



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2011/2012

Sara Margarida Pereira Negrões

Prevenção no cancro do colo do  
útero

Março, 2012

FMUP

Sara Margarida Pereira Negrões  
Prevenção no cancro do colo do  
útero

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Ginecologia/Obstetrícia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**  
**Dra. Maria Libânia Marques Araújo**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**  
**ACTA OBSTETRICA E GINECOLOGICA PORTUGUESA**

**Março, 2012**

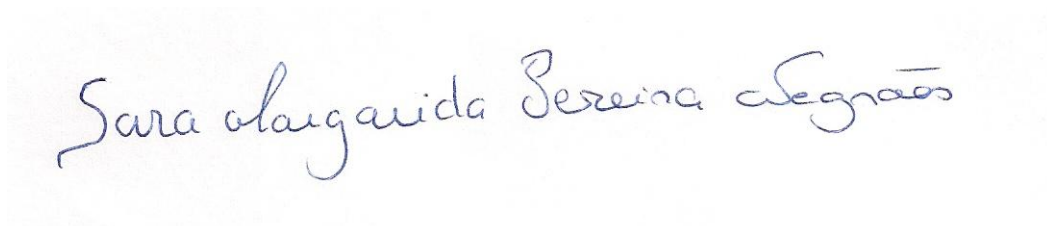
**FMUP**

Eu, **Sara Margarida Pereira Negrões**, abaixo assinado, nº mecanográfico **040801214**, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura:

A handwritten signature in blue ink, reading "Sara Margarida Pereira Negrões", is written on a light blue grid background.

**Nome:** Sara Margarida Pereira Negrões

**Endereço eletrónico:** m04214@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 963397998

**Número do Bilhete de Identidade:** 13044588

**Título da ~~Dissertação~~/Monografia** (cortar o que não interessa): Prevenção no cancro do colo do útero

**Orientador:** Dra. Maria Libânia Marques Araújo

**Ano de conclusão:** 2012

**Designação da área do projeto:** Ginecologia/Obstetrícia

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura:

*Sara Margarida Pereira Negrões*

**Título:** Prevenção no cancro do colo do útero

**Title:** Cervical cancer prevention

**Autora:** Sara Margarida Pereira Negrões

**Contato eletrónico:** [m04214@med.up.pt](mailto:m04214@med.up.pt)

**Telemóvel:** 963397998/919680213

Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Morada institucional:** Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernani Monteiro

4200-319 Porto

**Resumo:** 257 palavras

**Abstract:** 202 palavras

**Texto principal:** 4869 palavras

## Índice

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| <b>Resumo .....</b>                | <b>2</b>  |
| <b>Palavras-chave .....</b>        | <b>2</b>  |
| <b>Abstract .....</b>              | <b>3</b>  |
| <b>Key-words .....</b>             | <b>3</b>  |
| <b>Lista de abreviaturas .....</b> | <b>4</b>  |
| <b>Métodos .....</b>               | <b>5</b>  |
| <b>Introdução .....</b>            | <b>6</b>  |
| <b>Prevenção primária .....</b>    | <b>8</b>  |
| <b>Prevenção secundária .....</b>  | <b>14</b> |
| <b>Discussão .....</b>             | <b>18</b> |
| <b>Conclusão .....</b>             | <b>20</b> |
| <b>Agradecimentos.....</b>         | <b>21</b> |
| <b>Bibliografia.....</b>           | <b>22</b> |
| <b>Lista de imagens.....</b>       | <b>24</b> |
| <b>Lista de tabelas.....</b>       | <b>25</b> |
| <b>Anexos .....</b>                | <b>28</b> |

## **Resumo**

O cancro do colo do útero é um importante problema de saúde pública mundial, assumindo especial impacto sobretudo nos países em desenvolvimento. Este facto pode estar associado à falta de recursos para a implementação de programas de rastreio eficazes nestes países. No entanto, de todos os cancros, o cancro do colo do útero é o que apresenta maior capacidade de prevenção e cura.

O vírus papiloma humano (HPV) é necessário para causar cancro do colo do útero mas não é suficiente.

A infeção pelo HPV de alto risco 16 e 18 está fortemente associada ao desenvolvimento do cancro do colo do útero. Esta relação causal conduziu à criação de vacinas dirigidas aos HPV de alto risco, que são responsáveis por 70% ou mais dos casos deste cancro nas mulheres.

Na prevenção do cancro do colo do útero podem ser utilizadas estratégias de prevenção primária, através da vacinação e estratégias de prevenção secundária, através de um teste de rastreio (citologia ou teste de HPV), que tem como objetivo detetar as lesões pré-cancerosas e impedir o aparecimento de cancro.

A estratégia de prevenção primária, deve continuar a complementar-se com a da prevenção secundária, pois as vacinas atualmente disponíveis não protegem contra todo o tipo de HPV's oncogénicos.

Este artigo revê a importância da prevenção do cancro do colo do útero, especificando cada uma das suas duas principais abordagens, incluindo, a vacinação HPV e o rastreio. Também faz uma breve abordagem acerca do papel do HPV, fatores de risco e cofatores relacionados com o cancro do colo do útero.

## **Palavras-chave**

HPV, vacinação, rastreio, colo do útero.

## **Abstract**

The cervical cancer is a major problem of public health around the world, especially in the developing countries. This can be due to the few existent sources in this countries that are essential for the implementation of these programmes. However, this cancer is the one that presents bigger prevention and treatment capacity.

The human papillomavirus (HPV) is necessary but not sufficient to cause cervical cancer.

The infection with 16 and 18 high risk HPV is strongly associated to the development of cervical cancer. This causal relationship lead to the creation of vaccines against high risk HPV, which are responsible for 70% or more of cervical cancers.

The prevention of cervical cancer includes primary prevention, with vaccination and secondary prevention, with screening tests (cytology and HPV test), with the goal of detection of precancerous lesions and prevent cancer development.

The secondary prevention strategy must complement the primary one, as the vaccines don't protect against all type of oncogenic HPV viruses.

This article reviews the magnitude of cervical cancer prevention, specifying each of its two main strategies, including, the HPV immunization and screening cervical cancer. It also makes a brief approach about the HPV role, the risk factors and co-factors related to cervical cancer.

## **Key-words**

HPV, immunization, screening, cervix.

## Lista de abreviaturas

- **AAHS:** Amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio
- **ACIP:** *Advisory Committee for Immunization Practices*
- **ACS:** *American Cancer Society*
- **AIS:** Adenocarcinoma *in situ*
- **ASCUS:** Células escamosas atípicas de significado indeterminado
- **AS04:** Monofosforil lípido A
- **CCU:** Cancro do colo do útero
- **CCV:** Citologia cervico-vaginal
- **CIN:** Neoplasia intra-epitelial cervical
- **CML:** Citologia em meio líquido
- **FDA:** *Food and Drug Administration*
- **FUTURE I:** *Females United to Unilaterally Reduce Ecto/Endocervical Disease I*
- **FUTURE II:** *Females United to Unilaterally Reduce Ecto/Endocervical Disease II*
- **HIV:** Vírus de imunodeficiência humana
- **HPV:** Vírus do papiloma humano
- **HSIL:** Lesão pavimentosa intraepitelial de alto grau
- **IDH:** Índice de Desenvolvimento Humano
- **LSIL:** Lesão pavimentosa intraepitelial de baixo grau
- **OMS:** Organização Mundial de Saúde
- **PATRICIA:** *Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults*
- **PNV:** Programa Nacional de Vacinação
- **VLP:** Proteínas semelhantes à da partícula viral infecciosa
- **VPN:** Valor preditivo negativo
- **VPP:** Valor preditivo positivo

## **Métodos**

Foi realizada uma pesquisa na PubMed utilizando como palavras-chave os termos “cervical cancer prevention”. Após leitura dos resumos foram selecionados 80 artigos que apresentavam informações relevantes para este trabalho, publicadas entre 2007 e 2011. Foram ainda pesquisadas as listas de referências dos artigos selecionados e consensos nacionais e internacionais. No total, foram analisadas, integralmente 60 publicações.

