projeto e me ensinado tanto sobre o assunto. Obrigado por me mostrar que, com comprometimento e esforço, todo objetivo é possível.

Por fim, sou grato por cada professor, preceptor e profissional de saúde que contribuiu para a minha formação acadêmica, compartilhando conhecimento e experiência.

O IMPACTO DA VACINA CONTRA O HPV NO MUNDO: RESULTADOS INICIAIS E DESAFIOS

Autores: RIBEIRO DV, FEDRIZZI EN.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia da vacinação contra o HPV na prevenção de doenças induzidas pelo vírus em países que a adotaram há mais tempo, em um cenário diferente dos estudos clínicos.

Método: Estudo de revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos Pub-Med, Lilacs, Scielo e Scopus, com publicações no período de 2000 a 2019. A pesquisa restringiu-se a artigos de língua inglesa e portuguesa e com estudos realizados em seres humanos. Foram selecionados 10 trabalhos considerados relevantes. Além disso, foram selecionados artigos adicionais pesquisados por busca livre. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados.

Resultados: A vacina contra o HPV demonstrou sua eficácia na redução da incidência de infecção pelo HPV e/ou verrugas anogenitais e/ou lesões pré-cancerosas nos sete países analisados pelo estudo: Austrália, Brasil, Dinamarca, Estados Unidos da América, Nova Zelândia, República Tcheca e Suécia. O impacto foi maior em países que a introduziram mais precocemente, como na Austrália, onde a vacina virtualmente eliminou a incidência de verrugas genitais em mulheres abaixo de 21 anos. Ainda que o Brasil tenha implementado a vacina há poucos anos, um estudo preliminar foi realizado no município de Campos dos Goytacazes-RJ, onde a vacina foi implementada em 2010, demonstrando redução na incidência de verrugas genitais em 55% para mulheres abaixo de 21 anos de idade, no período entre 2007 e 2012.

Conclusão: A vacina contra o HPV é muito eficaz na proteção contra a infecção e doenças induzidas pelo HPV nos países em que foi implementada, com resultados melhores que os observados nos ensaios clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: HPV. Vacinação. Lesões pré-cancerosas. Câncer de colo uterino. Cobertura vacinal.

THE IMPACT OF HPV VACCINE ON THE WORLD: INITIAL OUTCOMES AND CHALLENGES

Authors: RIBEIRO DV, FEDRIZZI EN.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of HPV vaccination in preventing virus-induced diseases in countries that have adopted the vaccine for a long time, in a different scenario from clinical studies.

Method: Bibliographic review study in Pub-Med, Lilacs, Scielo and Scopus, with publications from 2000 to 2019. The research was restricted to articles of English and Portuguese language and studies conducted in humans. Ten studies considered relevant were selected. Furthermore, additional articles researched by free search were selected. After this phase, the chosen publications were obtained in full to reassess the methodology and results.

Results: The HPV vaccine demonstrated its effectiveness in reducing the incidence of HPV infection and/or anogenital warts and/or precancerous lesions in the seven countries analyzed by the study: Australia, Brazil, Denmark, United States of America, New Zealand, Czech Republic and Sweden. The impact was bigger in countries that introduced it earlier, such as Australia, where the vaccine virtually eliminated the incidence of genital warts in women under 21. Although Brazil implemented the vaccine a few years ago, a preliminary study was conducted in Campos dos Goytacazes-RJ, where the vaccine was implemented in 2010, showing a 55% reduction in the incidence of genital warts for women under 21 years old, between 2007 and 2012.

Conclusion: The HPV vaccine is highly effective in protecting against HPV infection and disease in the countries where it has been implemented, with better results than those seen in clinical trials.

KEYWORDS: HPV. Vaccination. Precancerous lesions. Cervical cancer. Vaccination coverage.

SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. MÉTODO	12
3. RESULTADOS	13
4. DISCUSSÃO	17
4.1. O IMPACTO DA VACINA SOBRE A MORBIMORTALIDADE POR HPV	17
4.2. A REALIDADE BRASILEIRA: CUSTO-EFETIVIDADE E COBERTURA VACINAL	18
4.3. PERSPECTIVAS FUTURAS	20
5. CONCLUSÃO	22
6. REFERÊNCIAS	23
ANEXOS	26

1. INTRODUÇÃO

O Papilomavírus humano (HPV) é a infecção sexualmente transmissível mais comum do mundo, sendo importante causa de morbimortalidade por sua relação com diversos tipos de câncer¹. Em 2017, um estudo brasileiro com homens e mulheres de 16 a 25 anos de idade apontou uma prevalência estimada de HPV de 54,6% entre os participantes, sendo que 38,4% apresentavam os tipos de HPV de alto risco para o desenvolvimento de câncer².

Sabe-se que a infecção por HPV responde por virtualmente todos os casos de câncer cervical e lesões intraepiteliais de alto grau, além de cerca de 90% dos tumores malignos anais, 70% dos vaginais, 50% dos penianos, 40% dos vulvares, e entre 13 e 72% dos orofaríngeos³.

Os tipos de HPV são classificados, de acordo com seu potencial oncogênico, em alto e baixo risco. Os representantes mais prevalentes da primeira categoria são os tipos 16 e 18, que respondem por 70% dos casos de câncer cervical e 80 a 90% das neoplasias relacionadas ao HPV em outros locais. Já os tipos de baixo risco mais comuns são o 6 e o 11, os quais são responsáveis por 90% das verrugas anogenitais e praticamente todos os casos de papilomatose de laringe³.

