

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO  
CENTRO-OESTE

PAULO PEREIRA DO NASCIMENTO

**A INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS ASSOCIADAS A INFECÇÃO POR HPV E A  
VACINAÇÃO COMO UMA DAS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA.**

CAMPO GRANDE  
2022

PAULO PEREIRA DO NASCIMENTO

**A INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS ASSOCIADAS A INFECÇÃO POR HPV E A VACINAÇÃO COMO UMA DAS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Carcinogênese Experimental.

Orientador: Prof. Dr. Rondon Tosta Ramalho.  
Coorientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elenir Rose Jardim Cury.

CAMPO GRANDE  
2022

PAULO PEREIRA DO NASCIMENTO

**A INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS ASSOCIADAS A INFECÇÃO POR HPV E A VACINAÇÃO COMO UMAS DAS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Carcinogênese Experimental.

Orientador: Prof. Dr. Rondon Tosta Ramalho.  
Coorientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Elenir Rose Jardim Cury.

Banca examinadora:

Nota/conceito

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ellen Cristina Gaetti Jardim – FAODO - UFMS

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Alexandra Maria A. Carvalho – FAMED - UFMS

---

Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento – FAMED - UFMS

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Janayna G. Paiva Oliveira – FAODO - UFMS

AValiação FINAL: ( ) Aprovado

( ) Reprovado

A Deus.

E a todos que contribuíram de forma positiva  
nessa caminhada.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Rondon Tosta Ramalho, meu orientador, por ter acreditado no projeto, pelo conhecimento transmitido durante esse projeto, pela paciência, me ensinar e orientar com maestria.

A Prof. Dr<sup>a</sup>. Elenir Rose Jardim Cury, pela orientação e ensinamento.

A Capes pela bolsa de estudo concedida, para que eu pudesse me dedicar integralmente ao mestrado.

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar a ocorrência de neoplasias malignas associadas à infecção por HPV em uma série histórica nas regiões brasileiras e avaliar o progresso da vacinação contra HPV realizada no Brasil. **Metodologia:** Trata-se de um estudo ecológico a partir de dados de fonte secundária, tendo sido estudadas as cinco regiões brasileiras: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. O período do estudo foi de 2014 a 2020. As medidas agregadas foram a incidência de neoplasias malignas de colo de útero, orofaringe, ânus, vagina, vulva e pênis; o acesso à vacinação contra HPV; a cobertura vacinal e a deserção vacinal por região brasileira. **Resultados:** As regiões brasileiras, em toda a série histórica, no que diz respeito as metas de vacinação contra o HPV, em sua grande totalidade, não cumpriram a meta estabelecida de imunização que é de 80% da população alvo, apresentando alto índice de deserção e baixo índice de acesso a vacina. Com relação as taxas de incidência de neoplasias malignas de colo de útero, orofaringe, ânus, vagina, vulva e pênis observa-se aumento significativo dessas taxas ao longo dos anos. **Conclusão:** a incidência de neoplasias vem aumentando com o passar dos anos, e as taxas de cobertura vacinal contra o HPV apresentou-se baixa, a deserção a vacinação tem apresentado altas taxas e baixo acesso a vacinação.

**Palavras chave:** Papilomavírus Humano. Vacinação. Neoplasias.

## ABSTRACT

**Objective:** Investigate the occurrence of malignant neoplasms associated with HPV infection in a historical series on Brazilian regions and the progress of the vaccination against HPV carried out in Brazil. **Methodology:** This study is based on ecological data within a secondary source, having been based on five Brazilian regions: North, Northeast, Midwest, Southeast and South. The study period was from 2014 to 2020. As aggregate measures were the possibility of malignant neoplasms of the cervix, oropharynx, anus, vagina, vulva and penis; access to protection against HPV; vaccine coverage and vaccine dropout by Brazilian regions. **Results:** The Brazilian regions, throughout the series, with regard to vaccine coverage goals in their history against HPV, in great totality, did not fulfill an established goal of immunization of 80% of the population, presenting a high rate of defection index of the population and a low access to the vaccine. Regarding the rates of malignant neoplasms of the uterine, cervix, oropharynx, anus, vagina, vulva and penis, is observed the increase of these rates over the years. **Conclusion:** the incidence of neoplasms has been increasing over the years, and the rates of HPV vaccination coverage has been low, the desertion to vaccination has shown high rates and low access to vaccination.

**Keywords:** Human Papillomavirus. Vaccination. Neoplasms.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxa de incidência de neoplasia maligna do colo do útero por 100 mil mulheres, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.....	24
Figura 2 - Taxa de incidência de neoplasia maligna de orofaringe por 100 mil mulheres, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.....	25
Figura 3 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de orofaringe por 100 mil homens, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.....	26
Figura 4 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de ânus por 100 mil mulheres, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.....	27
Figura 5 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de ânus por 100 mil homens, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.....	28
Figura 6 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de vagina por 100 mil mulheres, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.....	29
Figura 7 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de vulva por 100 mil mulheres, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.....	29
Figura 8 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de pênis por 100 mil homens, **Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.....	30
Figura 9 – Taxa de incidência de neoplasia maligna do colo do útero por 100 mil mulheres segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.....	31
Figura 10 – Taxa de incidência de neoplasia maligna da orofaringe por 100 mil mulheres segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.....	32
Figura 11 – Taxa de incidência de neoplasia maligna da orofaringe por 100 mil homens segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.....	32
Figura 12 – Taxa de incidência de neoplasia maligna do ânus por 100 mil mulheres segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.....	33
Figura 13 – Taxa de incidência de neoplasia maligna do ânus por 100 mil homens segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.....	33
Figura 14 – Taxa de incidência de neoplasia maligna da vagina por 100 mil mulheres segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.....	34
Figura 15 – Taxa de incidência de neoplasia maligna da vulva por 100 mil mulheres segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.....	34
Figura 16 – Taxa de incidência de neoplasia maligna do pênis por 100 mil homens segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.....	35

Figura 17 – Acesso à vacina contra HPV (primeira dose) para meninas de 9 anos, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.....	36
Figura 18 – Acesso à vacina contra HPV (primeira dose) para meninos de 11 anos, Regiões Brasileiras – 2017 a 2020.....	36
Figura 19 – Cobertura vacinal contra HPV para coortes de meninas de 9 a 15 anos, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.....	37
Figura 20 – Cobertura vacinal contra HPV para coortes de meninos de 11 a 15 anos, Regiões Brasileiras – 2017 a 2020.....	38
Figura 21 – Deserção à vacina contra HPV para meninas de 9 a 14 anos, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.....	38
Figura 22 – Deserção à vacina contra HPV para meninos de 11 a 14 anos, Regiões Brasileiras – 2017 a 2020.....	39

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Tipos de HPV e Patogênese.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Diagnóstico.....</b>	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>16</b>
<b>2.5</b>	<b>Imunização Como Medida De Prevenção Primária.....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivos Gerais.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>21</b>
<b>4.1</b>	<b>Local e Período do Estudo.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2</b>	<b>População De Estudo.....</b>	<b>21</b>
<b>4.3</b>	<b>Variáveis e Fonte De Dados.....</b>	<b>21</b>
<b>4.4</b>	<b>Análise Estatística.....</b>	<b>24</b>
<b>4.5</b>	<b>Aspectos Éticos.....</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>49</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>50</b>
	<b>APÊNDICES E ANEXOS.....</b>	<b>59</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O *papilomavírus humano* (HPV) é um vírus de DNA circular de fita dupla, e a infecção pelo mesmo foi identificado como uma infecção sexualmente transmissível (IST) responsável por uma grande incidência dos casos de cânceres em todo o mundo. O HPV está associado a variados tipos de cânceres, como o câncer de colo de útero, o câncer de vulva, o câncer de vagina, câncer anal e o câncer de orofaringe, configurando-se como um importante problema de saúde pública (SOUSA *et al.*, 2018; de MARTEL *et al.*, 2017; PLUMMER *et al.*, 2016; PETROSKY *et al.*, 2015).

A nível celular, a associação de câncer e HPV vinculam-se a desordens potencialmente malignas. O tipo de HPV mais visto nessa associação é o do Tipo 16, em cerca de 85% a 90% dos casos, visto que é mais comum na transmissão sexual, manifestando-se nas tonsilas e na base de língua, comprometendo indivíduos geralmente com menos de 60 anos.

Segundo Marur (2008), a incidência de câncer na região de cavidade oral sofreu um grande aumento na última década, observa-se esse aumento principalmente nos cânceres de base de língua e de amígdalas, sobretudo em pacientes com idade inferior a 45 anos, em virtude da alta prevalência do HPV. No caso de homens, por exemplo, tal correlação entre a infecção e o HPV-16 está justamente na fácil transmissão viral de infecção oral. Tal aumento justifica-se em virtude do hábito do sexo oral desprotegido e também pelo aumento do número de parceiros sexuais.

A oncogênese do HPV, tem como fator principal, a participação de duas proteínas virais precoces E6 e E7. E6 se liga à p53 que é uma proteína supressora de tumor, enquanto a E7 se liga à pRb que regula a transcrição do ciclo celular, sequestrando-o e deixando-a inativa (ALMEIDA *et al.*, 2020; VILLA, 2013; SARDELLA, POLIGNANO, 2020). Sua evolução natural para a carcinogênese, se dá por quatro estágios: 1) infecção pelo HPV; 2) persistência da infecção; 3) evolução para lesão pré neoplásica; 4) câncer. Quanto mais a infecção persistir, maior a possibilidade de alterações celulares e conseqüentemente, o desenvolvimento da malignidade (ALMEIDA *et al.*, 2020).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), entre os treze tipos oncogênicos de HPV, os vírus HPV-16 e HPV-18 são observados como os mais comumente relacionados ao desenvolvimento de câncer. Dados da Organização mundial da Saúde (OMS) indicam que esses dois tipos de vírus HPV causam cerca de 70% dos cânceres de colo do útero e lesões pré-cancerosas (INCA 2018). Além disso, estudos relacionam que os subtipos virais HPV-16 e HPV-18, correspondem de 45% a 80% dos cânceres penianos (CLARK *et al.*, 2013).

