



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Adriana do Valle Graça

**Prevalência das lesões HPV-induzidas em mulheres entre 20-24 anos no
Brasil e regiões após a campanha de vacinação**

Rio de Janeiro

2024

Adriana do Valle Graça

**Prevalência das lesões HPV-induzidas em mulheres entre 20-24 anos no Brasil e regiões
após a campanha de vacinação**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Leila Cristina Soares Brollo

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/A

G729 Graça, Adriana do Valle
Prevalência das lesões HPV-induzidas em mulheres entre
20-24 anos no Brasil e regiões após a campanha de vacinação
/ Adriana do Valle Graça. – 2024.
79 f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Leila Cristina Soares Brollo

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de
Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em
Ciências Médicas.

1. Papillomavirus humano – Patogenicidade. 2. Displasia do
colo do útero – Patologia. 3. Cobertura vacinal – Estatística e
dados numéricos – Teses. 4. Epidemiologia – Estatística e
dados numéricos – Teses. I. Brollo, Leila Cristina Soares. II.
Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

CDU 614.4

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

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

Assinatura

Data

Adriana do Valle Graça

**Prevalência das lesões HPV-induzidas em mulheres entre 20-24 anos no Brasil e regiões
após a campanha de vacinação**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 04 de outubro de 2024.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Leila Cristina Soares Brollo (Orientadora)

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Denise Leite Maia Monteiro

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Flavia Cunha dos Santos

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Carlos Augusto Pais Cabral

Universidade Edson Antônio Vellano

Prof. Dr. Renato Ferrari

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2024

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas, da área médica, ou não, que dedicam seu tempo e esforço para estudar, promover e estimular a vacinação.

À Prof.^a Dra. Leila Cristina Soares Brollo, orientadora e amiga incansável neste projeto, que só aconteceu porque ela estava ao meu lado, sempre me dando a mão.

RESUMO

GRAÇA, Adriana do Valle. **Prevalência das lesões HPV-induzidas em mulheres entre 20-24 anos no Brasil e regiões após a campanha de vacinação**. 2024. 79 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A causa mais importante do câncer de colo uterino é a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco. Embora a maioria das infecções por HPV seja transitória, as infecções persistentes são pré-requisito para lesões precursoras e câncer. As vacinas contra o HPV têm alta imunogenicidade e eficácia contra os principais tipos oncogênicos, mostrando excelente perfil de segurança e em 2014, o Ministério da Saúde do Brasil introduziu no Programa Nacional de Imunizações (PNI) a vacina quadrivalente contra o HPV. O objetivo deste estudo foi comparar a prevalência de citologias de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino no Brasil e regiões em mulheres entre 20-24 anos, antes e depois da campanha de vacinação contra HPV, correlacionando-as com a cobertura vacinal proporcional em relação à mesma faixa etária. Para tal, foi realizado um estudo ecológico onde foram analisados dados do DATASUS dos anos de 2020 a 2024. Os dados de cobertura vacinal de mulheres nascidas entre 2001 e 2005, os dados de projeção populacional e os resultados de citologias normais e com lesões HPV-induzidas de mulheres de 20 a 24 anos que realizaram citologia oncológica entre os anos de 2019 e 2024 foram coletados. As razões de prevalência (RP) foram obtidas em relação aos anos de 2019 e 2020 e foi realizado teste de correlação de Pearson entre cobertura e prevalência de lesões HPV-induzidas, além de análise de tendência. Constatou-se que o Brasil e as regiões Norte, Sudeste e Sul apresentaram redução na taxa de prevalência de testes com lesões induzidas pelo HPV após o programa de vacinação (no ano de 2023, em relação a 2020, respectivamente 0,85, 0,75 e 0,83 e em relação a 2019, respectivamente 0,92; 0,76 e 0,89). As regiões Nordeste e Centro-Oeste não apresentaram reduções significativas. O Brasil e as regiões Sudeste e Sul mostraram correlação negativa significativa entre cobertura vacinal de 1ª e 2ª doses e lesões HPV-positivas. A análise de tendência não foi significativa para nenhuma região. Concluiu-se que mesmo com a redução da cobertura da segunda dose, dez anos após o início do programa de vacinação, o Brasil e as regiões Norte, Sudeste e sudeste apresentaram redução nas lesões induzidas pelo HPV e, apesar de ainda não se observar tendência temporal, houve correlação entre cobertura vacinal e redução das lesões HPV-induzidas nas regiões que apresentaram melhor cobertura vacinal.

Palavras-chave: Brasil; câncer de colo uterino; cobertura vacinal; papilomavírus humano; vacina contra HPV.

ABSTRACT

GRAÇA, Adriana do Valle. **Prevalence of HPV-induced lesions in women aged 20-24 in Brazil and regions after the vaccination campaign.** 2024. 79 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A major cause of cervical cancer is high-risk human papillomavirus (HPV) infection. Although most HPV infections are transient, persistent infections may lead to the development of precursor lesions and malignancy. HPV vaccines provide high immunogenicity and efficiency against the main oncogenic types and exhibit an outstanding safety profile. In 2014, the Brazilian Ministry of Health included the quadrivalent HPV vaccine in the National Immunization Program. This study aimed to examine the cytological prevalence of cervical preneoplastic and neoplastic lesions in women aged 20–24 years in Brazil and regions before and after the HPV vaccination campaign, and to correlate these findings with vaccination coverage in the same age group. An ecological study was conducted including data from DATASUS from 2020 to 2024. Data on vaccination coverage were collected from women born between 2001 and 2005, along with population projection data and outcomes of normal and HPV-induced lesions in women aged 20–24 years who had oncotic cytology between 2019 and 2024. Prevalence ratios for 2019 and 2020 were calculated, and a Pearson's correlation test was performed between vaccination coverage and prevalence of HPV-induced lesions. Moreover, a trend analysis was also conducted. Results indicated that Brazil, along with the northern, southeastern, and southern regions, exhibited a decrease in prevalence rates of HPV-induced lesions following vaccination program (in 2023, compared with 2020 [0.85, 0.75, and 0.83, respectively] and 2019 [0.92, 0.76, and 0.89, respectively]). Northeast and central-west regions did not experience significant reductions. In Brazil and in the southeastern and southern regions, a significant negative correlation was found between first and second dose vaccination coverage and HPV-positive lesions. However, trend analysis revealed no significant differences across regions. In conclusion, despite the decline in second dose coverage, 10 yr after the start of the vaccination program, Brazil and the northern, southeastern, and southern regions exhibited a reduction in HPV-induced lesions. Although no temporal trend has yet been observed, there was a correlation between vaccination coverage and reduction in HPV-induced lesions in regions with the highest vaccination coverage.

Keywords: Brazil; cervical cancer; vaccination coverage; human papilomavírus; HPV vaccine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Correlação entre cobertura de 1ª dose x lesões HPV-induzidas/100 mil exames e cobertura de 2ª dose x lesões HPV-induzidas/100 mil exames no Brasil.....	36
Figura 2 –	Correlação entre cobertura de 1ª e 2ª dose x lesões HPV-induzidas/100 mil exames nas regiões Norte e Nordeste.....	37
Figura 3 –	Correlação entre cobertura de 1ª dose x lesões HPV-induzidas/100 mil exames e cobertura de 2ª dose x lesões HPV-induzidas/100 mil exames nas regiões Sudeste e Sul.....	38
Figura 4 –	Correlação entre cobertura de 1ª e 2ª doses x lesões HPV-induzidas/100 mil exames na região Centro-Oeste.....	38
Figura 5 –	Número absoluto de exames histopatológicos com lesões HPV-induzidas por ano (2019-2023): Brasil e regiões.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Cobertura de 1ª e 2ª doses de 2014 e 2015 - Brasil e regiões.....	29
Tabela 2 –	Cobertura vacinal proporcional de 1ª e 2ª doses, exames totais e positivos para lesões HPV-induzidas de mulheres de 20-24 anos no Brasil (2019 a 2023)	30
Tabela 3 –	Cobertura vacinal proporcional de 1ª e 2ª doses, exames positivos/100 mil exames para lesões HPV-induzidas de mulheres de 20-24 anos por regiões Norte, Sudeste e Sul do Brasil (2019-2023)	33
Tabela 4 –	Cobertura vacinal proporcional de 1ª e 2ª doses, exames positivos/100 mil exames para lesões HPV-induzidas de mulheres de 20-24 anos por regiões Nordeste e Centro-Oeste do Brasil (2019-2023)	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC	Células Escamosas Atípicas
ASC-US	Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DNA	Ácido Desorribonucleico
E	Early
E2F	Fator de Ligação ao Promotor E2
GSK	<i>Glaxosmithkline</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Human Papillomavirus
HSIL	<i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
IVIS	Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde
L	<i>Late</i>
LCR	<i>Long Control Region</i>
LSIL	<i>Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
MSD	<i>Merck Sharp Dohme</i>
NIC	Neoplasia Intra-epitelial cervical
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORF	<i>Open Reading Frames</i>
pRb	Proteína Supressora de Tumor de Retinoblastoma
RNA	Ácido Ribonucleico
SAGE	<i>Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation</i>
SISCAN	Sistema de Informação do Câncer
SISCOLO	Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero
SISMAMA	Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama
SISNEO	Sistema de informação de Triagem Neonatal
SUS	Sistema Único de Saúde
URR	<i>Upstream Regulatory Region</i>
VLP	<i>Virus Like Particle</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	11
1	REFERENCIAL TEÓRICO	12
1.1	Epidemiologia do câncer de colo uterino	12
1.2	Papel do HPV na oncogênese	12
1.3	Lesões HPV-induzidas	15
1.4	Vacinas	17
1.4.1	<u>Eficácia, efetividade e impacto</u>	18
1.4.2	<u>Campanha de vacinação contra o HPV no Brasil</u>	21
1.4.3	<u>Barreiras à vacinação</u>	21
1.5	Sistema Datasus	22
2	OBJETIVOS	24
2.1	Objetivo geral	24
2.2	Objetivos específicos	24
3	JUSTIFICATIVA	25
4	METODOLOGIA	26
4.1	Análise de dados	27
5	RESULTADOS	29
5.1	Correlação entre cobertura de 1ª dose, 2ª dose e ocorrência de lesões HPV-induzidas	36
5.2	Análise de tendência	39
5.2.1	<u>Citopatológicos</u>	39
5.2.2	<u>Histopatológicos</u>	39
6	DISCUSSÃO	41
	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS	49
	APÊNDICE A – Downward trend in the HPV-induced lesions among the vaccinated female population in Brazil.....	58
	APÊNDICE B – Who global strategy for sexually transmitted infections: situation in Brazil	65

ANEXO A – Aceite do artigo Barriers to HPV vaccination in Brazil: a systematic review submetido na Revista Sexuality Research and Social Policy.....	76
ANEXO B – Aceite do artigo América do Sul e as metas da Organização Mundial de Saúde para 2030 visando a eliminação do câncer de colo uterino	78

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino tem importância tanto por sua frequência elevada quanto por acometer mulheres jovens, na idade reprodutiva, muitas vezes, no momento de vida em que ela se encontra com grandes responsabilidades financeiras, profissionais e familiares. Por isso, o câncer de colo pode representar um entrave ou obstáculo, às vezes intransponível nessa trajetória das mulheres.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2020, lançou a meta de eliminar o câncer de colo uterino e 194 países são signatários, o Brasil, um deles. Para tanto, algumas estratégias foram propostas. A primeira delas é vacinar pelo menos 90% das meninas até 15 anos, a segunda é rastrear pelo menos duas vezes na vida 70% das mulheres e a terceira é tratar adequadamente 90% das mulheres com câncer de colo⁽¹⁾.

Hoje, o agente etiológico dessa doença já é bem conhecido e pode ser prevenido. A vacina contra o HPV, já disponível desde 2006 nos Estados Unidos foi disponibilizada gratuitamente no Brasil em 2014 e permanece até os dias atuais⁽²⁾.

Vários países que iniciaram a vacinação antes do Brasil já evidenciaram importante queda na prevalência de lesões precursoras e do câncer de colo uterino ^(3,4).

Nos momentos iniciais da campanha brasileira foi observada uma cobertura excelente, sendo que no primeiro ano, superou a meta. Daí em diante, foi sendo observada redução gradativa da cobertura vacinal. Este fato não se restringe à vacinação contra o HPV, mas se estende a praticamente todas as vacinas e não apenas no Brasil.

O recrudescimento de doenças antes erradicadas como sarampo, poliomielite e coqueluche, mostra como a queda das coberturas vacinais pode se manifestar. Em relação à vacina do HPV, ainda se encontram barreiras devido ao desconhecimento acerca do vírus e da doença por ele causada. Após 10 anos de iniciada a campanha de vacinação contra o HPV no Brasil, apesar dos obstáculos encontrados, já se pode observar alguns efeitos positivos em termos de redução da prevalência das doenças relacionadas ao vírus. Dessa forma, os esforços devem continuar para melhorar a cobertura vacinal e novos trabalhos deverão mostrar efeito cada vez mais evidente na queda de prevalência do câncer de colo uterino, à medida que mais pessoas sejam vacinadas.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Epidemiologia do câncer de colo uterino

Globalmente, o câncer de colo uterino é o quarto câncer feminino mais comum, depois do câncer da mama, colorretal e do pulmão, sendo responsável por 600.000 novos casos e 340.000 mortes anualmente⁽⁵⁾. A incidência e mortalidade do câncer de colo no Brasil ainda são muito elevadas. Excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo uterino é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre mulheres no Brasil. Para cada ano do triênio 2023-2025 foram estimados 17.010 casos novos, o que representa uma taxa bruta de incidência de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres⁽⁶⁾. Em países desenvolvidos, onde programas organizados de rastreamento foram implementados, a incidência e mortalidade diminuíram. Entretanto, na maioria dos países de renda média e baixa, que não tem recursos para apoiar o rastreamento organizado, o câncer de colo persiste como um problema considerável⁽⁷⁾.

O agente etiológico mais importante é a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco. A ligação entre o HPV e o câncer de colo uterino foi estabelecida nos últimos 30 anos com base na detecção do HPV tipo 16 no tecido do câncer de colo por Harald zur Hausen. Estima-se que o HPV infecte cerca de 291 milhões de mulheres em todo o mundo, com uma prevalência particularmente maior em mulheres com menos de 25 anos⁽¹⁾. Embora a maioria das infecções por HPV seja transitória, as infecções persistentes são pré-requisito para lesões precursoras e câncer⁽⁸⁾.

1.2 Papel do HPV na oncogênese

O HPV é um vírus da família *Papillomaviridae*, não envelopado, com genoma de DNA (ácido desoxirribonucleico) de fita dupla circular, constituído de aproximadamente 8000 pares de bases⁽⁹⁾. Esses vírus têm como alvo o epitélio escamoso, associados principalmente a infecções de pele e mucosas⁽¹⁰⁾. As técnicas de sequenciamento genético permitiram a identificação e tipagem de diversos tipos de HPV. Mais de 40 tipos infectam a região anogenital⁽¹¹⁾.

Alguns tipos virais se relacionam mais especificamente com o câncer de colo uterino. Eles se dividem entre os HPV de alto risco onde se incluem os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68; e os de baixo risco que são 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 e 81⁽¹²⁾. Os tipos 16 e 18 são os mais comumente encontrados nos cânceres de colo, sendo o 16 presente em 50% dos casos⁽¹²⁾. O câncer anal também tem associação com os tipos 16 e 18, no entanto, existem variações de potencial oncogênico nos tipos virais de alto risco e nem todas as infecções por esses tipos evoluirão para câncer⁽¹³⁾. A infecção pelo HPV também está relacionada a cânceres de células escamosas de cavidade oral, especialmente de orofaringe⁽¹⁴⁾. O HPV também é fator de risco para neoplasia intraepitelial de pênis. Mais de 20% dos carcinomas penianos têm o envolvimento do HPV especialmente os sorotipos 16, 18, 31, 33, 45, 56 e 65⁽¹⁵⁾.

O genoma do HPV está dividido em três regiões: precoce (E, do inglês *Early*), composta pelos genes designados de E1, E2, E4, E5, E6, E7 e E8; tardia (L, do inglês *Late*), composta por dois genes tardios, L1 e L2 e a região de longo controle (LCR, do inglês *Long Control Region*) ou URR (*Upstream Regulatory Region*). A região E codifica proteínas necessárias na replicação do DNA viral e na transformação celular e a região L codifica as proteínas do capsídeo. Uma característica comum entre os papilomavírus é a de que todas as regiões do DNA que codificam as proteínas virais estão localizadas no filamento positivo do genoma e transcrevem o RNA (ácido ribonucleico) para aproximadamente 10 *Open Reading Frames* (ORF). A LCR é a única região que não contém ORF e varia de tamanho nos papilomavírus, nela está inserida a origem da replicação. Na região E, destacam-se as proteínas virais E1, E2, E6 e E7. A proteína E1 tem relação com a replicação viral, E2 com a transcrição e replicação. Por outro lado, E6 e E7 codificam proteínas que são responsáveis pela transformação da célula hospedeira⁽¹⁶⁾. Na fase final do ciclo de vida do HPV, as proteínas L1 principal, e L2, a menor do capsídeo, são expressas para formar o *virion*. Essas proteínas são altamente imunogênicas e, portanto, a expressão retardada nas camadas epiteliais superiores permite a formação de *virions* sem desencadear uma resposta imunitária⁽¹⁷⁾. A replicação viral ocorre em três etapas. Na primeira, conhecida como fase de estabelecimento, o HPV infecta as células do extrato basal através de solução de continuidade do epitélio e libera o genoma viral no interior do núcleo. Inicia-se então a síntese das proteínas virais iniciais E1 e E2, que dão início à replicação do genoma, obtendo de 20 a 100 cópias. Ainda no extrato basal, inicia-se a segunda etapa ou fase de manutenção; o DNA viral replica-se juntamente com o DNA celular, garantindo que o número de cópias permaneça igual nas células-filhas. As proteínas E6 e E7 conduzem à transformação celular, induzindo que a célula tenha um ciclo de vida mais rápido e se divida

com maior frequência. As células transformadas aumentarão em número e acabarão por substituir as normais. A fase produtiva ocorre no extrato suprabasal, onde as proteínas iniciais E1 e E2 promovem a amplificação das cópias de DNA viral⁽¹⁸⁾. Simultaneamente, ocorre a síntese das proteínas tardias L1 e L2. A diferenciação celular anormal como resultado da infecção pelo HPV é um processo totalmente dependente da expressão dos genes virais⁽¹⁷⁾. A liberação dos vírus ocorre nos queratinócitos localizados mais superficialmente. À medida que estes morrem por apoptose, os vírus liberados ficam imediatamente disponíveis para infectar um novo tecido. Sua localização na superfície é indispensável para maior eficiência de contágio. É importante salientar que E1 e E2 modulam, de fato, o ciclo infeccioso do HPV. A quantidade de E1 e E2 são um indicador do número de genomas virais presentes na célula e, ao mesmo tempo, um modo de regular o número de genomas virais. Por outro lado, E2 regula indiretamente a taxa de divisão celular, através da sua ação na regulação da expressão das proteínas E6 e E7. Por último, para fechar o ciclo, E1 e E2 regulam a síntese das suas próprias proteínas, controlando, conseqüentemente, a sua quantidade dentro da célula⁽¹⁹⁾.

No caso dos HPV de alto risco, as principais proteínas virais que intervêm neste processo são a E6 e a E7. Duas das proteínas celulares mais conhecidas na inibição do crescimento celular são p53 e a proteína supressora de tumor de retinoblastoma (pRb). Ambas atuam durante a interfase e impedem que a célula entre em mitose. Além disso, p53 também pode induzir a apoptose. Na transformação, essas proteínas vão sofrer a ação de E6 e E7. E6 vai degradar a proteína celular p53 e E7 vai inibir a pRb. A multiplicação celular é, assim, estimulada⁽²⁰⁾. Na maioria das pessoas, a infecção por HPV é assintomática e em mais de 90% dos casos, o HPV pode ser eliminado dentro de 1 a 2 anos. As lesões que não são eliminadas pelo sistema imunológico podem persistir por várias décadas e os genomas virais parciais podem integrar-se ao genoma da célula hospedeira^(21,1). Apesar de todos os HPV causarem alterações proliferativas, a natureza mais ativa das proteínas E6 e E7 nos vírus de alto risco torna-as capazes de, eventualmente, gerarem tumores malignos⁽²²⁾. E6 e E7 desempenham, então, um papel central na progressão e manutenção dos tumores e, por isso, são também designadas por oncoproteínas. A oncoproteína E6 forma um complexo com a proteína supressora de tumor p53 e acelera sua degradação, inativando sua ação no controle negativo do ciclo celular e na reparação do DNA. A proteína E7 interfere com a proteína do retinoblastoma pRb, um produto do gene supressor de tumor, e com as proteínas p107 e p130, semelhantes à pRb, que regulam negativamente a proliferação celular⁽²³⁾. E6 e E7 inibem assim, várias vias naturais de "supressão de tumores". A perda da proteína p53 por alteração no gene TP53 é um evento frequente em neoplasias de diferentes regiões anatómicas. A oncoproteína E6 tem a

habilidade de degradar e neutralizar a p53, inativando sua ação no controle negativo do ciclo celular e na reparação do DNA. A oncoproteína E7 promove a proliferação celular competindo com o fator de transcrição de E2F (Fator de ligação ao promotor E2) para ligação à pRb, liberando E2F e, assim, possibilitando síntese de DNA, facilitando a entrada da célula na fase S do ciclo celular. A oncoproteína E7 interfere com a pRb. Como consequência, essas proteínas virais induzem a proliferação de células com DNA modificado. A inativação de funções normais de proteínas supressoras de tumor pRb e p53 é um passo importante na carcinogênese cervical⁽²⁴⁾. A integração do genoma viral, ocorrendo ao acaso, parece ser a causa da carcinogênese. Se por um lado não há sítio preferencial de integração no genoma, há grande especificidade no local de clivagem do DNA circular do vírus, como no caso dos tumores malignos onde a integração do DNA viral ocorre em razão da clivagem na região dos genes E1/E2, com a consequente interrupção do controle transcricional⁽¹⁸⁾. No processo de integração, a ORF de E2 sofre ruptura, tornando-se, assim, inútil. Como consequência, a proteína E2 deixa de ser produzida e a sua quantidade torna-se quase nula. Isto leva a uma parada de regulação eficiente da expressão dos genes E6 e E7. Assim, são continuamente produzidas as proteínas E6 e E7, que vão inibir de maneira bem mais intensa as proteínas celulares p53 e pRb. A inibição da progressão do ciclo celular deixa de acontecer e a célula é induzida a dividir-se continuamente, conduzindo à formação de uma neoplasia. A rápida multiplicação celular conduz ao acúmulo de mutações genéticas que podem dotar as células de novas características, como a capacidade de invadir tecidos adjacentes e a capacidade de se disseminarem pelo organismo através da corrente sanguínea, originando metástases⁽²⁵⁾. Dentre os tipos oncogênicos, o HPV16 e HPV18 são os mais comumente relacionados com a infecção persistente e, conseqüentemente, à neoplasia maligna de colo uterino. Nesse sentido, o início precoce da atividade sexual, aumentando a exposição ao risco de infecção por HPV, além da imunossupressão, a multiparidade, o tabagismo e o uso prolongado de contraceptivos orais combinados são também fatores associados ao desenvolvimento do câncer de colo uterino^(17,26).