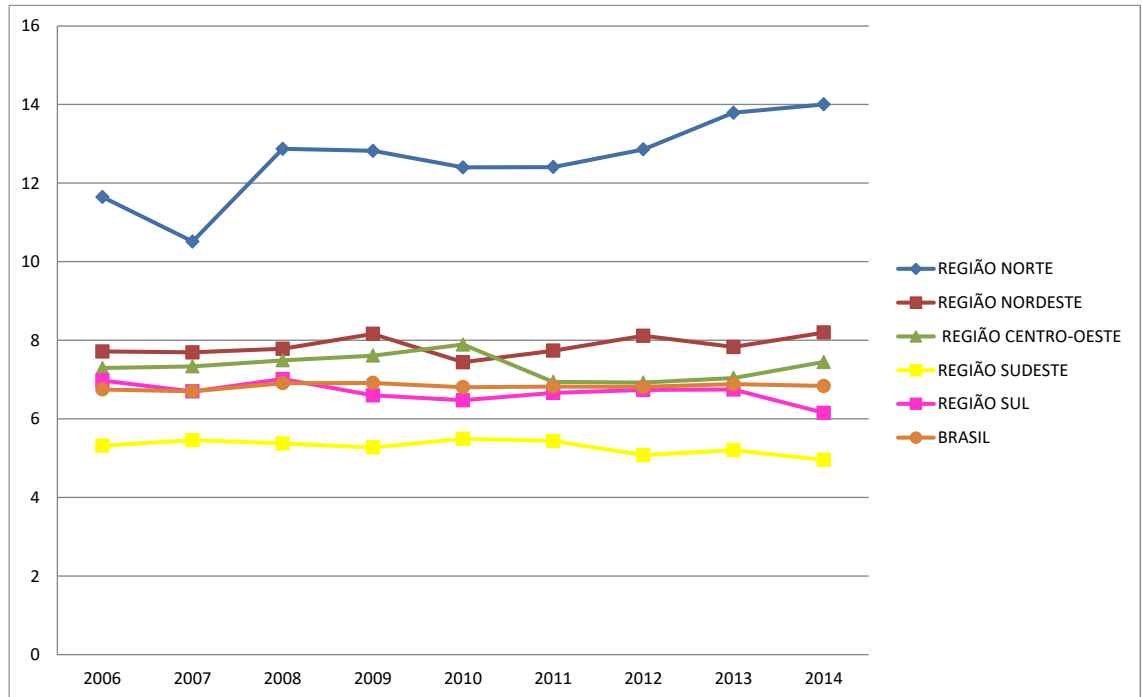
Até pouco tempo atrás, a maior ferramenta de prevenção de lesões pré-cancerosas e câncer do colo de útero era por meio do rastreio periódico com exame citopatológico do colo uterino, popularmente conhecido como o exame preventivo ou Papanicolaou⁴.

Este programa de prevenção, contudo, apresenta suas limitações. A primeira delas é que só contempla as mulheres, quando sabemos que os homens também podem ser portadores do vírus, sendo capazes de transmiti-lo para suas parceiras e também desenvolverem lesões pré-cancerosas e câncers⁵. A segunda limitação é que a pesquisa se restringe à doença que se manifesta no colo uterino, enquanto as lesões induzidas por HPV podem ocorrer em outros sítios⁶. A terceira é que, como em qualquer exame complementar, sua acurácia é limitada, pois quanto maior a especificidade da técnica adotada, menor a sensibilidade, resultando em maior número de falsos-negativos⁷. Por fim, a quarta – e talvez a mais crítica - limitação é a necessidade de uma alta cobertura e seguimento da mulher com exames periódicos no sistema de saúde. Uma forma de prevenção longitudinal dificulta a aderência da população-alvos.

Infelizmente a mortalidade pelo câncer de colo de útero tem se mantido inalterada nas últimas décadas no Brasil, independente dos diversos programas e campanhas realizados ao longo destes anos para a realização do exame de Papanicolaou, como demonstrado em uma análise recente de quase 10 anos no Brasil. Levando em consideração os dados populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do Sistema de Informação do Câncer

do Colo de Útero (SISCOLO) do Ministério da Saúde, este estudo demonstrou uma cobertura da realização do exame de Papanicolaou pelo Sistema Único de Saúde (SUS) extremamente baixa - de 14-17%, dependendo da região - e alta mortalidade, mantida nos 10 anos avaliados (Figura 1)⁹.

Figura 1: Comparação do coeficiente de mortalidade específico por câncer de colo de útero entre as cinco regiões brasileiras e o Brasil, ao longo de nove anos (2006 a 2014), a cada 100.000 mulheres.



Fonte: Fedrizzi EN, Ponce NM. Coverage of Pap smear and mortality from cervical cancer in Brazil from 2006 to 2014. *J Bras Doenças Sex Transm* 2017;29(4):117-24⁹.

A consequência de todas essas limitações é que, apesar do indiscutível avanço que se obteve com o rastreamento do câncer de colo uterino, ainda há pessoas que só recebem o diagnóstico de câncer relacionado ao HPV em estágios avançados¹⁰. No Brasil, a previsão do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para este ano é de cerca de 16 mil casos de câncer de colo de útero, acarretando 8 mil mortes¹¹. Por isso, é necessária outra forma de prevenção para as lesões cancerosas associadas ao HPV. Uma forma que contemple homens e mulheres, previna a doença em todos os seus sítios de infecção e que seja simples de ser realizada, para facilitar a

adesão da população. Atualmente, todas essas necessidades podem ser atendidas com a vacinação contra o Papilomavírus humano^{12, 13}.

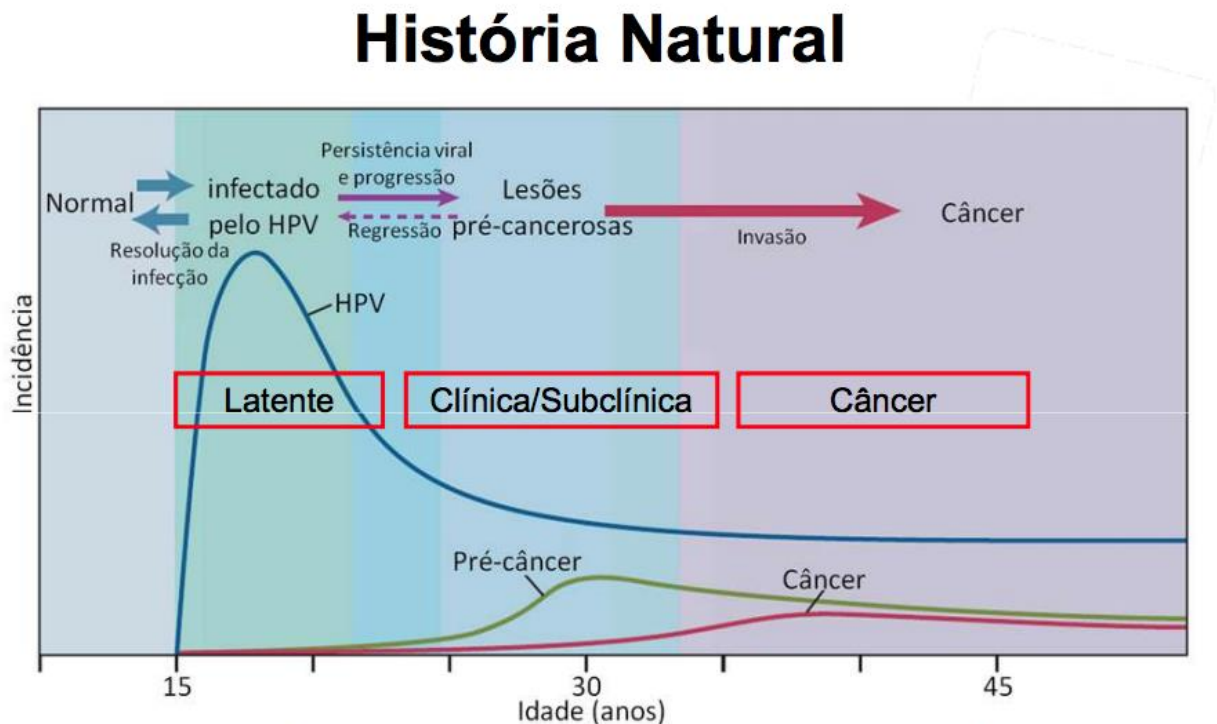
A vacina contra o HPV surgiu como uma forma de prevenção primária das doenças causadas por esses vírus. Seus modelos iniciais foram as vacinas monovalente e bivalente, contemplando, respectivamente, o tipo 16 e os tipos 16 e 18, os mais prevalentes de alto risco. A outra é a vacina quadrivalente, que além de proteger contra esses dois tipos, também confere proteção contra os tipos 6 e 11, os mais prevalentes de baixo risco^{3, 14}.