Evidências moleculares sugerem que o HPV está implicado etiologicamente em uma parcela dos casos de câncer afetando vagina, vulva, ânus, pênis, além de carcinomas de mucosa oral, orofaríngea e laríngea (D'SOUZA *et al.*, 2007). Os programas de prevenção do câncer podem ser eficazes em reduzir a incidência de doenças e sua mortalidade quando o diagnóstico é feito nos estágios iniciais da doença. Com isso, a prevenção realizada através das vacinas ganha espaço no combate ao HPV, principalmente porque provaram sua eficácia em países que implementaram programas de vacinação, reduzindo em até 90% das manifestações do vírus (ZARDO, *et al.*, 2014).

O presente estudo teve como objetivo investigar nas regiões brasileiras a ocorrência de neoplasias associadas à infecção por HPV e calcular os indicadores de acesso, deserção e cobertura vacinal contra o HPV, dentre os anos de 2014 a 2020.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

As IST's são consideradas um importante problema de saúde pública com grande potencial de disseminação. Dentre as IST's conhecidas está o HPV, que possui uma elevada capacidade de proliferação, sendo um grande desafio à saúde pública (CARVALHO *et al.*, 2020).

No Brasil, o vírus do HPV vem atingindo alta incidência, principalmente as mulheres, que em geral podem ser acometidas pelo surgimento e desenvolvimento do câncer de colo de útero. Atualmente, mais de 100 tipos de HPV já foram catalogados, e deste total, um terço atinge o sistema urogenital, com destaque aos tipos 16 e 18. Em todo o mundo, cerca de 490 mil mulheres são diagnosticadas com o vírus e no Brasil, aproximadamente 5 a 30% dos pacientes diagnosticados possuem mais de um tipo de HPV (BRASIL, 2012).

### 2.1 Tipos de HPV e Patogênese

O vírus do HPV causa a alteração conhecida por condiloma acuminado, e que pode ser conhecida como “crista de galo” ou “verruga genital” (NAGAKAWA *et al.*, 2010). Alguns fatores agravam diretamente o HPV como tipo de vírus, susceptibilidade do hospedeiro, e outros fatores como gestação, tabagismo, coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Existem mais de 200 sorotipos do vírus HPV, e aproximadamente 20 (vinte) destes possuem maior tropismo pelo epitélio escamoso do trato genital inferior (região perianal e anal, colo, vulva e corpo do períneo). Os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 59 estão mais relacionados às lesões de alto grau –NIC II, III e também ao surgimento de câncer (CARVALHO *et al.*, 2020; BRASIL, 2003).

De acordo com o *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV), o HPV está inserido na família *Papillomaviridae* (antiga *Papovaviridae*). Sua estrutura genômica é formada por uma dupla fita de DNA circular, que possui cerca de 8 mil pares de bases. O formato do capsídeo é icosaédrico, com uma estrutura de 50 a 60 nm de diâmetro, não sendo revestido por um envelope lipídico (BUCK *et al.*, 2008). O qual seu tamanho varia de 5 a 8 Kbp, o qual possui regiões reguladoras, conhecidas por região de controle longo - *long control region* (LCR), o qual possui uma região que origina as replicações (*ORI*). As regiões codificadores são conhecidas por *open reading frames* (ORF) (SOUTHERN, HERRINGTON, 1998).

Existem duas regiões distintas, sendo elas a região precoce, responsável pela codificação de proteínas que estão envolvidas replicação do DNA viral, e a segunda região conhecida por

região tardia codifica proteínas do capsídeo responsável pelas etapas finais da replicação viral (SZAREWSKI *et al.*, 2012).

A infecção pelo HPV pode ser persistente latente representando um grande quantitativo das infecções com período de incubação variando de seis meses a dois anos. Este tipo de vírus atinge o epitélio escamoso queratinizado e também o não queratinizado. Assim, aqueles que estão infectados tem a maior probabilidade de desenvolver câncer cervical (ALMEIDA; SAKAMA; CAMPOS, 2006).

Os tipos 6 e 11 são responsáveis pelo surgimento de verrugas genitais, além dos papilomas laríngeos, no entanto não oferecem risco de causar câncer (CARVALHO *et al.*, 2020).

Na população masculina, o vírus do HPV é capaz de desenvolver câncer de pênis, representando um importante fator de risco para a população, além disso, este vírus está associado diretamente com o desenvolvimento de outras neoplasias benignas e malignas independente do gênero. As principais neoplasias encontradas na população identificada com o vírus HPV podem ser neoplasias anais, vulvares, em orofaringe, brônquios, laringe, cutâneas e vaginais (NAGAKAWA *et al.*, 2010).

## 2.2 Epidemiologia

O HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis com maior incidência no mundo. Sabe-se que cerca de 600 milhões de pessoas já estão infectadas pelo vírus do HPV e que 80% da população sexualmente ativa entrou em contato com o vírus em algum momento. Durante a vida, ocorrem dois picos de incidência, sendo que o primeiro acontece por volta da segunda década de vida com o início da vida sexual, e o segundo pico ocorre entre a quinta e sexta década de vida, quando ocorre uma redução da imunidade prévia (WHO; 2016).

O envelhecimento imunológico, denominado de imunossenescência está associado ao progressivo declínio da função imunológica e consequente aumento da suscetibilidade a infecções, doenças autoimunes e câncer, além de redução da resposta vacinal. Esse declínio está associado às alterações que podem ocorrer em qualquer etapa do desenvolvimento da resposta imune. Trata-se de um processo complexo multifatorial que envolve várias reorganizações e mudanças no desenvolvimento regulatório, além de mudanças nas funções efetoras do sistema imunológico, caracterizado por ser mais do que simplesmente um declínio unidirecional de todas as funções (EWERS *et al.*, 2008; ADEMOKUN *et al.*, 2010; CASTLE 2000).

Anualmente, o HPV é diagnosticado em cerca de 490 mil mulheres pelo mundo; no entanto, no Brasil, por volta de 5 a 30% de indivíduos que estão infectados pelo vírus do HPV possuem mais de um tipo de vírus (BRASIL, 2020).

O câncer de colo de útero é considerado como a terceira causa de morte em mulheres no Brasil. A faixa etária mais atingida pelo câncer de colo de útero pelo HPV estão as mulheres entre 25 a 64 anos e que possuem vida sexual ativa. Anualmente, estima-se que são identificados 570 mil novos casos de câncer de colo de útero, de modo que é considerado a quarta maior causa de câncer em mulheres, causando cerca de 311 mil óbitos por ano (TALLON *et al.*, 2020).

A importância do HPV baseia-se na relação com o desenvolvimento com o câncer de colo de útero, o qual foi considerada o principal causador desse câncer. Encontrou-se a presença do DNA desse vírus em 99,7% dos casos de câncer de colo uterino, a maior relação de causa e efeito entre um agente e câncer em humanos. Os tipos de HPV que estão relacionados ao câncer de colo de útero são os tipos 16 e 18, que podem ser observados em cerca de 70% dos casos de câncer, e podem ser observados em outros tipos de câncer como vulva, anus e pênis (WHO, 2016).

Anualmente, cerca de 5% a 15% de mulheres entram em contato com o vírus. Todos os anos, aproximadamente, 5-15% de mulheres entre 15 a 19 anos que nunca tiveram contato com o HPV são infectadas com o vírus que causa lesão de alto risco (CARVALHO *et al.*, 2021). Os vários tipos de HPV podem ser de baixo ou alto risco para o surgimento de câncer anogenital. Os tipos de HPV que apresentam baixo risco de desenvolvimento de oncogenia são 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81. Já os tipos de HPV que apresentam alto risco de causar oncogenia são os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 (CARVALHO *et al.*, 2021).

### **2.3 Diagnóstico**

O diagnóstico do HPV pode ser realizado através de exames clínicos e laboratoriais de acordo como grau da doença e o tipo de lesão. Existe a necessidade da realização de anamnese abordando o histórico do paciente, incluindo informações como: o número de parceiros sexuais, os tipos de práticas sexuais e as doenças sexualmente transmissíveis anteriores (SANTOS; MAIORAL; HAAS, 2011). Posteriormente, deve-se realizar o exame físico, quando existe o aparecimento de sintomas genitais, e exames laboratoriais complementares para a pesquisa direta e indireta do vírus (ROCHAET *et al.*, 2015). Dentro dos exames laboratoriais,

existem diversas metodologias baseadas na detecção do genoma do HPV nas células humanas como imunofluorescência direta, captura híbrida, a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a hibridização *in situ* (SANTOS; MAIORAL; HAAS, 2011). Outra forma de diagnóstico é a biópsia que consiste na retirada de pequena amostra de tecido para análise, coleta baseada no aspecto e localização das lesões. O exame histológico avalia o efeito citopático do vírus nas células da epiderme (Solomon; Nayar, 2004).

Segundo Burd e Dean (2016), os métodos mais comuns usados para rastrear o HPV em homens são: peniscopia, avaliação citológica e histológica, teste sorológico, imunohistoquímica de p16. Diferentes métodos apresentam valores de sensibilidade e especificidade diferentes, de modo que o diagnóstico da infecção pelo HPV em homens tende a se correlacionar com os exames disponíveis.