1.3 Lesões HPV-induzidas

O câncer e as doenças a ele relacionadas representam a segunda causa de morte na atualidade. O HPV é um agente viral transmitido principalmente por contato sexual que está relacionado a vários tipos de câncer em homens e mulheres⁽²⁷⁾.

Lesões precursoras do câncer de colo uterino ocorrem como consequência da infecção persistente pelo HPV em um processo que dura de 5 a 10 anos. O conhecimento de que a infecção persistente por tipos carcinogênicos de HPV desencadeia principalmente o desenvolvimento do câncer de colo uterino, abriu novos métodos de prevenção primária e secundária⁽²⁸⁾.

A infecção inicial pelo HPV é assintomática e o vírus é eliminado na maioria dos casos⁽²⁹⁾. Cerca de 10% das infecções por HPV persistem e menos de 3% resultam em lesões precursoras ou mesmo câncer se a infecção for devido a um tipo oncogênico de HPV⁽³⁰⁾.

A evolução do conhecimento científico, os avanços tecnológicos e as mudanças correspondentes no manejo clínico do câncer de colo uterino e suas lesões precursoras implicaram revisões na terminologia citológica ao longo do tempo. A terminologia atual (sistema Bethesda) sugere que a doença intraepitelial cervical não é um processo contínuo, mas sim um sistema de duas doenças descontínuas, de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL - *low-grade squamous intraepithelial lesion*) e lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL - *high-grade cervical squamous intraepithelial lesion*). A Nomenclatura de Bethesda foi submetida a revisões em 1991, 2001 e 2014⁽³¹⁾.

A história natural das lesões LSIL é caracterizada por uma elevada taxa de regressão espontânea (80%). Existe grande divergência quanto à capacidade de progressão da LSIL para HSIL. Alguns autores falam em 10% dos casos, e outros autores não a reconhecem. Como a LSIL é a manifestação biológica de uma infecção produzida pelo HPV, a regressão é alcançada com a depuração viral, típica de lesões transitórias. Geralmente a eliminação viral ocorre em 12-18 meses, seguida de regressão histológica⁽³²⁾.

Diretrizes recentes recomendam especificar HSIL como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II ou NIC III para melhorar a previsão de risco. NIC III é um diagnóstico mais reprodutível, com mais de 80% de concordância entre patologistas especialistas, em comparação com menos de 30% de concordância nos diagnósticos de NIC II. É também mais provável que o NIC III seja um correlato histológico de transformação celular com um risco substancial de progressão para câncer e esteja associado a genótipos de HPV altamente carcinogênicos⁽³³⁾.

O teste de Papanicolau é o exame de rastreio utilizado há mais tempo. Pela nomenclatura de Bethesda, o achado de anormalidades de células escamosas abrange desde as lesões precursoras de baixo grau associadas a infecção transitória pelo HPV até as lesões de alto grau onde se incluem as NIC II e III até o carcinoma invasivo. Baseado no conhecimento do potencial oncogênico do HPV, a terminologia diagnóstica para as lesões do trato genital é recomendada

para as lesões cutâneas e mucosas na citologia e histologia permitindo melhor comunicação entre o patologista e os outros profissionais envolvidos nos cuidados dos pacientes. A nomenclatura de Bethesda utilizada para citologia cervical também é aplicada para citologia vaginal e anal.

Uma das principais características citológicas para diagnóstico das alterações de células escamosas de baixo grau é o aumento do núcleo com binucleação, hipercromasia e irregularidade de contorno da membrana nuclear. Além disso, há um grande halo perinuclear envolto por condensação periférica do citoplasma. À essa célula, dá-se o nome de coilócito e é considerado específico da infecção pelo HPV⁽³⁴⁾. A LSIL representa a infecção transitória pelo HPV enquanto o HSIL é usado para descrever as lesões pré-cancerígenas verdadeiras. No entanto, dependendo de algumas características citológicas ambíguas, pode-se ter o diagnóstico de células escamosas atípicas (ASC) que podem ser subdivididas em duas categorias, atípicas de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US) e atípicas de células escamosas de significado indeterminado não podendo excluir alto grau (ASC-H). As HSIL caracterizam-se citomorfologicamente por células menores, com menos citoplasma que a LSIL e seus núcleos são irregulares com sulcos longitudinais e cromatina grossa distribuída uniformemente. O nucléolo geralmente é ausente⁽³⁵⁾.

1.4 Vacinas

A infecção pelos tipos de HPV 16 e 18 é responsável por 70% dos casos de câncer de colo uterino que podem ser prevenidos pela vacinação⁽³⁶⁾. Atualmente existem 3 vacinas profiláticas para o HPV, todas utilizam a tecnologia do DNA recombinante e são preparadas pela purificação da proteína L1 que se agrupa formando uma partícula semelhante a vírus (VLP-*virus like particle*). Até o presente momento ainda não há vacina terapêutica aprovada⁽²⁴⁾.

A primeira vacina preventiva para HPV licenciada foi em 2006. Atualmente há 6 vacinas licenciadas. Três bivalentes, duas quadrivalentes e uma nonavalente⁽²⁾. Todas utilizam DNA recombinante e cultura celular da proteína viral L1, mas não utilizam produtos biológicos vivos ou DNA, portanto não são infectantes. Devem ser aplicadas idealmente antes do início da vida sexual, ou seja, antes da exposição ao HPV⁽³⁷⁾.

A vacina quadrivalente contra os tipos virais: 6,11,16 e 18 foi autorizada nos Estados Unidos em 2006. No Brasil, a utilização ocorreu inicialmente em 2014 sendo esta, a única

vacina utilizada no programa nacional de imunização do SUS (Sistema Único de Saúde)⁽³⁸⁾. A vacina bivalente contra os tipos de HPV 16 e 18 foi inicialmente autorizada nos Estados Unidos em 2007 e aprovada em 2009⁽²⁴⁾. O adjuvante da vacina quadrivalente contém sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo, enquanto a bivalente utiliza ASO4 que é composto por hidróxido de alumínio e um fosfolípido, conferindo altos e persistentes títulos de anticorpos⁽³⁹⁾. A vacina nonavalente contra os tipos virais: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 foi autorizada em 2014 nos Estados Unidos sendo hoje a única vacina disponibilizada naquele país⁽¹⁷⁾.

Os primeiros ensaios em animais mostraram que a vacina profilática seria possível. Na década de 1990, pesquisadores isolaram a proteína L1 do papilomavírus e a partir daí, conseguiram produzir VLP. O passo seguinte seria provar que o VLP poderia induzir a formação de anticorpos neutralizantes e consequente proteção do hospedeiro⁽⁴⁰⁾. Em 1995, Breitburd et al.⁽⁴¹⁾ mostraram que a vacinação com VLP foi capaz de proteger coelhos domésticos contra o HPV. Em seguida foi isolada IgG sérica no exsudato do trato genital de animais vacinados conferindo proteção ao indivíduo⁽⁴¹⁾. Em virtude desses resultados encorajadores, a Merck Sharp Dohme (MSD) e a Glaxosmithkline (GSK) desenvolveram e testaram vacinas. A MSD desenvolveu a vacina quadrivalente que protege contra 90% das verrugas genitais e 70% dos cânceres de colo uterino. A GSK produziu a vacina bivalente que protege contra 70% dos cânceres de colo, mas não atua contra verrugas genitais⁽⁴²⁾.

Até abril de 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendava duas doses da vacina contra o HPV para meninas de 9 a 14 anos. Dadas as evidências crescentes de que os esquemas de dose única proporcionam eficácia comparável a duas ou três doses, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) da OMS recomendou recentemente um esquema de uma ou duas doses para meninas e mulheres jovens com idade entre 9 e 20 anos. Em outubro de 2024, o Ministério da Saúde, pela instrução normativa do calendário de vacinação passou a recomendar a administração de uma dose para meninas e meninos de 9 a 14 anos. Continua a ser recomendado que pessoas que tenham um sistema imunológico comprometido, incluindo aquelas que vivem com HIV, recebam três doses da vacina contra o HPV, se possível, e se não, pelo menos duas doses⁽¹⁾.

1.4.1 Eficácia, efetividade e impacto

Diversos ensaios clínicos avaliaram a eficácia, imunogenicidade e segurança das vacinas e ficou demonstrado de forma consistente, que as vacinas têm alta imunogenicidade e eficácia contra os principais tipos oncogênicos do HPV mostrando excelente perfil de segurança⁽⁴³⁾.

A eficácia de uma vacina é medida em um ensaio clínico controlado e baseia-se no número de pessoas que foram vacinadas que desenvolveram o “resultado de interesse” (normalmente doença) em comparação com quantas pessoas que receberam o placebo desenvolveram o mesmo resultado. Concluído o estudo, são comparados os números de doentes de cada grupo, para calcular o risco relativo de adoecer dependendo se os sujeitos receberam ou não a vacina⁽⁴⁴⁾. A eficácia da vacina contra o HPV em 5 ensaios randomizados foi superior a 95% em relação a todos os desfechos específicos do tipo de vacina relatados nas análises de acordo com o protocolo de 3 doses⁽⁴⁵⁾. As estimativas da eficácia da vacina para adolescentes mais jovens com idades entre os 9 e 14 anos variaram entre aproximadamente 74% e 93% e entre 12% e 90% para adolescentes com idades entre 15 e 18 anos em uma metanálise, mostrando que a vacina é mais eficaz quando administrada em idades mais jovens⁽⁴⁶⁾.

Em relação à eficácia sustentada, Restrepo et al. observaram que a vacina nonavalente demonstrou imunogenicidade e eficácia sustentadas durante cerca de 10 anos após 3 doses de vacinação em meninos e meninas com idades entre 9 e 15 anos⁽⁴⁷⁾. Um estudo randomizado duplo cego na Costa Rica foi realizado para avaliar a eficácia a longo prazo da vacina bivalente e mostrou proteção de 100% para NIC I e NIC II por período de 11 anos com poucos efeitos adversos graves⁽⁴⁸⁾. Estudos de acompanhamento de longo prazo da vacina quadrivalente demonstraram que a eficácia, a imunogenicidade e a segurança são duráveis. Esses estudos foram feitos com esquema vacinal de 3 doses, no entanto, regimes alternativos já são aceitos com intuito de facilitar a implementação da vacinação. Assim, a vacinação com 2 doses já está amplamente licenciada com manutenção da eficácia por até 10 anos⁽⁴⁹⁾.

A efetividade da vacina é o impacto da vacinação contra o HPV em ambientes do mundo real, medida em estudos observacionais e definida como a proporção de infecção ou doença prevenida entre indivíduos vacinados. É a comparação da incidência da doença em indivíduos vacinados versus indivíduos não vacinados em populações semelhantes^(50,51). Em 2022, a OMS propôs que cada país implemente seu regime de vacinação incluindo o regime de 2 doses ou 1 dose⁽³⁷⁾. Falcaro et al.⁽³⁾ observaram redução substancial do câncer de colo uterino e NIC III após a implementação do programa de imunização contra o HPV na Inglaterra, especialmente entre as meninas que receberam a vacina entre 12 e 13 anos no estudo observacional⁽³⁾. Kavaghna et al.⁽⁴⁾ mostraram que a vacina bivalente administrada na Escócia a partir de 2008

com cobertura de 92,4% em meninas de 12 a 13 anos reduziu a prevalência de HPV 16 e 18 de 30% para 4,5% nas vacinadas. Além disso, também foi observada proteção cruzada para outros tipos virais bem como redução da chance de infecção nas populações não vacinadas⁽⁴⁾.

Quanto ao impacto, a estratégia da OMS para a eliminação do câncer de colo uterino visa aumentar a vacinação contra o HPV para 90% de todas as adolescentes até 2030. Os modelos preveem a eliminação da infecção pelo HPV com taxas globais de vacinação de 80%. No entanto, em 2020, as taxas médias de vacinação variaram entre 29% e 60%. Em alguns países de alta renda, como a Austrália e Reino Unido, os programas escolares atingiram 70% a 80% das adolescentes; contudo, em outros como França, a cobertura não atingiu 50%⁽¹⁸⁾. Ensaio clínico randomizado e controlado mostraram eficácia de cerca de 96% de proteção contra lesões precursoras causadas pelo HPV quando administrada em mulheres e adolescentes de 15 a 26 anos que não tinham evidência de infecção pelo HPV no momento da vacinação e receberam 3 doses^(24,52).

Como parte de um esforço para aumentar a cobertura vacinal, alguns países instituíram programas de vacinação escolar tendo em vista que a eficácia da vacina é máxima para indivíduos vacinados antes da primeira exposição. Uma metanálise que incluiu publicações de 16 países desenvolvidos mostrou o impacto da cobertura vacinal de mais de 60 milhões de indivíduos. Esses autores observaram redução de 83% da prevalência dos tipos virais de HPV 16 e 18 em meninas em idade escolar, redução de 67% de verrugas anogenitais e entre as mulheres com idades entre 20 e 24 anos rastreadas, a redução de lesões de alto grau foi de 31%⁽⁵³⁾.

As estratégias para eliminar o câncer de colo uterino foram recentemente revisadas em um workshop da Organização Europeia de Pesquisa sobre Infecção Genital e Neoplasia (EUROGIN) de 2023. As evidências revisadas sugerem que o uso mais ambicioso das vacinas contra o HPV, é capaz de acelerar a eliminação do vírus e do câncer de colo uterino. Devido à baixa taxa de reprodução de vários tipos de HPV, mesmo coberturas abaixo da meta já demonstraram ser capazes de reduzir a prevalência de muitos tipos de HPV genitais nas populações. No entanto, o HPV 16, responsável por mais de metade dos cânceres de colo uterino, tem taxa de reprodução mais acelerada e requer cobertura vacinal de 90% das meninas para atingir a eliminação. Além disso, medidas como a vacinação de meninos e meninas, também chamada de vacinação neutra em termos de gênero, também acelera a eliminação, pois o efeito de rebanho é rapidamente estabelecido quando ambos os gêneros são vacinados em vez de apenas um⁽⁵⁴⁾.

1.4.2 Campanha de vacinação contra o HPV no Brasil

Em 2014, o Ministério da Saúde iniciou a campanha de vacinação contra o HPV no Brasil⁽⁵⁵⁾. Os dois primeiros anos da campanha englobaram meninas nascidas entre 2001 e 2006. Sendo o Brasil um país de grandes dimensões e diferenças marcantes entre suas diversas regiões, a cobertura vacinal também difere enormemente entre elas. No primeiro ano da vacinação 87% dos municípios brasileiros alcançaram a meta de cobertura vacinal de 80% para a população alvo. Já para a segunda dose, apenas 32% das cidades atingiram a meta⁽⁵⁶⁾. Após a primeira dose, foi noticiado na mídia, o fato de 8 meninas vacinadas apresentarem vertigem e cefaleia, sendo 3 delas hospitalizadas com paralisia de membros inferiores, no entanto, nenhum dos eventos teve ligação com a vacinação⁽⁵⁵⁾.

De acordo com dados do Programa Nacional de Imunização (PNI) de 2014 a 2017 a cobertura vacinal com 2 duas doses foi de 45,1% das meninas, sendo que 72,4% receberam apenas uma dose⁽⁵⁷⁾.

1.4.3 Barreiras à vacinação

Desde 2006, quando a primeira vacina foi aprovada nos Estados Unidos, a segurança e eficácia estavam bem definidas para prevenção da infecção pelo HPV e doenças a ele relacionadas. No entanto, várias barreiras à vacinação têm sido encontradas como alto custo, necessidade de mais de uma dose, falta de cobertura de 1ª dose e de conhecimento do público leigo e dos profissionais de saúde acerca do vírus e suas consequências⁽²⁴⁾. A maioria das nações em desenvolvimento enfrenta barreiras à vacinação e o Brasil não é exceção⁽⁵⁸⁾. Fregnani et al. identificaram que o principal motivo de recusa da vacina alegado pelos pais era o medo de reações adversas^(59,60). Uma pesquisa telefônica feita com pais de adolescentes brasileiros 1 ano após o início da campanha, mostrou que o principal motivo de recusa da vacina era o desconhecimento sobre o HPV e sua transmissibilidade⁽⁵⁷⁾.

Os sistemas de saúde de vários países adotaram campanhas de vacinação para o HPV seguindo as recomendações da OMS. Países como Irlanda e Suíça não atingiram a meta de cobertura vacinal, por outro lado, Austrália, México e Peru estão acima da meta. Os que

atingiram a meta utilizaram técnicas de marketing social nas suas campanhas aumentando o engajamento do público-alvo.^(54,59).

Os programas de vacinação e prevenção de doenças em todo o mundo têm sofrido com severas interrupções causadas por fatores como falta de comprometimento político, restrições financeiras, ceticismo da sociedade civil e desastres ambientais. O episódio mais recente de interrupção dos programas de saúde foi causado pela pandemia de Covid 19. Em relação à vacinação contra o HPV, a pandemia desacelerou ou interrompeu a distribuição de vacinas, onde programas já eram ativos e atrasou o lançamento de diversos programas em países com recursos limitados, além de comprometer a produção de vacinas contra o HPV em favorecimento a produção de outras vacinas^(54,59).

1.5 Sistema Datasus

O SUS conta com o Departamento de Tecnologia da Informação (DATASUS) responsável por desenvolver, pesquisar e incorporar tecnologia de informação que possibilite a implementação de sistemas na área da saúde. Também é responsável pelos sistemas de registro e processamento das informações em saúde disponibilizadas pelas unidades de saúde do SUS. O DATASUS reúne os principais sistemas de informação utilizando dados secundários no Brasil, embora não seja o único. Há também plataformas de cobertura vacinal como, por exemplo, a Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde (IVIS) e o Sistema de Informação de Triagem Neonatal (SISNEO)⁽⁶¹⁾.

Uma revisão que avaliou os periódicos que utilizaram informações coletadas do DATASUS como principal fonte primária de dados, identificou a falta de dados, a confiabilidade dos dados, a precisão e a integração de dados como principais limitações. Ainda assim, a implementação da plataforma DATASUS no sistema de informação tem impacto positivo possibilitando a formulação de políticas públicas e seu uso continuado permite maior compreensão da plataforma e melhoria do desenvolvimento de metodologia em indicadores de saúde⁽⁶¹⁾.

O SISCAN (Sistema de Informação do Câncer) é uma plataforma web que integra os sistemas de informação do Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero (SISCOLO) e do Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama (SISMAMA) do DATASUS. O SISCAN, criado em 2013, é um sistema de informação aberto cuja finalidade é

monitorar as ações de controle do câncer de colo uterino e mama para melhorar e padronizar os laudos de mamografia, citologia e histologia dos cânceres de colo e mama realizados no SUS⁽⁶²⁾. No SISCAN é possível desmembrar os resultados por data e região demográfica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Comparar a prevalência de citologias com laudo de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino no Brasil em mulheres entre 20-24 anos, antes e depois da campanha de vacinação contra HPV.

2.2 Objetivo específicos

Os objetivos específicos são:

- a) comparar a prevalência de citologias de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino nas regiões do Brasil em mulheres entre 20-24 anos, antes e depois da campanha de vacinação contra HPV;
- b) correlacionar a prevalência de citologias com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino com a cobertura de 1ª dose vacinal em mulheres entre 20-24 anos, no Brasil e regiões;
- c) correlacionar a prevalência de citologias com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino com a cobertura vacinal de 2ª dose em mulheres entre 20-24 anos, no Brasil e regiões; e
- d) analisar a prevalência de exames histopatológicos com diagnósticos de lesões HPV-induzidas em mulheres entre 20-24 anos no Brasil e regiões.

3 JUSTIFICATIVA

Em países desenvolvidos, os programas de prevenção de câncer de colo uterino baseados em exames de colpocitologia oncótica realizados regularmente e o tratamento adequado de lesões pré-neoplásicas mostram-se eficazes em reduzir a incidência da doença. Entretanto, essa abordagem ainda é bastante irregular no Brasil, com mulheres realizando os exames fora da faixa etária e do intervalo recomendado ou não sendo realizado por grande parte da população. Dessa forma, a vacinação se apresenta como uma excelente estratégia de eliminação dessa doença como um problema de saúde pública ⁽⁶³⁾. Existem fortes evidências dos efeitos benéficos da vacinação na redução de doenças HPV induzidas nos países desenvolvidos. Um estudo com jovens suecas mostrou redução significativa da incidência de câncer de colo uterino nas vacinadas se comparadas às não vacinadas e também, menor incidência de câncer invasor nas mulheres vacinadas em idade precoce⁽⁶⁴⁾. Este dado é corroborado pelo estudo observacional de mulheres de 20 a 30 anos, feito no Reino Unido, que comparou a incidência de NIC III ou carcinoma in situ entre as mulheres vacinadas com a bivalente com as não vacinadas. O resultado mostrou redução de 97% da incidência de NIC III nas meninas que foram vacinadas entre 12 e 13 anos. A redução nas meninas que foram vacinadas em idade maior não foi tão acentuada, mas ainda assim, mostrou redução significativa⁽³⁾. A vacinação em larga escala reduz as mortes e os cânceres HPV relacionados e, portanto, reduz os custos com assistência a essas doenças que, não raro, se apresentam ao sistema de saúde em fases avançadas⁽⁶⁵⁾.

Apesar de a vacina já ter se mostrado segura e eficaz, a cobertura vacinal ainda não está ideal. Algumas razões para isso seriam o alto custo da vacina, a necessidade de múltiplas doses, o conhecimento limitado sobre a vacina, barreiras culturais e estratégias de implementação inadequadas⁽⁶⁶⁾. Até 2018, estimava-se que cerca de 118.000.000 de mulheres haviam recebido uma dose da vacina contra o HPV, no entanto, embora encorajador, este número representa 3,5% da população mundial. As vacinas já mostraram eficácia na produção de anticorpos de forma mais robusta que a infecção natural pelo vírus⁽⁶⁷⁾. Como o programa de vacinação no Brasil iniciou apenas em 2014, ainda não se tem uma análise do impacto do resultado da vacinação na prevalência do câncer de colo uterino.