As vacinas bivalente e quadrivalente foram implementadas em outros países já na década passada, como Austrália e Dinamarca. O Brasil levou mais tempo, passando a adotá-las no calendário vacinal do Sistema Único de Saúde somente em 2014¹⁵. Recentemente, desenvolveu-se a vacina 9-valente (contra os HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), já comercializada na América do Norte, Europa e Ásia, mas que está ainda em processo de implementação no Brasil^{16, 17}.

No Brasil, a vacina ofertada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é a quadrivalente, que está disponível para meninas de 9 a 14 anos de idade (14 anos, 11 meses e 29 dias) e meninos de 11 a 14 anos (14 anos, 11 meses e 29 dias), com esquema vacinal de duas doses (0 e 6 meses). Além disso, também são contemplados homens e mulheres entre 9 e 26 anos de idade portadores do vírus HIV/AIDS, transplantados de órgãos sólidos e de medula óssea e pacientes oncológicos, que devem receber o esquema de três doses (0, 2 e 6 meses)¹⁸.

Embora seja muito cedo para observar por completo os efeitos da vacina na população brasileira, já é possível analisar o seu impacto em países que a implementaram na década passada. Isso porque sabemos que o tempo médio entre a infecção pelo HPV e surgimento de condilomas é mais precoce, geralmente até quatro anos; já entre a infecção e lesões pré-cancerosas, em torno cinco a sete anos; entre infecção e câncer, cerca de dez a quinze anos¹⁹ (figura 2).

Figura 2: Relação entre incidência da infecção cervical pelo HPV, pré-câncer e câncer, ao longo dos anos.



Relação entre incidência da infecção cervical pelo HPV, pré-câncer e câncer (Modificado de SCHIFFMAN; CASTLE, 2005).

Fonte: Alves BLM. HPV e Câncer Cervical. V Curso de Verão Pesquisa em Oncologia – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2013¹⁹.

Portanto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia da vacina na prevenção das doenças induzidas pelo HPV na vida real, ou seja, em países que a adotaram há mais tempo, em um cenário diferente dos estudos clínicos. Com isso, pretende-se desmitificar o imaginário popular de que “a vacina do HPV é algo experimental no Brasil”, trazendo bases epidemiológicas que sustentem a sua eficácia e efetividade.

2. MÉTODO

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos Pub-Med, Lilacs, Scielo e Scopus com publicações no período de 2000 a 2019, utilizando-se as palavras-chaves e combinações: “HPV” AND “vaccine” OR “vacina”, “HPV” AND “immunization” OR “imunização”, “HPV” AND “prevention” OR “prevenção”, “HPV” AND “vaccination” OR “vacinação” AND “Brazil” OR “Brasil”. A pesquisa foi restrita aos artigos de língua inglesa e portuguesa e com estudos realizados em seres humanos. Nessa consulta, foram encontrados 24 artigos, dos quais foram selecionados 10, considerados trabalhos relevantes, de acordo com critérios de: desfecho analisado, data de publicação e tempo decorrido desde a implantação da vacina. Além disso, foram pesquisados e selecionados artigos adicionais por busca livre. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados.

3. RESULTADOS

Revisando a literatura internacional, o primeiro desfecho a ser analisado é a eficácia da vacina no combate à infecção por HPV, seja ela sintomática ou não. Nesse sentido, um estudo transversal publicado em 2016 comparou a prevalência de HPV em anos anteriores e posteriores à implementação da vacina nos Estados Unidos da América (EUA): respectivamente, 2003-2006 e 2009-2012. O método usado para determinar a prevalência foi a pesquisa de HPV-DNA em coletas cervicovaginais de mulheres entre 14 e 34 anos de idade. O estudo mostrou que, entre os anos pré e pós-vacinação, houve uma queda na prevalência dos quatro tipos de HPV prevenidos pela vacina (6, 11, 16 e 18). Entre mulheres de 14 a 19 anos de idade, a queda foi de 11,5% para 4,3%, resultando em uma razão de prevalência ajustada de 0,36 (intervalo de confiança 95% [IC 95%] de 0,21 a 0,61). Já na faixa etária de 20 a 24 anos, a queda foi de 18,5% para 12,1%, com razão de prevalência de 0,66 (IC 95% 0,47-0,93). Portanto, a queda de prevalência observada foi, respectivamente, de 64% e 36% para as duas faixas etárias pesquisadas, que foram aquelas contempladas pela vacina²⁰.

O segundo desfecho relevante a ser levado em consideração com a vacinação contra o HPV é o seu impacto sobre a incidência de verrugas genitais. Um estudo de caso-controle realizado na República Tcheca pesquisou a ocorrência de verrugas genitais em mulheres entre 16 e 40 anos de idade, durante janeiro de 2013 a março de 2014. O estudo mostrou uma significativa redução na ocorrência de verrugas genitais de 90,6% (IC 95% de 80,1-95,6%), na comparação entre mulheres imunizadas há pelo menos 1 ano e mulheres não imunizadas. Já a prevalência de verrugas genitais recorrentes foi de 1,1% (IC 95% 0,0-5,9) e 10,9% (IC 95% 9,1-12,9), respectivamente, para mulheres imunizadas e não imunizadas, resultando em uma eficácia da vacina de 89,0% (IC 95% 38,6-98,0%)²¹.

Outro estudo importante, conduzido na Austrália, comparou a prevalência de verrugas genitais entre os períodos antes e após vacinação, respectivamente, 2004-2007 e 2007-2011. O declínio encontrado foi drástico: menos de 1% das mulheres abaixo de 21 anos que procuraram os serviços de saúde sexual foram diagnosticadas com condiloma em 2011, comparado com 10,5% em 2006. Um dado ainda mais marcante foi que, no ano de 2011, nenhuma verruga anogenital foi diagnosticada em mulheres abaixo de 21 anos que haviam sido vacinadas²².