## Introdução

O cancro do colo do útero (CCU) apresenta um importante impacto na vida das mulheres em todo o mundo <sup>(1, 2)</sup>, afetando maioritariamente mulheres jovens, em idade ativa, entre os 30 e os 40 anos <sup>(3)</sup>. A nível mundial, o CCU é a segunda causa de morte por cancro no sexo feminino, reportando anualmente mais de 500. 000 novos casos e 250. 000 mortes <sup>(1, 4, 5)</sup>. Aproximadamente 80% destes novos casos ocorrem nos países em desenvolvimento <sup>(2, 5-9)</sup> e apenas 15% nos países desenvolvidos<sup>(10)</sup>. Esta discrepância na incidência de CCU, pode ser atribuída à incapacidade de estabelecer um programa de rastreio eficaz nos países em desenvolvimento <sup>(2, 5-9)</sup>.

Em Portugal, o CCU assume um papel de relevo, atendendo às suas elevadas frequência (13,5/100,000) e taxa de mortalidade (4,5/100,000) <sup>(11)</sup>.

A infeção por HPV é uma das infeções sexualmente transmissíveis mais comuns, afetando cerca de 300 milhões de indivíduos por ano a nível mundial <sup>(1, 12)</sup>. Em Portugal, a prevalência da infeção por HPV ainda não é conhecida <sup>(11)</sup>.

O vírus do papiloma humano (HPV) pertence a um grupo de vírus de dupla cadeia de *DNA* da família *papillomaviridae* <sup>(1, 13, 14)</sup>, com cerca de 8000 pares de bases e uma cápside viral constituída por duas proteínas L1 e L2. O trato genital pode ser infetado por mais de 40 tipos de HPV <sup>(11)</sup>. Os serotipos do HPV podem ser divididos em alto risco e baixo risco, consoante a sua propensão para causar lesões malignas e benignas, respetivamente <sup>(3, 5, 6, 10)</sup>.

O cancro cervical invasivo é precedido pela atipia epitelial:

- Neoplasia intra-epitelial cervical (CIN), no carcinoma epidermoide.
- Adenocarcinoma *in situ* (AIS), no adenocarcinoma.

O CIN representa um espectro de atipia no epitélio escamoso que varia de displasia ligeira (CIN1) a moderada (CIN2) ou grave (CIN3); CIN3 e o AIS são as lesões precursoras do cancro cervical invasivo <sup>(5)</sup>. Anteriormente acreditava-se que havia uma progressão natural e ordenada do CCU, ou seja, as lesões CIN 1 evoluíam para CIN 2, CIN 3 e conseqüentemente para cancro cervical invasivo. Atualmente, sabe-se que estas lesões podem regredir espontaneamente sem

necessitar de tratamento <sup>(1)</sup>. Um estudo de 30 anos de *follow-up*, revelou que apenas um terço dos casos CIN3 não tratados, progrediram para cancro cervical invasivo<sup>(15)</sup>.

A maior parte das infeções HPV cervicais são transitórias e autolimitadas, embora haja uma pequena proporção que persiste, sendo a chave para o desenvolvimento das lesões precursoras e posteriormente do CCU <sup>(3, 5, 10, 16-19)</sup> (Figura 1). A origem vírica do cancro cervical está bem estabelecida. A transmissão do HPV é feita através do contato direto com mucosa ou pele genital infetada, como acontece nas relações sexuais (sexo oral, vaginal e anal) <sup>(1, 3)</sup>. Os fatores chave da infeção pelo HPV estão relacionados com o comportamento sexual e incluem a idade precoce de início da atividade sexual, o número de parceiros sexuais, o tipo de relação e a frequência do contacto sexual <sup>(1, 10, 18)</sup>.

A infeção persistente pelo HPV de alto risco está fortemente associada ao desenvolvimento do CCU, sendo assim a sua causa primária <sup>(3, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 21)</sup>. Vários estudos mostraram que o DNA do HPV pode ser identificado em mais de 99% dos cancros cervicais <sup>(19)</sup>, sendo que os tipos 16 e 18 (alto risco) são responsáveis por cerca de 70% de todos os casos de cancro cervical invasivo, (50% e 20% respetivamente) <sup>(1, 3, 5-7, 9, 13, 18, 20-22)</sup>, existindo provas evidentes de que a infeção prévia por um HPV de alto risco é um pré-requisito necessário, embora não suficiente, para o cancro se desenvolver <sup>(10, 14, 16, 18)</sup>. Os cofatores desempenham um papel fundamental na evolução da infeção, dos quais se evidenciam o tabagismo, contraceção oral, multiparidade, coinfeção com outras doenças sexualmente transmissíveis (*clamydia trachomatis*, vírus herpes simples) ou imunodeficiências associadas ao vírus de imunodeficiência humana (HIV) <sup>(1, 14, 18, 20)</sup>.

## **Prevenção primária**

Atualmente, as medidas de prevenção primária necessárias à diminuição da prevalência do CCU são a educação sexual e a vacinação.

O programa de educação sexual tem como objetivo a redução da transmissão de doenças sexualmente transmissíveis, e assim a infecção pelo HPV. Este programa dirige-se aos jovens e baseia-se na informação sobre estas doenças e os seus métodos de prevenção. A redução do número de parceiros sexuais, o uso do preservativo bem como a evicção dos comportamentos de risco, são pontos abordados. De realçar o fato dos preservativos serem importantes, mas não prevenirem totalmente a transmissão do HPV <sup>(23, 24)</sup>.

No passado, as estratégias de prevenção de CCU focavam essencialmente o rastreio, contudo, pelo fato das adolescentes se terem tornado sexualmente ativas em idades mais precoces, a implementação da vacinação como medida preventiva da infecção pelo HPV e consequentemente do CCU assumiu um importante papel <sup>(25)</sup>.

A vacina ideal seria aquela capaz de proteger contra todos os serotipos, principalmente aqueles com potencial oncogénico <sup>(6)</sup>.

Existem duas vacinas HVP aprovadas na Europa, produzidas por tecnologia de DNA recombinante e consistindo na mimetização da partícula L1, pela criação de VLP (proteínas semelhantes à da partícula viral infecciosa) não tendo no entanto, ação malefíciosa (Tabela I). A vacina quadrivalente, Gardasil®, contém VLP para os HPV6, 11, 16 e 18 e foi a primeira a ser aprovada. Esta vacina está indicada para a prevenção de lesões genitais precursoras (no colo do útero, vulva e vagina), CCU e verrugas genitais externas, causalmente relacionadas com os HPV tipo 6,11, 16 e 18. A vacina bivalente, Cervarix®, contém VLP para os HPV 16 e 18 e está também indicada na prevenção de lesões cervicais precursoras e CCU, diretamente associadas com os HPV 16 e 18. As VLP da Gardasil® são produzidas nas leveduras *Saccharomyces cerevisiae* e absorvidas em AAHS (amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio), enquanto que as da Cervarix® são produzidas nos baculovirus e misturadas com um adjuvante AS04

(monofosforil lipido A) <sup>(25)</sup>. Ambas são capazes de proporcionar níveis elevados de anticorpos neutralizantes quando administradas por via intramuscular, com rápido acesso das VLP aos vasos sanguíneos e gânglios linfáticos, e são também potentes ativadoras das células apresentadoras de antígeno <sup>(11)</sup>. Deste modo, estimulam o desenvolvimento de uma resposta imune que previne a infecção persistente pelo HPV e eventualmente o cancro genital. Vários ensaios avaliaram a eficácia da vacinação profilática e mostraram uma proteção quase total contra novas infecções e infecções persistentes comparativamente com o placebo <sup>(6)</sup>.

Conforme a recomendação da FDA (*US Food and Drug Administration*) e da OMS (Organização Mundial de Saúde), o parâmetro utilizado para avaliar a eficácia da vacina foram as lesões precursoras CIN2-3 e AIS, porque são as únicas com potencial de evolução significativo <sup>(11)</sup>. O ensaio FUTURE I (*Females United to Unilaterally Reduce Ecto/Endocervical Disease*) examinou a eficácia da vacina quadrivalente na prevenção de doenças genitais associadas aos HPV 6,11,16 e 18. A vacina teve uma eficácia próxima dos 100% na prevenção de lesões pré-cancerosas (CIN 2 e 3). Outro estudo, o ensaio FUTURE II, também conduzido para avaliar a eficácia da vacina quadrivalente, encontrou uma proteção de 98% contra os HPV 16 e 18, após três anos de seguimento <sup>(3, 6)</sup>. O ensaio PATRICIA (*Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults*) mostrou que a vacina bivalente tem 98% de eficácia na prevenção de lesões precursoras cervicais (CIN2 e CIN3) causadas pelos HPV 16 e 18, e pode fornecer alguma proteção cruzada contra os tipos 31,33 e 45 <sup>(3)</sup>.