O câncer do colo do útero é um dos mais frequentes tumores na população feminina e é causado pela infecção persistente dos tipos do HPV-16 e o HPV-18. A infecção genital por esse vírus é muito frequente e não causa doença na maioria das vezes. Entretanto, em alguns casos, ocorrem alterações celulares que podem evoluir para o câncer. O diagnóstico dessas lesões se baseia no tripé colposcopia, colpocitologia, anatomopatologia e, mais recentemente, na biologia molecular. Essas alterações são descobertas facilmente no exame preventivo (conhecido também como Papanicolau) e são curáveis na quase totalidade dos casos (INCA, 2019; LIRA 2000).

Estudos citológicos de esfregaços cervicais são considerados o método mais econômico e eficaz para detectar lesões precursoras de neoplasias malignas. O estudo das lâminas citopatológicas pode identificar um conjunto de alterações celulares classificados de acordo com a presença e o grau de atipicidade, sendo, portanto, a primeira escolha para os procedimentos de rastreamento do câncer de colo uterino (PANCERA *et al.*, 2018)

## **2.4 Tratamento**

O principal objetivo do tratamento do condiloma é eliminar as lesões visíveis, mesmo que as evidências indiquem que os tratamentos realizados não alterem o curso da infecção pelo HPV. Na ausência de um tratamento, as lesões podem aumentar de número e volume, podem permanecer inalteradas e também podem ser eliminadas espontaneamente. A realização de qualquer tipo de tratamento não elimina a infecção pelo HPV, mantendo o DNA nas células infectadas, se mantendo latente, por períodos prolongados. Logo, mesmo que o indivíduo retire o condiloma, podem transmitir o vírus (CHOW *et al.*, 2015).

Tratamentos clínicos e cirúrgicos para as lesões verrucosas anogenitais são utilizados, entre eles estão as medicações que podem ser administrados por via tópica: ácido tricloroacético de 60% a 80%; creme *imiquimode* a 5%; solução de podofilina de 10% a 25%; solução de podofilotoxina a 0,5%; e creme de podofilotoxina a 0,15%. Algumas técnicas de remoção como eletroterapia, aplicação de laser ou crioterapia são extremamente eficazes na remoção do condiloma (KAHN *et al.*, 2016). O tratamento das lesões causadas pelo HPV em cavidade oral se dá através da remoção cirúrgica, com pequena margem de segurança (MINDEL, 1995).

Além destes, cidofovir é um importante antiviral usado em tumores induzidos pelo HPV, com a capacidade de provocar morte celular programada entre as células tumorais (TCHERNEV, 2009).

Dentre os métodos invasivos mais confiáveis para a remoção de lesões únicas ou múltiplas na região anogenital é o método cirúrgico. O tratamento com laser apresenta eficácia entre 60% e 77%, porém é um método de alto custo e que pode liberar DNA viral na vaporização das lesões durante o procedimento. Outra alternativa de tratamento de verrugas genitais é a criocirurgia levando à necrose da epiderme e, ocasionalmente, da parte superior da derme (SCHEINFELD; LEHMAN, 2006; TCHERNEV, 2009; BHARTI *et al.*, 2009).

## **2.5 Imunização como Medida de Prevenção Primária**

Com o objetivo de diminuir as infecções pelo HPV, no Brasil, foi aprovado pelo Ministério da Saúde (MS) a inclusão no calendário nacional de vacinação, as vacinas quadrivalente recombinante (Gardasil®), e a vacina bivalente (Cervarix®) contra o HPV. Porém atualmente encontra-se disponível apenas a vacina quadrivalente, que confere proteção contra os HPVs do tipo 6, 11, 16 e 18. (INCA,2017; NIQUIRILO; BARBOSA, 2016). Entretanto, devido ao alto custo da vacina incorporada ao calendário de vacinação, no ano de 2014 iniciou-se a vacinação para meninas de 11 e 13 anos, e somente em 2017, para meninos. Mudando atualmente a faixa etária para aplicação da vacina sendo indicada para meninas de 9 a 14 anos e para meninos de 11 a 14 anos (BRASIL,2017; BRASIL, 2014).

A vacinação é considerada eficaz para prevenção do HPV e suas complicações associadas. Atualmente, há evidências de que a vacinação possui benefícios de proteção individual e coletiva. Existem evidências do benefício da vacinação, tanto para a proteção individual como para a coletiva, com a diminuição nos casos de lesões benignas e malignas (DROLET *et al.*, 2015).

A vacinação em adolescentes de ambos os sexos possui maior eficácia pois nem todos tiveram o primeiro contato sexual, observando a síntese de anticorpos dez vezes maior que aquela observada na infecção adquirida naturalmente nos dois primeiros anos de vida sexual. O imunizante contra o HPV não provoca alteração no comportamento sexual dos indivíduos, assim os profissionais de saúde devem incentivar a imunização e conseqüentemente o aumento da cobertura vacinal (RYSAVY *et al.*, 2014).

O Calendário Nacional de Imunização foi ampliado a partir de 2014, sendo introduzido a vacina quadrivalente que possui proteção contra quatro variantes do HPV sendo eles os tipos 6 e 11 (baixo risco oncogênico) e 16 e 18 (alto risco oncogênico). As principais indicações são crianças e adolescentes que devem receber duas doses com seis meses de diferença e que pertençam aos seguintes grupos: meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos; já a população que vive com HIV, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea ou pessoas com câncer devem ser imunizadas com três doses com intervalos de 0, 2 e 6 meses sendo mulheres de 9 a 26 anos e homens de 9 a 26 anos. A imunização contra o HPV deve ser uma prioridade da Política Nacional de Imunização, levando em conta seus benefícios, eficácia e segurança para a população (BRASIL, 2020).

A imunização contra o HPV tem a profilaxia como principal objetivo e apresentam um conceito semelhante ao da vacina contra Hepatite B, e são baseadas em VLPs (*Virus-like Particles*) compostas pela proteína estrutural L1 (produzida como proteína recombinante) organizada em 72 pentâmeros que formam espontaneamente essas estruturas semelhantes ao vírus. Dessa forma, tais vacinas são baseadas no conceito de formar uma estrutura que se assemelha suficientemente ao capsídeo dos vírions de HPV nativos de modo que os anticorpos induzidos sejam capazes de reagir e inativar o vírus autêntico (SCHILLER *et al.*, 2012; NEVES, 2010).

As contraindicações conhecidas são para aquelas pessoas que possuem alergia a qualquer um componente que constitua a vacina, ou aquele que desenvolva hipersensibilidade a estes componentes, principalmente após receber uma dose da imunização. Além disso, gestantes também não devem receber nenhuma dose; e caso a mulher engravide após o recebimento da primeira dose, as doses subsequentes devem ser interrompidas e serem administradas apenas pós-parto (GARLAND *et al.*, 2009).

A duração da imunidade conferida pela vacina ainda não foi determinada, principalmente pelo pouco tempo em que é comercializada no mundo (2007). Até o momento, só se tem convicção de 9,4 anos de proteção. Na verdade, embora se trate da mais importante novidade surgida na prevenção à infecção pelo HPV, ainda é preciso aguardar mais estudos dos

para delimitar qual é o seu alcance sobre a incidência e a mortalidade do câncer de colo do útero, bem como fornecer mais dados sobre a duração da proteção e necessidade de dose (s) de reforço (FIOCRUZ, 2019).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Investigar a ocorrência de neoplasias associadas à infecção por HPV em uma série histórica, entre os anos de 2014 a 2020, nas regiões brasileiras e avaliar o progresso da vacinação contra o HPV, como uma das estratégias de prevenção primária.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Estimar as taxas de incidência de neoplasias de colo de útero, orofaringe, ânus, vagina, vulva e pênis de 2014 a 2020 nas regiões brasileiras;
- Calcular o indicador de acesso à vacinação contra HPV na população alvo nas regiões brasileiras;
- Avaliar a cobertura vacinal contra HPV aos 15 anos de idade nas regiões brasileiras;
- Quantificar o indicador de deserção da vacina contra HPV medido aos 15 anos de idade nas regiões brasileiras.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo ecológico a partir de dados de fonte secundária.

### 4.2 Local e Período do Estudo

Foram estudadas as cinco regiões brasileiras: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. O período do estudo foi de 2014 a 2020. O ano de 2021 foi excluído por não estar atualizado nas bases utilizadas, por ocasião da coleta de dados.

### 4.3 População de Estudo

As unidades de análise foram as regiões brasileiras. As medidas agregadas foram a incidência de neoplasias malignas de colo de útero, orofaringe, ânus, vagina, vulva e pênis; o acesso à vacinação contra HPV; a cobertura vacinal e a deserção vacinal por região brasileira.

### 4.4 Variáveis e Fonte de Dados

- 1) **Taxas de incidência de neoplasias malignas de colo de útero, orofaringe, ânus, vagina, vulva e pênis segundo o sexo e a região brasileira por 100 mil mulheres ou homens**

**Cálculo:** Taxa de incidência por 100 mil mulheres ou homens = número de casos novos de cada tipo de neoplasia maligna segundo o sexo e região brasileira/ população alvo no mesmo ano. O resultado multiplica por 100.000.

**Fonte de dados:** a partir de dados dos Registros de Câncer de Base Populacional. (BRASIL 2022; IBGE 2013).

Os códigos identificadores dos casos, segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID 10), foram os seguintes: C10 neoplasia maligna de orofaringe; C21 neoplasia maligna do ânus e do canal anal; C51 neoplasia maligna da vulva; C52 neoplasia maligna da vagina; C53 neoplasia maligna do colo do útero e C60 neoplasia maligna do pênis.