O impacto sobre a ocorrência de verrugas anogenitais também foi constatado em outros países, que fizeram estudos preliminares poucos anos após a implementação da vacina contra o HPV em seus territórios. Na Dinamarca, onde a cobertura vacinal para mulheres de 16 a 17 anos de idade foi maior que 85%, a incidência de verrugas genitais nessa faixa etária foi

virtualmente eliminada em 2011²³. Na Suécia, um estudo mostrou declínio maior do que 25% dos condilomas diagnosticados em mulheres de 17 e 18 anos, entre 2006 e 2010²⁴. Na Nova Zelândia, houve queda de 13% ao trimestre na prevalência de condilomas em mulheres abaixo de 20 anos, no período entre 2007 e 2010²⁵. Nesse mesmo período, nos Estados Unidos, a prevalência de condilomas sofreu queda de 35% entre mulheres abaixo de 21 anos²⁶. Todos esses estudos apresentaram significância estatística.

Por fim, o terceiro desfecho a ser analisado é o impacto da vacina sobre as lesões pré-cancerosas. Nesse sentido, encontrou-se um grande estudo realizado na Austrália, que tratava sobre a prevalência de lesões cervicais de alto grau entre mulheres vacinadas e não vacinadas contra o HPV. Um estudo de caso-controle que data de 2014 separou as mulheres participantes em três grupos, de acordo com resultados diferentes nos exames colpocitológicos (lesões cervicais de alto grau; anormalidades cervicais não de alto grau e citologia normal), realizados entre 2007 e 2011. Em seguida, avaliou-se o recebimento de uma, duas ou três doses vacinais, comparadas a nenhuma dose, relacionando esse dado com o desfecho de alteração no exame Papanicolau. A análise primária dos dados mostrou que, para mulheres que nunca haviam sido rastreadas pelo Papanicolau, o *odds ratio* de exposição às 3 doses da vacina contra o HPV comparada à não exposição foi de 0,54 (IC 95% de 0,43 a 0,67) para lesões de alto grau e de 0,66 (IC 95% de 0,62 a 0,70) para outras anormalidades cervicais comparadas ao grupo-controle de citologia normal. Esses números representam uma eficácia de 46% para prevenção de lesões de alto grau e 34% para outras anormalidades cervicais²⁷.

Um segundo estudo que avaliou incidência de lesões cervicais foi conduzido na Dinamarca, analisando dados entre 2000 e 2013, sobre uma população cuja vacinação iniciou-se em 2008. O contraste entre os períodos antes e após vacinação foi marcante: as atipias cervicais e lesões mais graves aumentaram em todos os grupos etários entre 2000 e 2010; ao passo que, nos anos seguintes, essas mesmas lesões tiveram sua incidência gradativamente reduzida na faixa entre 12 e 20 anos de idade. Ainda que o período decorrido entre a implementação da vacina e o estudo de incidência tenha sido curto, tal queda foi estatisticamente significativa. O estudo apontou como justificativa para esse fenômeno a elevada cobertura vacinal nessa faixa etária, a qual havia sido contemplada gratuitamente com a vacina²⁸.

Em relação ao Brasil, um estudo preliminar foi realizado em Campos dos Goytacazes-RJ, onde a vacina foi implementada em setembro de 2010, antes mesmo de ela ser acrescentada ao Calendário Nacional de Vacinação. O estudo comparou o período entre 2007 e 2012,

mostrando uma redução na incidência de verrugas genitais em 55% para mulheres abaixo de 21 anos de idade. Esse foi o primeiro artigo publicado a constatar a eficácia da vacina no Brasil²⁹.

Tabela 1: Resumo dos artigos selecionados para o estudo.

Desfecho analisado	Autores	País	Ano de publicação	Ano de implantação da vacina	Esquema vacinal	Resultado
Infecção pelo HPV	Lauri E. Markowitz, et al.	Estados Unidos da América	2016	2006	Meninos e meninas de 11 ou 12 anos de idade; mulheres de 26 anos e homens de 21 anos não vacinados previamente; três doses.	Queda na prevalência de infecção pelos 4 tipos da vacina em 64% para meninas de 14 a 19 anos; queda de 34% para mulheres de 20 a 24 anos.
Verrugas anogenitais	Marek Petrás, et al.	República Tcheca	2015	2006	Mulheres de 16 a 40 anos de idade; três doses.	Redução na ocorrência de verrugas genitais em 90,6%, na comparação entre mulheres imunizadas e não imunizadas.
Verrugas anogenitais	Hammad Ali, et al.	Austrália	2013	2007	Mulheres de 12 a 26 anos de idade; três doses.	Nenhuma verruga anogenital diagnosticada em mulheres abaixo de 21 anos que tivessem sido vacinadas
Verrugas anogenitais	Louise Baandrup, et al.	Dinamarca	2013	2006	Meninas de 12 a 15 anos de idade; três doses.	Eliminação da incidência de verrugas genitais em mulheres de 16 a 17 anos.
Verrugas anogenitais	Amy Leval, et al.	Suécia	2012	2007	Meninas de 13 a 17 anos de idade; três doses.	Declínio maior que 25% de verrugas genitais em mulheres de 17 e 18 anos.

Verrugas anogenitais	Jeannie Oliphant, et al.	Nova Zelândia	2011	2008	Meninas no oitavo ano de escola (cerca de 11 a 12 anos de idade).	Queda de 13% ao trimestre na prevalência de verrugas genitais em mulheres abaixo de 20 anos.
Verrugas anogenitais	Heidi M Bauer, et al.	Estados Unidos da América	2012	2006	Meninos e meninas de 11 ou 12 anos; mulheres de 26 anos e homens de 21 anos não vacinados previamente; três doses.	Queda na prevalência de verrugas genitais em 35% para mulheres abaixo de 21 anos.
Verrugas anogenitais	Charbell M H Kury, et al.	Brasil	2013	2010* *Somente no município analisado pelo estudo.	Meninas de 11 a 15 anos de idade; três doses.	Redução na incidência de verrugas genitais em 55% para mulheres abaixo de 21 anos de idade.
Lesões cervicais de alto grau	Elizabeth Crowe, et al.	Austrália	2014	2007	Mulheres de 12 a 26 anos de idade; três doses.	Eficácia de 46% para prevenção de lesões de alto grau e de 34% para outras anormalidades cervicais, em mulheres imunizadas com três doses da vacina.
Lesões cervicais de alto grau	Birgitte Baldur-Felskov, et al.	Dinamarca	2015	2006	Meninas de 12 a 15 anos de idade; <i>catch-up</i> em 2012 para mulheres até 27 anos; três doses.	Redução na incidência de lesões de alto grau para a faixa entre 12 e 20 anos de idade.

4. DISCUSSÃO

O IMPACTO DA VACINA SOBRE A MORBIMORTALIDADE POR HPV

Anos após sua implementação, a vacina contra o HPV demonstrou sua eficácia sobre três dos principais desfechos analisados, sendo o primeiro deles a própria infecção pelo Papilomavírus humano, que é condição determinante para a ocorrência de câncer cervical e lesões intraepiteliais de alto grau; além de ser fator de risco para verrugas genitais e tumores anais, vaginais, penianos, vulvares e orofaríngeos³. A queda na prevalência da infecção pelo HPV foi demonstrada por um estudo transversal nos EUA¹⁵.