Ambas as vacinas, são geralmente bem toleradas e seguras. Vários estudos realizados no âmbito da segurança da vacinação, revelaram uma taxa mínima de eventos adversos locais, nomeadamente dor, rubor e tumefação, nas duas vacinas. Efeitos adversos sistémicos mais intensos como fadiga, mialgia e cefaleias, foram relatados com a vacina bivalente, presumivelmente relacionado com a diferente composição dos seus adjuvantes <sup>(1, 25)</sup>. Nos ensaios com a vacina quadrivalente não se verificou que esta fosse responsável por malformações congénitas, contudo, devido à falta de dados, não se recomenda o seu uso durante a gravidez <sup>(13)</sup>. Em 2009, a OMS fez uma revisão global da segurança da vacinação, que foi

reconfortante, concluindo que as vacinas eram seguras nos países menos desenvolvidos, nas crianças seropositivas e nas adolescentes grávidas <sup>(26)</sup>.

A duração exata da proteção imunitária é desconhecida. Sabe-se que ambas as vacinas são benéficas pelo menos por cinco anos<sup>(3, 6, 11, 13)</sup> no entanto, vários estudos estão a ser feitos no sentido de determinar a eficácia a longo prazo <sup>(6, 10, 13)</sup>. Simultaneamente, investigações têm sido realizadas a fim de conhecer os possíveis efeitos benéficos de uma nova administração da vacina quadrivalente aos cinco anos, baseados num provável aumento significativo de anticorpos, resultado de um mecanismo de memória imunológica <sup>(11)</sup>. Este notável efeito, pode fornecer uma proteção contra as infeções HPV, mesmo nos casos com baixos títulos de anticorpos <sup>(10, 27)</sup>.

A estratégia de prevenção primária através da vacinação da população torna-se indispensável, na medida em que há evidência de que aproximadamente 70% dos adultos sexualmente ativos irão adquirir infeção HPV em algum momento das suas vidas. Assim, incluir na população alvo da vacinação as adolescentes que ainda não iniciaram a sua atividade sexual fornece benefícios a longo prazo não só a estas adolescentes mas também à população em geral, pelo risco de menor transmissão do vírus. Este grupo de adolescentes é um alvo mais fácil de atingir, dada a relevância paternal na tomada de decisões sobre os cuidados de saúde dos seus filhos, nomeadamente, no que toca à adesão dos programas de vacinação <sup>(25)</sup>.

Segundo a FDA, a Gardasil® deverá abranger mulheres entre os 9 e os 26 anos para a prevenção de doenças causadas pelo HPV. A sua recomendação atual dirige a vacinação para uma população alvo de adolescentes do sexo feminino de 12 anos. No entanto, mulheres até aos 26 anos também devem ser vacinadas como estratégia *catch-up* para alcançar a maioria da população <sup>(9)</sup>. A Cérvix® também foi igualmente aprovada entre os 10 e 25 anos. Concluindo, a vacinação é atualmente recomendada ao sexo feminino entre os 9 e os 26 anos, que tenham tido ou não um teste positivo para qualquer infeção HPV <sup>(12)</sup>.

Perante esta aprovação, no final de 2007, estas duas vacinas foram permitidas para comercialização na União Europeia. A maioria dos países desenvolvidos deste continente escolheu como alvo adolescentes do sexo feminino com 12 anos, tendo alguns adotado uma

variação de idades entre os 11 e 18 anos <sup>(26)</sup>. A Austrália é um dos poucos países, em que o programa de vacinação na saúde pública alcança mulheres até aos 26 anos <sup>(18)</sup>.

Em Portugal, a vacina HPV foi aprovada e introduzida no Programa Nacional de Vacinação (PNV) a 20 de Março de 2008. A população alvo deste programa são as jovens de 13 anos de idade iniciando-se com a coorte de nascimento de 1995 (13 anos em 2008). Adicionalmente, a vacinação englobou, nos anos de 2009, 2010 e 2011 as jovens que completaram 17 anos nestes anos civis (coortes de jovens nascidas em 1992, 1993 e 1994). A vacina a administrar em Portugal é a tetravalente (Gardasil®), contra os genótipos HPV 6, 11, 16 e 18, segundo o esquema: 0, 2 e 6 meses. O esquema vacinal fica completo com 3 doses, sendo que devem ser respeitados intervalos mínimos de 1 mês entre a primeira e a segunda dose, e de 3 meses entre a segunda e a terceira dose. Para não se perderem oportunidades de vacinação, a vacina pode ser administrada a partir dos 12 anos de idade, respeitando a coorte alvo. As jovens das coortes nascidas em 1995 ou após, que não se vacinam na idade recomendada, podem iniciar o esquema até aos 18 anos de idade <sup>(28)</sup>.

Nos Estados Unidos, a ACIP (*Advisory Committee for Immunization Practices*) recomenda a vacinação de adolescentes entre os 11-12 anos, assim como as de 9 anos, pela evidência de demonstrarem uma resposta imunológica adequada. A vacinação *catch-up* é também recomendada para mulheres até aos 26 anos de idade. A ACS (*American Cancer Society*) tem sido mais conservadora nas suas recomendações, sugerindo que a vacinação não reporta um grande impacto na saúde pública quando realizada em mulheres com mais de 19 anos <sup>(17)</sup>.

O maior obstáculo à implementação do programa de vacinação em muitos países europeus, continua a ser o seu elevado custo, existindo uma clara associação entre os níveis socioeconómicos e a introdução destes programas organizados. A maior parte dos países europeus com este programa implementado, têm um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) igual ou superior a 0,9. A taxa de mortalidade mais alta do CCU é relatada nos países em que o IDH é menor que 0,9, e onde os programas organizados ainda não estão em vigor. Portanto, mesmo na União Europeia, a vacinação HPV ainda não alcança a população que mais

beneficiaria deste programa, pelo menos no que respeita à redução do número de mortes por CCU<sup>(26)</sup>.

Um modelo matemático dinâmico de vacinação efetuado na população não rastreada nos países em desenvolvimento, determinou que ao vacinar 66% da população diminuiria a incidência de CCU em 80%, durante os próximos 40-60 anos<sup>(9)</sup>. Alguns avanços na implementação da vacina HPV estão a ser executados nestes países. Mais de 100 países, incluindo dezenas de países subdesenvolvidos têm aprovado uma ou ambas as vacinas e os preços são mais baixos do que nos países mais desenvolvidos. Para além disto, como já referido anteriormente, a demonstração da segurança da vacina cria outro ponto benéfico para a sua introdução nestes países. Estudos recentes indicam que a sua distribuição nestes locais pode ser mais fácil do que o previamente esperado, pois ambas as vacinas conseguem conservar-se, apesar da ausência de uma fonte fria, por mais de uma semana. Uma série de duas doses mais simples e menos dispendiosas, seria especialmente atrativa para os países menos desenvolvidos. Estudos indicam que menos do que três doses podem fornecer imunogenicidade e um grau de proteção contra infeções (HPV 16 e 18) comparáveis. Nos últimos dois anos, vários esforços têm sido desenvolvidos na resolução dos custos da vacinação, através de subsídios e fundos. Na realidade, a vacinação beneficiaria as mulheres que não têm acesso ao rastreio na vida adulta, acontecimento comum nestes países<sup>(26)</sup>. Apesar da maior parte das campanhas de prevenção focarem essencialmente a vacinação em mulheres jovens, sabe-se que as infeções HPV também causam verrugas genitais e cancro anal e peniano nos homens, e que a transmissão pode ser feita pelo simples contato genital não penetrativo, o que significa que o homem é um vetor importante de infeções na mulher. Em 2009, a FDA aprovou a Gardasil® na prevenção de verrugas genitais pelos HPV 6 e 11 nos indivíduos de sexo masculino entre os 9 e os 26 anos<sup>(25)</sup>. Apesar da evidência de que os homens são um reservatório e um vetor importante para a infeção HPV nas mulheres, a falta de comprovação do custo-efetividade da vacinação nestes indivíduos, faz com que a implementação da vacinação neste grupo seja controversa<sup>(3)</sup>. No entanto, há quem defenda que a proteção faria sentido, particularmente se os homens fossem vacinados antes de iniciarem a atividade sexual<sup>(13)</sup>.