**2) Taxas de incidência de neoplasias malignas de colo de útero, orofaringe, ânus, vagina, vulva e pênis segundo a faixa etária e sexo no Brasil por 100 mil mulheres ou homens**

**Cálculo:** Taxa de incidência por 100 mil mulheres ou homens = número de casos novos de cada tipo de neoplasia maligna segundo a faixa etária/ população alvo no mesmo ano. O resultado multiplica por 100.000.

**Fonte de dados:** (BRASIL 2022; IBGE 2013).

**3) Acesso à Vacinação contra HPV**

Este indicador mede o acesso da população-alvo à vacinação, mediante o registro da primeira dose sobre a população-alvo (OPAS, 2019).

**Cálculo para meninas:** número de primeiras doses administradas aos 9 anos de idade para as meninas dividido pela população alvo feminina em um determinado ano. O resultado multiplica por 100 (OPAS, 2019).

**Cálculo para meninos:** número de primeiras doses administradas aos 11 anos para os meninos dividido pela população alvo masculina em um determinado ano. O resultado multiplica por 100 (OPAS, 2019).

**Fonte de dados:** a partir de dados dos Registros de Imunizações (BRASIL 2022; IBGE 2013).

**4) Cobertura vacinal contra HPV aos 15 anos de idade**

A cobertura da vacina contra o HPV aos 15 anos é calculada considerando as meninas que receberam a segunda dose em qualquer momento entre as idades de 9 e 14 anos. Para os meninos entre 11 e 14 anos (OPAS, 2019).

**Cálculo para meninas:**  $\Sigma$  de segundas doses administradas de 9 a 14 anos de idade desde o primeiro ano de vacinação (2014) até o ano anterior ao ano de análise (2019) dividido pela população da coorte de meninas de 15 anos no ano de análise (2020). O resultado multiplica por 100 (OPAS, 2019).

**Cálculo para meninos:**  $\Sigma$  de segundas doses administradas de 11 a 14 anos de idade desde o primeiro ano de vacinação (2017) até o ano anterior ao ano de análise (2019) dividido pela

população da coorte de meninos de 15 anos no ano de análise (2020). O resultado multiplica por 100 (OPAS, 2019).

**Fonte de dados:** a partir de dados dos Registros de Imunizações (BRASIL 2022; IBGE 2013).

#### **5) Deserção à vacinação contra HPV medida aos 15 anos de idade**

Este indicador permite analisar o abandono ao esquema de vacinação contra o HPV, visto que é a proporção dos que receberam a primeira dose, mas não receberam a segunda (OPAS, 2019).

**Cálculo para meninas:**  $\Sigma$  de primeiras doses administradas de 9 a 14 anos menos  $\Sigma$  de segundas doses administradas de 9 a 14 anos dividido pelo  $\Sigma$  de primeiras doses administradas de 9 a 14 anos. O resultado multiplica por 100 (OPAS, 2019).

**Cálculo para meninos:**  $\Sigma$  de primeiras doses administradas de 11 a 14 anos menos  $\Sigma$  de segundas doses administradas de 11 a 14 anos dividido pelo  $\Sigma$  de primeiras doses administradas de 11 a 14 anos. O resultado multiplica por 100 (OPAS, 2019).

**Fonte de dados:** a partir de dados dos Registros de Imunizações (BRASIL 2022; IBGE 2013).

#### **4.5 Análise Estatística**

Inicialmente foi realizada a estatística descritiva dos dados coletados, mediante o uso de representação tabular e gráfica, constando de frequência absoluta e relativa. Para verificar a relação entre os anos estudados e as taxas de incidência de neoplasia maligna foi utilizada a Regressão Linear Simples ao nível de significância de 5%. Foi utilizado o programa estatístico Bio Estat 5.3 (Sociedade Mamirauá, Belém/Pará/Brasil).

#### **4.6 Aspectos Éticos**

Por se tratar de um banco de domínio público (TABNET/ DATASUS/ MINISTÉRIO DA SAÚDE), não foi necessário submeter o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), por não haver variáveis que possibilitem a identificação dos sujeitos da pesquisa. Ressalta-se que todas as prerrogativas éticas emanadas dos dispositivos que regem a pesquisa envolvendo dados públicos foram seguidas rigorosamente.

## 5 RESULTADOS

Na Figura 1, pode-se observar as taxas de incidência de neoplasia maligna do colo do útero em todas as regiões brasileiras numa série histórica. Houve aumento da incidência de 2014 a 2020 para todas as regiões. Os resultados da Regressão Linear Simples foram os seguintes: Região Sul ( $p=0,005$ ), Região Sudeste ( $p=0,007$ ), Região Centro-Oeste ( $p=0,011$ ), Região Nordeste ( $p=0,008$ ) e Região Norte ( $p=0,003$ ).

A Região Sul superou o valor das demais regiões, principalmente a partir de 2017. A Região Norte foi a segunda colocada, exceto em 2019, visto que houve maior incidência na Região Centro-Oeste. A Região Sudeste foi a de menor incidência (Figura 1).

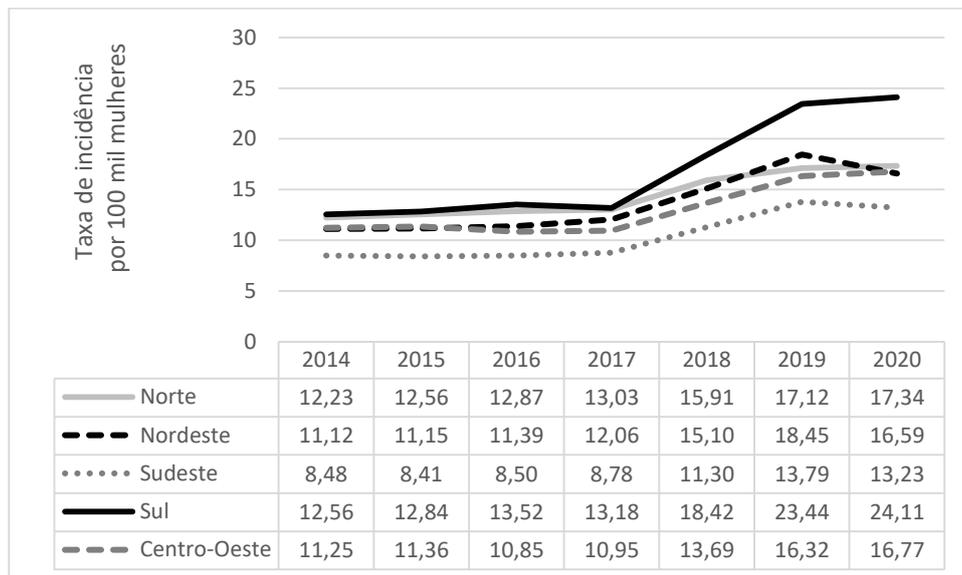


Figura 1 – Taxa de incidência de neoplasia maligna do colo do útero por 100 mil mulheres, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.

A Figura 2 apresenta a incidência de neoplasia maligna de orofaringe no sexo feminino. Houve tendência crescente da incidência de 2014 a 2020 para todas as regiões, segundo análise da Regressão Linear Simples, exceto para a Região Norte. Obteve-se os seguintes resultados: Região Sul ( $p=0,005$ ), Região Sudeste ( $p=0,004$ ), Região Centro-Oeste ( $p=0,009$ ), Região Nordeste ( $p<0,001$ ) e Região Norte ( $p=0,148$ ).

A Região Sul superou o valor das demais regiões em toda a série histórica, exceto nos anos de 2019 e 2020, nos quais houve maior incidência na Região Centro-Oeste. A Região Norte foi a de menor incidência (Figura 2).

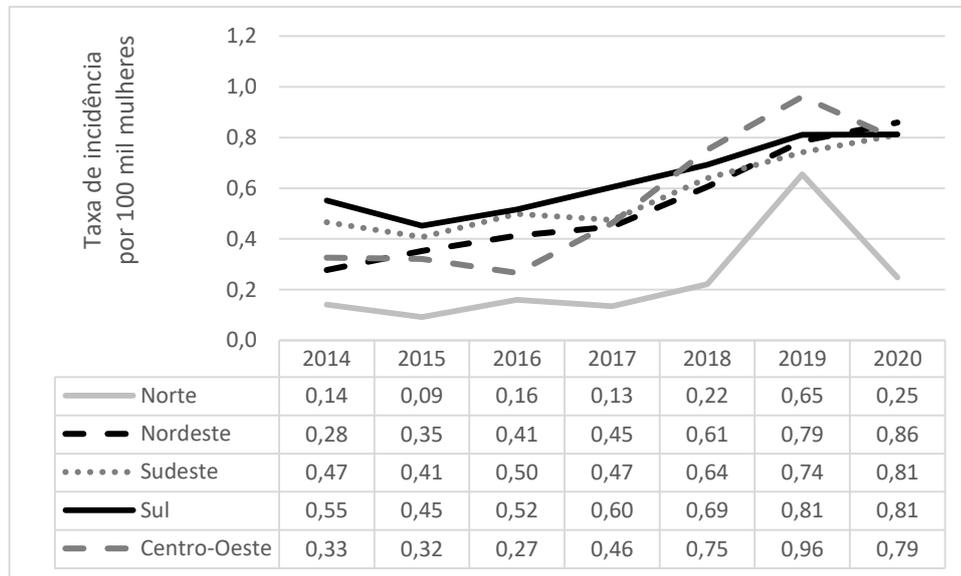


Figura 2 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de orofaringe por 100 mil mulheres, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.