No que diz respeito às verrugas anogenitais, a literatura foi ampla em demonstrar a eficácia da vacina contra o HPV, com diminuições na incidência de condilomas observadas na República Tcheca, Austrália, Dinamarca, Suécia, Nova Zelândia, EUA e aqui mesmo no Brasil²¹⁻²⁶.

O terceiro desfecho analisado foi aquele em que a vacina contra o HPV deve ter seu maior impacto sobre a morbimortalidade: a redução de lesões cervicais de alto grau, que estão intimamente relacionadas com o câncer de colo uterino. Os estudos realizados na Austrália e na Dinamarca demonstraram associação estatisticamente significativa entre a vacina e a queda na prevalência das lesões de alto grau^{27, 28}. Uma vez que essas lesões levam um tempo médio de até sete anos para surgirem (figura 2), a tendência é que novos estudos sobre o assunto sejam publicados nos próximos anos, com a incorporação da vacina em outros países.

Como esperado, a magnitude do impacto teve relação com dois fatores principais: o tempo decorrido desde a implementação da vacina e a cobertura populacional alcançada. Países com distribuição gratuita da vacina e alta cobertura vacinal, como Austrália e Dinamarca, apresentaram resultados mais significativos^{22-23, 27-28}. A experiência desses países deve servir como molde para o Brasil, onde a vacina também é oferecida gratuitamente, pelo SUS, mas infelizmente apresenta uma baixa cobertura¹⁵.

A REALIDADE BRASILEIRA: CUSTO-EFETIVIDADE E COBERTURA VACINAL

Quando se fala em prevenção primária na saúde pública, uma discussão que não deve faltar é sobre a relação custo-efetividade da medida a ser implementada. Em 2008, uma pesquisa analisou o custo estimado do programa de vacinação contra o HPV, com o intuito de avaliar a sua viabilidade no cenário econômico brasileiro. No estudo, estimou-se um custo por mulher vacinada de menos de 25 dólares, considerando o custo da dose de cerca de 5 dólares, a vacinação antes dos 12 anos de idade e o rastreamento em três ocasiões entre 35 e 45 anos. Constatou-se que uma cobertura vacinal de 70% seria capaz de prevenir cerca de 100.000 novos casos de câncer cervical invasivo em um período de 5 anos. Desse modo, o estudo inferiu que, para um país com o PIB do Brasil, os benefícios da vacina contra o HPV seriam suficientes para justificar o investimento econômico da sua implantação³⁰.

Dessa forma, em 2014, a vacinação contra o HPV foi implementada no sistema público de saúde brasileiro, com custo de dose de 31 reais e 2 centavos. O plano foi de adquirir 41 milhões de doses da vacina durante os cinco anos seguintes, somando um investimento total de 1,1 bilhão de reais. O investimento seria pesado, mas recompensador em caso de uma cobertura vacinal eficiente³¹.

Os dados mais recentes sobre a cobertura vacinal do HPV datam do dia 30 de julho de 2018. Segundo o Ministério da Saúde, 4 milhões de meninas entre 9 e 14 anos completaram o esquema vacinal do HPV, correspondendo a 41,8% da população feminina nessa faixa etária. Já entre os meninos de 11 a 14 anos, apenas 911 mil receberam as duas doses, correspondendo a apenas 12,7% dessa população-alvo³². Cabe a ressalva de que, à época do levantamento, a vacina estava disponível para meninos há apenas um ano – em 2017. Mesmo assim, inferindo-se apenas sobre as meninas, 41,8% de cobertura é um avanço, mas está distante da meta de 70% estabelecido pelo estudo de custo-efetividade³⁰.

Sendo assim, tornam-se necessárias ações para aumentar a adesão populacional à vacina contra o HPV. Segundo estudo publicado na Cochrane, algumas das estratégias que podem melhorar a cobertura vacinal infantil em países de baixa e média renda são informar melhor os pais e outros membros da comunidade sobre as vacinas e promover integração da vacinação com outros serviços de saúde³³. Além disso, o modelo de Assistência Primária à Saúde (APS) do SUS permite estratégias mais ativas para aumentar a adesão, como a flexibilização do horário de funcionamento das Unidades Básicas de Saúde; vacinação casa a casa ou nas escolas; visitas domiciliares periódicas dos agentes comunitários de saúde, com o

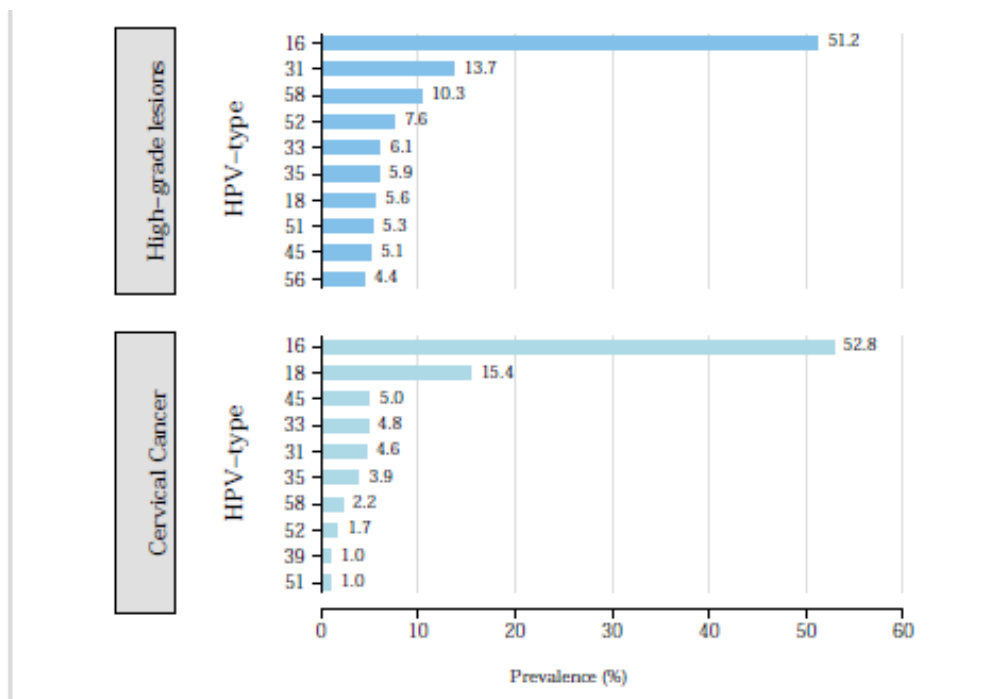
objetivo de verificar o status vacinal da população e prover informações sobre a importância de prevenir a infecção pelo HPV₃₂.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Uma limitação observada na campanha brasileira de profilaxia primária contra o HPV é o uso da vacina quadrivalente, que hoje é o modelo ofertado pelo Programa Nacional de Imunização (PNI), do Ministério da Saúde. Embora a vacina quadrivalente proteja o indivíduo contra os dois tipos de HPV de maior prevalência no câncer cervical (16 e 18), ela não protege contra a infecção por outros tipos que também possuem forte associação com o câncer cervical³⁴.