Em Portugal, a vacinação no sexo masculino, jovens ou adultos, ainda não está recomendada. No entanto, esta possibilidade continua a ser estudada, e no futuro poderá até vir a ser recomendada <sup>(11)</sup>.

Está demonstrado que o HPV tem mecanismos de escape ao sistema imunitário e que nem todas as mulheres geram uma resposta imunológica depois da infeção natural do HPV. Além disso, sabe-se que essa resposta imunitária nem sempre é suficiente para proteger contra futuras infeções com o mesmo tipo de HPV, e por isso, apesar de uma infeção prévia, as mulheres podem ter um risco de infeção futura com o mesmo ou diferentes tipos de HPV. A vacinação tem demonstrado eficácia nas mulheres não infetadas entre os 24 e os 45 anos. Embora seja difícil prever a exposição futura das mulheres à infeção HPV, algumas mulheres mais velhas continuam a ser expostas ao HPV, e portanto beneficiariam da vacinação <sup>(1)</sup>.

É importante ter a noção de que os programas de rastreio são a única forma de avaliar o impacto da vacinação nas doenças do HPV. Inicialmente será previsível a redução na incidência de lesões CIN, no entanto o impacto nas taxas do CCU demorará mais tempo a tornar-se evidente <sup>(25)</sup>.

## Prevenção secundária

O rastreio é um tipo de prevenção secundária, ou seja, deteta a doença já instalada ou lesões precursoras desta, assumindo extrema importância no impedimento do aparecimento de cancro.

A eficácia de um programa de rastreio baseia-se em três pontos cruciais:

- Pelo menos 70% da população alvo deve ser rastreada pelo menos uma vez na vida.
- Os testes de rastreio e diagnósticos têm de ser reproduzíveis, suficientemente sensíveis e específicos para detetar lesões precursoras de alto grau.
- O tratamento fornecido tem de ser eficaz <sup>(4)</sup>.

São considerados dois tipos de rastreio, o oportunista e o organizado.

O rastreio oportunista é realizado no âmbito de uma consulta e sem periodicidade definida, tendo impacto na redução da incidência e da mortalidade. Por outro lado, o organizado, é uma medida de saúde pública, deve abranger toda a população nacional e a sua finalidade é reduzir a mortalidade por CCU. O rastreio organizado deve ser desenvolvido e incentivado em detrimento do oportunista por ser mais abrangente, equitativo, económico e permitir um controlo de qualidade padronizada <sup>(29)</sup>. Assim, este é mais eficaz e mais rentável do que o oportunista <sup>(25, 29)</sup>.

O rastreio organizado é tanto mais eficaz quanto maior for a população abrangida, que deve ser sempre superior a 70%. Segundo as orientações europeias (aplicadas também em Portugal), o rastreio deve ser iniciado entre os 25 e os 30 anos e terminar aos 65 anos, com uma periodicidade de 3 a 5 anos <sup>(29, 30)</sup>. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o rastreio citológico com esta periodicidade, tem-se acompanhado de uma redução de cerca de 80% na mortalidade por CCU <sup>(18, 20, 29)</sup>.

O CCU aparece raramente antes dos 21 anos e nos três primeiros anos do início do coito, pelo que o rastreio deve ser desencorajado nestas condições <sup>(29)</sup>.

Na Europa, a citologia cervical continua a ser o exame *gold standard* como medida de rastreio do CCU, contudo existem novas técnicas de rastreio que se estão a desenvolver rapidamente <sup>(30)</sup>.

Podem ser utilizados como método de rastreio a citologia convencional, a citologia em meio líquido e o teste de HPV. A periodicidade do rastreio depende da sensibilidade do método que for utilizado <sup>(29)</sup>.

A citologia cervico-vaginal (CCV) ou teste papanicolau, é uma técnica que consiste na colheita de células da junção escamo-colunar do colo do útero, com a sua posterior fixação numa lâmina de vidro. Estas lâminas são enviadas para um laboratório e avaliadas por um especialista que determina a classificação celular como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), lesão pavimentosa intraepitelial de baixo grau (LSIL) e lesão pavimentosa intraepitelial de alto grau (HSIL) <sup>(2)</sup>.

O grande problema desta citologia é a sua baixa taxa de sensibilidade (50-60%) para detetar CIN devido à subjetividade de interpretação de alterações morfológicas, apresentando, no entanto, alta especificidade e valor preditivo negativo (VPN) <sup>(14, 18)</sup>. Assim, a sua alta taxa de falsos negativos é uma grande limitação <sup>(31)</sup>.

A citologia em meio líquido (CML) tem melhorado o processamento do esfregaço, tornando mais fácil a avaliação das células do colo do útero <sup>(2, 18)</sup> mas não melhorou a sensibilidade do teste convencional <sup>(18, 30)</sup>. Porém, estudos recentes mostraram que a CML associada à interpretação por novas tecnologias (teste papanicolau automatizado) teve uma sensibilidade mais alta do que a citologia convencional <sup>(15)</sup>. O custo da CML individual é elevado, mas aquando da necessidade de utilização auxiliar do teste HPV nos casos ASCUS, tem a vantagem deste último poder ser realizado na mesma amostra, tornando-o por isso mais rentável <sup>(30)</sup>.

Outra técnica citológica utilizada é o teste papanicolau automatizado que tenta reduzir os erros de interpretação subjetiva, usando a análise computadorizada para avaliar as amostras cervicais <sup>(2)</sup>.

O teste HPV tem sido sugerido como uma alternativa à citologia cervical para o rastreio, sendo esta última reservada para triar os casos HPV positivos <sup>(16, 18, 31)</sup>. Sabe-se que este teste é mais sensível para detetar neoplasias intra-epiteliais cervicais de alto grau (CIN 2 ou CIN3) do que a CCV <sup>(14, 18, 26, 31, 32)</sup>, sendo a sensibilidade clínica do teste para a deteção destas lesões cerca de 90-95%. Esta maior sensibilidade pode levar a um diagnóstico mais precoce de lesões cervicais de alto grau <sup>(2, 8)</sup>.

Atualmente, em Portugal o teste HPV é utilizado se o teste citológico inicial detetar anormalidades ASCUS em qualquer mulher ou LSIL nas mulheres pós-menopausa, não sendo aconselhado em mulheres com menos de 25 anos <sup>(29)</sup>. Este teste isoladamente apresenta uma sensibilidade 25% superior à CCV para a deteção de HSIL contudo tem uma especificidade 10% menor. Desta forma, é possível aumentar o intervalo entre rastreios utilizando o uso combinado destes dois testes <sup>(2)</sup>. Um teste HPV negativo fornece uma garantia num intervalo de 5 a 10 anos de não desenvolver CIN3 ou até mesmo cancro cervical invasivo <sup>(18, 26, 31)</sup>.

O seu alto VPN permite aumentar o intervalo de rastreio com segurança <sup>(14, 18, 31)</sup>. Devido ao fato da grande maioria das infeções serem agudas e desaparecerem sem causar cancro, o teste HPV tem uma especificidade e um valor preditivo positivo (VPP) mais baixos para o rastreio do CCU <sup>(14, 32)</sup>. Assim, a aplicação deste teste isolado deve ser feito em mulheres a partir dos 30 anos <sup>(3, 14, 16, 26)</sup>, as quais já passaram pelo período de infeções agudas e a maioria encontrar-se-á com infeções persistentes, tornando mais alto o VPP deste teste <sup>(14)</sup>.

De facto, esta evidência levou a que nos Estados Unidos da América, este teste fosse aceite como método auxiliar da citologia em mulheres com mais de 30 anos. Esta política não tem sido adotada pelas *guidelines* europeias, porque estudos evidenciaram que algumas lesões CIN2 quando não tratadas, não adquirem maior risco de evoluir para cancro invasivo <sup>(15)</sup>. A baixa especificidade do teste HPV pode levar a um aumento do número de testes de seguimento, a colposcopias desnecessárias, ao stresse psicológico e à possibilidade de um excesso de tratamentos <sup>(8)</sup>.