4 METODOLOGIA

Estudo ecológico com desenho longitudinal, bidirecional, analisando dados em andamento do DATASUS dos anos 2019 até 2023. Essas informações estão disponíveis na internet para consulta livre na forma de dados agregados, não sendo coletadas de maneira individualizada. Por este motivo, não há qualquer possibilidade de dano de ordem física ou moral na perspectiva do indivíduo e das coletividades, por terem sido respeitados os princípios contidos na resolução 466, de 12 de dezembro de 2012. Assim sendo, o presente artigo não demandou submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa⁽⁶⁸⁾. A análise foi realizada de forma geral no Brasil e regiões. Os dados analisados foram:

Projeção populacional

Foram extraídas as projeções para os anos de 2014 (13, 12 e 11 anos, respectivamente nascidas em 2001, 2002 e 2003) e de 2015 (11 e 10 anos - respectivamente nascidas nos anos de 2004 e 2005).

As projeções populacionais por faixa etária foram captadas para as faixas de 20-24 anos para os anos de 2021, 2022 e 2023, para os cálculos de cobertura de 1ª dose e 2ª dose da população analisada a cada ano. Estão disponíveis através do endereço eletrônico:

Brasil: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/projpopbr.def>

Por regiões: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/projpopuf.def>

Vacinação

A campanha de 2014 foi direcionada a meninas de 11 a 13 anos, ou seja, nascidas entre 2001 e 2003. A campanha de 2015 foi direcionada a meninas de 9 a 11 anos, nascidas entre 2004 e 2006. Até 2020 o grupo contou com mulheres nascidas abaixo do ano 2000, portanto não vacinadas. A primeira coorte de meninas vacinadas completou 20 anos em 2021. Assim sendo, como os dados são expostos de forma agrupada, os anos seguintes estarão misturados com as coortes de mulheres vacinadas e não vacinadas, por isso foi feito o cálculo de cobertura proporcional.

Foram extraídos dados de 1ª dose e 2ª dose. Através dessas informações, juntamente com as projeções populacionais, foi possível realizar cálculos de cobertura de 1ª e 2ª dose. Esses dados, juntamente com as prevalências de alteração pré-neoplásica e neoplásica na citologia foram comparadas ao ano de 2019 e 2020.

Apesar de em 2020 termos uma coorte de mulheres totalmente não vacinadas, este foi o ano da pandemia de Covid 19 e mudanças na prevalência de doenças HPV-induzidas poderiam

ocorrer em decorrência disso. Por isso, optamos pela análise comparativa também em relação a 2019.

As informações sobre a vacinação contra HPV encontram-se nos endereços eletrônicos:

Para o ano de 2014: http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_14_selecao.php# e

Para o ano de 2015: http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_15_selecao.php

Nesse período, a população-alvo consistiu de meninas nascidas entre 2001 e 2005, população de interesse para este estudo.

As informações sobre a prevalência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas foram obtidas no SISCAN do colo do útero para os anos de 2019 a 2023.

Esses dados são informados de forma agrupada, em períodos de 5 anos. Foram coletados dados de resultados de citologia de mulheres entre 20-24 anos que realizaram colpocitologia oncótica entre 2019 e 2023. Foram consideradas as informações do local de coleta (estados, posteriormente agrupados por regiões), tipo de lesão (alterações escamosas) e faixa etária. As lesões analisadas foram: lesão de baixo grau, lesão de alto grau, lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão e carcinoma epidermoide invasor.

4.1 Análise de dados

As projeções populacionais por idade foram utilizadas para cálculo das variáveis de cobertura de 1ª e 2ª doses por ano de nascimento para os anos de 2021 a 2023. A cobertura proporcional de 1ª dose foi calculada pelo número das 1ª doses administradas em um determinado ano/ população-alvo x 100. A cobertura proporcional de 2ª dose foi calculada pelo número das 2ª doses administradas em um determinado ano/ população-alvo x 100.

O impacto da vacina foi calculado pela incidência das lesões precursoras nas citologias de mulheres entre 20-24 anos em coortes com diferentes proporções de mulheres vacinadas. Foi calculada a proporção de citologias alteradas/100.000 mulheres de 20-24 anos. Foram utilizadas as informações de citologias classificadas como normais (sem alterações pré-neoplásicas escamosas) e com alterações escamosas em coortes entre os anos de 2019 a 2023 e as coortes de pré-vacinação (dos anos de 2019 e 2020) funcionaram como grupo de comparação. O teste de qui-quadrado foi utilizado para obtenção da razão de prevalência (RP) em relação aos anos de 2019 e 2020, em pacientes não expostas à vacinação. O coeficiente de correlação de Pearson foi realizado para medir a relação entre a cobertura de 1ª dose, a cobertura de 2ª

dose e a ocorrência de lesões HPV-induzidas na citologia. Os achados histopatológicos alterados foram descritos de acordo com os dados constantes do DATASUS. O teste de Mann-Kendall foi utilizado para determinar a tendência temporal. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Foi utilizado o programa R ([//www.r-project.org](http://www.r-project.org)), v.4.3.3 (2024-02-29 ucrt) e seu pacote “tidyverse” para vinculação de banco de dados e para as análises.

5 RESULTADOS

Na Tabela 1 observa-se a cobertura de 1ª e 2ª doses na campanha iniciada em 2014 e no ano seguinte. A 1ª dose teve cobertura maior que a meta de 80%. No Brasil a cobertura de 1ª dose foi de 108,73%. De todas as regiões, a Sudeste (113,95%) foi a que apresentou maior cobertura de 1ª dose, seguida pela região Centro-Oeste (111,5%), pela Sul (109,89%), Nordeste (107,59%) e Norte (88,92%). Já a cobertura de 2ª dose no Brasil não teve desempenho tão notável quanto a 1ª dose, alcançando 64,77% no Brasil em 2014. A melhor cobertura de 2ª dose foi na região Sul (73,16%), seguida pela Sudeste (71,73%), Centro-Oeste (65,81%), Nordeste (59,16%) e Norte (43,61%). A campanha de 2015 teve cobertura de 1ª dose de 70,94% no Brasil, sendo a região Sudeste (76,35%) a que teve maior cobertura, seguida por Sul (71,53%), Nordeste (69,04%) e Norte (58,67%). A cobertura de 2ª dose na campanha de 2015 teve resultado ainda pior que em 2014, com 40,55% no Brasil, e a região Sudeste (52,77%) teve a maior cobertura de 2ª dose, seguida pelas regiões Sul (45,89%), Nordeste (41,02%), Centro-Oeste (37,89%) e Norte (30,43%).

Tabela 1 – Cobertura de 1ª e 2ª doses de 2014 e 2015 - Brasil e Regiões

LOCAL	CAMPANHA 2014		CAMPANHA 2015	
	Cobertura de 1ª dose (%)	Cobertura de 2ª dose (%)	Cobertura de 1ª dose (%)	Cobertura de 2ª dose (%)
NORTE	88,92	43,61	58,67	30,43
NORDESTE	107,59	59,16	69,04	41,02
SUDESTE	113,95	71,73	76,35	52,77
SUL	109,89	73,16	71,53	45,89
CENTRO-OESTE	111,5	65,81	66,95	37,89
BRASIL	108,73	64,77	70,94	40,55

Fonte: A autora, 2024.

Quando fizemos a análise comparativa em relação ao ano de 2020 percebemos que no Brasil e na região Sudeste, com apenas pouco mais de 20% de cobertura de 1ª dose, já foi observada uma queda na proporção de lesões HPV-induzidas. Como isso poderia ser

consequência de 2020 ter sido o ano da pandemia de Covid 19, fizemos as análises de 2020 em relação ao ano anterior, 2019. Observou-se, comparando o ano de 2020 ao de 2019, que houve um aumento significativo na prevalência de lesões HPV-induzidas no ano da pandemia nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste e no Brasil. Dessa forma, optamos por fazer todas as análises em relação ao ano de 2019.

Apesar da cobertura total por ano de nascimento ter sido mostrada na Tabela 1, foram calculadas as coberturas proporcionais de 1ª e 2ª doses nas populações entre 20 e 24 anos de acordo com as projeções populacionais da mesma faixa etária para cada ano, como evidenciado na Tabela 2.

Tabela 2 – Cobertura vacinal proporcional de 1ª e 2ª doses, exames totais e positivos para lesões HPV-induzidas de mulheres de 20-24 anos no Brasil (2019 a 2023)

Ano	Cobertura vacinal proporcional de 1ª dose	Cobertura vacinal proporcional de 2ª dose	Número de exames positivos/100 mil exames	RP em relação ao ano de 2019 (IC), p-valor	RP em relação ao ano de 2020 (IC), p-valor
2019	-----	-----	1671,50	-----	-----
2020	-----	-----	1803,86	1,08 (1,05 - 1,12)	-----
2021	20,18	8,08	1738,96	1,04 (1,01 - 1,07)	0,96 (0,93- 0,99) p=0,02*
2022	40,36	21,16	1637,951	0,98(0,95-1,01); p=0,14	0,91 (0,88 - 0,94) p<0.0000001***
2023	63,67	29,37	1539,24	0,92 (0,89-0,95); p<0,001***	0,85 (0,82, 0,88), p<0.0000001***

Legenda: p<0.05(*); p<0.01 (**); p<0.001 (***); razão de prevalência (RP); intervalo de confiança (IC).
Fonte: A autora, 2024.

Na tabela 2 observamos a cobertura vacinal de 1ª e 2ª dose, exames totais e positivos para lesões HPV-induzidas em mulheres de 20 a 24 anos e a razão de prevalência em relação aos anos de 2019 e 2020 no Brasil.

Observamos que em 2019, quando não havia população vacinada nessa faixa etária, houve 1671,50 exames positivos/100 mil exames realizados. Em 2020, igualmente sem mulheres vacinadas, encontramos 1803,86 exames positivos/100 mil. Em 2021 havia cobertura de 1ª dose de 20,18% e 8,08% para 2ª dose e já pode-se observar queda de 4% de exames positivos em 2021, com significância estatística, mas em relação a 2019 não houve diferença.

Em 2022 já havia uma parcela com maior cobertura de 1ª dose (40,36%) e 2ª dose (21,16%) e novamente em relação a 2020 observou-se queda até maior, de 9%, com significância estatística e em relação a 2019 houve uma discreta redução sem significância estatística. No ano de 2023 uma parcela ainda maior das pacientes tinha cobertura de 1ª dose (63,67%) e 2ª dose (29,37%) e nesse caso observou-se queda de 15% em relação a 2020 e de 8% em relação a 2019, ambos com significância estatística.

No ano de 2019 no Brasil foram realizados 651.534 exames sendo que desses, 10.891 apresentaram alterações HPV-induzidas. Em 2020, 354.184 foram realizados, sendo que 6.389 mostraram alterações HPV-induzidas. Em 2021, de 494.721 exames feitos, 8.603 estavam alterados. Em 2022 foram feitos 563.020 e desses, 9.222 estavam com alterações HPV-induzidas. Em 2023 foram realizados 590.030 exames, sendo que 9.082 apresentaram alterações HPV-induzidas.

Na região Norte em 2019 foram realizados 53.595 exames e desses, 1.031 tinham alterações HPV-induzidas. Em 2020, foram feitos 27.880 exames e 563 apresentaram lesões HPV-induzidas. Em 2021 foram realizados 43.978 exames e desses, 951 tinham alterações HPV-induzidas. Em 2022 foram feitos 57.891 exames e 966 apresentaram alterações. Em 2023 foram feitos 68.677 exames e desses, 1.036 tiveram alterações.

Na região Nordeste em 2019 foram feitos 221.686 exames e desses, 2.899 apresentaram alterações HPV-induzidas. Em 2020 foram feitos 115.040 exames, sendo 1.560 deles alterados. Em 2021 no Nordeste foram feitos 170.842 exames e 2.228 deles apresentaram alterações. Em 2022, foram realizados 196.590 exames e 2.841 tinham alterações HPV-induzidas. Em 2023, foram realizados 201.723 exames e 2.599 deles tinham alterações.

No Sudeste em 2019 foram feitos 180.161 exames e em 3.417 havia alterações HPV-induzidas. Em 2020 foram feitos 101.610 exames e desses 2.103 apresentavam alterações. Em 2021 foram feitos 134.875 exames e 2.628 deles apresentavam alterações. Em 2022 foram realizados 150.946 exames e desses, 2.632 apresentaram alterações. Em 2023 foram realizados 152.442 exames e 2.629 tinham alterações HPV-induzidas.

No Sul, em 2019 foram feitos 142.437 exames e 2.560 apresentaram alterações. Em 2020 foram realizados 82.690 exames e 1.600 deles tiveram alterações. Em 2021 foram feitos 107.681 exames e 1.977 apresentaram alterações HPV-induzidas. Em 2022 foram feitos 115.662 exames, sendo 1.938 deles com alterações. Em 2023 foram realizados 119.970 exames e desses, 1.889 apresentavam alterações HPV-induzidas.

Por fim, na região Centro-Oeste, em 2019 foram feitos 53.655 exames e desses, 984 apresentavam alterações HPV-induzidas. Em 2020 foram realizados 26.958 exames e 563 deles

eram alterados. Em 2021 foram feitos 35.701 exames, sendo 693 com alterações HPV-induzidas. Em 2022 foram feitos 41.931 exames e desses, 845 estavam com alterações HPV-induzidas. Em 2023, foram feitos 47.218 exames e desses, 929 apresentaram alterações.

Na tabela 3 apresentamos a cobertura vacinal proporcional de 1ª e 2ª doses, exames positivos/100 mil exames para lesões HPV-induzidas de mulheres de 20-24 anos por regiões Norte, Sudeste e Sul do Brasil.

Tabela 3 - Cobertura vacinal proporcional de 1ª e 2ª doses, exames positivos/100 mil exames para lesões HPV-induzidas de mulheres de 20-24 anos por regiões Norte, Sudeste e Sul do Brasil (2019-2023)

Região	Ano	Cobertura vacinal proporcional de 1ª dose	Cobertura vacinal proporcional de 2ª dose	Número de exames positivos/100 mil exames	RP em relação ao ano de 2019 (IC), p-valor	RP em relação ao ano de 2020 (IC), p-valor
Norte	2019	-----	-----	1923,69	-----	-----
	2020	-----	-----	2019,37	1,03 (0,93-1,14); p=0,58	-----
	2021	20,9	7,2	2162,44	1,13 (1,03-1,23); p=0,008**	1,07 (0,97 - 1,19) p>0,05
	2022	31,8	15,5	1668,65	0,86 (0,79-0,95); p=0,001**	0,82 (0,74 0,91), p=0.0003***
	2023	52,3	26	1508,51	0,76 (0,71-0,84); p<0,0001***	0,75 (0,67, 0,83), p<0.0000001***
Sudeste	2019	-----	-----	1896,63	-----	-----
	2020	-----	-----	2069,68	1,07 (1,01-1,13), p=0,01**	-----
	2021	20,68	14,3	1948,47	1,01 (0,96-1,06); p=0,76	0,94 (0,89-0,99), p=0,037*
	2022	41,16	28,6	1743,67	0,90 (0,86- 0,95); p<0,001***	0,84 (0,79, 0,89), p<0,00001***
	2023	65,25	41,6	1724,59	0,89 (0,85-0,94), p<0,001***	0,83 (0,79, 0,88), p<0.0000001***
Sul	2019	-----	-----	1797,29	-----	-----
	2020	-----	-----	1934,94	1,08 (1,01-1,11); p=0,02	-----
	2021	20,82	14,8	1835,98	1,02 (0,96-1,08); p=0,48	0,95 (0,89-1,01), p>0,05
	2022	41,04	29,5	1675,57	0,93 (0,88-0,99); p=0,02*	0,91(0,89, 0,93), p<0,00001***
	2023	64,58	42,3	1574,56	0,88 (0,83-0,93); p<0,001***	0,81 (0,76, 0,87), p<0,00001***

Legenda: p<0.05 (*); p<0.01 (**); p<0.001 (***); razão de prevalência (RP); intervalo de confiança (IC).
Fonte: A autora, 2024.

Na região Norte em 2019 e 2020, quando não havia população vacinada, observou-se 1923,69 exames positivos/100 mil e 2019,37/100 mil exames positivos, respectivamente. Em 2021 com cobertura de 1ª dose de 20,9% e 7,2% para 2ª dose, observa-se aumento de exames positivos em relação ao ano de 2019, com significância estatística, mas, não em relação a 2020. Em 2022 com coberturas de 31,8% e 15,5% para 1ª e 2ª doses respectivamente, observa-se redução dos exames positivos em 14% em relação a 2019 e 18% em relação a 2020, ambos com significância estatística. Em 2023 a cobertura de 1ª e 2ª doses está em 52,3% e 26% respectivamente e a redução se torna mais expressiva. Em relação a 2019 reduz em 24% e em relação a 2020 reduz 25%.

Na região Sudeste em 2021 com 20,68% de cobertura de 1ª dose e 14,3% de 2ª dose, observa-se 6% de redução de exames positivos em relação a 2020 e sem diferença significativa em relação a 2019. Em 2022 as coberturas de 1ª e 2ª dose foram respectivamente 41,16% e 28,60% e as reduções estatisticamente significativas foram de 10% em relação a 2019 e 16% em relação a 2020. Em 2023 as coberturas foram de 65,25% para 1ª dose e 41,6% para 2ª dose e as reduções de exames alterados foram de 11% para 2019 e 17% para 2020, ambos com significância estatística.

Na região Sul em 2021 observamos cobertura de 20,82% para 1ª dose e 14,8% para 2ª dose e nenhuma redução foi observada em relação aos anos 2019 e 2020. Em 2022 as coberturas de 1ª e 2ª dose foram respectivamente 41,04% e 21,05% e nota-se redução de 7% em relação a 2019 e 9% em relação a 2020, ambos com significância. Em 2023 a cobertura de 1ª dose foi de 64,58% e de 2ª dose 48,6% e em relação a 2019 e 2020 observa-se redução significativa de exames positivos de 12% e 19% respectivamente.

Tabela 4 - Cobertura vacinal proporcional de 1ª e 2ª doses, exames positivos/100 mil exames para lesões HPV-induzidas de mulheres de 20-24 anos por regiões Nordeste e Centro-Oeste do Brasil (2019-2023)

Região	Ano	Cobertura vacinal proporcional de 1ª dose	Cobertura vacinal proporcional de 2ª dose	Número de exames positivos/100 mil exames	RP em relação ao ano de 2019 (IC), p-valor	RP em relação ao ano de 2020 (IC), p-valor
Nordeste	2019	-----	-----	1307,71	-----	-----
	2020	-----	-----	1356,05	1,04 (0,98-1,1), p=0,25	-----
	2021	21,89	13,6	1362,66	1,04 (0,99-1,10), p=0,14	1,01 (0,94-1,072), p>0,05
	2022	43,38	26,2	1445,14	1,11 (1,05-1,17); p=0,001**	1,07 (1,00, 1,14) p<0,04*
	2023	66,85	39	1288,4	0,99 (0,93-1,04); p=0,58	0,95 (0,89-1,01), p=0,11
Centro-Oeste	2019	-----	-----	1833,93	-----	-----
	2020	-----	-----	2088,43	1,16 (1,05-1,29); p=0,004***	-----
	2021	16,54	10,1	1941,12	1,06 (0,96-1,17), p=0,26	0,93 (0,83-1,04) p=0,19
	2022	35,7	22,1	2015,22	1,12 (1,02-1,23); p=0,01*	0,96 (0,87, 1,074), p=0,51
	2023	57,85	35,5	1967,47	1,09 (0,99-1,20); p=0,05	0,94 (0,85, 1,05) p=0,27

Legenda: p<0.05 (*); p<0.01 (**); p<0.001 (***); razão de prevalência (RP); intervalo de confiança (IC).

Fonte: A autora, 2024

Na região Nordeste em 2019 e 2020 observou-se 1307,71 exames positivos/100 mil e 1356,05 exames positivos/100 mil exames respectivamente. Em 2021 com 21,9% de cobertura para 1ª dose e 13,6% para 2ª dose, não se observa diferença tanto para 2019 quanto para 2020. Em 2022 a cobertura para 1ª dose é de 43,38% e para 2ª dose é 26,2%, há discreto aumento dos exames positivos com significância estatística. Em 2023 com cobertura de 1ª e 2ª dose de 66,85% e 39% respectivamente, observa-se uma discreta queda de exames positivos, porém sem significância estatística.

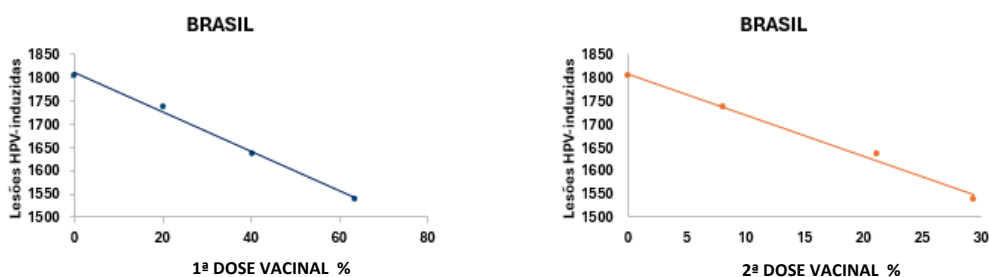
Na região Centro-Oeste em 2021 observa-se cobertura de 1ª dose de 16,54% e 10,1% para 2ª dose sem modificação dos exames alterados tanto para 2019 quanto para 2020. Em 2022, as coberturas de 1ª e 2ª dose são respectivamente 35,7% e 22,1% e em relação a 2019 há um

aumento significativo e em relação a 2020 há uma redução de exames positivos, mas sem significância estatística. Em 2023 as coberturas de 1ª dose e 2ª dose foram de 57,85% e 35,5% respectivamente e em relação a 2019 houve pequeno aumento de exames positivos sem significância e em relação a 2020 houve redução sem significância estatística.

5.1 Correlação entre cobertura de 1ª dose, 2ª dose e ocorrência de lesões HPV-induzidas

No Brasil, a correlação entre cobertura de 1ª dose e a ocorrência de lesões HPV-induzidas na citologia para cada 100 mil exames está apresentada na figura 1. O coeficiente de correlação para a cobertura de 1ª dose vacinal foi de $R^2=-0,99$, $p=0,002$. O coeficiente de correlação entre cobertura de 2ª dose vacinal e a ocorrência de lesões HPV-induzidas na citologia foi de $R^2=-0,99$, $p=0,005$. Ambos indicaram uma correlação negativa forte e significativa.