Um estudo publicado pelo *HPV Information Centre* em 2019 apontou que 52,8% dos casos de câncer cervical no Brasil estão associados ao HPV 16, e 15,4% ao HPV 18, somando 68,2% dos casos de câncer cervical. Entre os 31,8% restantes, os tipos mais prevalentes foram o 45 (prevalência de 5,0%), 33 (4,8%), 31 (4,6%), 35 (3,9%), 58 (2,2%), 52 (1,7%), 39 (1,0%) e 51 (1,0%), ou seja, mais 18,3% associados aos outros 5 tipos de HPV contidos na vacina nonavalente (HPV 31, 33, 45, 52 e 58)^{17, 34}. Quando analisamos a proporção de lesões de alto grau do colo uterino associadas aos 7 tipos de HPV de alto risco contidos na vacina 9-valente, que é de 99,6%, podemos inferir que é possível uma prevenção quase completa dessas lesões, as quais são as verdadeiras precursoras do câncer (figura 3)³⁴.

Figura 3: Comparação dos dez tipos oncogênicos de HPV mais frequentes no Brasil, entre as mulheres com lesão cervical de alto grau e câncer cervical (dados atualizados em 11 de junho de 2019).



Fonte: Bruni L et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Brazil. Barcelona: HPV Information Centre, 2019³⁴.

Como referido anteriormente, a vacina 9-valente ainda está em processo de implementação no Brasil. Apesar de licenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em dezembro de 2017, sua comercialização não foi iniciada¹⁶. A importância dessa medida fica evidente quando analisamos os dados de prevalência expostos acima. Ainda que a vacina quadrivalente contra os tipos 16, 18, 6 e 11 possa promover uma imunização cruzada contra os outros tipos de HPV, faltam dados para afirmar que ela proteja contra os outros tipos oncogênicos mais prevalentes, por quanto tempo e em quais mulheres³⁵. Desse modo, podemos concluir que o impacto na morbimortalidade das mulheres brasileiras pelo câncer cervical será ainda maior após a implementação da vacina 9-valente contra o HPV.

5. CONCLUSÃO

A vacina contra o HPV demonstrou-se eficaz na prevenção de infecção pelo HPV, verrugas genitais e lesões cervicais de alto grau em países que a adotaram na década passada. Tais resultados foram observados logo no primeiro ano de implantação para a infecção por HPV e verrugas genitais, e após cerca de cinco anos para as lesões de alto grau.

No Brasil, ainda que já tenha sido demonstrada a eficácia da vacina contra as verrugas genitais em poucos anos, a expectativa é que os resultados sejam ainda melhores com o passar do tempo, se seguirmos o exemplo de países com alta cobertura vacinal. As principais metas que o país deve estabelecer para observar uma importante redução nas doenças induzidas pelo HPV são ampliar a cobertura vacinal e introduzir a vacina nonavalente no calendário vacinal da criança e adolescente, capaz de prevenir a quase totalidade das lesões pré-cancerosas de alto grau no Brasil e, conseqüentemente, o câncer de colo de útero.

6. REFERÊNCIAS

1. Forman D, de Martel C, Lacey C, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30(5):12-23.
2. Associação Hospitalar Moinhos de Vento. Estudo epidemiológico sobre a prevalência nacional de infecção pelo HPV (POP-Brasil): Resultados preliminares. 1ª ed. Porto Alegre: Associação Hospitalar Moinhos de Vento; 2017: 37-9.
3. Garland S, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (4):519-27.
4. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
5. Palefsky JM. HPV infection in men. *Dis Markers* 2007;23 (4):261-72.
6. Prigge ES, Doeberitz MK, Reuschenbach M. Clinical relevance and implications of HPV-induced neoplasia in different anatomical locations. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2017;772:51-66.
7. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap Test Accuracy. *Am J of Epidemiol* 1995;141(7):680-9.
8. Correa MS, Silveira DS, Siqueira FV, Facchini LA, Piccini RX, Thumé E et al. Cobertura e adequação do exame citopatológico de colo uterino em estados das regiões Sul e Nordeste do Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2012;28 (12):2257-66.
9. Fedrizzi EN, Ponce NM. Coverage of Pap smear and mortality from cervical cancer in Brazil from 2006 to 2014. *J Bras Doenças Sex Transm* 2017; 29(4): 117-24.
10. Gomes CHR, Silva JA, Ribeiro JA, Penna RMM. Câncer cervicouterino: correlação entre diagnóstico e realização prévia de exame preventivo em serviço de referência no norte de Minas Gerais. *Rev Bras Cancerol* 2012;1(58):41-5.
11. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. 2018. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/index.asp>>. Acesso em 24 set 2019.
12. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries - Key challenges and issues. *N Engl J Med* 2007;356(19):1908-10.
13. Gillison ML, Chatuverdi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008;113(10):3036-46.
14. Gellin B, Modlin JF, Barr E, Tamms G. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Clin Infect Dis* 2007;45 (5):609-17.
15. Ministério da Saúde. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): Vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada). Brasília: Ministério da Saúde. 2018.
16. ANVISA. Registrada vacina do HPV contra 9 subtipos do vírus. 2017. Disponível em:<http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/registrada-vacina-do-hpv-contr-9-subtipos-do-virus/219201>. Acesso em: 15 set 2019.

17. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372(8):711-23.
18. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Vacina de HPV é ampliada para meninos de 11 a 15 anos incompletos. 2017. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/vacina-de-hpv-e-ampliada-para-meninos-de-11-15-anos-incompletos>>. Acesso em: 15 set 2019.
19. Alves BLM. HPV e Câncer Cervical. V Curso de Verão Pesquisa em Oncologia – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2013. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/brunna_alves_hpv_cancer.pdf>. Acesso em: 12 ago 2019
20. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics* 2016;137(3):1-2.
21. Petráš M, Adámková V. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: Population-based cross-sectional survey of Czech women aged 16 to 40 years. *Vaccine* 2015;46(33):6264-7.
22. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346(181):1-2.
23. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis* 2013;40(2):130-5.
24. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Walum H, Frans E, Sparén P et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis* 2012;206(6):860-6.
25. Oliphant P, Perkins N. Impact of the human papillomavirus (HPV) vaccine on genital wart diagnoses at Auckland Sexual Health Services. *New Zeal Med J* 2011;124(1339):1-8.
26. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California Public Family Planning Administrative Claims Data, 2007–2010. *Am J Public Health* 2012; 102(5):833-5.
27. Crowe E, Pandeya N, Brotherthon JM, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB 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* 2014;348:1-2.
28. Baldur-Felskov B, Junge J, Kjaer S, Dehlendorff C, Munk C. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Cause Control* 2014;25(7): 915-22.
29. Kury CMH, Kury MMH, Silva RMH, Oliveira FAS, Moraes JC, Moraes JCSA et al. Implementation of the quadrivalent vaccine against HPV in the Municipality of Campos dos Goytacazes, Brazil – A combination of strategies to increase immunization coverage and early reduction of genital warts. *Trials in Vaccinology* 2013;2:19-24.
30. Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O’shea MK et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 2007;25(33):6257-70