Nos países em desenvolvimento, com o intuito de combater a elevada morbimortalidade do CCU e de responder às necessidades de rastreio destes países, a colposcopia tem sido amplamente avaliada. A colposcopia como estratégia de rastreio, tem algumas limitações, nomeadamente, a sua baixa sensibilidade, especificidade e VPP (resultando num excesso de tratamento) e a dificuldade em permitir um controlo de qualidade padronizada. Porém, apresenta algumas vantagens em locais com poucos recursos, na medida em que torna possíveis estratégias *screen-and-treat* (o resultado é imediatamente disponível) e fornece um importante conhecimento para auxiliar na introdução de novos testes de rastreio no futuro. No entanto, o

impacto desta estratégia na diminuição da mortalidade e da incidência ainda é controverso. O teste HPV tem sido alvo de investigações como alternativa à colposcopia nestes países, e têm demonstrado reduções significativas tanto na incidência como na mortalidade do CCU. Contudo, como os testes HPV que estão comercialmente disponíveis são muito caros e necessitam de infraestruturas sofisticadas, estão a ser desenvolvidos novos testes com igual eficácia na deteção dos vírus de alto risco, mas mais económicos <sup>(26)</sup>.

O teste HPV, como estratégia de rastreio em comparação com a citologia ou colposcopia, tem várias vantagens, nomeadamente, a maior sensibilidade, o facto de identificar não apenas as mulheres com doença mas também aquelas com um risco de desenvolver CIN nos próximos 3 a 10 anos e a sua interpretação objetiva em detrimento da subjetividade inerente dos métodos de CC e colposcopia <sup>(33)</sup>.

O teste HPV isolado ou associado à citologia é mais sensível do que a citologia isolada no rastreio do CCU. Contudo é alvo de profunda investigação e de alguma controvérsia, se este teste deve ser implementado como uma estratégia de rastreio isolado ou combinado <sup>(8)</sup>.

Atualmente, a CCV colhida pelos clínicos é considerada o método *gold-standard* na deteção do HPV. Porém, a novidade, ainda que controversa, é a colheita das amostras pela própria mulher, mostrando ser bem aceite por estas e, também, reduzir os custos, evitando a deslocação ao médico para executar a manobra. Vários estudos mostraram um alto nível de concordância na deteção do HPV entre as amostras colhidas pela própria mulher e as dos clínicos. Assim, concluíram que a amostra colhida pela própria mulher na deteção do HPV é promissora e pode ser um método alternativo ajustável para estudos no âmbito da vacinação e da transmissão do HPV. Este método pode também ser uma alternativa apropriada para o rastreio do CCU nos locais com baixos recursos ou até mesmo nas pacientes mais relutantes à realização do exame ginecológico.

As amostras colhidas pelo clínico contêm principalmente células do colo do útero, enquanto as amostras colhidas pela própria mulher têm uma mistura de células vaginais e cervicais. De realçar que a prevalência dos tipos de HPV carcinogénicos parecem ser semelhantes em ambos os tipos de células <sup>(8)</sup>.

## Discussão

A estratégia mais promissora no combate à infecção pelo HPV baseia-se no rastreio e na vacinação dirigida aos HPV mais comuns de alto risco (16 e 18) e de baixo risco (6 e 11), proporcionando um grande potencial na redução do CCU e de outras doenças relacionadas com o HPV <sup>(18)</sup>. No entanto, existem ainda alguns pontos que merecem discussão (Tabela II).

As vacinas HPV têm características únicas que representam desafios especiais até nos países desenvolvidos, nomeadamente, o seu elevado custo económico em comparação a outras vacinas, o seu alvo difícil (adolescentes do sexo feminino) e a sua ação de prevenção do cancro, o qual já tem uma estratégia de prevenção secundária eficaz <sup>(26)</sup>.

De extrema importância, é a vigilância epidemiológica da efetividade da vacina na redução da doença. Sobre isto, um dos casos reportados é o da Austrália, um dos primeiros países a implementar gratuitamente a vacina contra os HPV 6,11,16 e 18 a todas as mulheres entre os 12 e os 26 anos, que demonstrou uma diminuição das verrugas genitais de 59% entre as mulheres com idade inferior a 27 anos <sup>(26)</sup>. Em relação ao impacto da vacinação sobre o CCU, desconhece-se ainda a sua repercussão epidemiológica <sup>(11)</sup>.

Apesar da grande controvérsia em torno da vacinação nos homens, sabe-se que a vacinação neste género poderia diminuir a transmissão da infecção. Se o objetivo é a imunização em massa contra um processo de doença sexualmente transmissível no sexo feminino, parece igualmente lógico a imunização do outro sexo <sup>(13)</sup>.

Atualmente, as vacinas disponíveis são dirigidas apenas contra certas estirpes de HPV, pelo que não promovem uma total proteção. É necessário e indispensável dar informação a nível de educação sexual. Além disso, estas vacinas não têm efeitos terapêuticos contra infeções pré-existent por HPV, o que faz com que as mulheres tenham de ser vigiadas para evitar um possível desenvolvimento de lesões condicionadas por estas infeções, mesmo após a administração da vacina <sup>(25)</sup>.

Está estimado que cinco anos de atraso no diagnóstico, contribuirá para um aumento entre 1,5 a 2 milhões de mortes adicionais <sup>(9)</sup>. Atualmente, em Portugal, o teste de rastreio baseia-se

primeiramente na citologia cervico-vaginal, em meio líquido <sup>(29)</sup>. No entanto, a importância do teste HPV continua a ser realçada, pois, se por um lado permite aumentar significativamente os intervalos de rastreio em mulheres com mais de 30 anos e com um teste negativo, por outro quando combinado com a citologia, perante um resultado negativo, têm um elevado nível de confirmação de que não terão risco de desenvolver CCU por um longo período de tempo, talvez nos próximos 10 anos <sup>(33)</sup>.

Várias revisões foram realizadas no sentido de aprofundar a temática da auto-colheita e revelaram que a sensibilidade da amostra colhida pela própria mulher, é suficiente para ser usada como uma alternativa apropriada às amostras colhidas pelo clínico nos países subdesenvolvidos ou para aumentar as taxas de rastreio, especialmente entre as mulheres que nunca ou raramente são rastreadas. No entanto, a necessidade de mais evidência científica nesta área, torna-se fundamental antes da implementação deste tipo de método de colheita no rastreio organizado <sup>(8)</sup>.

## **Conclusão**

O cancro do colo do útero continua a ser uma importante causa de morbimortalidade em todo o mundo. Após a análise bibliográfica existente nesta área, pode-se concluir que ao conciliar as medidas de prevenção e promoção da saúde, com especial alerta para os comportamentos de risco, a implementação da vacinação contra o HPV e as estratégias de rastreio eficazes, é de esperar que a incidência da infeção pelo HPV diminua e consequentemente que a taxa da incidência do cancro do colo do útero se reduza drasticamente. Infelizmente, este cancro ainda representa um problema grave de saúde pública e continua a afetar predominantemente as classes económicas mais desfavorecidas, particularmente nos países em desenvolvimento, as quais não têm acesso à mesma formação e informação, nem têm recursos económicos para obter a vacinação.

Ao longo dos últimos anos, foram notáveis os progressos na história natural da infeção pelo HPV e do cancro do colo do útero, até introduzirem a vacinação como estratégia de prevenção, que constituiu um marco de profunda revolução nesta área. Porém, é importante a consciencialização de que as vacinas têm algumas limitações, bem como, o desconhecimento de alguns assuntos com ela relacionados, exigindo investigações futuras.

## **Agradecimentos**

Agradeço à Dra. Maria Libânia Marques Araújo pela disponibilidade, orientação, revisão crítica e todo o apoio prestado na elaboração desta monografia. Agradeço também à família e aos amigos pelo apoio incondicional.