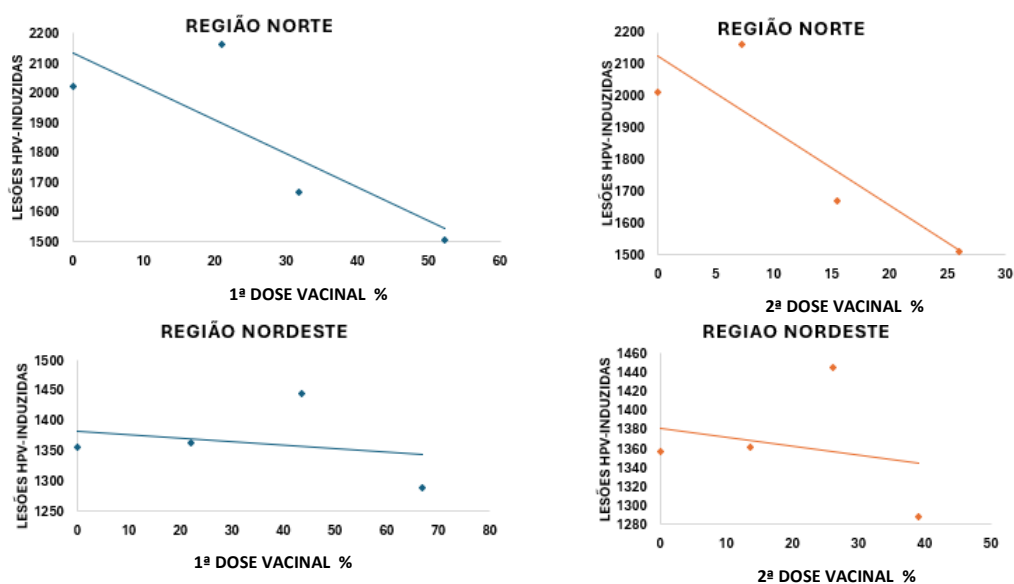
Figura 1 – Correlação entre cobertura de 1ª dose x lesões HPV-induzidas/100 mil exames e cobertura de 2ª dose x lesões HPV-induzidas/100 mil exames no Brasil



Fonte: A autora, 2024.

As correlações das regiões Norte e Nordeste entre cobertura de 1ª dose, cobertura de 2ª dose e a ocorrência de lesões HPV-induzidas na citologia para cada 100 mil exames são apresentadas na figura 2. Na região Norte, o coeficiente de correlação para a cobertura de 1ª dose vacinal foi de $R^2=-0,62$, $p=0,21$, não significativo. Para a cobertura de 2ª dose o coeficiente de correlação foi de $R^2=-0,62$ com $p=0,14$, não significativo. Na região Nordeste a correlação entre cobertura de 1ª dose vacinal e a ocorrência de lesões HPV-induzidas na citologia para cada 100 mil exames foi de $R^2=-0,40$ e $p=0,74$, não significativo. O coeficiente de correlação para a cobertura de 2ª dose foi de $R^2=-0,41$, $p=0,76$, não significativo.

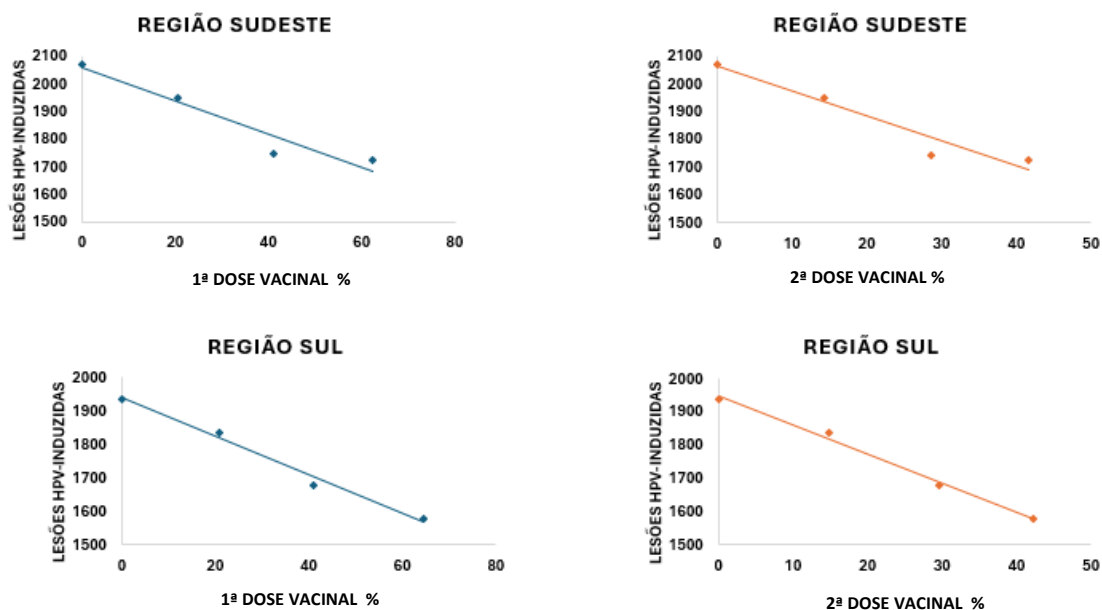
Figura 2 – Correlação entre cobertura de 1ª e 2ª dose x lesões HPV-induzidas/100 mil exames nas regiões Norte e Nordeste



Fonte: A autora, 2024.

A relação entre cobertura de 1ª e 2ª dose e a ocorrência de lesões HPV-induzidas na citologia para cada 100 mil exames nas regiões Sudeste e Sul são apresentadas na Figura 3. O coeficiente de correlação para cobertura de 1ª dose na região Sudeste foi de $R^2 = -0,86$, $p = 0,048$. Para a cobertura de 2ª dose, foi de $R^2 = -0,90$ com $p = 0,03$, indicando para ambos uma correlação negativa forte e significativa. Para a região Sul, o coeficiente de correlação para cobertura de 1ª dose foi de $R^2 = -0,98$, com $p = 0,007$. Para a cobertura de 2ª dose, foi de $R^2 = 0,99$ com $p = 0,004$, indicando uma correlação forte e significativa para ambos.

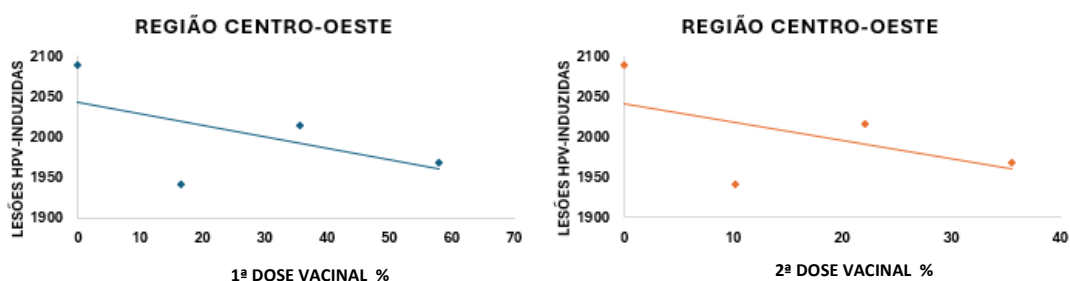
Figura 3 – Correlação entre cobertura de 1ª dose x lesões HPV-induzidas/100 mil exames e cobertura de 2ª dose x lesões HPV-induzidas/100 mil exames nas regiões Sudeste e Sul



Fonte: A autora, 2024.

Para a região Centro-Oeste, o coeficiente de correlação tanto para cobertura de 1ª dose quanto para cobertura de 2ª dose foi de $R^2 = -0,05$, com $p = 0,45$ indicando uma correlação desprezível e não significativa (Figura 4).

Figura 4 – Correlação entre cobertura de 1ª e 2ª doses x lesões HPV-induzidas/100 mil exames na região Centro-Oeste



Fonte: A autora, 2024.

5.2 Análise de tendência

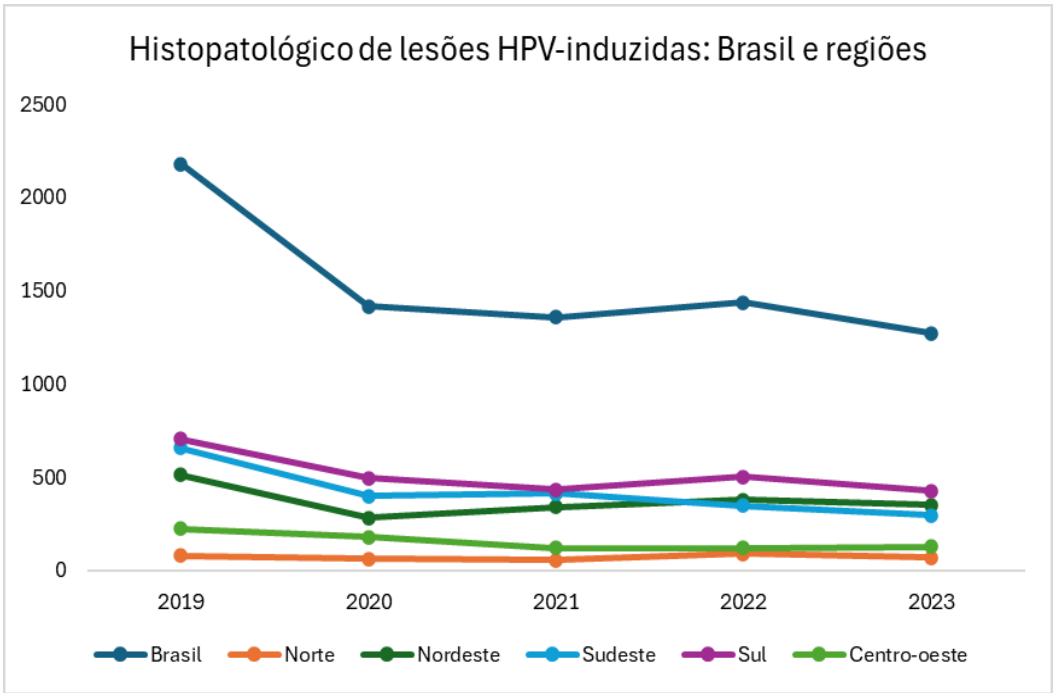
5.2.1 Citopatológicos

A análise de tendência de lesões HPV-induzidas citológicas mostrou tendência decrescente no Brasil e em quase todas as regiões, exceto na região Nordeste. Entretanto, nenhuma mostrou significância estatística. O valor de z foi de -1,22, com $p=0,22$ para o Brasil e para as regiões Sudeste e Sul. A região Norte apresentou valor de $z=-0,73$ com $p=0,46$ e Nordeste e Centro-Oeste apresentaram valores de 0,24 com $p=0,81$.

5.2.2 Histopatológicos

Os números absolutos de exames histopatológicos com lesões HPV-induzidas encontram-se na Figura 5. A análise de tendência de lesões HPV-induzidas histológicas para o Brasil e regiões não mostrou significância estatística. Brasil, Sudeste, Sul e Centro-Oeste apresentaram resultados de z negativos (respectivamente $z=-1,22$ com $p=0,22$; $z=-1,71$ com $p=0,08$; $z=-1,22$ com $p=0,22$; $z=-0,73$ com $p=0,46$), indicando tendências decrescentes, porém não significativas. A região Sudeste, com $p=0,08$ se aproximou da significância estatística. As regiões Norte, Nordeste (com $z=0$ e $p=1$) não apresentaram tendências positivas ou negativas.

Figura 5 – Número absoluto de exames histopatológicos com lesões HPV-induzidas por ano (2019-2023): Brasil e regiões



Fonte: A autora, 2024.

6 DISCUSSÃO

A infecção pelo HPV causa praticamente todos os casos de câncer de colo uterino e uma proporção importante dos cânceres de orofaringe, anal e genital. O câncer de colo é a primeira neoplasia considerada passível de eliminação através da prevenção e pode fornecer informações sobre estratégias para gerir outras neoplasias⁽⁶⁹⁾. Devido a isso, a OMS estabeleceu a meta de eliminar o câncer de colo do útero através da implementação de medidas específicas, incluindo a imunização completa de 90% das adolescentes até 2030⁽⁷⁰⁾.

Dados de acompanhamento de longo prazo de ensaios clínicos mostram que a vacina contra o HPV fornece prevenção durável de lesões precursoras de alto grau em populações femininas e masculinas. A consistência dos resultados se baseia em estudos que incluíram populações substancialmente diferentes, não apenas em termos de gênero e idade, mas também em termos de regiões geográficas e níveis de renda⁽⁴⁹⁾.

Em 2014, o Ministério da Saúde do Brasil introduziu no PNI a vacina quadrivalente contra o HPV para meninas de 11 a 13 anos com expansão gradual para meninas na faixa etária de 9 a 14 anos e, desde 2017, para meninos de 11 a 14 anos. Inicialmente era recomendado esquema com três doses com intervalos entre elas de 0, 6 e 60 meses. Em 2016, seguindo a recomendação da OMS o esquema mudou para 2 doses com intervalo de 6 meses entre elas^(71,72). Em 2014, no primeiro ano da campanha de vacinação no Brasil 87% dos municípios brasileiros atingiram a meta de 80% de cobertura da primeira dose entre as meninas elegíveis. Porém, esse número caiu para 32% dos municípios para a segunda dose⁽⁷³⁾.

Apesar de existir uma vacina altamente eficaz, a cobertura permanece abaixo do esperado e uma das razões que explicam isso é a hesitação dos pais motivada especialmente pela falta de segurança e relatos negativos em relação à vacina⁽⁷⁴⁾. Países como Austrália, México e Peru que têm boa cobertura vacinal utilizaram estratégias que certamente podem servir de exemplo. O programa de vacinação australiano tem um canal de comunicação com as pacientes via correio, e-mail e um telefone para tirar dúvidas sobre câncer de colo uterino. Dessa forma, conseguiu cobertura vacinal de 80,2% em 2017. O México, que teve cobertura vacinal de 97,5% para meninas em 2019, oferece vacina gratuita para meninas de 9 a 12 anos nas escolas e nas unidades de saúde para outras idades, além disso, envolve os professores nos programas de vacinação. Também conta com um departamento direcionado ao público de 10 a 19 anos com profissionais que atendem, monitoram e atualizam de forma obrigatória as cadernetas de vacinação, inclusive a do HPV. O Peru apresentou cobertura vacinal de 91% em

2019 e já incorporou a vacina nonavalente ao seu programa. As meninas de 9 a 13 anos são vacinadas com 3 doses gratuitamente nas escolas com o consentimento dos responsáveis. A campanha utiliza linguagem acessível e passa mensagens simples mostrando o desfecho desfavorável pela falta da vacinação. As meninas vacinadas ganham brindes com imagens típicas da cultura e população local. Esses modelos, especialmente os da América Latina, que se assemelham às condições brasileiras, mostram como táticas de marketing social, poderiam servir como exemplo aos programas atuais para melhorar a cobertura vacinal no país⁽⁵⁹⁾.

Em abril de 2022, o Grupo Consultivo Estratégico de Peritos da OMS aconselhou as nações a incorporarem uma opção de dose única nos seus regimes posológicos. Este conselho foi apoiado pelos resultados do estudo randomizado controlado realizado no Quênia, que demonstrou proteção de dose única contra a infecção persistente por HPV 16/18 tão eficaz quanto para duas doses. Contudo, uma vez que os níveis de anticorpos criados pela vacinação de dose única tendem a ser inferiores aos causados pela vacinação de doses múltiplas, ainda há dúvidas quanto à proteção duradoura da imunização de dose única para além de um período de dez anos⁽⁷⁵⁾.

No nosso estudo, avaliamos o impacto da vacinação no Brasil entre 8 e 10 anos após a introdução da campanha de vacinação contra o HPV. Inicialmente foi observado o excelente resultado de adesão da primeira dose da campanha de 2014, ultrapassando as metas de 80%. A notável queda de adesão à segunda dose no Brasil, com potencial impacto negativo, vem sendo minimizada pela comprovação de eficácia de dose única da vacina.

Embora o PNI se destaque pelas experiências bem-sucedidas na saúde pública, ele é desafiado pela complexidade do contexto epidemiológico nacional, pelos indicadores sociodemográficos e pela inclusão de novas vacinas no calendário. A inclusão da vacina contra o HPV para uma população-alvo tornou-se um grande desafio e, para enfrentá-lo, vários países criaram estratégias para implementação da vacinação nas escolas. No primeiro ano da campanha brasileira, a vacina foi fornecida gratuitamente nas escolas e nas unidades básicas de saúde, contribuindo para a expansão da cobertura vacinal⁽⁷⁶⁾.

A cobertura vacinal varia amplamente entre os países sendo mais elevada nos países de alta renda. Uma revisão sistemática, incluindo dados de 64 países, mostrou que a proporção de mulheres entre 10 e 20 anos de idade que receberam a vacina contra o HPV foi maior em países de alta renda do que nos países de renda média e baixa. Contudo, mesmo em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, a cobertura da vacinação contra o HPV entre as adolescentes é baixa em comparação com a de outros tipos de vacinação, como as contra o tétano e a infecção meningocócica. Em 2015, 62,8% das meninas de 13 a 17 anos de idade nos

Estados Unidos haviam recebido pelo menos uma dose da vacina, enquanto 34,8% haviam recebido as três doses⁽⁷⁷⁾.

O regime de doses múltiplas é uma barreira conhecida para o sucesso da vacinação contra o HPV⁽⁷⁸⁾. Dificuldades na adesão à dose de reforço são demonstradas em outros estudos. Em 2008–2009, Fiji, um país no sul do oceano Pacífico, iniciou um esquema projetado para três doses com vacinas distribuídas em um programa escolar. Entretanto, verificou-se que nem todas as adolescentes receberam o curso completo do esquema. As estimativas nacionais de cobertura vacinal foram de 14% para somente uma dose, 13% para duas doses e 35 % para três doses⁽⁷⁹⁾. Buscail e Gagniere⁽⁸⁰⁾, analisando 146 adolescentes francesas com esquemas de três doses, observaram que 69,9% não estavam vacinadas ou possuíam esquema vacinal incompleto e somente 30,1% haviam completado o esquema da vacina contra HPV⁽⁸⁰⁾.

A cobertura vacinal da segunda dose apresenta uma heterogeneidade espacial. As variáveis relacionadas à desigualdade social influenciam a cobertura vacinal, indicando que regiões com melhores condições de vida têm maior capacidade de atingir cobertura acima da meta recomendada⁽⁷⁶⁾.

Além da queda da adesão à segunda dose da campanha de 2014, vemos que a adesão da campanha de 2015 já não demonstrou os mesmos resultados da campanha anterior, com aproximadamente 65% de adesão.

Tabibi et al.⁽⁶⁵⁾ demonstraram redução nas taxas de câncer de colo uterino e mortalidade após a implementação da vacinação contra HPV introduzida nos Estados Unidos em 2006 para meninas e mulheres de 11 a 26 anos⁽⁶⁵⁾. Caskey também demonstrou, em uma análise de base de dados, comparando populações pré e pós-vacinação, que a introdução da vacina contra o HPV estava associada a uma diminuição na incidência e mortalidade por câncer de colo uterino⁽⁸¹⁾. Thamsborg et al.⁽⁸²⁾ observaram diminuição de 30% no risco de lesões citológicas de alto grau, indicando que, com uma elevada cobertura vacinal, o efeito real da vacinação contra o HPV pode aproximar-se do efeito encontrado nos ensaios randomizados⁽⁸²⁾.

É preocupante que tenha havido um declínio nas taxas de vacinação e que várias doenças que haviam sido declaradas extintas no Brasil tenham retornado desde então. O declínio nas taxas de vacinação pode estar associado à hesitação vacinal, que é a incapacidade ou atraso em aceitar ou recusar as vacinas recomendadas, mesmo quando estas são fornecidas por profissionais de saúde⁽⁷⁶⁾.

No nosso estudo, observamos que no Brasil, já em 2022, com uma cobertura de primeira dose de pouco mais de 40% da população, houve uma queda de cerca de 10% na prevalência de lesões HPV-induzidas em relação ao ano de 2020. Em 2023, a redução foi ainda maior, de

aproximadamente 15%, coincidindo com o aumento da proporção de vacinadas nas coortes, demonstrando uma correlação forte entre vacinação e impacto na redução de lesões HPV-induzidas na citologia. As regiões Sudeste e Sul também apresentaram correlação forte de redução. Porém, como 2020 foi o ano da pandemia de Covid 19, essa distribuição de exames alterados poderia ser atípica e fizemos análises em relação a 2019. Assim, observamos que em 2020 houve realmente um aumento na proporção de lesões HPV-induzidas e que uma queda de 8% ocorreu apenas a partir de 2023 no Brasil. Em relação às regiões Norte, Sul e Sudeste, as quedas ocorreram a partir de 2022, 14% em 2022 e 24% em 2023 na região Norte, 3% em 2022 e 11% em 2023 na região Sudeste e 7% em 2022 e 12% em 2023 na região Sul.

Apesar de a região Norte apresentar os resultados mais baixos de adesão à vacina, não foi dela os piores resultados em relação ao impacto. Em 2023, a população entre 20 e 24 anos da região contava com 52,3% de cobertura de primeira dose. Entretanto, a razão de prevalência foi a que apresentou a maior queda dentre as regiões (25% em relação a 2020 e 24% em relação a 2019) apesar de não ter sido demonstrado um coeficiente de correlação significativo entre cobertura de 1ª dose e impacto.

Em um estudo na Noruega, Mikalsen et al. ⁽⁸³⁾ observaram diminuição na incidência de lesões histopatológicas de alto grau coincidindo com o aumento da proporção de coortes vacinadas, sublinhando o impacto do programa de vacinação contra o HPV⁽⁸³⁾. Contrariando esses achados, nossas análises histopatológicas não demonstraram queda no número de exames de com lesões HPV induzidas.

Dekloe et al. ⁽⁸⁴⁾, analisando 945.999 mulheres e 760.540 homens vacinados contra HPV observaram que os homens apresentaram probabilidades diminuídas para cânceres relacionados ao HPV, com razão de probabilidade (RP) de 0,46 e as mulheres vacinadas tinham menor probabilidade de câncer de colo uterino (RP= 0,71), cânceres relacionados ao HPV em geral (RP=0,73) e de cabeça e pescoço (RP=0,67)⁽⁸⁴⁾.

Nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, apesar de ter havido ótima cobertura de 1ª dose, semelhante às regiões Sul e Sudeste na campanha em 2014, não se observou impacto de redução na prevalência de lesões HPV-induzidas, com a região Nordeste demonstrando até mesmo aumento significativo da prevalência em 2022.

Na região Centro-Oeste, a principal suposição foi a de que a campanha iniciada pelo Distrito Federal antes de 2014 pudesse ter sido responsável pela ausência de demonstração de impacto, entretanto, mesmo retirando o Distrito Federal das análises, não conseguimos evidenciar impacto na redução da prevalência.

Tentamos explicar estes achados com algumas hipóteses. É possível que ocorram diferenças regionais na prevalência de HPV, com mais subtipos virais não contemplados pela vacina quadrivalente. Também pode ter havido, após a vacinação, substituição de HPV mais prevalente nessas regiões e além disso, a persistência de lesões de alto grau nessas regiões pode ter menor potencial de progressão após a vacinação, implicando em não haver diferença na proteção entre regiões com diferentes prevalências.

Segundo Glehn et al.⁽⁷¹⁾, a cobertura vacinal contra o HPV encontrada nos estados da região Nordeste entre 2014 e 2021 ficou, em geral, abaixo da meta de 80% preconizada pelo PNI. A cobertura vacinal foi maior para as meninas e foi maior na primeira dose para ambos os sexos e a cobertura vacinal para o sexo masculino foi inferior à do sexo feminino, em todos os estados e para ambas as doses⁽⁷¹⁾.