31. Ministério da Saúde. Vacinação contra o HPV no SUS. Brasília/DF, janeiro de 2014. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/00_-_NDS/Apresentacoes/2014/1_RO_CIB/10.pdf>. Acesso em: 22 set 2019.
32. Domingues CMAS. Queda nos índices das coberturas vacinais no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde. 2018. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/PDF/2018_encm_magdarodrigues.pdf>. Acesso em: 22 set 2019
33. Oyo-Ita A, Wiysonge CS, Oringanje C, Nwachukwu CE, Oduwole O, Meremikwu MM. Interventions for improving coverage of childhood immunisation in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:1-2.
34. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Barcelona: HPV Information Centre; 2019.
35. Mesher D, Soldan K, Lehtinen M, Beddows S, Brisson M, Brotherthon JM et al. Population-level effects of human papillomavirus vaccination programs on infections with nonvaccine genotypes. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(10):1732-40.

ANEXO

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO JORNAL BRASILEIRO DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

O Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST - J bras Doenças Sex Transm ISSN 0103-4065), publicação trimestral de Divulgação Científica da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, da Associação Latino-Americana e Caribenha para o Controle das DST, da União Internacional Contra Infecções de Transmissão Sexual (para a América Latina) e do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, é dirigido a profissionais que atuam na área de DST/aids: infectologistas, dermatologistas, urologistas, obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais submetidas à análise e que ver- sem sobre temas relevantes no campo das DST/HIV-aids e áreas correlatas. É aberto a contribuições nacionais e internacionais. Na seleção dos manuscritos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pelo jornal. Todos os manuscritos submetidos ao jornal serão revisados por dois ou mais pareceristas anônimos e o sigilo é garantido em todo o processo de revisão. **O material referente a Artigos recusados não será devolvido.**

O conteúdo do material enviado para publicação não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Cópias dos pareceres dos revisores serão enviadas aos autores. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente serão enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas no processo de edição. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas, devendo justificar na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento das sugestões. Não havendo retorno do trabalho após 6 meses, considerar-se-á que os autores não têm mais interesse na publicação.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. O manuscrito enviado para publicação deve ser redigido em português, inglês ou espanhol, e deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos do jornal.

Instruções para autores

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo: *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publi- cation*, que foi atualizado em abril de 2010 e está disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

Seções da revista

1. *Artigos originais*: completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação.
2. *Notas prévias*: de trabalhos em fase final de coleta de dados, mas cujos resultados sejam relevantes e justifiquem sua publicação.
3. *Relatos de casos*: de grande interesse e bem documentados do ponto de vista clínico e laboratorial.
4. *Novas técnicas*: apresentação de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veladamente, propaganda de drogas ou outros produtos.
5. *Artigos de revisão e atualização*, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura, devendo descrever os procedimentos adotados, a delimitação e os limites do tema, apresentar conclusões e referências, podendo incluir metanálises. Devem ser atualizados.

6. *Comentários editoriais*, quando solicitados a membros do Conselho Editorial.

7. *Resumos de teses* apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data do envio do Resumo (ver instruções para resumo de teses em “Preparo do Manuscrito”). Deverão conter aproximadamente 250 palavras e seguir as normas habituais quanto à forma e ao conteúdo, incluindo no mínimo três palavras ou expressões-chave. O resumo deve ser enviado em CD com uma cópia impressa. Em arquivo separado, apresentar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do Serviço ou Departamento onde a Tese foi desenvolvida e apresentada.

8. *Cartas ao editor*, versando sobre matéria editorial ou não. As cartas poderão ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta será enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.

9. *Informes técnicos* de órgãos do serviço público que discorram sobre assuntos de grande interesse em saúde pública e ligados às questões de DST/HIV-aids.

Informações gerais

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às referências, tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word® e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Numerar todas as páginas, iniciando pela página de rosto.

2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (OMS em vez de O.M.S.). Quando usar siglas, explicá-las na primeira vez que surgirem.

3. Para impressão, utilize folhas de papel branco, deixando espaço mínimo de 2,5 cm em cada margem. Inicie cada uma das seções em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras ou palavras- -chave; *abstract e keywords*; texto; agradecimentos; referências bibliográficas; tabelas individuais e legendas das figuras não digitadas.

4. A revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais. 5. O autor será informado, por carta ou por correio eletrônico, do recebimento dos trabalhos e o seu número de protocolo na Revista. Os trabalhos que estiverem de acordo com as Normas de Publicação - Instruções para Autores e enquadrarem-se na política editorial da Revista serão enviados para análise por dois revisores indicados pelo Editor.

6. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a nove. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo sete). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no m do artigo. O conceito de coautoria é baseado na contribuição substancial de cada um, seja para a concepção e o planejamento do trabalho, a análise e interpretação dos dados, ou para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição não se enquadre nos critérios citados não DST – J bras Doenças Sex Transm 2008; 20(1): 66-68 NORMAS DE PUBLICAÇÃO – INSTRUÇÕES AOS AUTORES justificável. Todos os autores deverão aprovar a versão final a ser publicada.

7. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre estas situações estão a participação societária nas empresas produtoras de drogas ou equipamentos citadas ou empregadas no trabalho, assim como em concorrentes. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.

8. Deverá ser enviada a cópia do termo de aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a pesquisas em seres humanos.

9. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado. Limitar o número de Tabelas e Figuras ao necessário para apresentação dos resultados que serão discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso e Equipamentos e Técnicas, não ultrapassar 15 páginas, reduzindo também o

número de figuras e/ou tabelas. As Notas Prévias deverão ser textos curtos com até 800 palavras, cinco referências e duas ilustrações (ver preparo do manuscrito – resultados).

10. Os originais em desacordo com essas instruções serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

11. As cópias dos manuscritos devem vir acompanhadas de carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Nesta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de *copyright* para a Revista. O material publicado passa a ser propriedade do Jornal Brasileiro de DST, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência desta entidade.

12. Enviar CD devidamente identificado com o arquivo contendo texto, tabelas, gráficos e as legendas de outras guras (fotos). Encaminhar também três cópias impressas do manuscrito. O envio por correio eletrônico deve ser feito quando solicitado pela editoria para o trabalho completo ou partes do mesmo após a revisão.

Envio do manuscrito e da versão final

Os documentos deverão ser enviados para:

Mauro Romero Leal Passos, Sociedade Brasileira de DST – AMF Avenida Roberto Silveira, 123, Icaraí, Niterói, RJ – Brasil. CEP: 24230-150.