## Bibliografia

1. Carter JR, Ding Z, Rose BR. HPV infection and cervical disease: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*2011 Apr;51(2):103-8.
2. Sehgal A, Singh V. Human papillomavirus infection (HPV) & screening strategies for cervical cancer. *Indian J Med Res*2009 Sep;130(3):234-40.
3. Juckett G, Hartman-Adams H. Human papillomavirus: clinical manifestations and prevention. *Am Fam Physician*2010 Nov 15;82(10):1209-13.
4. Gravitt PE, Belinson JL, Salmeron J, Shah KV. Looking ahead: a case for human papillomavirus testing of self-sampled vaginal specimens as a cervical cancer screening strategy. *Int J Cancer*2011 Aug 1;129(3):517-27.
5. Stanley M. Human papillomavirus vaccines versus cervical cancer screening. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*2008 Aug;20(6):388-94.
6. Bello FA, Enabor OO, Adewole IF. Human papilloma virus vaccination for control of cervical cancer: a challenge for developing countries. *Afr J Reprod Health*2011 Mar;15(1):25-30.
7. Azam F, Shams-ul-Islam M. Prevention of human papilloma virus infection with vaccines. *J Pak Med Assoc*2010 Aug;60(8):676-81.
8. Schmeink CE, Bekkers RL, Massuger LF, Melchers WJ. The potential role of self-sampling for high-risk human papillomavirus detection in cervical cancer screening. *Rev Med Virol*2011 May;21(3):139-53.
9. Kling M, Zeichner JA. The role of the human papillomavirus (HPV) vaccine in developing countries. *Int J Dermatol*2010 Apr;49(4):377-9.
10. No JH, Kim MK, Jeon YT, Kim YB, Song YS. Human papillomavirus vaccine: widening the scope for cancer prevention. *Mol Carcinog*2011 Apr;50(4):244-53.
11. Vacina contra o HPV Reunião de Consenso nacional, (2007).
12. Villa LL. HPV prophylactic vaccination: The first years and what to expect from now. *Cancer Lett*2011 Jun 28;305(2):106-12.
13. Smith GD, Travis L. Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines. *J Am Osteopath Assoc*2011 Mar;111(3 Suppl 2):S29-34.
14. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*2011 Mar 2;103(5):368-83.
15. Lynge E, Antilla A, Arbyn M, Segnan N, Ronco G. What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. *Eur J Cancer*2009 Oct;45(15):2714-21.
16. Nishino HT, Tambouret RH, Wilbur DC. Testing for human papillomavirus in cervical cancer screening: a review of indications and methodology. *Cancer Cytopathol*2011 Aug 25;119(4):219-27.
17. Moscicki AB. Human papillomavirus disease and vaccines in adolescents. *Adolesc Med State Art Rev*2010 Aug;21(2):347-63, x-xi.
18. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med*2011 Oct 1;53 Suppl 1:S12-21.
19. Lin K, Doolan K, Hung CF, Wu TC. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc*2010 Jan;109(1):4-24.
20. Natunen K, Lehtinen J, Namujju P, Sellors J, Lehtinen M. Aspects of prophylactic vaccination against cervical cancer and other human papillomavirus-related cancers in developing countries. *Infect Dis Obstet Gynecol*2011;2011:675858.
21. Hager WD. Human papilloma virus infection and prevention in the adolescent population. *J Pediatr Adolesc Gynecol*2009 Aug;22(4):197-204.
22. Pomfret TC, Gagnon JM, Jr., Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *J Clin Pharm Ther*2011 Feb;36(1):1-9.
23. Safer-Sex Ed for Women Increases Condom Use, Might Reduce Partners. 2011.

24. Fineberg HV. Domestic Abstinence-Only Programs: Assessing the Evidence. Oversight and Government Reform Committee, U.S. House of Representatives; 2008.
25. Ramet J, van Esso D, Meszner Z. Position paper--HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatricians. *Eur J Pediatr* 2011 Mar;170(3):309-21.
26. Franceschi S, Denny L, Irwin KL, Jeronimo J, Lopalco PL, Monsonog J, Peto J, Ronco G, Sasieni P, Wheeler CM. Eurogin 2010 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer* 2011 Jun 15;128(12):2765-74.
27. Mariani L, Venuti A. HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future. *J Transl Med* 2010;8:105.
28. Programa Nacional de Vacinação (PNV) Introdução da vacina contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (2008).
29. Pacheco A PA, Colaço A, Pereira A, Alves B, Castelhão C, et.al. Consenso sobre Infecção HPV e lesões intraepiteliais do colo, vagina e vulva. Cascais: SPG, S.P.C.P.C.V; 2010.
30. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol* 2010 Mar;21(3):448-58.
31. Cuzick J. Long-term cervical cancer prevention strategies across the globe. *Gynecol Oncol* 2010 May;117(2 Suppl):S11-4.
32. Ronco G, Giorgi Rossi P. New paradigms in cervical cancer prevention: opportunities and risks. *BMC Womens Health* 2008;8:23.
33. Bhatla N, Moda N. The clinical utility of HPV DNA testing in cervical cancer screening strategies. *Indian J Med Res* 2009 Sep;130(3):261-5.

## Lista de imagens

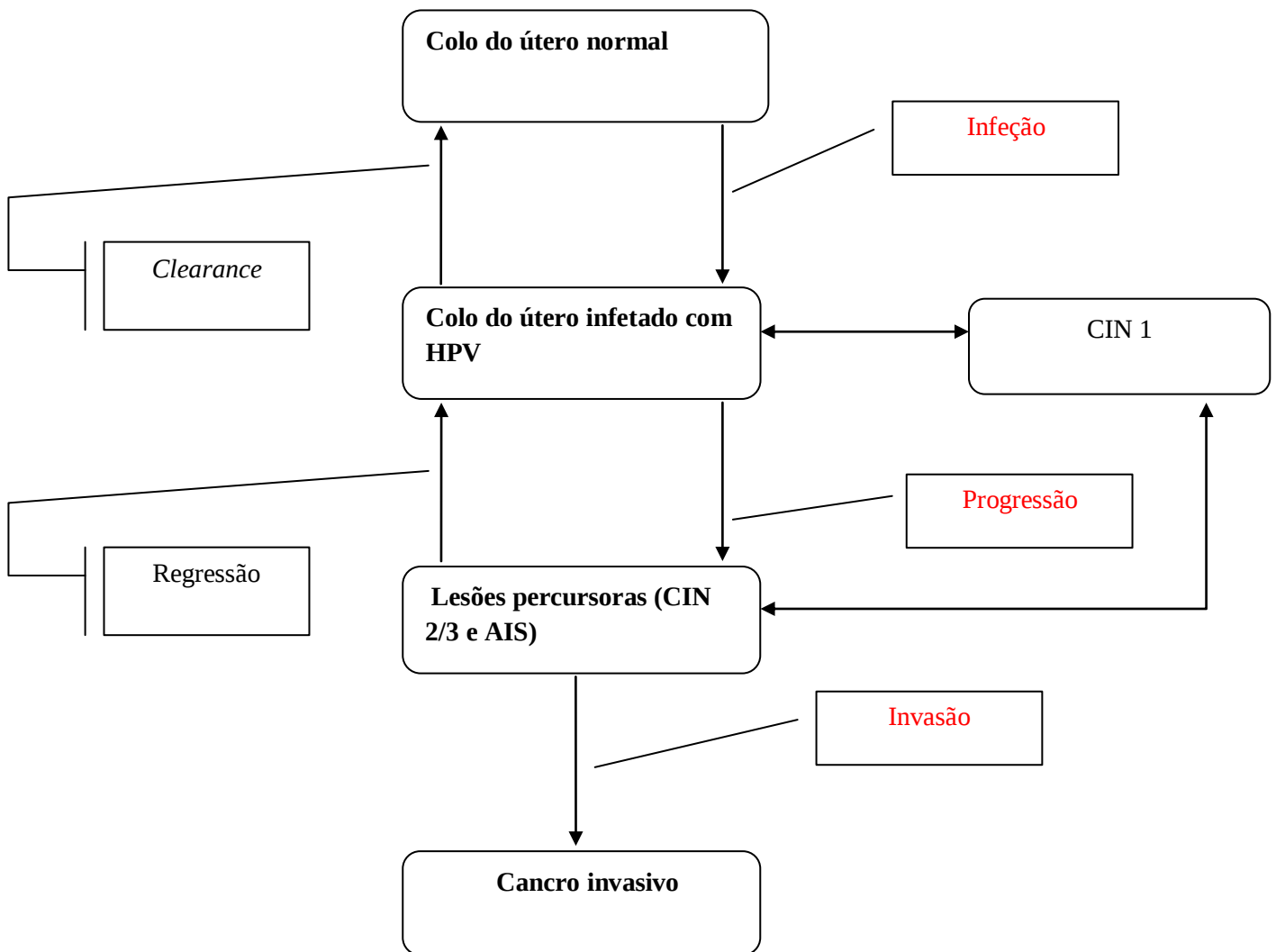


Figura 1: História natural da carcinogênese no cancro do colo do útero. As grandes etapas na carcinogênese são a infecção HPV (balanceada pelo *clearance* viral), a progressão para lesões precursoras do cancro (parcialmente contrabalançado pela sua regressão), e invasão. A persistência dos tipos HPV oncogénicos é necessária para a progressão e invasão.