Em uma metanálise, Colpani et al.⁽⁸⁵⁾ observaram grande variação na prevalência do HPV entre as diferentes áreas geográficas do Brasil, com prevalência aumentada de HPV nas regiões Nordeste e Centro-Oeste,⁽⁸⁵⁾ justamente as duas regiões onde o impacto da vacinação não foi observado no nosso estudo. Martins et al., ilustrando a variabilidade geográfica de tipos de HPV no Brasil, encontraram os HPV 31 e 33 como os segundos tipos mais prevalentes entre populações nas regiões Nordeste e Centro-Oeste. Surpreendentemente, o HPV 66 foi detectado em 22% das amostras positivas para HPV de Campo Grande, Mato Grosso do Sul⁽⁸⁶⁾.

A vacinação a longo prazo contra o HPV pode interferir na dinâmica da prevalência dos tipos virais. A pressão seletiva especialmente para os tipos virais oncogênicos contemplados pelas vacinas pode reduzir a ocorrência desses e aumentar a dos tipos virais de baixa oncogenicidade não atingidos pela vacina⁽⁸⁷⁾. Os tipos virais não vacinais podem preencher os nichos ecológicos vagos dos tipos vacinais e isso pode comprometer a eficácia das campanhas⁽⁸⁸⁾. A substituição de tipo também é uma hipótese para essa diferença entre as regiões. Embora tenha sido sugerida como uma razão para a maior prevalência de HPV de alto risco não vacinal em algumas populações, isso não foi observado em coortes de ensaios clínicos. Schelecht et al. observaram maior prevalência de tipos específicos não vacinais ao longo do tempo (HPV 39, 51, 56 e 68), entretanto esses dados são insuficientes para sugerir a substituição do tipo⁽⁸⁹⁾.

Man et al.⁽⁹⁰⁾ demonstraram que um equilíbrio entre os níveis de imunidade cruzada que ocorre naturalmente e a proteção cruzada induzida pela vacina determinam quando e como ocorre a substituição do tipo. Consistente com estudos anteriores, foi observado que a proteção cruzada atenua ou, se for suficientemente poderosa, impede completamente a ocorrência de substituição de tipo. Contudo, antes de ocorrer a substituição do tipo com proteção cruzada

inadequada, a prevalência do tipo não vacinal pode primeiro cair, geralmente durante um período de 5 a 20 anos. Portanto, é possível que o período de acompanhamento de 10 anos desde a introdução da vacinação contra o HPV ainda seja muito curto para identificar a substituição do tipo⁽⁹⁰⁾.

Os achados sobre o efeito precoce dos programas nacionais de vacinação contra o HPV têm sido encorajadores com diversas evidências sobre o efeito da vacinação na prevalência do HPV. Há também evidências crescentes de sua eficácia na redução das lesões de alto grau e do câncer de colo uterino em mulheres vacinadas. Na Inglaterra, as taxas de lesões de alto grau e de câncer de colo uterino foram bastante reduzidas entre as vacinadas contra o HPV e a magnitude da redução foi maior nas coortes com maior adesão e quanto mais jovem na época da vacinação⁽⁹¹⁾.

Lesões com menor potencial oncogênico também são possíveis após a vacinação. Louvando et al., utilizando marcadores de metilação, observaram que o acompanhamento de longo prazo de mulheres vacinadas ainda detectava lesões cervicais de alto grau. Entretanto, as que tinham HSIL apresentaram baixos níveis de metilação semelhantes aos de mulheres vacinadas contra HPV com LSIL e controles. Os níveis de metilação tendem a aumentar com a gravidade da lesão. Os baixos níveis de metilação e o potencial de regressão das lesões sugerem que as mulheres vacinadas contra o HPV se beneficiariam da vigilância ativa das suas lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, em vez do tratamento imediato. Isso significa que, apesar de terem lesão de alto grau, essas lesões muito provavelmente não teriam progressão para câncer e que lesões HSIL ainda podem ser detectadas em mulheres vacinadas no início da adolescência, porém, o potencial carcinogênico destas lesões é incerto⁽⁹²⁾.

Além disso, comparando os resultados de cobertura de primeira e segunda doses, vemos que as piores regiões em resultados acumulados em 2023 de 1ª dose foram a Nordeste (43,38%), Norte (52,3%) e Centro-Oeste (57,85%). É possível que isso tenha tido um efeito real na redução do impacto nas regiões Nordeste e Centro-Oeste e não tenha tido na região Norte pela menor densidade demográfica. A região Norte, que abrange quase metade do território nacional e a maior parte da Amazônia Legal brasileira, é a menos povoada do território nacional⁽⁹³⁾. Segundo Xing et al.⁽⁹⁴⁾, a alta densidade populacional e a mobilidade podem ser fatores de risco para infecção por HPV⁽⁹⁴⁾. Os próximos anos serão essenciais para verificar a ausência de redução na prevalência de lesões HPV-induzidas nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste.

A vacinação para homens tem potencial de melhorar o impacto nas campanhas. Em 2019, 88% dos países de alta renda já haviam introduzido a vacinação contra o HPV para as mulheres, em comparação com 44% que introduziram adicionalmente a vacinação para os

homens. Dentre os países de baixa e média renda, 40% introduziram a vacinação contra o HPV para mulheres e 5% para homens⁽⁹⁵⁾.

O Brasil foi o primeiro país da América do Sul a oferecer a vacina aos meninos em programas nacionais de imunização. Esta mudança foi apoiada pela proteção cruzada para meninas, além da proteção contra cânceres de outros sistemas afetados pelo HPV⁽⁹⁶⁾. Assim sendo, apesar de a cobertura estar ainda abaixo da meta, o efeito rebanho conseguido com a vacinação dos meninos pode ajudar a aumentar o impacto da vacina.

Nos Países Baixos e na Suécia, estudos demonstraram que um programa mais equitativo de vacinação bivalente contra o HPV, neutro em termos de gênero, teria uma boa relação custo-eficácia na prevenção de cânceres associados ao HPV em homens e aumentaria ainda mais os benefícios da vacinação de mulheres na prevenção de cânceres associados ao HPV e de lesões pré-cancerosas⁽⁹⁵⁾.

Análises de tendência de impacto nas citologias foram realizadas. Apesar de lesões HPV-induzidas se mostrarem decrescentes no Brasil e nas regiões, elas não foram significativas, não sendo evidenciada nenhuma tendência também em relação aos exames histopatológicos.

Mikalsen et al.⁽⁸³⁾ observaram que, de 2008 a 2016, antes da implementação da vacina contra o HPV no programa de imunização infantil na Noruega, a incidência anual de casos de lesões de alto grau aumentou de 31 para 100 casos. Essa tendência atingiu o pico em 2018, com 110 casos, coincidindo com a vacinação das duas coortes mais jovens. Depois disso, observou-se um declínio significativo de 2018 para 2022, com a incidência caindo para 44 casos por ano, uma redução de 60%⁽⁸³⁾.

As observações de variações regionais podem permitir formar políticas públicas mais voltadas para as regiões com menor impacto, além de demandar maior cuidado nas observações nos próximos anos. Implicações no rastreamento e na gestão da doença HPV-induzida podem advir desses achados. As principais limitações deste estudo são a necessidade de confiabilidade na precisão dos dados do DATASUS e do PNI. Além disso, a análise temporal contou com poucos anos, o que pode ter influenciado na identificação do padrão de tendências e ter ocasionado a ausência de significância dos resultados.

CONCLUSÃO

A prevalência de citologias com lesões HPV-induzidas no ano de 2023 no Brasil em mulheres entre 20 e 24 anos mostrou redução significativa em relação à prevalência das citologias de 2019 e queda a partir do ano de 2021 quando comparada ao ano de 2020.

Em relação aos anos de 2019 e 2020, as regiões Norte, Sul e Sudeste mostraram queda significativa em 2022 e em 2023. As regiões Nordeste e Centro-Oeste não demonstraram queda em relação a nenhum dos dois anos.

As correlações de cobertura de 1ª dose e lesões HPV-induzidas em mulheres entre 20 e 24 anos apresentaram correlação negativa forte para o Brasil e regiões Sudeste e Sul. As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste não apresentaram correlação significativa. O mesmo ocorreu para cobertura de 2ª dose.

Apesar de ter havido diminuição em números absolutos em exames histopatológicos com lesões HPV-induzidas em mulheres entre 20 e 24 anos no Brasil, nas regiões Sudeste, Sul e Centro-oeste, as análises de tendência não mostraram significância estatística.

REFERÊNCIAS

1. Shapiro GK. HPV Vaccination: An Underused Strategy for the Prevention of Cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(5):3780–92. DOI: 10.3390/curroncol29050303
2. Williamson AL. Recent Developments in Human Papillomavirus (HPV) Vaccinology. *Viruses*. 2023;15(7). DOI: 10.3390/v15071440
3. Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2084–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4
4. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1293–302. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30468-1
5. Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, et al. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res*. 2022;13:200238. DOI: 10.1016/j.tvr.2022.200238
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Dados e números sobre câncer do colo de útero – Relatório anual. 2023. [Acesso em: 24 ago 2024]. Disponível em: https://antigo.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//dados_e_numeros_colo_22marco2023.pdf
7. Reis NVS, Andrade BB, Guerra MR, Teixeira MTB, Malta DC, Passos VMA. The Global Burden of Disease Study Estimates of Brazil's Cervical Cancer Burden. *Ann Glob Health*. 2020;86(1):56. DOI: 10.5334/aogh.2756
8. Ntanasis-Stathopoulos I, Kyriazoglou A, Lontos M, A Dimopoulos M, Gavriatopoulou M. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. *J BUON*. 2020;25(3):1281–5. ISSN: 1107-0625
9. Evande R, Rana A, Biswas-Fiss EE, Biswas SB. Protein-DNA Interactions Regulate Human Papillomavirus DNA Replication, Transcription, and Oncogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10): 8493. DOI: 10.3390/ijms24108493
10. Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health*. 2023;16(4):626–31. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.02.014

11. Zou K, Huang Y, Li Z. Prevention and treatment of human papillomavirus in men benefits both men and women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1077651. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1077651
12. Li Y, Wang H, Zhang Y, Jing X, Wu N, Hou Y, et al. Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(1):96–102. DOI: 10.1002/ijgo.13406.
13. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, Xia N, Giuliano AR, Hawes SE, et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV.* 2021;8(9):e531–43. DOI: 10.1016/S2352-3018(21)00108-9
14. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(5):306–27. DOI: 10.1038/s41571-022-00603-7
15. Iorga L, Dragos Marcu R, Cristina Diaconu C, Maria Alexandra Stanescu A, Pantea Stoian A, Liviu Dorel Mischianu D, et al. Penile carcinoma and HPV infection (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(1):91–6. DOI: 10.3892/etm.2019.8181
16. Dai S, Li C, Yan Z, Zhou Z, Wang X, Wang J, et al. Association of Human Papillomavirus Type 16 Long Control Region Variations with Cervical Cancer in a Han Chinese Population. *Int J Med Sci.* 2020;17(7):931–8. DOI: 10.7150/ijms.43030
17. Kirk A, Graham SV. The human papillomavirus late life cycle and links to keratinocyte differentiation. *J Med Virol.* 2024;96(2):e29461. DOI: 10.1002/jmv.29461
18. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Front Microbiol.* 2019;10:3116. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03116
19. Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, De Carvalho-Leite M de LR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol.* 2021;96(1):1–16. DOI: 10.1016/j.abd.2020.11.003.
20. Vieira GV, Somera Dos Santos F, Lepique AP, da Fonseca CK, Innocentini LMAR, Braz-Silva PH, et al. Proteases and HPV-Induced Carcinogenesis. *Cancers.* 2022;14(13):3038. DOI: 10.3390/Cancers14133038
21. Hewavisenti RV, Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. *Front Immunol.* 2023;14:1112513. DOI: 10.3389/fimmu.2023
22. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Briones-Herrera A, Pedraza-Chaverri J. Regulation of autophagy by high- and low-risk human papillomaviruses. *Rev Med Virol.* 2021;31(2):e2169. DOI: 10.1002/rmv.2169

23. James CD, Saini S, Sesay F, Ko K, Felthousen-Rusbasan J, Iness AN, et al. Restoring the DREAM Complex Inhibits the Proliferation of High-Risk HPV Positive Human Cells. *Cancers*. 2021;13(3):489. DOI: 10.3390/cancers13030489
24. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, et al. An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. *Front Immunol*. 2021;12:805695. DOI: 10.3389/fimmu.2021.805695
25. Cosper PF, Bradley S, Luo L, Kimple RJ. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression. *Semin Radiat Oncol*. 2021;31(4):265–73. DOI: 10.1016/j.semradonc.2021.02.006
26. Itarat Y, Kietpeerakool C, Jampathong N, Chumworathayi B, Kleebkaow P, Aue-Aungkul A, et al. Sexual behavior and infection with cervical human papillomavirus types 16 and 18. *Int J Womens Health*. 2019;11:489–94. DOI: 10.2147/IJWH.S218441
27. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*. 2020;17(4):864–78. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370
28. Ghelman F, Cristina Cruz Silva N, Cristina Brollo Soares L. Relation between naked eye Swede score and the outcomes of atypias of undetermined significance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;289:158–62. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.08.387
29. McBride AA. Human malignancies associated with persistent HPV infection. *Oncologist*. 2024;29(6):457–64. DOI: 10.1093/oncolo/oyae071
30. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med*. 2018;16(1):110. DOI: 10.1186/s12916-018-1098-3
31. Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal*. 2022;19:28. DOI: 10.25259/CMAS_03_07_2021
32. Bruno MT, Cassaro N, Bica F, Boemi S. Progression of CIN1/LSIL HPV Persistent of the Cervix: Actual Progression or CIN3 Coexistence. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2021;2021:6627531. DOI :10.1155/2021/6627531
33. Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical Cancer Screening: A Review. *JAMA*. 2023;330(6):547–58. DOI: 10.1001/jama.2023.13174
34. Zimmer MF, Tonet C, Mezzomo LC. Coilocitose. *RBAC*. 2020;52(3). DOI: 10.21877/2448-3877.202000897
35. Alrajjal A, Pansare V, Choudhury MSR, Khan MYA, Shidham VB. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. *Cytojournal*. 2021;18(16). DOI: 10.25259/Cytojournal_24_2021

36. Gattegno MV, Vertamatti MAF, Bednarczyk RA, Evans DP. A cross-sectional survey of parental attitudes towards Human papillomavirus vaccination exclusion categories in Brazil. *BMC Int Health Hum Rights*. 2019;19(1):6. DOI: 10.1186/s12914-019-0195-5
37. World Health Organization. Considerations for human papillomavirus (HPV) vaccine product choice. World Health Organization; 2024. 18 p.
38. Domingues CMAS, Maranhão AGK, Teixeira AM, Fantinato FFS, Domingues RAS. The Brazilian National Immunization Program: 46 years of achievements and challenges. *Cad Saude Publica*. 2020;36(Suppl 2):e00222919. DOI: 10.1590/0102-311X00222919
39. Ashique S, Hussain A, Fatima N, Altamimi MA. HPV pathogenesis, various types of vaccines, safety concern, prophylactic and therapeutic applications to control cervical cancer, and future perspective. *Virusdisease*. 2023;34(2):1–19. DOI: 10.1007/s13337-023-00824-z
40. Olczak P, Matsui K, Wong M, Alvarez J, Lambert P, Christensen ND, et al. RG2-VLP: a Vaccine Designed to Broadly Protect against Anogenital and Skin Human Papillomaviruses Causing Human Cancer. *J Virol*. 2022 96(13):e0056622. DOI: 10.1128/jvi.00566-22
41. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol*. 1995;69(6):3959–63. DOI: 10.1128/JVI.69.6.3959-3963.1995
42. Nooraei S, Bahrulolum H, Hoseini ZS, Katalani C, Hajizade A, Easton AJ, et al. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(1):59. DOI: 10.1186/s12951-021-00806-7
43. de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. *Acta Cytol*. 2019;63(2):159–68. DOI: 10.1159/000497617
44. Tentori K, Passerini A, Timberlake B, Pighin S. The misunderstanding of vaccine efficacy. *Soc Sci Med*. 2021;289:114273. DOI: 10.1016/j.socscimed.2021.114273
45. Schiller JT, Castellsagué X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K53–61. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.06.002
46. Ellingson MK, Sheikha H, Nyhan K, Oliveira CR, Niccolai LM. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(2):2239085. DOI: 10.1080/21645515.2023.2239085
47. Restrepo J, Herrera T, Samakoses R, Reina JC, Pitisuttithum P, Ulied A, et al. Ten-Year Follow-up of 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Immunogenicity, Effectiveness, and Safety. *Pediatrics*. 2023;152(4): e2022060993. DOI: 10.1542/peds.2022-060993

48. Porras C, Tsang SH, Herrero R, Guillén D, Darragh TM, Stoler MH, et al. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1643–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30524-6
49. Goldstone SE. Human papillomavirus (HPV) vaccines in adults: Learnings from long-term follow-up of quadrivalent HPV vaccine clinical trials. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2184760. DOI: 10.1080/21645515.2023.2184760
50. Wang WV, Kothari S, Skufca J, Giuliano AR, Sundström K, Nygård M, et al. Real-world impact and effectiveness of the quadrivalent HPV vaccine: an updated systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(12):1799–817. DOI: 10.1080/14760584.2022.2129615
51. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel).* 2021;9(12). DOI: 10.3390/vaccines9121413
52. Markowitz LE, Unger ER. Human Papillomavirus Vaccination. *N Engl J Med.* 2023;388(19):1790–8. DOI: 10.1093/infdis/jiaa621
53. Clark M, Jembere N, Kupets R. The impact of a universal HPV vaccination program on lower genital tract dysplasia and genital warts. *Gynecologic Oncology.* 2020;159: 173. DOI: 10.1016/j.ygmed.2021.106641
54. Lehtinen M, Bruni L, Elfström M, Gray P, Logel M, Mariz FC, et al. Scientific approaches toward improving cervical cancer elimination strategies. *Int J Cancer.* 2024;154(9):1537–48. DOI: 10.1002/ijc.34839
55. Soares LC, Brollo JLA. Response to: Survey of Japanese mothers of daughters eligible for human papillomavirus vaccination on attitudes about media reports of adverse events and the suspension of governmental recommendation for vaccination. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(5):593–4. DOI: 10.1111/jog.12925
56. Al-Naggar RA, Ramogola-Masire D. Eliminating cervical cancer from low-and middle-income countries: an achievable public health goal. *Frontiers Media SA.* 2023; 9:1096395. DOI: 10.3389/fmed.2022.1096395
57. Mendes Lobão W, Duarte FG, Burns JD, de Souza Teles Santos CA, Chagas de Almeida MC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLoS One.* 2018;13(11):e0206726. DOI: 10.1371/journal.pone.0206726.
58. Corrêa FM, Migowski A, de Almeida LM, Soares MA. Cervical cancer screening, treatment and prophylaxis in Brazil: Current and future perspectives for cervical cancer elimination. *Front Med.* 2022;9:945621. DOI: 10.3389/fmed.2022.945621

59. Santos WM, Santos DM, Fernandes MS. HPV immunization in Brazil and proposals to increase adherence to vaccination campaigns. *Rev Saude Publica*. 2023;57:79. DOI: 10.11606/s1518-8787.2023057005410
60. Fregnani JHTG, Carvalho AL, Eluf-Neto J, Ribeiro K de CB, Kuil L de M, da Silva TA, et al. A school-based human papillomavirus vaccination program in barretos, Brazil: final results of a demonstrative study. *PLoS One*. 2013;8(4):e62647. DOI: 10.1371/journal.pone.0062647
61. Viana SW, Faleiro MD, Mendes ALF, Torquato AC, Tavares CPO, Feres B, et al. Limitations of using the DATASUS database as a primary source of data in surgical research: a scoping review. *Rev Col Bras Cir*. 2023;50:e20233545. DOI: 10.1590/0100-6991e-20233545-en
62. Claro IB, Araújo Junior MLC, Ribeiro CM, Dias MBK, Tomazelli J. Evaluation of histopathological examinations of the cervix diagnosed as “other neoplasms” on the Cancer Information System, Brazil, 2013-2020: a descriptive study. *Epidemiol Serv Saude*. 2022;31(3):e2022466. DOI: 10.1590/S2237-96222022000300012
63. Rahangdale L, Mungo C, O’Connor S, Chibwesha CJ, Brewer NT. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk. *BMJ*. 2022;379:e070115. DOI: 10.1136/bmj-2022-070115
64. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338
65. Tabibi T, Barnes JM, Shah A, Osazuwa-Peters N, Johnson KJ, Brown DS. Human Papillomavirus Vaccination and Trends in Cervical Cancer Incidence and Mortality in the US. *JAMA Pediatr*. 2022;176(3):313–6. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.4807
66. Nogueira-Rodrigues A, Flores MG, Macedo Neto AO, Braga LAC, Vieira CM, de Sousa-Lima RM, et al. HPV vaccination in Latin America: Coverage status, implementation challenges and strategies to overcome it. *Front Oncol*. 2022;12:984449. DOI: 10.3389/fonc.2022.984449
67. St Laurent J, Luckett R, Feldman S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(5):493–506. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2018.06.004
68. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012. [Acesso em: 26 maio 2024]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html.
69. Malagón T, Franco EL, Tejada R, Vaccarella S. Epidemiology of HPV-associated cancers past, present and future: towards prevention and elimination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(7):522–38. DOI: 10.1038/s41571-024-00904-z