Itens para conferência do manuscrito

Antes de enviar o manuscrito, confira se as Instruções aos autores foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados a seguir:

1. Carta de encaminhamento assinada por todos os autores.
2. Citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa (na Seção Paciente e Métodos).
3. Conflito de interesses: quando aplicável, deve ser mencionado, sem omissão de informações relevantes.
4. Página de rosto com todas as informações solicitadas.
5. Resumo e *Abstract* estruturados e compatíveis com o texto do trabalho.
6. Três ou mais palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas *keywords*.
7. CD contendo arquivo com o texto integral, tabelas e gráficos, e corretamente identificado.
8. Tabelas e Figuras: todas corretamente citadas no texto e numeradas. As legendas permitem o entendimento das Tabelas e das Figuras.
9. Fotos devidamente identificadas e anexadas à correspondência.
10. Referências: numeradas na ordem de aparecimento no texto e corretamente digitadas. Todos os trabalhos citados estão na lista de Referências e todos os listados estão citados no texto.

Preparo do manuscrito

Página de rosto. Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido, a filiação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e correio eletrônico do autor para o qual a correspondência deverá ser enviada.

Resumo do trabalho na segunda página. Para trabalhos completos, redigir um resumo estruturado que deverá ser dividido em seções identificadas: **Introdução, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusão.** Deverá ter aproximadamente 250 palavras. O resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma ideia geral do trabalho. Deverá incluir descrição resumida dos métodos e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes, não apenas a indicação da significância estatística encontrada. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar referências bibliográficas no Resumo.

Na mesma página do Resumo, citar pelo menos três palavras-chave que serão empregadas para compor o índice anual da Revista. Deverão ser baseadas no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine* (disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>).

Em outra página deve ser impresso Abstract como versão fiel do texto do Resumo estruturado (*Introduction, Objectives, Methods, Results, Conclusion*). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras-chave (*Keywords*). O Resumo de Casos Clínicos não deve ser estruturado e será limitado a 100 palavras. Para Notas Prévias, não há necessidade do Resumo.

Introdução: repetir no topo da primeira página da introdução o título completo em português e inglês. Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos conhecimentos a respeito da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Exponha claramente os objetivos do trabalho.

Métodos: iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. É imprescindível a menção à aprovação do projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição onde o trabalho foi executado. Os trabalhos que apresentem como objetivo a avaliação da eficácia ou tolerabilidade de tratamento ou droga devem, necessariamente, incluir grupo-controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos deste tipo, consultar *ICH Harmonized Tripartite Guideline – Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials* (http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10_e.html).

Resultados: apresentar os resultados em sequência lógica, com texto, tabelas e figuras. Apresente os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que serão discutidos. Não repita no texto dessa seção todos os dados das Tabelas e Figuras, mas descreva e enfatize os mais importantes sem interpretação dos mesmos. Nos Relatos de Caso as seções Métodos e Resultados serão substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

Discussão: devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionados nas seções Introdução e Resultados. Evitar citação de tabelas e figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. Eventualmente, tabular informações coletadas da literatura para comparação.

Agradecimentos: dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifique coautoria, ou para os que tenham dado apoio material.

Referências (Modelo Vancouver): todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use esses números para as citações no texto. Evite número excessivo de referências bibliográficas, selecionando as mais relevantes para cada afirmação, dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregue citações de difícil acesso aos leitores da Revista, como resumos de trabalhos apresentados em congressos ou outras publicações de circulação restrita. Não empregue referências do tipo “observações não publicadas” e “comunicação pessoal”. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou *in press*, indicando-se o periódico. Para citações de outras publicações dos autores do trabalho, selecionar apenas os originais (não citar capítulos ou

revisões) impressos em periódicos com revisão e relacionados ao tema em questão. O número de referências bibliográficas deverá ser limitado a 25. Para Notas Prévias, no máximo dez. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas. Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

Artigos em revistas

• *Formato impresso:*

Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira, LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papiloma- vírus Humano (HPV). BRGO 2002; 24(5): 315-320.

Barreto NA, Sant'anna RRP, Silva LBG, Uehara AA, Guima- rães RC, Duarte IMD et al. Caracterização fenotípica e molecular de Neisseria gonorrhoeae isoladas no Rio de Janeiro, 2002-2003. DST - J bras Doenças Sex Transm 2004; 16(3): 32-42.

• *Formato eletrônico:*

Cabar FR, Nomura RMY, Costa LCV, Alves EA, Zugaib M. Cesárea prévia como fator de risco para o descolamento prematu- ro da placenta. Rev Bras Ginecol Obstet. [periódico na Internet]. 2004 Out [citado 2005 Mar 19]; 26(9):[cerca de 15 telas]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000900006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt Acessado em: 10/07/2007.

Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in chil- dren [perspective]. N Engl J Med [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited 2004 Sep 29];351(2):[about 2 p.]. Available from: [http://ga- teway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi](http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi).

Livro:

Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.

Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfec- ciosos. 3a. Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.

• *Capítulos de livro:*

Duarte G. DST durante a gravidez e puerpério. In: Passos MRL. Deesetologia, DST 5. 5a. Ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Mé- dica; 2005. p. 685-706.

Citação de sites em formato eletrônico: apenas para informações estatísticas oficiais. Indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico e o nome do arquivo ou a entrada. Incluir data e hora do acesso com o qual foram obtidas as informações citadas.

Tabelas: imprimir cada tabela em folha separada, com espaço duplo e letra Arial 8. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas deverão ter título, e todas as colunas da tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deverá conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das tabelas e figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no nal da tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (tab) e não o espaçador para separar as colunas, e para nova linha, a tecla enter. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações): as figuras deverão ser impressas em folhas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as figuras poderão

ser em preto e branco ou coloridas, com qualidade gráfica adequada, e apresentar título em legenda, digitados em letra Arial 8. No CD, devem ser enviadas em arquivo eletrônico separado do texto (a imagem aplicada no processador de texto não indica que o original está copiado). Para evitar problemas que comprometam o padrão da Revista, o processo de digitalização de imagens (*scan*) deverá obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas, usar 800 dpi/bitmap para traço; para ilustrações e fotos, usar 300 dpi/CMYK ou *grayscale*. Em todos os casos, os arquivos deverão ter extensão .tif e/ou .jpg. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em impressão a *laser* (gráficos e esquemas) ou papel fotográfico para que possam ser devidamente digitalizadas. Também serão aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .cdr (CorelDraw), .eps, .wmf para ilustrações em curva (gráficos, desenhos, esquemas). Serão aceitas, no máximo, cinco guras. Se as figuras já tiverem sido publicadas em outro local, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

Legendas: imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura e tabela, e na ordem que foram citadas no trabalho.

Abreviaturas e siglas: devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e figuras devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e siglas não devem ser usadas no título dos artigos, nem no resumo.