## Lista de tabelas

Tabela I: Características e achados de dois ensaios randomizados controlados que avaliaram a eficácia das vacinas profiláticas na prevenção da infecção HPV e lesões do colo do útero.

|                                | <b>Gardasil®</b>                                                                      | <b>Cervarix®</b>                                                                                                 |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Idades</b>                  | 9-45 anos (raparigas)<br>9-15 anos (rapazes)                                          | 10-45 anos                                                                                                       |
| <b>Tipos de HPV</b>            | 6,11,16 e 18                                                                          | 16 e 18                                                                                                          |
| <b>Reação cruzada</b>          | Demonstrada                                                                           | Demonstrada                                                                                                      |
| <b>Esquema de posologia</b>    | 0, 2 e 6 meses                                                                        | 0, 1 e 6 meses                                                                                                   |
| <b>Recomendado na gravidez</b> | Não                                                                                   | Não                                                                                                              |
| <b>Volume por dose</b>         | 0,5 mL                                                                                | 0,5 mL                                                                                                           |
| <b>Composição</b>              | 20 µg HPV6 L1 VLP<br>40 µg HPV11 L1 VLP<br>40 µg HPV 16 L1 VLP<br>20 µg HPV 18 L1 VLP | 20 µg HPV16 L1 VLP &<br>20µg HPV18 L1 VPL<br>500 µg de hidróxido de<br>alumínio<br>50 µg MPL<br>(imunomodelador) |

| <b>Reações adversas</b>                                          | <b>Dor, rubor e<br/>tumefação</b> | <b>Sintomas mais intensos do<br/>que a Gardasil®</b> |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Taxa aceitável de reações adversas</b>                        | Sim                               | Sim                                                  |
| <b>Eficácia na prevenção de novas<br/>infecções (%)</b>          | 91                                | 92                                                   |
| <b>Eficácia na prevenção de infecções<br/>persistentes (%)</b>   | 100                               | 100                                                  |
| <b>Eficácia na prevenção de lesões pré-<br/>cancerosas (%)</b>   | >90                               | >90                                                  |
| <b>Seroconversão (%)</b>                                         | 100                               | 100                                                  |
| <b>Títulos específicos comparados com<br/>a infecção natural</b> | 60 x >                            | 80 x > HPV18 e<br>50x>HPV16                          |

Tabela II: Limitações e desconhecimento de aspetos relacionados com a vacinação.

- **Não protege contra todos os tipos de HPV oncogénicos;**
- **Não tratam as infeções pré-existentes por HPV;**
- **A duração da proteção é desconhecida;**
- **O custo da vacinação poderá limitar o seu uso;**
- **Não se conhece a duração da imunidade induzida pela vacina para além dos 5 anos;**
- **É necessária vigilância epidemiológica da efetividade na redução da doença alvo;**
- **O regime de 3 doses não é o ideal;**
- **É necessário avaliar as alterações da prevalência das lesões e da distribuição dos diversos genótipos de HPV;**
- **É preciso obter dados qualitativos e quantitativos da aceitabilidade;**
- **É necessário conhecer o impacto no rastreio;**

## **Anexos**

# ACTA OBSTETRICA E GINECOLOGICA PORTUGUESA

Órgão oficial da Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia  
Official journal of the Federation of Portuguese Societies of Obstetrics and Gynecology

## REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

### REGRAS GERAIS

1. Os artigos deverão ser **submetidos exclusivamente** à Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, não podendo estar a ser simultaneamente considerados para publicação noutra revista. Serão considerados para publicação artigos que foram previamente rejeitados noutras revistas e os autores são livres de submeter os artigos não aceites por esta revista a outras publicações.
2. Todos os artigos são submetidos à revista por iniciativa dos seus autores, excepto os artigos de revisão que poderão também ser elaborados a convite dos Editores.
3. Os dados constantes do artigo não podem ter sido previamente publicados, total ou parcialmente, noutras revistas. Deste âmbito, exclui-se a publicação sob forma de resumo em actas de reuniões científicas.
4. Os autores poderão no prazo de 3 meses re-submeter uma única vez os artigos rejeitados pela revista, os quais serão encarados como novas submissões.
5. Os **requisitos para autoria** de artigos nesta revista estão em consonância com os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, disponível em [www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf).
6. Os autores são responsáveis pela verificação cuidadosa dos textos na primeira submissão, bem como nas eventuais versões modificadas e nas provas finais do artigo.

### SUBMISSÃO ONLINE DE ARTIGOS

1. Os artigos são submetidos exclusivamente na página de submissões da revista em [www.editorialmanager.com/aogp](http://www.editorialmanager.com/aogp).
2. A revista aceita cinco tipos diferentes de artigos:
  - ESTUDO ORIGINAL
  - ARTIGO DE REVISÃO
  - CASO CLÍNICO
  - ARTIGO DE OPINIÃO
  - CARTA AO EDITOR
3. Todos os artigos necessitam de um **título em Inglês** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
4. A **lista de autores** deve incluir o **primeiro e último(s) nome(s)** de cada um, juntamente com as funções académicas e hospitalares actuais. Para os artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos não se aceitam mais do que **5** autores. Para os estudos originais são aceites até **8** autores, podendo este número ser excedido em estudos corporativos que envolvam mais de dois centros. Um dos autores é designado "responsável pela correspondência" e os seus contactos devem ser fornecidos na página de submissões da revista.
5. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir um **resumo em inglês** que não pode exceder 300 palavras. Este texto não pode incluir qualquer referência aos autores ou à instituição onde o estudo foi realizado. A estrutura é diferente de acordo com o tipo de artigo:
  - **ESTUDO ORIGINAL** – parágrafos com os títulos **Overview and Aims**, **Study Design**, **Population**, **Methods**, **Results**, and **Conclusions**.
  - **OUTROS** – estrutura livre.
6. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir 1 a 5 **palavras-chave**, segundo a terminologia MeSH ([www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)).
7. Todos os artigos necessitam de um **título em Português** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
8. É necessário indicar o nome e localização da(s) **instituição(ões)** onde a investigação teve lugar.
9. É da responsabilidade dos autores informar os Editores de possíveis **conflitos de interesse** relacionados com a publicação, bem como de publicações anteriores dos dados.

## INFORMATION FOR AUTHORS

### GENERAL RULES FOR SUBMITTING ARTICLES

1. Manuscripts should be **submitted exclusively** to Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa, and may not be under simultaneous consideration for publication in other journals. Manuscripts that have been previously rejected by other journals will be considered for publication, and authors are free to submit those that have been rejected by this journal elsewhere.
2. All manuscripts are submitted to the journal on the authors' initiative, except for revision articles that may also be submitted on invitation from the Editors.
3. Data presented in the manuscript must not have been previously published, in whole or in part, in another journal. This does not include publications in the form of abstract in proceedings of scientific meetings.
4. Authors may re-submit a rejected article once, within 3 months of the decision. Re-submitted articles will be considered as new submissions.
5. **Requirements for authorship** of manuscripts in this journal are in accordance with *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, available at [www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf).
6. Authors are responsible for carefully checking their texts before first submission, as well as with subsequent revised versions, and in the final proofs of the manuscript.

### ONLINE SUBMISSION OF ARTICLES

1. Articles are submitted exclusively at the journal submission site: [www.editorialmanager.com/aogp](http://www.editorialmanager.com/aogp).
2. The journal accepts five different types of articles:
  - ORIGINAL STUDY
  - REVIEW ARTICLE
  - CASE REPORT
  - OPINION ARTICLE
  - LETTER TO THE EDITOR
3. All articles must contain a **title in English**, which should not exceed 150 characters in length, including spaces.
4. The **list of authors** should include their first and last name(s), together with current academic and hospital positions. No more than **5** authors are accepted for review articles, opinion articles and for case reports. For original studies up to **8** authors will be accepted, and this number may be exceeded in corporate studies involving more than two centres. One of the authors will be designated as "responsible for correspondence" and his/her contact information should be made available at the journal submission site.
5. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include an **abstract in English**, which should not exceed 300 words. The text must not include any reference to the authors or to the institution where research took place. The structure of the abstract varies according to the article type:
  - **ORIGINAL STUDY** – paragraphs with the headings **Overview and Aims**, **Study Design**, **Population**, **Methods**, **Results**, and **Conclusions**.
  - **OTHERS** – free structure.
6. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include 1-5 **keywords**, according to MeSH terminology ([www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)).
7. All articles must include a **title in Portuguese**, which cannot exceed 150 characters in length, including spaces.
8. The names and locations of the **institution(s)** where research was conducted must be supplied.
9. It is the responsibility of authors to inform the Editors about potential **conflicts of interest** related with the publication, as well as about previous reports of the same data.