70. Graca A do V, Soares LC. Cobertura projetada para 2030: É hora de resgatar a vacina contra o HPV nas mulheres brasileiras? *Res Soc Dev.* 2022;11(16):e285111638265. DOI: 10.33448/rsd-v11i16.38265
71. Glehn M de P von, Nascimento LMD, Freire KMR, Minuzzi TTCES, Hott CE, Maranhão AGK, et al. Human papillomavirus vaccination coverage in Northeast Brazil, 2013-2021: a descriptive study. *Epidemiol Serv Saude.* 2023;32(2):e2022790. DOI: 10.1590/S2237-96222023000200012
72. Oliveira MSF de, Sorpreso ICE, Zuchelo LTS, Silva ATM da, Gomes J de M, Silva BKR, et al. Knowledge and acceptability of HPV vaccine among HPV-vaccinated and unvaccinated adolescents at Western Amazon. *Rev Assoc Med Bras.* 2020 Sep 11;66(8):1062–9. DOI: 10.1590/1806-9282.66.8.1062
73. Graça AV, Soares LC, Brollo JLA. Downward Trend In The Hpv-Induced Lesions Among The Vaccinated Female Population In Brazil. *IOSR-JHSS.* 2023. 28(6):47-52, 2023. DOI: 10.9790/0837-2806014752
74. Beavis AL, Meek K, Moran MB, Fleszar L, Adler S, Rositch AF. Exploring HPV vaccine hesitant parents' perspectives on decision-making and motivators for vaccination. *Vaccine X.* 2022;12:100231. DOI: 10.1016/j.jvacx.2022.100231
75. de Carvalho MT, Man I, Georges D, Saraswati LR, Bhandari P, Kataria I, et al. Health and economic effects of introducing single-dose or two-dose human papillomavirus vaccination in India. *BMJ Glob Health.* 2023;8(11): e012580. DOI: 10.1136/bmjgh-2023-012580
76. Moura L de L, Codeço CT, Luz PM. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: spatial and age cohort heterogeneity. *Rev Bras Epidemiol.* 2020 Dec 18;24:e210001. DOI: 10.1590/1980-549720210001
77. Faisal-Cury A, Levy RB, Tourinho MF, Grangeiro A, Eluf-Neto J. Vaccination coverage rates and predictors of HPV vaccination among eligible and non-eligible female adolescents at the Brazilian HPV vaccination public program. *BMC Public Health.* 2020;20(1):458. DOI: 10.1186/s12889-020-08561-4
78. Mitchell KR, Erio T, Whitworth HS, Marwerwe G, Chagalucha J, Baisley K, et al. Does the number of doses matter? A qualitative study of HPV vaccination acceptability nested in a dose reduction trial in Tanzania. *Tumour Virus Res.* 2021;12:200217. DOI: 10.1016/j.tvr.2021.200217
79. Reyburn R, Tuivaga E, Ratu T, Young S, Garland SM, Murray G, et al. A single dose of quadrivalent HPV vaccine is highly effective against HPV genotypes 16 and 18 detection in young pregnant women eight years following vaccination: an retrospective cohort study in Fiji. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023;37:100798. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100798

80. Buscail C, Gagnière B. Vaccination coverage of adolescents: Results of a Defense and Citizenship Day-based survey. *Med Mal Infect.* 2016;46(1):25–31. DOI: 10.1016/j.medmal.2015.11.010
81. Caskey R. HPV vaccination associated with decreased cervical cancer incidence and mortality. *J Pediatr.* 2022 ;245:246–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.02.036
82. Thamsborg LH, Napolitano G, Larsen LG, Lynge E. High-grade cervical lesions after vaccination against human papillomavirus: A Danish cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(10):1290–6. DOI: 10.1111/aogs.13935
83. Mikalsen MP, Simonsen GS, Sørbye SW. Impact of HPV Vaccination on the Incidence of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2+) in Women Aged 20-25 in the Northern Part of Norway: A 15-Year Study. *Vaccines (Basel).* 2024;12(4). DOI: 10.3390/vaccines12040421
84. DeKloe J, Urdang ZD, Martinez Outschoorn UE, Curry JM. Effects of HPV vaccination on the development of HPV-related cancers: A retrospective analysis of a United States-based cohort. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl):10507–10507. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.10507
85. Colpani V, Soares Falcetta F, Bacelo Bidinotto A, Kops NL, Falavigna M, Serpa Hammes L, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229154. DOI: 10.1371/journal.pone.0229154
86. Martins TR, Mendes de Oliveira C, Rosa LR, de Campos Centrone C, Rodrigues CLR, Villa LL, et al. HPV genotype distribution in Brazilian women with and without cervical lesions: correlation to cytological data. *Virol J.* 2016;13:138. DOI: 10.1186/s12985-016-0594-3
87. Pimenoff VN, Gray P, Louvanto K, Eriksson T, Lagheden C, Söderlund-Strand A, et al. Ecological diversity profiles of non-vaccine-targeted HPVs after gender-based community vaccination efforts. *Cell Host Microbe.* 2023;31(11):1921–9.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2023.10.001
88. Gray P, Luostarinen T, Vänskä S, Eriksson T, Lagheden C, Man I, et al. Occurrence of human papillomavirus (HPV) type replacement by sexual risk-taking behaviour group: Post-hoc analysis of a community randomized clinical trial up to 9 years after vaccination (IV). *Int J Cancer.* 2019;145(3):785–96. DOI: 10.1002/ijc.32189.
89. Schlecht NF, Diaz A, Nucci-Sack A, Shyhalla K, Shankar V, Guillot M, et al. Incidence and Types of Human Papillomavirus Infections in Adolescent Girls and Young Women Immunized With the Human Papillomavirus Vaccine. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2121893. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.21893
90. Man I, Vänskä S, Lehtinen M, Bogaards JA. Human Papillomavirus Genotype Replacement: Still Too Early to Tell? *J Infect Dis.* 2021;224(3):481–91. DOI: 10.1093/infdis/jiaa032

91. Falcaro M, Soldan K, Ndlela B, Sasieni P. Effect of the HPV vaccination programme on incidence of cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia by socioeconomic deprivation in England: population based observational study. *BMJ*. 2024;385:e077341. DOI: 10.1136/bmj-2023-077341
92. Louvanto K, Verhoef L, Pimenoff V, Eriksson T, Leppälä S, Lagheden C, et al. Low methylation marker levels among human papillomavirus-vaccinated women with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Cancer*. 2024;1-9. DOI: 10.1002/ijc.35044
93. Demographics of Brazil - Statistics & Facts. Statista. [Acesso em: 20 jul. 2024]. Disponível em: <https://www.statista.com/topics/9821/demographics-of-brazil/>
94. Xing J, Tan T, Guo YL, Zhu JQ, Zheng AW, Yu AJ, et al. Heat maps present the spatial distribution of human papillomavirus infection in Zhejiang Province, China. *Oncol Lett*. 2021 May;21(5):366. DOI: 10.3892/ol.2021.12627
95. Keddy KH, Rachmawati T. Herd immunity or health equity? - extending HPV vaccination. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;36:100793. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100793
96. Filho DST, Rocha CMR, Bacha E, Andrade ÁNM, Pereira DDP, Nunes LM, et al. Current HPV vaccination strategies in Brazil. *Health*. 2023;15(02):107–21. DOI: 10.4236/health.2023.152009

APÊNDICE A – Downward trend in the HPV-induced lesions among the vaccinated female population in Brazil



Periódicos

ISSN	Título	Área com publicação no quadriênio	Classificação	Área mãe
2279-0837	IOSR JOURNAL OF HUMANITIES AND SOCIAL SCIENCE (ONLINE)	SAÚDE COLETIVA	A3	ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA E DE EMPRESAS, CIÊNCIAS CONTÁBEIS E TURISMO

Downward Trend In The Hpv-Induced Lesions Among The Vaccinated Female Population In Brazil

Adriana do Valle Graça^{1,2}, Leila Cristina Soares¹, Jorge Luiz Alves Brollo²

¹(Gynecology and Obstetrics Department, Rio de Janeiro State University, Brazil)

²(Gynecology and Obstetrics Department, Grande Rio State University, Brazil)

Abstract:

Background: This study aimed to analyze the impact of the HPV vaccine by comparing the incidence of pre-neoplastic and neoplastic HPV-induced histological lesions in age groups with and without vaccination coverage in Brazil and its regions from 2015 to 2021.

Materials and Methods: This longitudinal study utilized data on the incidence of HPV-induced lesions obtained from the Cancer Information System (SISCAN) of the Brazilian Unified Health System's Information Technology Department (DATASUS). Data on vaccination coverage were collected from the Information System of the National Immunization Program (SI-PNI). Trend analysis was conducted using the non-parametric Mann-Kendall test.

Results: The incidence of histological exams with HPV-induced lesions in Brazil between 2015 and 2021, among the 15–19-year-old age group, exhibited a significant tendency toward progressive and continuous decrease ($z = -2.70$; $p = 0.006$) with a pronounced linear fall ($\tau = -0.90$). The northern region had the lowest vaccination coverage compared to other regions, and the incidence of HPV-induced histological lesions did not show a declining trend, with some age groups showing significant upward trends. In contrast, the Northeast region showed better vaccination coverage in the years 2018, 2019, 2020, and 2021. There was a downward trend in the incidence of HPV-induced lesions among the 15 to 19-year-old group in the Southeast ($p = 0.03$), South ($p = 0.007$), Northeast ($p = 0.01$), and Midwest ($p = 0.003$) regions, with the most significant decline observed in the Midwest.

Conclusion: Despite vaccination coverage not consistently reaching the target, there was a noticeable trend toward a decline in the incidence of histological lesions induced by HPV in Brazil and most regions.

Key Word: Human papillomavirus; Papillomavirus Vaccines; Vaccination Coverage; Brazil.

Date of Submission: 22-05-2023

Date of Acceptance: 02-06-2023

I. Introduction

Cervical cancer is a significant cause of morbidity and mortality worldwide, particularly in low-, and middle-income countries with limited resources to support an organized screening program¹.

To prevent infection and reduce the risk of cancer, some models suggest that 80% of the world's population should be immunized against HPV². The World Health Organization (WHO) plan to eliminate cervical cancer by implementing specific measures, including achieving full immunization of 90% of girls up to 15 years of age by 2030 because cervical cancer is predominantly caused by HPV³.

In Brazil, limited access to healthcare, and geographical challenges contribute to cervical cancer being a public health concern. In 2014, Brazil initiated an HPV vaccination campaign with a goal to vaccinate 80% of the population. Initial doubts regarding the feasibility of achieving this goal due to geographical and cultural factors were dispelled, as high adherence rates were observed in most states, reaching approximately 100% compliance⁴. While cervical cancer screening is recommended from the age of 25 according to the Ministry of Health, opportunistic screening practices enable data collection from age groups that would not typically be covered by screening. Therefore, this study aimed to conduct a preliminary analysis of the impact of the vaccine by comparing the incidence of pre-neoplastic and neoplastic lesions with histological evidence in age groups with and without vaccination coverage in Brazil and its regions.

II. Material And Methods

This longitudinal study utilized data on the incidence of HPV-induced lesions obtained from the Cancer Information System (SISCAN) of the Brazilian Unified Health System's (DATASUS) Information Technology Department for the period from 2015 to 2021.

Downward trend in the HPV-induced lesions among the vaccinated female population in Brazil

To calculate vaccine coverage, data were extracted from the Information System of the National Program for Immunizations (SI-PNI) of the Ministry of Health. The data included information on the first and second HPV vaccines administered to individuals born from the years 2001 to 2005. The data covered all available periods starting from 2014, which marked the beginning of the vaccination campaign. Vaccine coverage was calculated according to the population projection for each year of vaccination, using the coverage method recommended by the Pan American Health Organization⁵.

The outcome variables extracted from SISCAN were the prevalence of HPV-induced lesions in histology, analyzed both at the national level and for specific regions. The analysis covered the period from 2015 to 2021 and focused on age groups between 15 and 64 years, categorized in 5-year intervals. The HPV-induced lesions with high-grade features that cannot exclude microinvasion and invasive squamous cell carcinoma.

Trend analysis was performed using the non-parametric Mann-Kendall test. The z value was examined with $z > 0$ indicating a positive trend, $z < 0$, a negative trend, and $z = 0$, no trend. The significant level was set at $p < 0.05$. The strength of the trend was assessed through the significance test on Kendall's tau value. A tau value less than 0.3 indicates a weak linear relationship, tau less than 0.7 is a moderate linear relationship, and tau greater than, or equal to 0.7 indicates a strong linear relationship. The statistical analysis was performed using R software version 4.2.2 (2022-10-31 ucrt).

III. Result

Regarding vaccination coverage, the analysis of DATASUS data on second doses based on population projections revealed that until 2015, there was no age group covered by the campaign for girls aged 15–19 years. The vaccination had not yet been covered for other age groups, except for the 20–24 age group in 2021, which included those born in 2006.

In Brazil, the calculated coverage for the first dose among individuals aged 15–19 years was 20.14% in 2016, 40.35% in 2017, 68.19% in 2018, and 85.59% in 2019. Notably, in 2020, the coverage exceeded 100% of the projected population (110.51%) (Table 1).

Regarding the second dose of the HPV vaccine, the calculated coverage for 2016 was 12.93%, which increased to 27.34% in 2017, 40.56% in 2018, and 54.30% in 2019. For 2020 and 2021, the entire group of individuals 15–19 years was covered by the vaccine, with a coverage rate of 82.35% and 82.44%, respectively.

Table 1. Coverage of first and second doses in the 15-19 age groups according to the population projection for the years, Brazil and regions.

	Brasil		Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		Centro-oeste	
	First dose	Second dose	First dose	Second dose	First dose	Second dose	First dose	Second dose	First dose	Second dose	First dose	Second dose
2016	20.14	11.90	15.48	7.12	21.05	13.08	20.94	14.52	20.89	14.89	17.40	10.55
2017	40.35	25.37	31.76	15.86	41.79	25.66	41.74	41.74	41.22	30.08	37.62	23.66
2018	68.19	41.88	56.34	30.25	66.00	45.10	67.35	46.44	65.69	45.62	64.44	41.56
2019	85.59	61.26	72.26	47.00	84.25	56.75	81.82	67.56	79.76	65.01	78.54	57.23
2020	110.51	82.93	94.54	66.71	101.41	78.26	103.50	91.14	99.38	83.90	98.05	74.64

The incidence of histological examinations with HPV-induced lesions in Brazil from 2015 to 2020 revealed a significant and consistent decrease in the age group of 15–19 years ($z = -2.70$; $p = 0.006$), demonstrating a strong linear downward trend ($\tau = -0.90$) (Figure 1). However, there was no statistically significant trend observed in other age groups: 20–24 years ($z = -0.60$, $p = 0.55$), 25–29 years ($z = 0$; $p = 1$), 30–34 years ($z = 0$, $p = 1$), 35–39 years ($z = 0.60$; $p = 0.55$), 40–44 years ($z = 0.60$; $p = 0.55$), 45–49 years ($z = 0.60$; $p = 0.55$), 50–54 years ($z = 0.30$; $p = 0.76$), 55–59 years ($z = 0.60$; $p = 0.55$), and 60–64 years ($z = 0.30$; $p = 0.76$).

Downward trend in the HPV-induced lesions among the vaccinated female population in Brazil

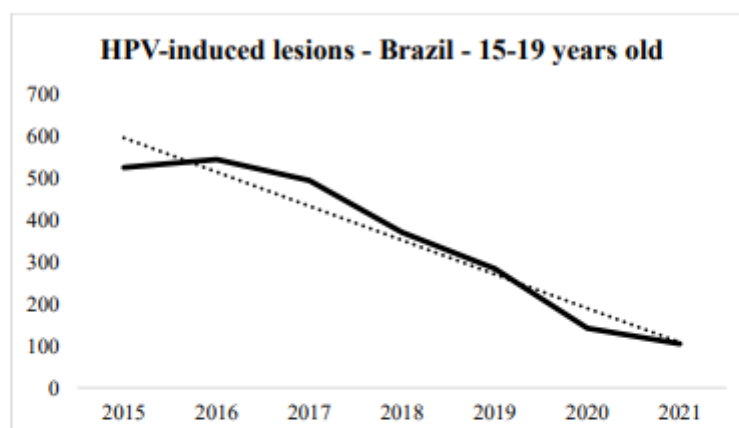


Figure 1. Incidence of HPV-induced lesions in Brazil among individuals aged 15 to 19 years from 2015 to 2021, demonstrating a declining trend.

In the northern region, the calculated coverage of the first dose of the HPV vaccine among the 15–19 age group was 15.48% in 2016, 31.76% in 2017, 56.34% in 2018, 72.26% in 2019, and 94.54% in 2020. For the second dose, was 8.38% in 2016, 18.51% in 2017, 30.42% in 2018, 41.85% in 2019, 66.01% in 2020 and 70.21% in 2021. There was no statistically significant trend observed in any age group: in the age group of 15–19 years ($z = -1.37$, $p = 0.17$), 20–24 years ($z = 0$; $p = 1$), 25–29 years ($z = 1.20$; $p = 0.22$), 30–34 years ($z = 1.50$; $p = 0.13$), 35–39 years old ($z = 1.50$, $p = 0.13$), 40–44 years ($z = 1.20$; $p = 0.23$). The ranges 40–44 years ($z = 2.40$; $p = 0.01$; $\tau = 0.81$) and 50–54 years old ($z = 2.10$; $p = 0.03$; $\tau = 0.71$), 55–59 years ($z = 1.99$; $p = 0.048$; $\tau = 0.68$) and 60–64 years ($z = 2.40$; $p = 0.02$; $\tau = 0.81$) showed increasing trend.

In the Northeast region, the calculated coverage for the first dose among individuals aged 15–19 years was 21.05% in 2016, 41.79% in 2017, 66% in 2018, 84.25% in 2019 and 101.41% in 2020. Regarding the second dose, the calculated coverage for 2016 was 13.06%, 27.79% in 2017, 58.28% in 2018, 72.03% in 2019, 100.08% in 2020 and 100.47 in 2021. The incidence of histological examinations with HPV-induced lesions in the age group of 15–19 years showed a significant decreasing tendency ($z = -2.58$, $p = 0.01$; $\tau = -0.88$). No trend was observed for individuals aged 20–24 years ($z = 0$; $p = 1$), 25–29 years ($z = 0$; $p = 1$), 30–34 years ($z = 0.30$; $p = 0.76$), 35–39 years ($z = 0.30$; $p = 0.76$), 40–44 years ($z = 1.20$; $p = 0.23$), 45–49 years ($z = 0.60$; $p = 0.55$), 50–54 years old ($z = 1.20$; $p = 0.23$), 55–59 years ($z = 1.20$; $p = 0.23$) and 60–64 years ($z = 0.90$; $p = 0.37$).

In the Southeast region, the calculated coverage for the first dose among individuals aged 15–19 years was 20.94% in 2016, 41.74% in 2017, 67.35% in 2018, 81.82% in 2019 and 103.5% in 2020. Regarding the second dose, the calculated coverage for 2016 was 14.51%, 30.16% in 2017, of 44.04% in 2018, 58.78% in 2019, 89.34% in 2020 and 87.89 in 2021. The 15–19 age group showed a significant downward trend for positive histological exams for HPV-induced lesions ($z = -2.10$, $p = 0.03$), with a high linear downward trend ($\tau = -0.71$). The other age groups, 20–24 years ($z = -1.20$, $p = 0.23$), 25–29 years ($z = 0$; $p = 1$), 30–34 years ($z = 0.30$, $p = 0.76$), 35–39 years ($z = 0.30$, $p = 0.76$), 40–44 years ($z = 0.60$, $p = 0.55$), 45–49 years ($z = 0.60$, $p = 0.55$), 50–54 years ($z = 0.60$, $p = 0.55$), 55–60 years ($z = 0$, $p = 1$), 60–64 years ($z = 0.60$; $p = 0.55$) showed no significant trend.

In the southern region, the calculated coverage for the first dose among individuals aged 15–19 years was 20.89% in 2016, 41.22% in 2017, 65.69% in 2018, 79.76% in 2019 and 99.38% in 2020. Regarding the second dose, the calculated coverage for 2016 was 13.7%, 28.3% in 2017, 40.48% in 2018, 54.96% in 2019, 83.02% in 2020 and 82.42% in 2021. There was a significant trend towards a decrease in positive diagnoses for HPV-induced lesions in the 15–19 age group ($z = -2.70$; $p = 0.007$, $\tau = -0.90$) with a high linear trend. The ranges of 20–24 years old ($z = -0.60$, $p = 0.55$), 25–29 years old ($z = 0.30$; $p = 0.76$), 30–34 years old ($z = -0.60$, $p = 0.55$), 35–39 years old ($z = 0$; $p = 1$), 40–44 years old ($z = 0$; $p = 1$), 45–49 years old ($z = -0.45$; $p = 0.65$), 50–54 years old ($z = -0.60$; $p = 0.55$), 55–59 years old ($z = -0.45$; $p = 0.65$) and 60–64 years old ($z = 0$; $p = 1$) did not show this trend.

In the Midwest region, the calculated coverage for the first dose among individuals aged 15–19 years was 17.40% in 2016, 37.62% in 2017, 64.44% in 2018, 78.54% in 2019 and 98.05% in 2020. The second dose coverage was 9.05% in 2016, 20.95% in 2017, 33.08% in 2018, 44.17% in 2019 and 66.11% in 2020 and 69.23% in 2021. This region presented the most expressive result of all regions in the 15–19 age group ($z = -3.00$; $p = 0.003$) with maximum trend strength ($\tau = -1$). The 20–24 age group also showed a trend for a substantial decline ($z = -2.70$, p -value = 0.007) and a strong linear trend ($\tau = -0.90$), which might be an effect of district federal campaigns in the years before the national campaign. Regarding other groups, 25–29 years ($z = -1.50$; $p = 0.13$), 30–34 years ($z = -1.80$; $p = 0.07$), 35–39 years ($z = -0.45$; $p = 0.65$), 40–44 years ($z = 0$; $p = 1$), 45–49 years ($z = -0.90$;

Downward trend in the HPV-induced lesions among the vaccinated female population in Brazil

$p=0.37$), 50–54 ($z=0.60$; $p=0.55$) years, 55–59 years ($z=-0.60$; $p=0.55$) and 60–64 years ($z=-0.90$; $p=0.37$), there was no significant trend (Figures 2 and 3).

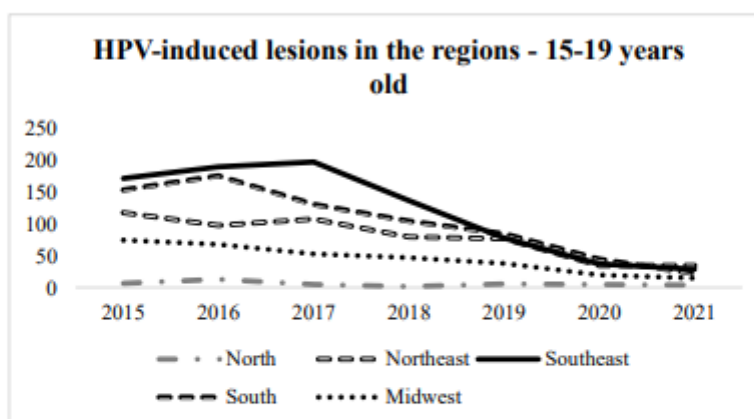


Figure 2. Region-specific prevalence of HPV-induced lesions in Brazil among individuals aged 15 to 19 years from 2015 to 2021.