Na Figura 3, pode-se observar as taxas de incidência de neoplasia maligna de orofaringe no sexo masculino. Houve aumento da incidência de 2014 a 2020 para todas as regiões, segundo análise da Regressão Linear Simples, cujos resultados foram os seguintes: Região Sul ( $p=0,001$ ), Região Sudeste ( $p=0,002$ ), Região Centro-Oeste ( $p=0,015$ ), Região Nordeste ( $p<0,001$ ) e Região Norte ( $p=0,035$ ).

A Região Sul apresentou valores mais elevados em comparação às demais regiões em toda a série histórica. A Região Sudeste foi a segunda colocada, exceto em 2019, no qual houve maior incidência na Região Centro-Oeste. A Região Norte foi a de menor incidência (Figura 3). Os valores do sexo masculino (Figura 3) foram superiores aos do sexo feminino (Figura 2)

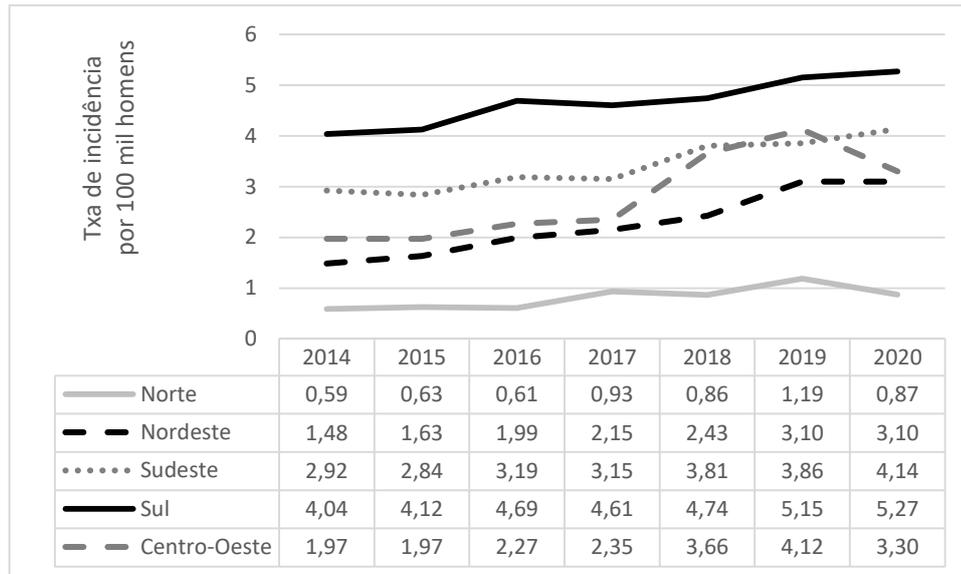


Figura 3 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de orofaringe por 100 mil homens, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.

A Figura 4 apresenta a incidência de neoplasia maligna de ânus no sexo feminino. Houve uma tendência crescente das taxas de incidência de 2014 a 2020 para as regiões Sul, Nordeste e Sudeste, segundo análise da Regressão Linear Simples. Obteve-se os seguintes resultados: Região Sul ( $p=0,014$ ), Região Sudeste ( $p=0,006$ ), Região Nordeste ( $p=0,017$ ), Região Centro-Oeste ( $p=0,089$ ) e Região Norte ( $p=0,072$ ).

A Região Sul superou o valor das demais regiões em toda a série histórica, exceto em 2019, visto que houve maior incidência na Região Centro-Oeste, com decréscimo acentuado em 2020 (Figura 4).

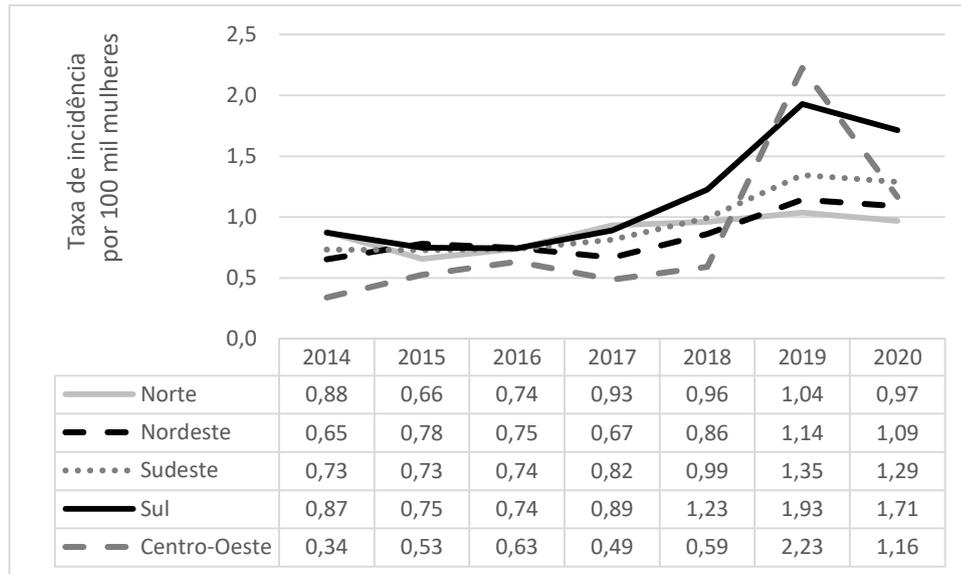


Figura 4 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de ânus por 100 mil mulheres, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.

Na Figura 5, pode-se observar as taxas de incidência de neoplasia maligna de ânus no sexo masculino. Houve aumento da incidência de 2014 a 2020 para todas as regiões, segundo análise da Regressão Linear Simples. Obteve-se os seguintes resultados: Região Sul ( $p=0,009$ ), Região Sudeste ( $p=0,010$ ), Região Centro-Oeste ( $p=0,081$ ), Região Nordeste ( $p=0,006$ ) e Região Norte ( $p=0,009$ ).

A Região Sul apresentou valores mais elevados em comparação às demais regiões em toda a série histórica. A Região Sudeste foi a segunda colocada, exceto em 2019, no qual houve maior incidência na Região Centro-Oeste. As Regiões Norte e Nordeste apresentaram as menores incidências (Figura 5).

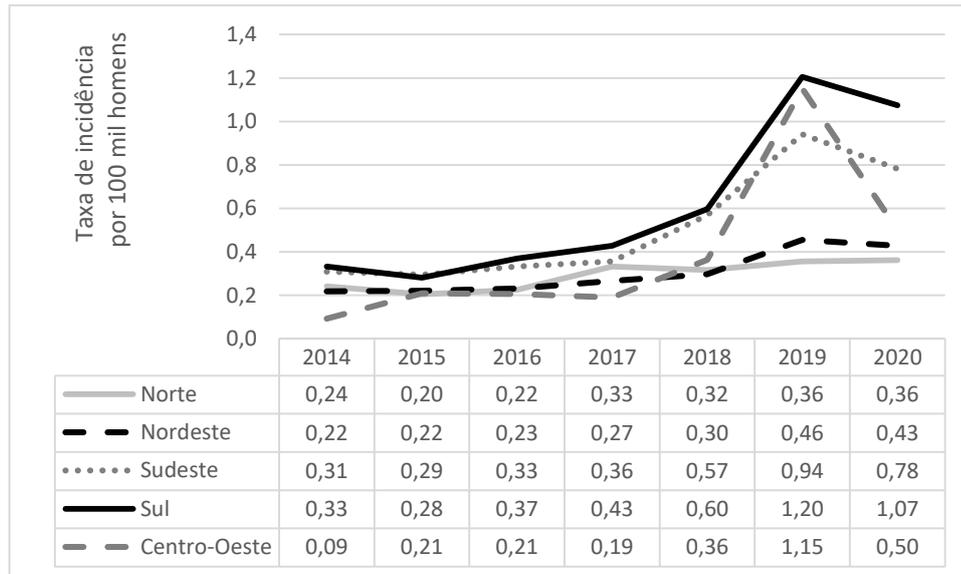


Figura 5 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de ânus por 100 mil homens, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.

A Figura 6 apresenta a incidência de neoplasia maligna de vagina no sexo feminino. Houve maiores valores das taxas de incidência a partir de 2017, segundo a Regressão Linear Simples, cujos resultados foram os seguintes: Região Sul ( $p=0,029$ ), Região Sudeste ( $p=0,057$ ), Região Nordeste ( $p=0,005$ ), Região Centro-Oeste ( $p=0,031$ ) e Região Norte ( $p=0,003$ ).

A Região Sul superou o valor das demais regiões principalmente em 2019 e 2020, seguida da Região Centro-Oeste. A Região Sudeste foi a terceira colocada, e apesar do p-valor não ter indicado a tendência crescente das taxas com o passar dos anos, apresentou valores superiores aos das regiões Norte e Nordeste (Figura 6).

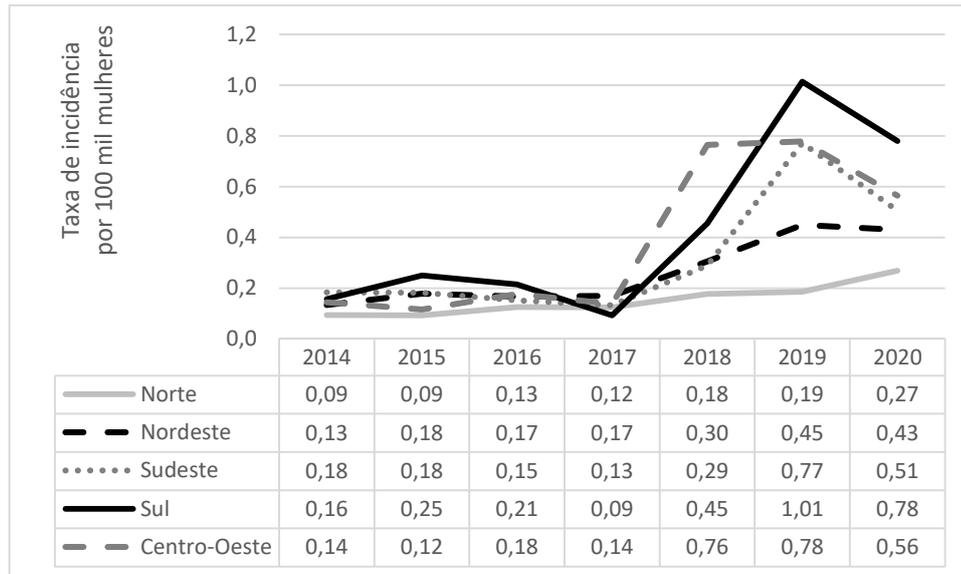


Figura 6 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de vagina por 100 mil mulheres, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.