## PREPARAÇÃO DO TEXTO, TABELAS E FIGURAS

1. Os ficheiros submetidos com o texto principal do artigo, tabelas e figuras não devem ter qualquer referência aos autores ou à(s) instituição(ões) onde a investigação foi realizada.

2. Todos os textos submetidos devem ter **duplo espaço entre linhas**, usando a fonte **Times New Roman** de **11 pontos**.

3. O **texto principal do artigo** tem estrutura e dimensão máxima (excluindo referências) de acordo com o tipo de artigo:

- **ESTUDO ORIGINAL** – secções divididas com os títulos: **Introdução, Métodos, Resultados e Discussão**; dimensão máxima **3000** palavras.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **5000** palavras.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **1500** palavras.
- **CASO CLÍNICO** – secções divididas com os títulos **Introdução, Caso Clínico e Discussão**; dimensão máxima **1500** palavras.

4. As investigações que envolvem seres humanos ou animais devem incluir no texto uma declaração relativa à existência de aprovação prévia por uma **Comissão de Ética** apropriada. Com seres humanos é ainda necessário incluir uma declaração relativa à solicitação de **consentimento informado** dos participantes.

5. As **abreviaturas** devem ser empregues com moderação e definidas por extenso aquando da primeira utilização, tanto no resumo como no texto principal do artigo.

6. Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos **medicamentos**, excepto quando o nome comercial é particularmente relevante. Neste caso, devem ser acompanhados do símbolo ®.

7. Os **equipamentos** técnicos, **produtos** químicos ou farmacêuticos citados no texto devem ser seguidos entre parentesis do nome do fabricante, cidade e país onde são comercializados.

8. No final do texto principal os autores podem incluir os **agradecimentos** que queiram ver expressos no artigo.

9. As **referências** deverão ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto, tabelas ou legendas de figuras, usando números arábicos em sobrescrito; exemplo <sup>1,2,3</sup>. Os artigos aceites para publicação mas ainda não publicados podem ser incluídos na lista de referências no formato habitual, usando o nome da revista seguido da expressão *in press*. As comunicações pessoais, abstracts em livros de resumos de congressos, páginas web e artigos ainda não aceites não podem ser incluídos na lista de referências.

- **ESTUDO ORIGINAL** – máximo de 50 referências.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – máximo de 125 referências.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – máximo de 20 referências.
- **CASO CLÍNICO** – máximo de 20 referências.

10. A **lista das referências** deve seguir as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* [www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf). Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a lista da National Library of Medicine, disponível em <http://nmlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lijweb.pdf>.

*Exemplo de artigos publicados em revistas:*

Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997;104:387-92.

*Exemplo de Capítulos de livros:*

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4<sup>th</sup> Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. Os **quadros** são submetidos em formato digital, separadamente do texto principal. Devem ser numerados sequencialmente em numeração romana (I, II, III, IV etc.) e não apresentar linhas verticais internas; as únicas linhas horizontais a incluir são na margem superior e inferior do quadro e após os títulos das colunas. Os dados contidos nos quadros e nas legendas devem ser concisos e não devem duplicar a informação do texto. As **legendas dos quadros** devem ser submetidas nos mesmos ficheiros dos quadros.

12. As **figuras** devem ser numeradas sequencialmente na ordem que aparecem no texto, usando numeração arábica (1, 2, 3, etc.) e submetidas em formato digital, em ficheiros separados do texto principal e dos quadros. Podem ser submetidas figuras a preto e branco ou a cores. As **legendas das figuras** devem ser submetidas dentro do texto principal, numa página separada, após as referências.

13. Após aceitação de um artigo, mas antes da sua publicação, os autores deverão enviar por email à revista o **Formulário de Garantia dos Autores**, disponível em [www.aogp.com.pt/authors\\_form.pdf](http://www.aogp.com.pt/authors_form.pdf), assinado por todos.

## CARTAS AO EDITOR

1. As cartas ao Editor referem-se em princípio a artigos publicados nos últimos dois números da revista, mas poderão ocasionalmente também ser publicadas cartas sobre outros temas de especial interesse. Se for considerado relevante o Editor Chefe solicitará uma **resposta** dos autores do artigo original.

2. As cartas ao Editor e as respostas dos autores não devem exceder **750 palavras** nem **5 referências**.

## PREPARATION OF THE MANUSCRIPT, TABLES AND FIGURES

1. Uploaded files containing the main manuscript, tables and figures must not contain any reference to the authors or to the institution(s) where research was conducted.

2. All texts should be submitted **double spaced**, using an **11-point Times New Roman** font.

3. The structure and maximum dimensions (excluding references) of the **main manuscript** vary according to the type of article:

- **ORIGINAL STUDY** – separate sections with headings: **Introduction, Methods, Results and Discussion**; limit of **3000** words.
- **REVIEW ARTICLE** – free structure; limit of **5000** words.
- **OPINION ARTICLE** – free structure; limit of **1500** words.
- **CASE REPORT** – separate sections with headings: **Introduction, Case Report and Discussion**; limit of **1500** words.

4. All research involving human subjects or animals should contain a statement in the text regarding the existence of prior approval by an appropriate **Ethics Committee**. With human subjects it is also necessary to include a statement concerning the request of **informed consent** from participants.

5. **Abbreviations** should be used sparingly and written in full extent at first usage, both in the article's abstract and in the full body of the text.

6. **Drugs** should always be referred to by their generic names, except when the trade name is of particular relevance. In this case they should be accompanied by the symbol®.

7. Technical **equipments**, chemical or pharmaceutical **products** cited in the text should be followed in brackets by the name of the manufacturer, city and country where they are commercialised.

8. At the end of the main text, authors may include the **acknowledgments** that they would like published in the article.

9. **References** should be numbered consecutively in the order that they are first mentioned in the text, tables or figure legends, using arabic numbers in superscript; i.e <sup>1,2,3</sup>. Papers accepted for publication but not yet published may be cited in the reference list in the usual format, using the journal name followed by the words *in press*. Personal communications, abstracts published in congress proceedings, web pages, and articles submitted for publication but still under evaluation may not be cited as references.

- **ORIGINAL STUDY** – maximum of 50 references.
- **REVIEW ARTICLE** – maximum of 125 references.
- **OPINION ARTICLE** – maximum of 20 references.
- **CASE REPORT** – maximum of 20 references.

10. The **reference list** should follow the guidelines of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* [www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf). Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine list, available at <http://nmlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lijweb.pdf>.

*Example of articles published in scientific journals:*

Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997;104:387-92.

*Example of Book chapters:*

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4<sup>th</sup> Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. **Tables** are to be submitted in digital format, separately from the main manuscript. They should be numbered sequentially with roman numerals (I, II, III, IV etc.) and must not display internal vertical lines; the only horizontal lines that should appear are above and below the table, and following the column headings. Data contained in the tables should be concise and must not duplicate the information given in the text. **Table legends** should be submitted in the same files as the tables.

12. **Figures** should be numbered sequentially in the order that they appear in the text, using arabic numerals (1, 2, 3, etc.) and submitted in digital format, in separate files from those of the main manuscript and tables. Both black-and-white and colour figures may be submitted. **Figure legends** should be submitted within the main manuscript file, on a separate page, following the references.

13. After acceptance of an article, but before its publication, the authors must send to the journal by email the **Authors' Guarantee Form**, available at [www.aogp.com.pt/authors\\_form.pdf](http://www.aogp.com.pt/authors_form.pdf), signed by all.

## LETTERS TO THE EDITOR

1. Letters to the Editor usually refer to articles published in the last two issues of the journal, but those addressing other themes of special interest may occasionally be published. If considered relevant, the Editor-in-Chief will ask for a **reply** from the authors of the original article.

2. Letters to the Editor and replies from the authors should not exceed **750 words** nor **5 references**.