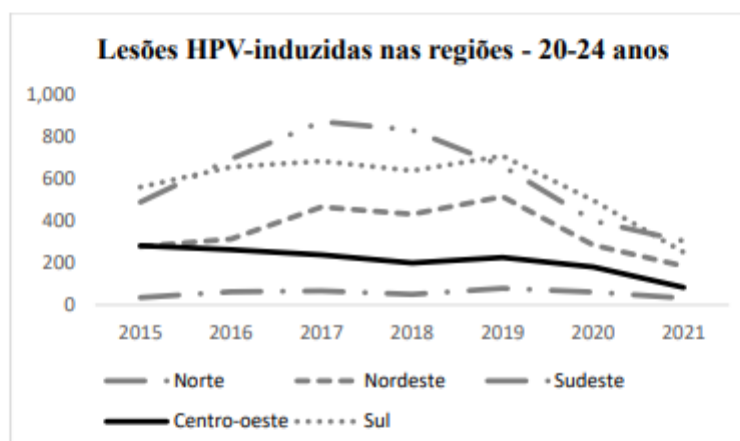


Figure 3. Region-specific prevalence of HPV-induced lesions in Brazil among individuals aged 20 to 24 years from 2015 to 2021.

IV. Discussion

HPV infection is a significant contributing factor in the development of cervical cancer and epidemiological research indicates that the infection rate can reach 80% in sexually active women. While the immune system can naturally eliminate the majority of viral infections, some persist, and can lead to cancer overtime⁴. Implementing widespread vaccination programs has the potential to significantly decrease mortality rates and the occurrence of HPV-related cancers, thereby reducing the financial burden associated with treating these diseases².

Tabibi et al. demonstrated a reduction in cervical cancer and mortality rates following the introduction of HPV vaccination in the United States in 2006. The study specifically focused on girls and women aged 11–26 years, revealing a more substantial reduction in cervical cancer cases among women aged 15–24 years compared to those aged 25–39 years⁸. Additionally, Caskey conducted a database analysis comparing pre- and post-vaccination populations, which demonstrated a decline in cervical cancer incidence and mortality rates associated with the introduction of the HPV vaccine².

In Brazil, the Unified Health System (SUS) offers free vaccines against numerous diseases to individuals across all age groups, attaining a national coverage rate exceeding 90%. Nonetheless, vaccination coverage in Brazil has experienced a decline since 2013, accompanied by an increase in vaccine hesitancy within the country. These trends have been closely linked to disinformation campaigns, posing significant challenges for the PNI in recent years¹⁰.

Downward trend in the HPV-induced lesions among the vaccinated female population in Brazil

However, in 2014, during the first year of the vaccination campaign, 87% of Brazilian municipalities achieved the target of 80% coverage for the first dose among eligible girls. However, this number decreased to 32% of municipalities for the second dose¹¹. Consequently, there is a limited time frame for impact assessment. Nevertheless, the results of the analysis of histopathological exams with HPV-induced lesions in the 15–19 age group, which was partially covered by the vaccine until 2019 and fully covered from 2020, revealed a decreasing trend in the incidence of these lesions in Brazil and nearly all regions, which was not observed in other age groups. These results demonstrate that, despite Brazil falling short of the WHO's target of 90% HPV vaccination coverage by 2030, a tangible impact is already being observed in the majority of the vaccinated populations.

It is crucial to disseminate these findings publicly, particularly considering the significant rise in vaccine hesitancy within Brazil. Despite the proven efficacy and accessibility of vaccines, they are often rejected due to various concerns and misconceptions¹². Notably, vaccination rates for diseases such as measles, mumps, and rubella have consistently declined since 2013, raising concerns about potential outbreaks of preventable diseases¹³. Numerous personal and political viewpoints pose obstacles to vaccination efforts. In the case of HPV, being a sexually transmitted infection, many parents express apprehension that vaccination may inadvertently encourage teenage sexual activity or promote risky behavior¹⁴.

The northern region stands out as the only one region that did not demonstrate a decline in the incidence of HPV-induced lesions among the 15–19 age group. Furthermore, there is an observed trend of increasing incidence of these lesions in other groups, including 40–44 years, 50–54 years, 55–59 years, and 60–64 years. It is worth noting that this region also exhibits the lowest coverage rates based on DATASUS data.

However, similar observations regarding low coverage rates have been made in other vaccines, such as hepatitis, particularly in states located in the North region¹⁵.

Interestingly, the North, and Midwest regions exhibited comparable results, with coverage rates of 70.21% and 69.23%, respectively. However, a notable difference between these regions is that the Federal District in the Midwest region initiated the HPV vaccination campaign before the national campaign. This early implementation in the Federal District may have contributed to higher coverage rates in the region, which is reflected in the stronger downward trend observed in the 20–24 years age group, indicating that expanding the vaccine coverage to additional age ranges enhances the vaccine's effectiveness in providing protection.

The requirement for multiple doses has been recognized as a barrier to achieving successful HPV vaccination¹⁶. However, in December 2022, WHO authorized countries to use a single dose of the HPV vaccine at their discretion, which has had a significant impact on public health. This recommendation was based on strong evidence generated from several observational and ecological studies, as well as a randomized clinical trial. The UK's Vaccines Advisory Committee also deemed the evidence robust and convincing enough to recommend the adoption of a single-dose regimen in its national immunization program¹⁷. Considering projections of coverage of the first dose only, Brazil is expected to reach the WHO target of 90% coverage for this population by 2030.

Targeted outreach efforts aimed at specific populations can significantly enhance the acceptance and uptake of the HPV vaccine. To ensure high vaccination rates for future generations, it is crucial to identify and address barriers to immunization. Implementing educational incentive campaigns and school-based vaccination programs, which were successful during the initial phase of the 2014 campaign, can help maintain a strong adherence to vaccination protocols. Additionally, to achieve the goal of 90% coverage by 2030, it is important to consider the implementation of second-dose rescue vaccination strategies¹⁸.

The findings of this study suggest that the current coverage of the HPV vaccine is effective in preventing HPV-induced diseases. The potential effectiveness of single-dose vaccination is likely contributing to a higher percentage of the vaccinated population. However, as the vaccination campaign progresses, further studies should be conducted in Brazil to gather more data. Despite the need for continued research, this initial analysis presents promising results that can guide further vaccination campaigns, with particular attention to the northern region.

V. Conclusion

Despite vaccination coverage not consistently reaching the target, there was a noticeable trend toward a decline in the incidence of histological lesions induced by HPV in Brazil and most regions. The northern region, which has the worst outcomes, should receive more attention when adopting public policy.

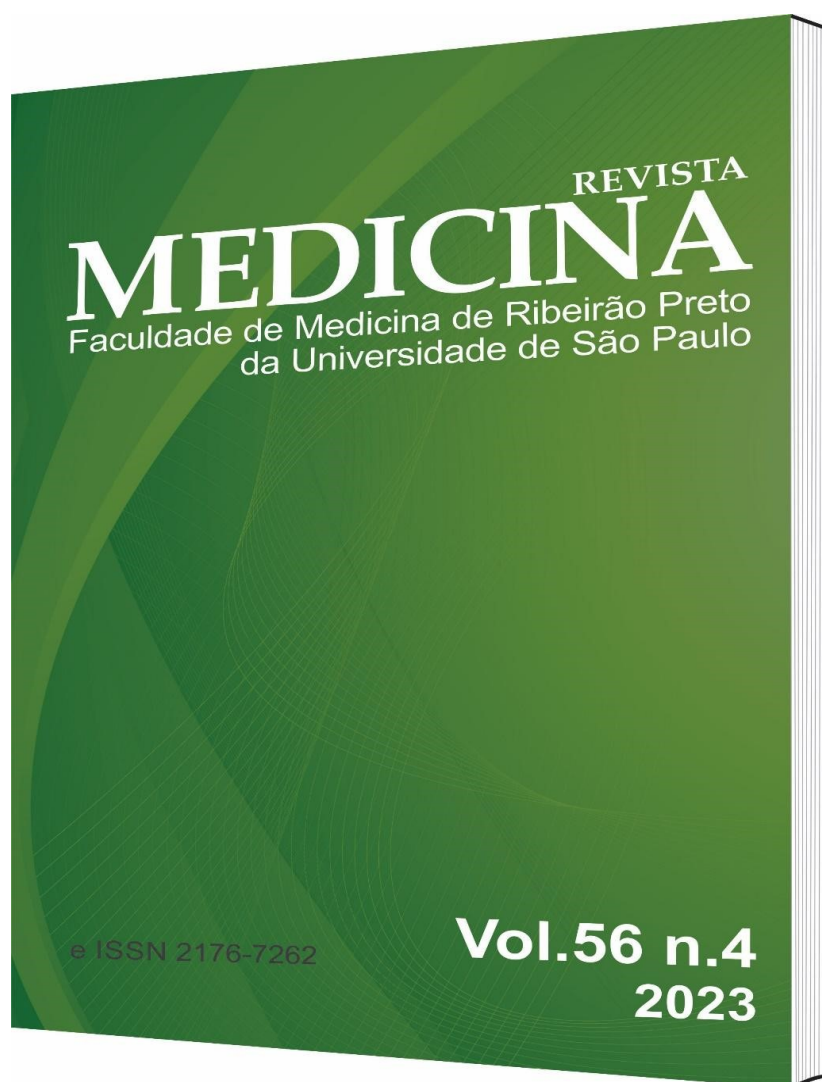
References

- [1]. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019 Apr 3;365:l1161.
- [2]. St Laurent J, Lockett R, Feldman S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. *Curr Probl Cancer*. 2018 Sep;42(5):493–506.
- [3]. Gultekin M, Ramirez PT, Broutet N, Hutubessy R. World Health Organization call for action to eliminate cervical cancer globally. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Apr;30(4):426–7.
- [4]. Mendes Lobão W, Duarte FG, Burns JD, de Souza Teles Santos CA, Chagas de Almeida MC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLoS One*. 2018 Nov 12;13(11):e0206726.

Downward trend in the HPV-induced lesions among the vaccinated female population in Brazil

- [5]. Organização Pan-Americana da Saúde. Metodologia para o cálculo de cobertura da vacina contra o HPV na Região das Américas. Washington, D.C.: OPAS; 2019.
- [6]. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med.* 2018 Oct;7(10):5217–36.
- [7]. Tabibi T, Barnes JM, Shah A, Osazuwa-Peters N, Johnson KJ, Brown DS. Human Papillomavirus Vaccination and Trends in Cervical Cancer Incidence and Mortality in the US. *JAMA Pediatr.* 2022 Mar 1;176(3):313–6.
- [8]. Tabibi T, Barnes JM, Shah A, Osazuwa-Peters N, Johnson KJ, Brown DS. Human Papillomavirus Vaccination and Trends in Cervical Cancer Incidence and Mortality in the US. *JAMA Pediatr.* 2022 Mar 1;176(3):313–6.
- [9]. Caskey R. HPV vaccination associated with decreased cervical cancer incidence and mortality. *J Pediatr.* 2022 Jun;245:246–9.
- [10]. Césari N, Mota TF, Lopes FFL, Lima ACM, Luzardo R, Quintanilha LF, et al. Longitudinal profiling of the vaccination coverage in Brazil reveals a recent change in the patterns hallmarked by differential reduction across regions. *Int J Infect Dis.* 2020 Sep;98:275–80.
- [11]. Corrêa FM, Migowski A, de Almeida LM, Soares MA. Cervical cancer screening, treatment and prophylaxis in Brazil: Current and future perspectives for cervical cancer elimination. *Front Med.* 2022 Aug 24;9:945621.
- [12]. Graca A do V, Soares LC. Cobertura projetada para 2030: É hora de resgatar a vacina contra o HPV nas mulheres brasileiras? *Res Soc Dev.* 2022 Dec 8;11(16):e285111638265.
- [13]. Brown AL, Sperandio M, Turssi CP, Leite RMA, Berton VF, Succi RM, et al. Vaccine confidence and hesitancy in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2018 Sep 21;34(9):e00011618.
- [14]. Brouwer AF, Delinger RL, Eisenberg MC, Campredon LP, Walline HM, Carey TE, et al. HPV vaccination has not increased sexual activity or accelerated sexual debut in a college-aged cohort of men and women. *BMC Public Health.* 2019 Jun 25;19(1):821.
- [15]. Brito WI de, Souto FJD. Universal hepatitis A vaccination in Brazil: analysis of vaccination coverage and incidence five years after program implementation. *Rev Bras Epidemiol.* 2020 Jul 6;23:e200073.
- [16]. Mitchell KR, Erio T, Whitworth HS, Marwerwe G, Chagallucha J, Baisley K, et al. Does the number of doses matter? A qualitative study of HPV vaccination acceptability nested in a dose reduction trial in Tanzania. *Tumour Virus Res.* 2021 Dec;12:200217.
- [17]. Joshi S, Anantharaman D, Muwonge R, Bhatla N, Panicker G, Butt J, et al. Evaluation of immune response to single dose of quadrivalent HPV vaccine at 10-year post-vaccination. *Vaccine.* 2023 Jan 4;41(1):236–45.

APÊNDICE B – Who global strategy for sexually transmitted infections: situation in Brazil



3) Medicina Ribeirão Preto - aceito - A3

2176-7262	MEDICINA (RIBEIRAO PRETO. ONLINE)	MEDICINA I	A3	SAÚDE COLETIVA
2176-7262	MEDICINA (RIBEIRAO PRETO. ONLINE)	MEDICINA II	A3	SAÚDE COLETIVA
2176-7262	MEDICINA (RIBEIRAO PRETO. ONLINE)	MEDICINA III	A3	SAÚDE COLETIVA
2176-7262	MEDICINA (RIBEIRAO PRETO. ONLINE)	NUTRIÇÃO	A3	SAÚDE COLETIVA
2176-7262	MEDICINA (RIBEIRAO PRETO. ONLINE)	ODONTOLOGIA	A3	SAÚDE COLETIVA
2176-7262	MEDICINA (RIBEIRAO PRETO. ONLINE)	PSICOLOGIA	A3	SAÚDE COLETIVA
2176-7262	MEDICINA (RIBEIRAO PRETO. ONLINE)	SAÚDE COLETIVA	A3	SAÚDE COLETIVA

[Início](#)
[Anterior](#)
[1](#)
[Próxima](#)
[Fim](#)

1 a 0 de 0 registro(s)






Versão do sistema: 3.83.4 Copyright 2022 Capes. Todos os direitos reservados.

WHO global strategy for sexually transmitted infections: situation in Brazil

Leila Cristina Soares¹, Nathália Bezerra da Silva¹, Laura Campelo dos Santos¹, Lucas Alcides Barizon Lamim¹, Adriana do Valle Graça², Jorge Luiz Alves Brollo³

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) has established goals aligned with the United Nations (UN) objectives for sustainable development by 2030. This study aims to analyze Brazil's progress toward the goal of eliminating sexually transmitted infections. Consultations were conducted using the DATASUS database, the Ministry of Health's Vaccinometer, and the Integrated Health Surveillance Platform (IHSP) to gather data on live births, acquired, congenital, and pregnant syphilis, human papillomavirus (HPV) vaccination, and population projections. Discrepancies in syphilis data across these platforms have impacted the accuracy of the information systems, with DATASUS showing decreased numbers and IHSP showing increased numbers. In 2021, HPV vaccination coverage was 62.03%. Rescue vaccination efforts have proven effective in increasing coverage. However, there is a lack of data on gonococcal infections, and despite increased vaccination coverage, none of the parameters are close to meeting the WHO targets.

Keywords: World Health Organization, Sexually transmitted infections, Gonorrhea, Syphilis, HPV.

INTRODUCTION

In September 2015, the United Nations (UN) established 17 Sustainable Development Goals (SDGs) to be achieved by 2030. The World Health Organization (WHO) has defined a set of global health targets and objectives¹ aligned with these goals.

Among the goals aimed at eliminating sexually transmitted infections (STIs) by 2030 are: a 90% global reduction in the incidence of syphilis and gonorrhea; a reduction in cases of congenital syphilis to fewer than 50 per 100,000 live births in 80% of countries; and achieving 90% national coverage with the human papillomavirus (HPV) vaccine².

The most common pathogens responsible for sexually transmitted bacterial infections worldwide are *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Treponema pallidum*, which primarily affect wo-

men under 25 years old. According to the WHO, approximately 126 million new cases of curable STIs are diagnosed each year in the Americas region³.

The prevalence of *N. gonorrhoeae* or *C. trachomatis* infection in Brazil is still unknown. Except for HIV and syphilis, STIs are diagnosed through syndromic management despite their low sensitivity and specificity⁴. Many studies reported that 10%–40% of women with cervicitis caused by these agents develop pelvic inflammatory diseases⁵. The risk of serious complications, such as infertility, ectopic pregnancy, and chronic pelvic pain, increases with delayed diagnosis and treatment or when treatment is inadequate⁵. Furthermore, high resistance of *N. gonorrhoeae* to ciprofloxacin, emerging resistance to azithromycin, and decreased susceptibility to extended-spectrum cephalosporins require continuous monitoring⁶. Antimicrobial resis-

¹Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, (RJ), Brasil

²Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, (RJ), Brasil

³Universidade do Grande Rio, Rio de Janeiro, (RJ), Brasil



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

<https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2024.208884>

tance is acquired by gonococci via several mechanisms, including the acquisition of plasmids encoding β -lactamase resistance, point mutations in chromosomal genes that increase resistance to β -lactam antibiotics, macrolides, and fluoroquinolones, and uptake of DNA from other gonococcal strains or *Neisseria* sp⁷.

In Brazil, cases of acquired, gestational, and congenital syphilis must be reported. Epidemiological data show an increase in syphilis cases from 2010 to 2018, when the incidence rate increased by nearly four times, the pregnant syphilis detection rate increased by about six times, and the acquired syphilis detection rate increased from 34.1 cases per 100,000 inhabitants in 2015 to 75.8 cases per 100,000 inhabitants in 2018^{1,8}. According to the WHO, half of pregnant women with active syphilis will have stillbirths, or their neonates will catch the infection and die during the perinatal period⁹.

Human papillomavirus infection is one of the most common STIs in the world, and the persistence of some HPV types can lead to cervical cancer. Every year, 530,000 new cases of this disease are diagnosed. The vaccine against this virus was included free of charge in the National Immunization Program (PNI) of Brazil in 2014 and has been included in the schedules of more than 40 countries in the Americas since mid-2019¹⁰.

This study analyzed the situation in Brazil in 2021 in relation to WHO targets for eliminating STIs by 2030.

METHODOLOGY

WHO designated 2018 as the baseline year for reducing gonorrhea and syphilis. To compare the incidence of congenital and

acquired syphilis, the database of the Informatics Department of the Brazilian Unified Health System on health information (DATASUS-TABNET)¹¹ from 2018 to 2021 was examined. The incidence reduction percentage was derived from the difference in incidence between 2018 and 2021, and the result was divided by the original incidence and then multiplied by 100. Information on live births was extracted from the Integrated Health Surveillance Platform (PIVS)¹².

Additionally, HPV vaccination information was extracted from DATASUS¹⁰ database and the Ministry of Health's vaccino-meter¹³, and the coverage was calculated by the number of second doses administered in a given year/target population based on the population projection for 2021 $\times$ 100. As the campaign started in 2014 for girls aged 11–13 years, we considered those born in 2012 and later (9 years old in 2021), since this year the campaign included girls aged 9 to 11 years. WHO target for vaccine coverage is 90%, and, as it is not comparable with 2018, vaccination coverage was calculated using the population projection for 2021 in the age group of 9–20 years.

RESULTS

There are no data available on DATASUS or any other platform. WHO aims for a 90% reduction in cases; however, the lack of data makes assessing the current situation difficult.

According to DATASUS, there were 159,329 notifications of acquired syphilis in 2018, which remained relatively stable in 2019, with 158,024, before dropping to 118,036 in 2020 and 64,279 in 2021. From 2018 to 2020, the number of cases of gestational syphilis remained stable,

with 63,109 cases in 2018, 62,633 in 2019, and 61,566 in 2020, declining to 30,505 in 2021. Congenital syphilis affected 25,509 cases in 2018, 24,571 in 2019, and 21,968 in 2020, a decrease from 10,895 in 2021. It has dropped from 41.05 in 2018 to 35.71 in

2021. The results extracted from DATASUS are shown in Table 1.

The number of live births was obtained from the official platform at <http://plataforma.saude.gov.br/natalidade/vindos-vivos/>.

Table 1. Comparison between the reported cases of acquired, gestational, and congenital syphilis and the ratio of congenital syphilis per 100,000 live births from 2018 to 2021 obtained from DATASUS and Integrated Health Surveillance Platform (PIVS)

Year	Data source	Acquired	Gestational	Congenital	Congenital/100,000 live births
2018	DATASUS	159,329	63,109	25,909	879.79
	PIVS	159,734	63,407	26,839	911.36
2019	DATASUS	158,024	62,633	24,571	862.40
	PIVS	163,523	64,578	25,387	891.04
2020	DATASUS	118,036	61,566	21,968	804.65
	PIVS	125,143	65,835	23,578	863.62
2021	DATASUS	64,279	30,505	10,895	407.74
	PIVS	167,523	74,079	27,019	1009.26

According to DATASUS, the incidence of congenital syphilis / 100,000 live births, whose WHO target is less than 50, decreased from 879.68 in 2018 to 407.74 in 2021.

According to data from the official epidemiological bulletin from the government, with data extracted from the website <http://indicadoressifilis.aids.gov.br/>, we observed discrepancies in DATASUS results. Acquired syphilis has shown some stability

since 2018, with a slight drop in 2020 and a rise in 2021. Gestational syphilis also shows some stability, with a significant increase in 2021.

HPV vaccine

To calculate vaccine coverage, data on second doses applied by year of birth during the different campaigns were extracted. (Table 2).

Table 2. Second doses according to year of birth and year of vaccination (data extracted from DATASUS)

Year of birth	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total second doses applied
2001	1,004,187	87,013	6,265	2,158	4,054	3,421	1,446	---	1,108,544
2002	977,935	196,754	38,432	13,089	5,164	3,558	1,560	536	1,237,028
2003	594,008	343,225	86,915	75,934	28,284	5,351	2,930	709	1,137,356
2004	23,927	737,635	176,275	144,809	64,533	29,663	5,689	1,253	1,183,784
2005	14,306	622,206	223,562	168,072	80,673	49,347	28,442	2,034	1,188,642
2006	-----	300,787	287,595	193,729	106,694	64,750	54,189	18,088	1,025,832
2007	-----	-----	255,345	402,593	164,447	99,914	75,958	36,082	1,034,339
2008	-----	-----	-----	372,370	310,891	166,846	136,274	52,650	1,039,031
2009	-----	-----	-----	---	340,748	334,768	210,487	96,352	982,355
2010	-----	-----	-----	---	---	353,016	324,347	174,050	851,413
2011	-----	-----	-----	-----	-----	---	331,910	297,698	629,608
2012	-----	-----	---	-----	-----	-----	---	306,426	306,426

Data retrieved for the 2014 and 2015 campaigns are available on the DATASUS–TABNET and the Ministry of Health vaccinometer website, with different values (Table 3). Because the data for the following years are only available on DATASUS, the values used for coverage calculations were obtained from this database. It is important to note that there may be some inconsistencies in the data by the source systems that are being reviewed in these data.