A Figura 7 apresenta a incidência de neoplasia maligna de vulva no sexo feminino. Houve maiores valores das taxas de incidência a partir de 2017, segundo a Regressão Linear Simples, cujos resultados foram os seguintes: Região Sul ( $p=0,008$ ), Região Sudeste ( $p=0,019$ ), Região Nordeste ( $p=0,016$ ), Região Centro-Oeste ( $p=0,009$ ) e Região Norte ( $p=0,040$ ). A Região Sul superou o valor das demais regiões em toda série histórica, seguida da Região Sudeste.

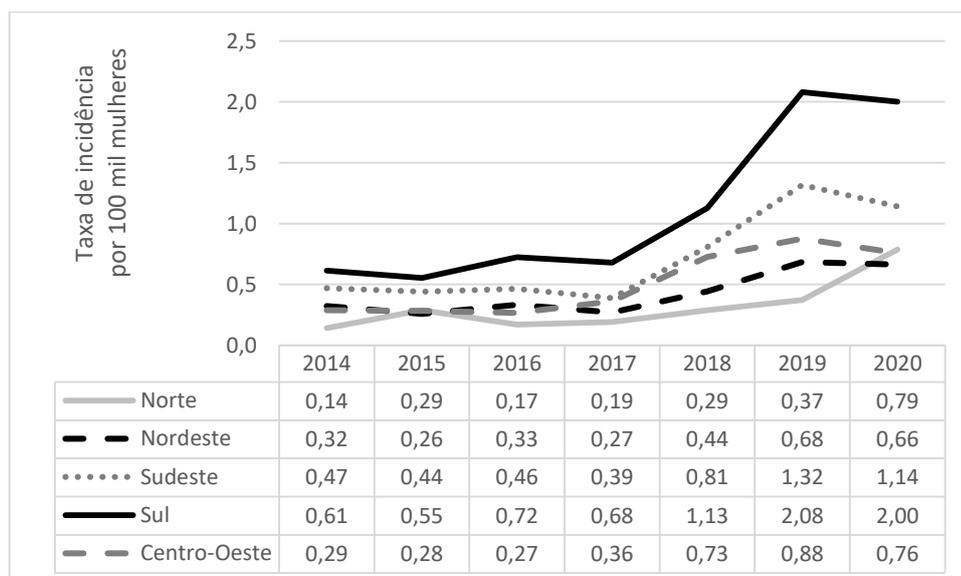


Figura 7 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de vulva por 100 mil mulheres, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.

A Figura 8 apresenta a incidência de neoplasia maligna de pênis no sexo masculino. Houve maiores valores das taxas de incidência principalmente a partir de 2018. Os resultados da Regressão Linear Simples foram os seguintes: Região Sul ( $p=0,008$ ), Região Sudeste ( $p=0,019$ ), Região Nordeste ( $p=0,016$ ), Região Centro-Oeste ( $p=0,009$ ) e Região Norte ( $p=0,040$ ). A Região Sul e Nordeste superaram os valores das demais regiões.

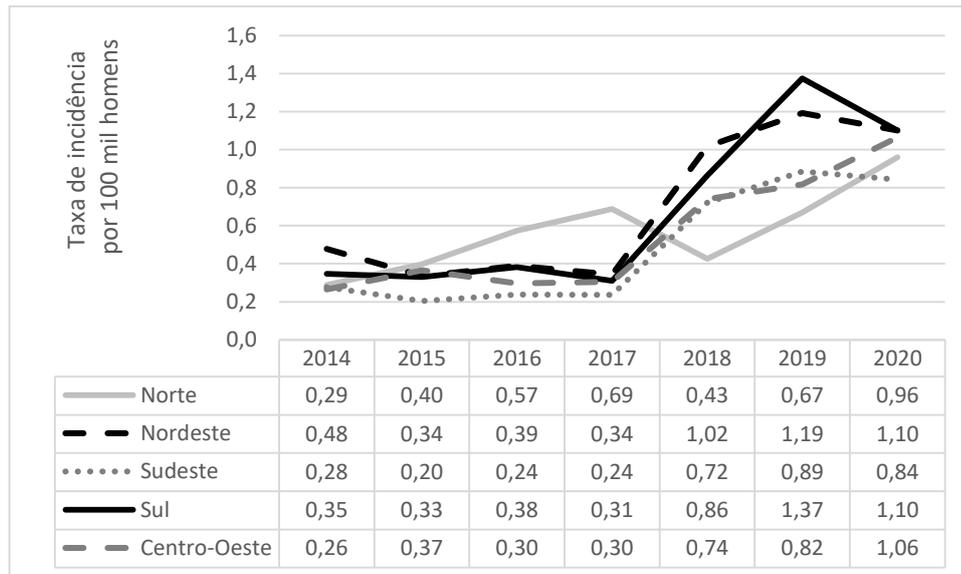


Figura 8 – Taxa de incidência de neoplasia maligna de pênis por 100 mil homens, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.

A Figura 9 apresenta as taxas de incidência de neoplasia maligna do colo do útero por 100 mil mulheres segundo a faixa etária no Brasil, de 2014 a 2020. As taxas vão ficando maiores à medida que a idade vai avançando, principalmente a partir dos 30 anos. Há declínio da incidência a partir dos 70 anos. Nos anos de 2018, 2019 e 2020 houve maior incidência em todas as faixas etárias, exceto na faixa etária 80 anos e mais.

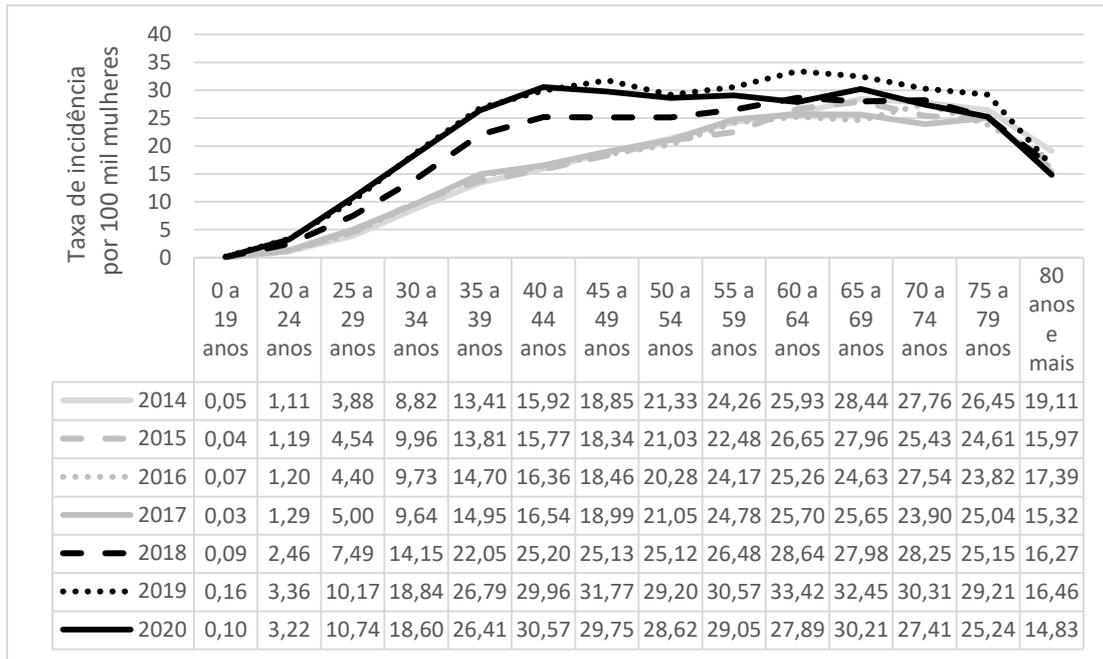


Figura 9 – Taxa de incidência de neoplasia maligna do colo do útero por 100 mil mulheres segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.

Segundo a Figura 10, as taxas de incidência da neoplasia maligna de orofaringe nas mulheres aumentam a partir dos 40 anos, em tendência crescente nas faixas etárias mais avançadas, principalmente a partir de 2018.

Em relação aos homens (Figura 11), observou-se que as taxas elevam bastante na faixa etária de 55 a 59 anos, principalmente de 2018 a 2020, permanecendo elevadas nas faixas etárias seguintes, havendo declínio a partir dos 70 anos. As taxas de incidência são mais elevadas (3 ou mais vezes maior) em relação ao sexo feminino (Figura 10).

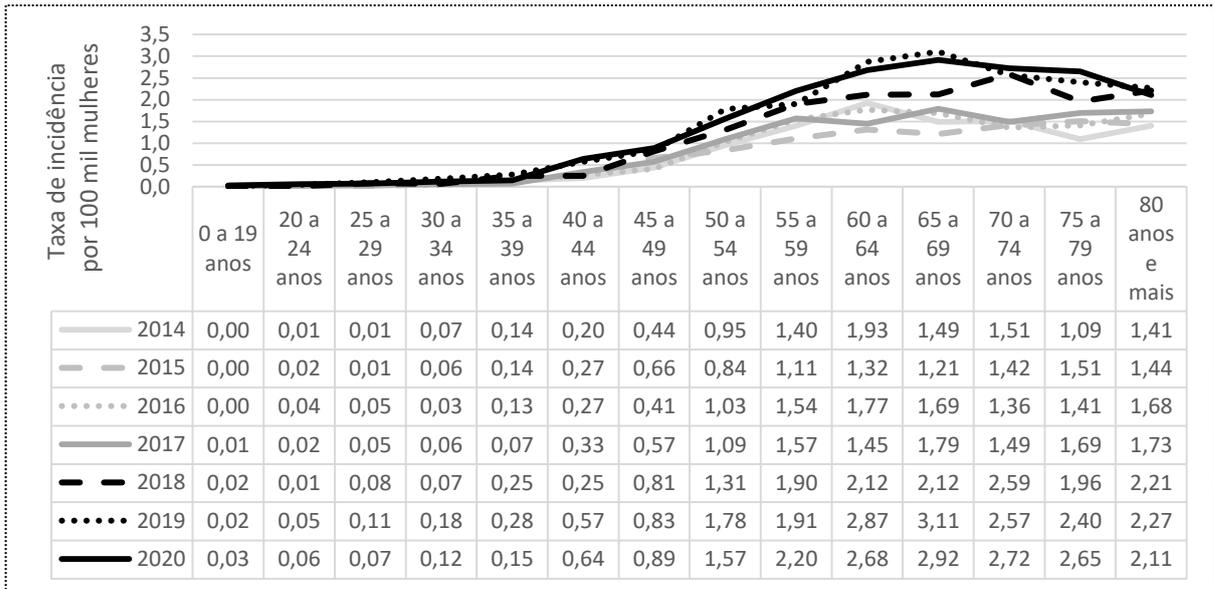


Figura 10 – Taxa de incidência de neoplasia maligna da orofaringe por 100 mil mulheres segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.

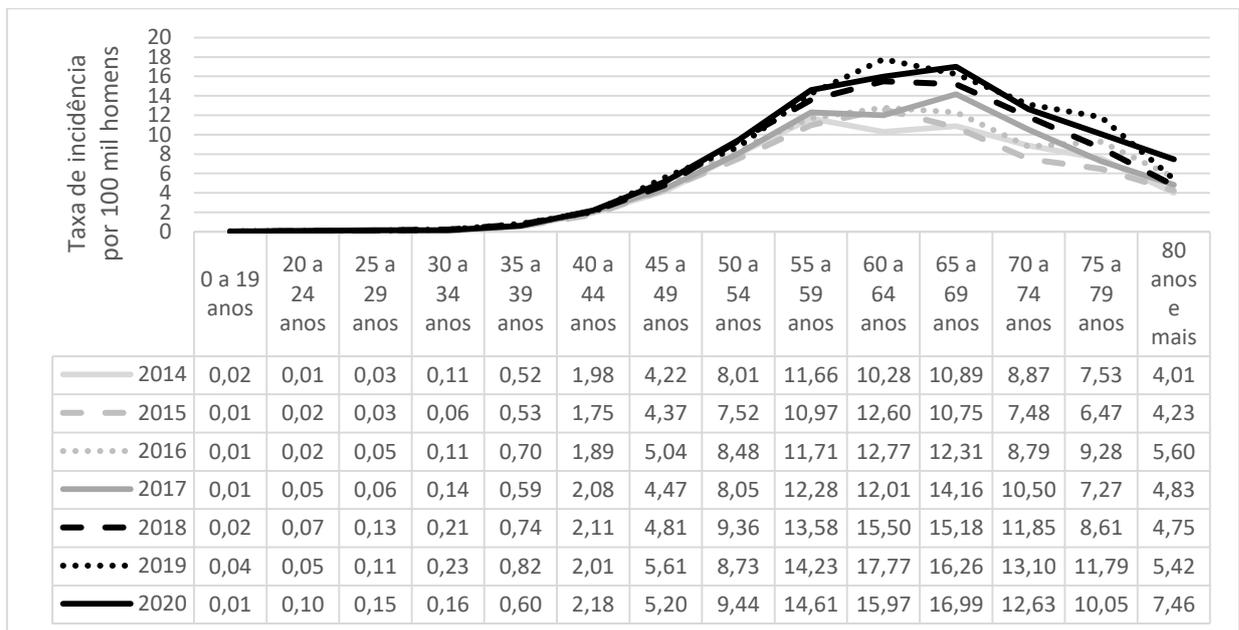


Figura 11 – Taxa de incidência de neoplasia maligna da orofaringe por 100 mil homens segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.

As Figuras 12 e 13 demonstram as taxas de incidência de neoplasia maligna de ânus. No sexo feminino a incidência aumenta a partir dos 35 anos de idade e no sexo masculino a partir dos 50 anos. Em ambos os sexos houve maior incidência nos anos de 2018, 2019 e 2020.

Há um declínio da incidência na faixa etária de 80 anos e mais. Os valores do sexo feminino são aproximadamente, 2 ou 3 vezes maior em comparação ao sexo masculino.

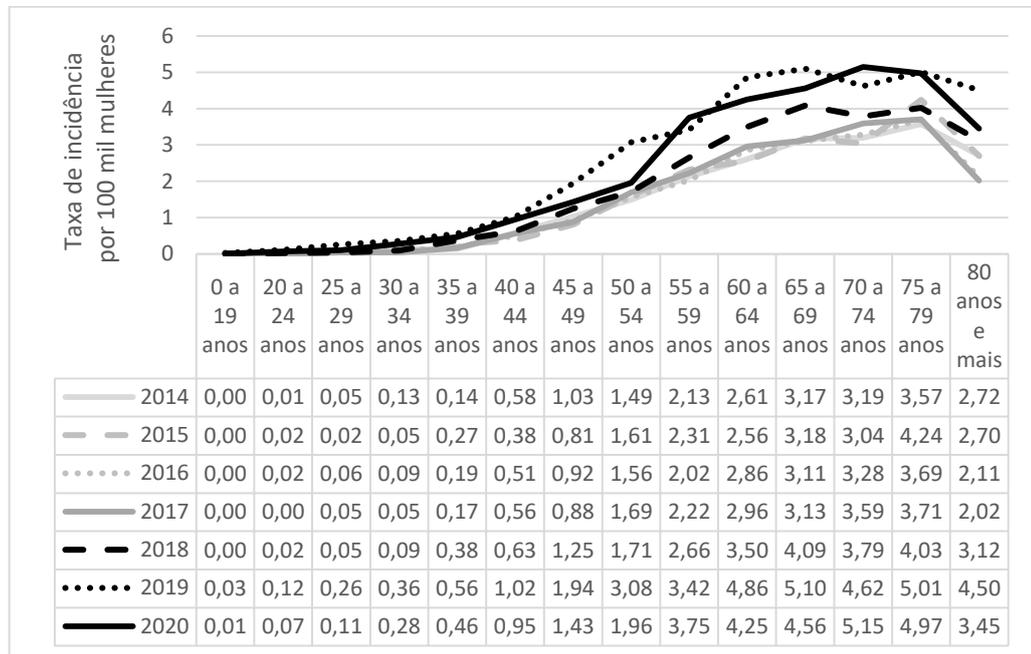


Figura 12 – Taxa de incidência de neoplasia maligna do ânus por 100 mil mulheres segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.

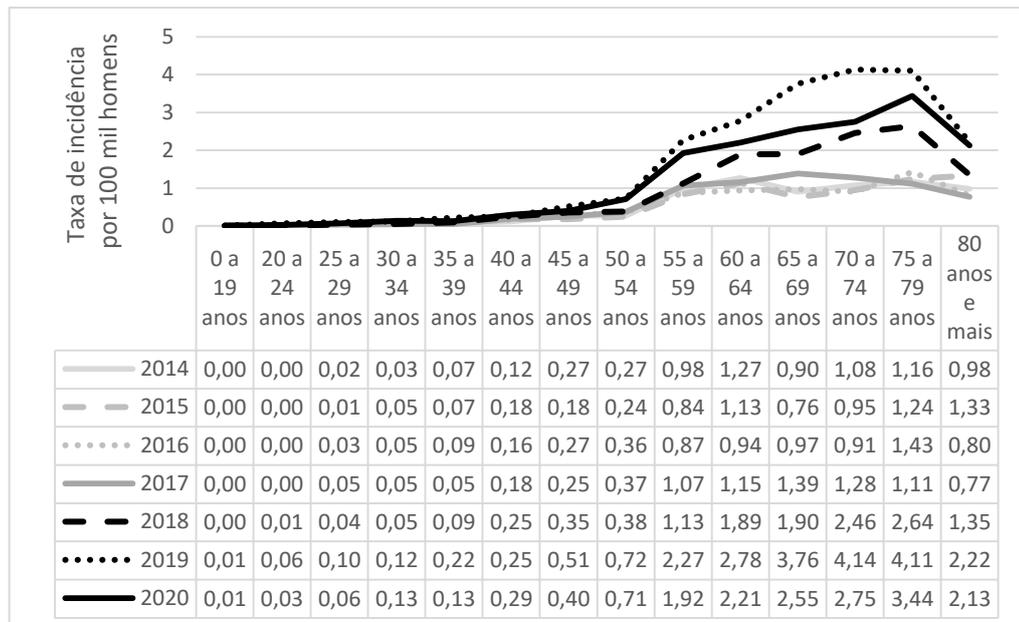


Figura 13 – Taxa de incidência de neoplasia maligna do ânus por 100 mil homens segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.