Table 3. Inconsistencies in vaccination information between data extracted from the vaccinometer of the Ministry of Health and the DATASUS–TABNET of Brazil

Year of birth	Vaccinometer	DATASUS
2001	1,110,742	1,004,187
2002	1,099,163	977,935
2003	680,696	594,008

Vaccination coverage can be obtained by calculating the number of second doses in relation to the population projection for a given year. In 2021, coverage was 62.03% based on the number of women targeted by the campaign. This number may be higher because those born between 2009 and 2012 will still be included in future campaigns because the age group is 9–14 years old and can still be acquired (Table 4).

Table 4. Population projection according to age group 2021 and calculated coverage (second doses)

Year of birth	Age in 2021	Female population projection according to age group in 2021		Coverage/age group in 2021
2001	20	1,108,544		65.43
2002	19	1,237,028		73.91
2003	18	1,137,356		68.81
2004	17	1,183,784		72.57
2005	16	1,188,642		73.86
2006	15	1,025,832		64.65
2007	14	1,034,339		66.13
2008	13	1,039,031		67.42
2009	12	982,355		64.68
2010	11	851,413		56.88
2011	10	629,608		42.66
2012	9	306,426		21.05
2021	9-20	18,900,844		62.03

DISCUSSION

WHO targets for 2030 to eliminate STIs is a 90% reduction in the incidence of gonococcal infection².

The main challenge in assessing the reduction in gonorrhea cases in Brazil is the lack of a database containing this information. According to De Lannoy et al.¹⁴, gonorrhea prevalence in the population aged 15–49 years is approximately 1.4%, with an annual incidence of around 500,000 new cases in the general population. However, because there is no information on its prevalence, it is impossible to analyze the re-

duction in patients, which is WHO's objective. Furthermore, diagnostic tests are not available in most primary care services.

The absence of symptoms in many women makes diagnosing gonorrhea challenging; therefore, they may be unaware of their infection for long periods¹⁴. In countries where screening for asymptomatic women is readily available, early detection and effective treatment prevent sequelae and interrupt transmission¹⁵.

Because more than 90% of male urethral discharge syndrome cases are symptomatic¹⁶, the Ministry of Health is-

sued an ordinance in 2020 establishing sites for sentinel surveillance of male urethral discharge syndrome. These sites should provide information that may be used to create official epidemiological data. Thus, male urethral discharge syndrome must be reported in some Brazilian states¹⁴. The health unit qualified for surveillance must notify all urethral discharges attended, collect epidemiological data from patients using a form prepared by the Ministry of Health, collect and forward biological samples from at least 80% of people attending sentinel units with urethral discharge to carry out molecular biology tests, cultivate and isolate suggestive strains of *N. Gonorrhoeae*, and forward them to the national reference laboratory for surveillance and monitoring susceptibility to antimicrobials that can cause urethral discharge in addition to Chlamydia and gonococcus¹⁷.

The Ministry of Health ordinance appears to be a small step forward, but it can change the current situation of utter lack of information. Perhaps national notification is a new step that can strengthen the information system and break the transmission chain.

The high resistance acquired by *N. gonorrhoeae* to all antimicrobials used for treatment since the 1930s causes the treatment options to decrease rapidly, with constant changes in antibiotics considered first-line treatment. This is a significant concern, and combating this STI as soon as possible is critical¹⁸.

One of the WHO's 2030 targets for eliminating STIs is a 90% decrease in acquired syphilis cases and a decline in congenital syphilis cases to ≥ 50 per 100,000 live births².

Syphilis is a notifiable STI in Brazil. However, it is concerning that weekly re-

porting, which should be done, is not done this way in practice. In addition, the inability of health professionals to fill out various information on compulsory notification forms makes sociodemographic analysis problematic¹⁹. Garbin et al.²⁰ observed that, among the compulsory notification forms for acquired syphilis, those for partners were the most incomplete, with pending information.

It is possible to verify DATASUS data on acquired, congenital, and pregnant syphilis in Brazil from 2018 to 2021, observing a reduction of 59.66% in the number of acquired syphilis cases, falling below the WHO target of 90%. Congenital syphilis decreased by 56.6%, although the WHO target of less than 50 per 100,000 live births remains unmet, with a ratio of 407.74 per 100,000 live births in 2021.

The significant drop in records of gestational syphilis and congenital syphilis in 2021 is being highlighted. Gestational syphilis, which remained stable at approximately 60,000 cases, dropped to 30,505 cases in 2021, and congenital syphilis, which remained stable at approximately 20,000 cases, dropped to 11,556 cases. However, when the platform changes, these data are not verified, demonstrating that incorrect or incomplete data are available on official websites. In 2021, there is an increase in the three situations (acquired, gestational, and congenital) in the Integrated Health Surveillance Platform.

Between 2010 and 2020, there was a 31% increase in congenital syphilis cases and a 53% increase in gestational syphilis cases in Brazil. Additionally, the statistics reveal regional differences, indicating unequal access to healthcare²¹.

Several studies have demonstrated the role of prenatal care in the detection

and early treatment of syphilis. When the mother does not receive adequate treatment, the risk of congenital syphilis increases fivefold¹⁹. Data show that women who received a syphilis diagnosis and adequate treatment during their first trimester of pregnancy had similar outcomes to those who did not. Women diagnosed late or had inadequate treatment had identical results to those who did not undergo treatment²².

Bezerra et al. found that 78.4% of mothers of children diagnosed with congenital syphilis in 2015 sought medical attention during prenatal care, and 51.4% of these mothers were diagnosed with gestational syphilis using DATASUS data. However, more than half received inadequate treatment, and 27.3% had no access to treatment at all²³.

Increasing HPV vaccine coverage is a key component of eliminating cervical cancer²³. Santos et al. found that a lack of knowledge about the HPV vaccination campaign among Brazilian students is associated with a drop in vaccination rates, noting that this lack of knowledge is mainly related to black male individuals aged 15 to 17 yr without home internet access, with smoking, alcoholism, and drug use habits, and who report food insecurity and a history of physical aggression, in addition to low schooling expectations, a lack of pregnancy guidance and STI/AIDS at school, and who do not have the habit of seeking health services. The importance of an HPV vaccination campaign in the school environment was confirmed in this same study²⁴.

In 2021, coverage in Brazil was around 62.03%, based on the population potentially participating in vaccination campaigns since 2014.

Furthermore, noteworthy is the discrepancy between health information from DATASUS and the vaccinometer from the Ministry of Health, which only contains vaccination data from the 2014 and 2015 vaccination campaigns. Despite similar values, this fact raises questions about the reliability of the information.

Silva et al. found that nonadherence to vaccination is primarily due to a lack of knowledge of its importance, particularly among students in the public school system in the north and northeast regions of the country, after reviewing data from the 2019 National School Health Survey. They also found that fear of adverse reactions, prohibition of vaccination by those responsible, and discrediting the effect of the vaccine accounted for 17.5% of the causes for nonadherence²⁵.

Public policies that minimize inequalities in access to HPV prevention measures among vulnerable adolescents are essential to improve vaccination coverage. Because Brazil is a continental country, regional inequalities must be considered. The regional and economic influence on HPV vaccination in the Brazilian Amazon was analyzed in a study on specialized HPV vaccination strategies. Given the limited resources in the most disadvantaged region, implementing a more targeted vaccination strategy, mainly through school vaccination, could be more beneficial²⁶.

Low vaccination coverage is exacerbated by a lack of knowledge and false information regarding immunization. Integrating health care with schools and communities is essential to improving indicators because well-informed adolescents can communicate this information to their parents⁸.

Interestingly, our data show that coverage was not close to 90% in any age group, with those born in 2002, 2004, and 2005 having the highest coverage (73.91%, 72.57%, and 73.86%, respectively).

Although the WHO recommends routine vaccination between 9 and 14 yr old, there is no clear guideline for women above 15 yr old. However, with the recovery of the population that did not vaccinate while they were at the age envisioned by the campaign, the rescue vaccination, up to 19 or 26 yr old, European and North American countries observed a faster and more significant decline in the prevalence of HPV²³.

In addition, in DATASUS data, the recovery of females who had not completed the HPV vaccination schedule, having vaccinated outside the recommended range, resulted in an increase of 10.39% among those born in 2001, 26.49% among those born in 2002, and 91.47% among those born in 2003, showing that rescue vaccination is effective in increasing vaccine adherence.

The main limitations of this study are the information systems, which are often unreliable, indicating possible inconsistencies. Failures in the DATASUS data have been detected in morbidity (information on syphilis) and health care information (immunizations for HPV vaccine), with conflicting data on different platforms.

A reliable and accessible information system is the basis for us to set goals to achieve the WHO objectives by 2030. In the case of gonorrhea, the present syndromic treatment has the disadvantages of low sensitivity and specificity and the use of antibiotics in women who may not require them. Although the WHO objective for gonococcal infection cannot be evaluated due

to a lack of data, the development of diagnostic tests for asymptomatic women and the availability of treatment can reduce the incidence. Creating a database with up-to-date information can allow for monitoring. Meanwhile, expanding surveillance sites for male urethral discharge syndrome with active screening and treatment of female partners of men with the syndrome may result in more women being treated. To improve knowledge of the symptoms in men and encourage the use of condoms, awareness campaigns might be carried out. An awareness of the rational use of antibiotics for various diseases is also important in combating antimicrobial resistance.

In the case of syphilis, training health professionals to provide quality prenatal care and improve reporting patterns and the immediate availability of free diagnosis and treatment in basic health units and the care and treatment of partners to interrupt the chain of transmission are actions that can help to improve performance in the prevention of congenital syphilis. To increase adherence to treatment, campaigns to clarify the complications of untreated syphilis should be reinforced in prenatal care and primary care. In addition, educational campaigns in communities and schools that arouse the public's attention can promote the use of condoms in the fight against STIs and disseminate information through the media and the Internet.

As for the objective of HPV vaccination, rescue vaccination, the return of educational campaigns involving schools, and public policies aimed at places with low vaccine adherence can be of great value. This may be the objective with the greatest potential to be achieved. We must remember that the inclusion of males in HPV vaccination in 2017 can lead to a more promising

result, even if it is below the target proposed by the WHO for vaccinating females.

CONCLUSION

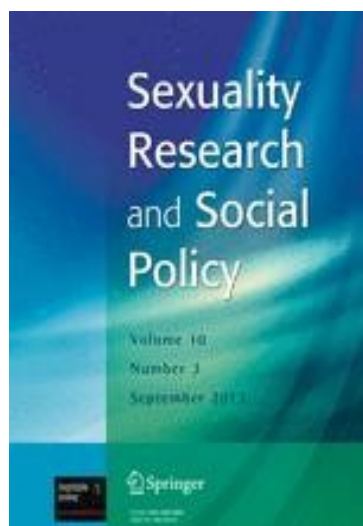
There is no information about gonorrhea in Brazil. Despite having information systems, syphilis and HPV vaccination show divergent data on official platforms, suggesting that an important step toward accomplishing the goal is to update the information system, making it reliable and safe. Even in the implausible situation depicted by DATASUS data, WHO objectives would not be met, and in the case of syphilis, they appear quite distant. Vaccination against HPV has not yet reached the target of 90%, remaining at around 62% in 2021. Population education campaigns, rescue vaccination, provision of treatment and diagnostic tests, and an improved notification system can contribute to meeting the targets.

REFERENCES

1. Biermann F, Hickmann T, S  nit CA, Beisheim M, Bernstein S, Chasek P, et al. Scientific evidence on the political impact of the Sustainable Development Goals. *Nat Sustain*. 2022 Jun 20;5(9):795–800.
2. Taylor M, Alonso-González M, G  mez B, Korenromp E, Broutet N. WORLD HEALTH ORGANIZATION GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS: AN EVIDENCE-TO-ACTION SUMMARY FOR COLOMBIA. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2017 Jul;68(3):193–201.
3. de Lima YAR, Turchi MD, Fonseca ZC, Garcia FLB, de Brito e Cardoso FA, da Guarda Reis MN, et al. Sexually transmitted bacterial infections among young women in Central Western Brazil. *Int J Infect Dis*. 2014 Aug;25:16–21.
4. Yeganeh N, Kreitchmann R, Leng M, Nielsen-Saines K, Gorbach PM, Klausner J. High Prevalence of Sexually Transmitted Infections in Pregnant Women Living in Southern Brazil. *Sex Transm Dis*. 2021 Feb 1;48(2):128–33.
5. Menezes MLB, Giraldo PC, Linhares IM, Bolchini NAT, Arag  n MG. [Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: pelvic inflammatory disease]. *Epidemiol Serv Saude*. 2021 Mar 15;30(spe1):e2020602.
6. Bazzo ML, Golfetto L, Gaspar PC, Pires AF, Ramos MC, Franchini M, et al. First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* in Brazil, 2015–16. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jul 1;73(7):1854–61.
7. Vincent LR, Jerse AE. Biological feasibility and importance of a gonorrhea vaccine for global public health. *Vaccine*. 2019 Nov 28;37(50):7419–26.
8. Miranda AE, Freitas FLS, Passos MRL de, Lopez MAA, Pereira GFM. Public policies on sexually transmitted infections in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021 May 17;54(suppl 1):e2020611.
9. Bampi JVB, Correa ME, Bet GMDS, Marchioro SB, Simionatto S. Descriptive analysis of syphilis cases reported in Mato Grosso do Sul, Brazil identifies failure in treatment. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 Apr 25;52:e20180026.
10. Moura L de L, Codeço CT, Luz PM. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: spatial and age cohort heterogeneity. *Rev Bras Epidemiol*. 2020 Dec 18;24:e210001.
11. Brazil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema   nico de Saúde-DATASUS. [Internet]. [Cited 2023 Jan 2]. Available from: <http://www.datasus.gov.br>
12. Painéis de Monitoramento da Natalidade - Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde [Internet]. plataforma.saude.gov.br. [cited 2023 Jan 2]. Available from: <http://plataforma.saude.gov.br/natalidade/>
13. Brazil. Ministério da Saúde. Sistema de informa  o do programa nacional de imuniza  es - Brasil [internet]. 2023. [cited 2023 Jan 2]. Available from: http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv
14. Lannoy LH de, Silva RJ de C da, Nahn Júnior EP, Oliveira EC de, Gaspar PC. [Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: infections that cause urethral discharge]. *Epidemiol Serv Saude*. 2021 Mar 15;30(spe1):e2020633.
15. Kirkcaldy RD, Weston E, Segurado AC, Hughes G. Epidemiology of gonorrhoea: a global perspective. *Sex Health*. 2019 Sep;16(5):401–11.
16. Martín-Sánchez M, Fairley CK, Ong JJ, Mad-

- dafor K, Chen MY, Williamson DA, et al. Clinical presentation of asymptomatic and symptomatic women who tested positive for genital gonorrhoea at a sexual health service in Melbourne, Australia. *Epidemiol Infect.* 2020 Sep 28;148:e240.
17. Brazil. PORTARIA No 1.553, DE 17 DE JUNHO DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. www.in.gov.br. [cited 2023 Jan 2]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-1.553-de-17-de-junho-de-2020-262147771>
 18. Machado H de M, Martins JM, Schörner MA, Gaspar PC, Bigolin A, Ramos MC, et al. National surveillance of antimicrobial susceptibility and epidemiological data of gonorrhoea patients across Brazil, 2018-20. *JAC Antimicrob Resist.* 2022 Aug;4(4):dlac076.
 19. de Brito Pinto TK, da Cunha-Oliveira ACGDP, Sales-Moioli AIL, Dantas JF, da Costa RMM, Silva Moura JP, et al. Clinical Protocols and Treatment Guidelines for the Management of Maternal and Congenital Syphilis in Brazil and Portugal: Analysis and Comparisons: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Aug 24;19(17). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph191710513>
 20. Garbin AJL, Martins RJ, Belila N de M, Exaltação SM, Garbin CAS. Reemerging diseases in Brazil: sociodemographic and epidemiological characteristics of syphilis and its under-reporting. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019 Feb 21;52:e20180226.
 21. Lannoy LH, Santos PC, Coelho R, Dias-Santos AS, Valentim R, Pereira GM, et al. Gestational and congenital syphilis across the international border in Brazil. *PLoS One.* 2022 Oct 25;17(10):e0275253.
 22. Liu G, Mugo NR, Bayer C, Rao DW, Onono M, Mgodini NM, et al. Impact of catch-up human papillomavirus vaccination on cervical cancer incidence in Kenya: A mathematical modeling evaluation of HPV vaccination strategies in the context of moderate HIV prevalence. *EClinicalMedicine.* 2022 Mar;45:101306.
 23. Bezerra ML de MB, Fernandes FECV, de Oliveira Nunes JP, de Araújo Baltar SLSM, Randau KP. Congenital Syphilis as a Measure of Maternal and Child Healthcare, Brazil. *Emerging Infectious Disease journal.* 2019;25(8):1469.
 24. Santos MAPD, Fernandes FCG de M, Lima KC de, Barbosa IR. [Lack of awareness of the HPV vaccination campaign among Brazilian students: a multilevel analysis]. *Cien Saude Colet.* 2021 Dec;26(12):6223-34.
 25. Silva I de AG, Sá ACMGN de, Prates EJS, Malta DC, Matozinhos FP, Silva TMR da. Vaccination against human papillomavirus in Brazilian schoolchildren: National Survey of School Health, 2019. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2022 Nov 28;30(spe):e3834.
 26. Frianto D, Setiawan D, Diantini A, Suwantika AA. Economic Evaluations of HPV Vaccination in Targeted Regions of Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review of Modelling Studies. *Int J Womens Health.* 2022 Sep 12;14:1315-22.

ANEXO A – Aceite do artigo Barriers to HPV vaccination in Brazil: a systematic review submetido na Revista Sexuality Research and Social Policy Revista Sexuality Research and Social Policy



Periódicos

ISSN	Título	Área com publicação no quadriênio	Classificação	Área mãe
1868-9884	SEXUALITY RESEARCH AND SOCIAL POLICY	EDUCAÇÃO	A3	PSICOLOGIA

[Início](#) [Anterior](#) 1 [Próxima](#) [Fim](#)

1 a 0 de 0 registro(s)

PLATAFORMA
Sucupira

CAPES **UFERN** **RNP**
REDE NACIONAL DE ENSINO E PESQUISA

Compatibilidade:

Versão do sistema: 3.63.4 Copyright 2022 Capes. Todos os direitos reservados.

25/08/2024, 19:16

View Letter

Date: 14 Jun 2024
To: "Adriana Valle Graca" adrigraca@gmail.com
From: "Sexuality Research and Social Policy" arwin.fuentes@springer.com
Subject: SRSP-D-23-00191R1 - accepted but needs final editing

Dear Mrs Graca,

We are pleased to inform you that your submission Barriers to HPV vaccination in Brazil: a systematic review has been accepted for publication in Sexuality Research and Social Policy

However, before your paper can be forwarded to our Production Department, you are requested to make the corrections as suggested by Raiza Beltran, Ph.D., MPH

This is also one final opportunity for you to thoroughly proofread your manuscript, attending to APA formatting and style, and ensuring that all references and citations are correct. You should also unblind your manuscript if it has been blinded anyway. The final version submitted should not include any track changes. Please also be sure that the social and public policy implications of your manuscript are clearly articulated.

In order to submit your revised manuscript, please access the following web site:

<https://www.editorialmanager.com/srsp/>.

We look forward to receiving your final version of your manuscript.

With kind regards,

Raiza Beltran, Ph.D., MPH
 Associate Editor
 rmbeltran1@g.ucla.edu

Comments from the Editor:

Reviewer #4: The paper quality is majorly increased with the review. Almost all of the reviewer's comments were the same, especially regarding the methods and outdated references.

The authors addressed adequately the issues and included updated articles.

Minor revision and editing are advised.

Page 8: "National Immunization Program (NPI) featured a nonvalent vaccine as well"- What is a nonvalent vaccine? In Brazil, the quadrivalent vaccine HPV was adopted in NPI.

Page 9: "leading to the conclusion that this could be due to the lack of knowledge of families on the negative impact of HPV on males."

The low coverage of male vaccination could be related to the lack of knowledge, there is no data available for a definitive conclusion.

References are duplicated in the last submission.

References were updated and now 24 of the references are from the last 5 years.

The article addresses an important issue of public health in Brazil and provides data to improve the National Immunization Program. I advise the publication of the article.

Reviewer #5: Thank you very much for sending me the article with the corrections made by me, I find that the changes have been satisfactory in doing what was asked for.

Reviewer #6: I was not one of the original reviewers on this submission but I agree with all the edits suggested by the two past reviewers. To that end, it appears as though the authors have carefully considered each of these and attended to them well. The previous reviewer's concerns seem to be well handled, I have no further comments at this time.

Authors may need to take specific actions to achieve compliance with funder and institutional open access mandates. If your research is supported by a funder that requires immediate open access (e.g. according to Plan S principles) then you should select the gold OA route, and we will direct you to the compliant route where possible. For authors selecting the subscription publication route our standard licensing terms will need to be accepted, including our self-archiving policies. Those standard licensing terms will supersede any other terms that the author or any third party may assert apply to any version of the manuscript.

Find out more about compliance: <https://www.springernature.com/gp/open-research/funding/policy-compliance-faqs>

Did you know Springer Nature Author Services can help you improve your manuscript through services including

<https://www.editorialmanager.com/srsp/ViewLetter.aspx?id=166322&lsid=9aa8ee82-c2f2-4d02-abbf-b61a13e37f7b&prod=&sgTask=0&cm=>

1/2

ANEXO B – Aceite do artigo América do Sul e as metas da Organização Mundial de Saúde para 2030 visando a eliminação do câncer de colo uterino



Periódicos

ISSN	Título	Área com publicação no quadriênio	Classificação	Área mãe
2179-1309	CONTEXTO & EDUCAÇÃO	EDUCAÇÃO	A2	ENSINO

[Início](#)
[Anterior](#)
1
[Próxima](#)
[Fim](#)

1 a 0 de 0 registro(s)

PLATAFORMA
Sucupira

CAPES

UFERN

RNP
REDE NACIONAL DE
ENSINO E PESQUISA

Compatibilidade

Versão do sistema: 3.83.6

Copyright 2022 Capes. Todos os direitos reservados.

Aceite em 29/08/24

Assunto [RCS] Decisão editorial
De Dra. Christiane de Fátima Colet
<revistaseletronicas@unijui.edu.br>

Para: LEILA CRISTINA SOARES
<lcs1507@yahoo.com.br>

Data Hoje às 10:46

LEILA CRISTINA SOARES,

Foi tomada uma decisão sobre o artigo submetido à

Revista Contexto & Saúde,

"A AMÉRICA DO SUL E AS METAS DA ORGANIZAÇÃO
MUNDIAL DE SAÚDE PARA 2030 VISANDO A
ELIMINAÇÃO DO CÂNCER DE COLO UTERINO".

A decisão é: Artigo aceito para publicação. O artigo será
publicado no início de 2025.

Revista Contexto & Saúde

Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à
Saúde (PPGAIS)

Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio
Grande do Sul