As Figuras 14 e 15 demonstram as taxas de incidência de neoplasia maligna de vagina e vulva, respectivamente. A incidência de neoplasia na vagina e vulva aumenta a partir dos 30 anos de idade. As taxas de incidência na vulva são superiores aos valores de incidência de neoplasia na vagina. Em ambos os tipos de neoplasia houve maior incidência nos anos de 2018, 2019 e 2020.

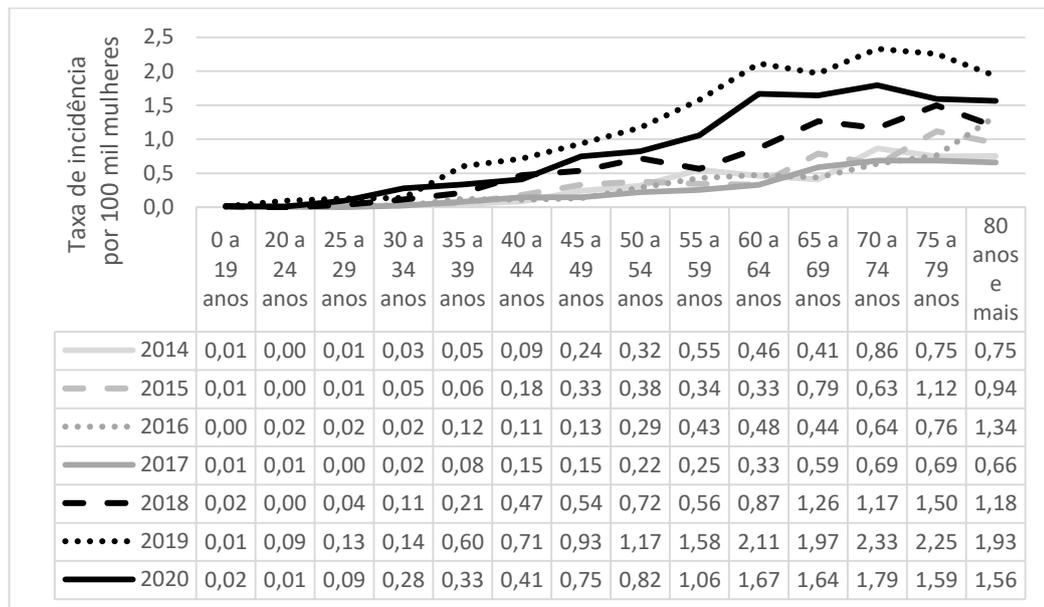


Figura 14 – Taxa de incidência de neoplasia maligna da vagina por 100 mil mulheres segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.

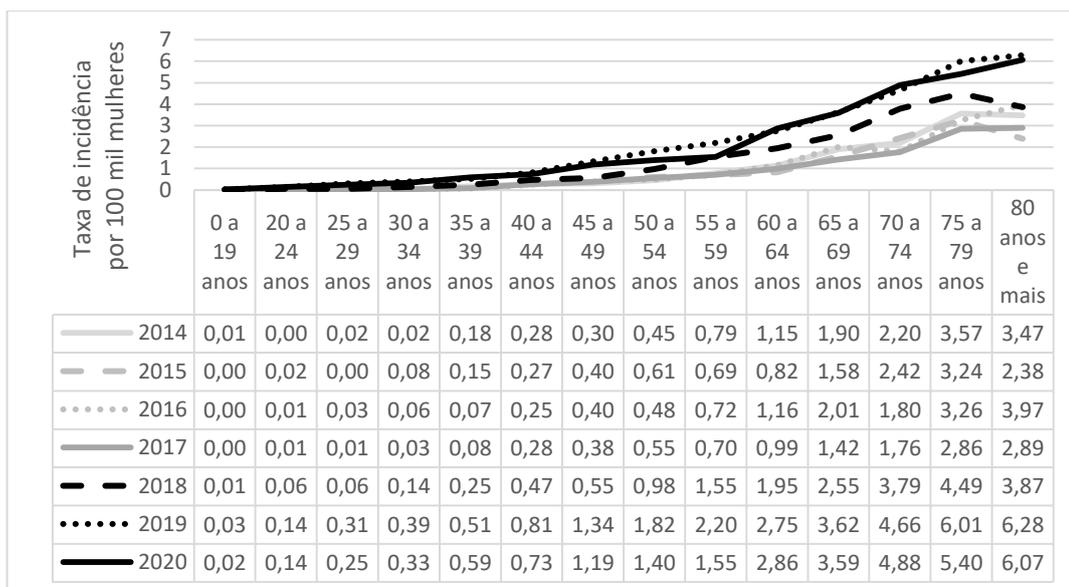


Figura 15 – Taxa de incidência de neoplasia maligna da vulva por 100 mil mulheres segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020.

Segundo a Figura 16, a incidência de neoplasia maligna de pênis aumenta a partir dos 40 anos de idade, com tendência de elevação das taxas a partir de 2018 e nas faixas etárias mais avançadas.

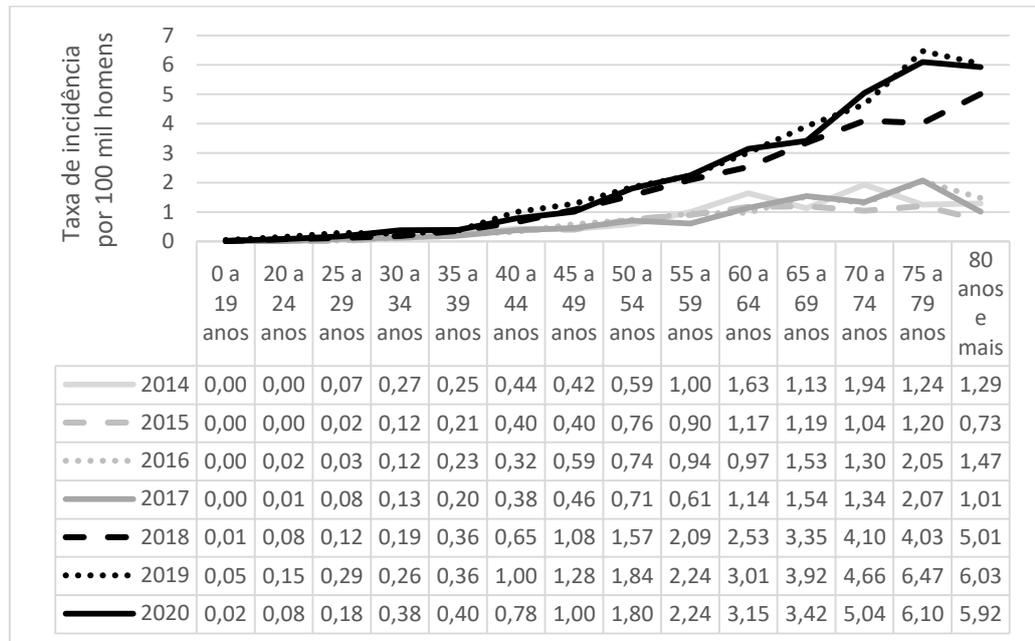


Figura 16 – Taxa de incidência de neoplasia maligna do pênis por 100 mil homens segundo a faixa etária, Brasil – 2014 a 2020

O indicador de acesso à vacina contra HPV segundo o sexo está demonstrado nas Figuras 17 e 18. Para as meninas, houve maior acesso à primeira dose no ano seguinte (2015) ao início da vacinação pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2014, no entanto, apresentou valores mais baixos para todas as regiões brasileiras nos anos seguintes, em torno de 60% (Figura 17).

Para os meninos, segundo Figura 18, o acesso foi maior na Região Sul, principalmente em 2018 e 2019, no entanto inferior a 80%. Os valores na população masculina são baixos e inferiores aos do sexo feminino.

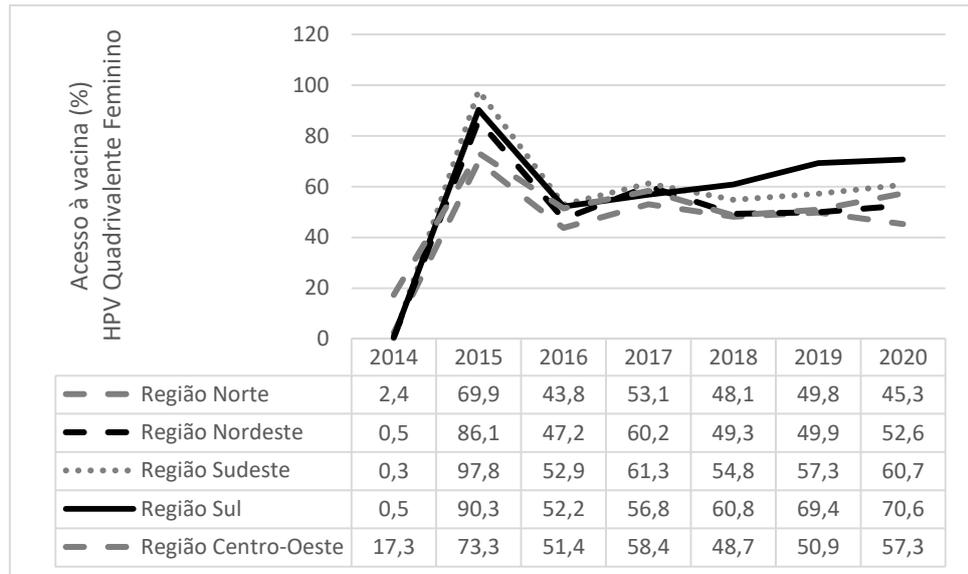


Figura 17 – Acesso à vacina contra HPV (primeira dose) para meninas de 9 anos, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.

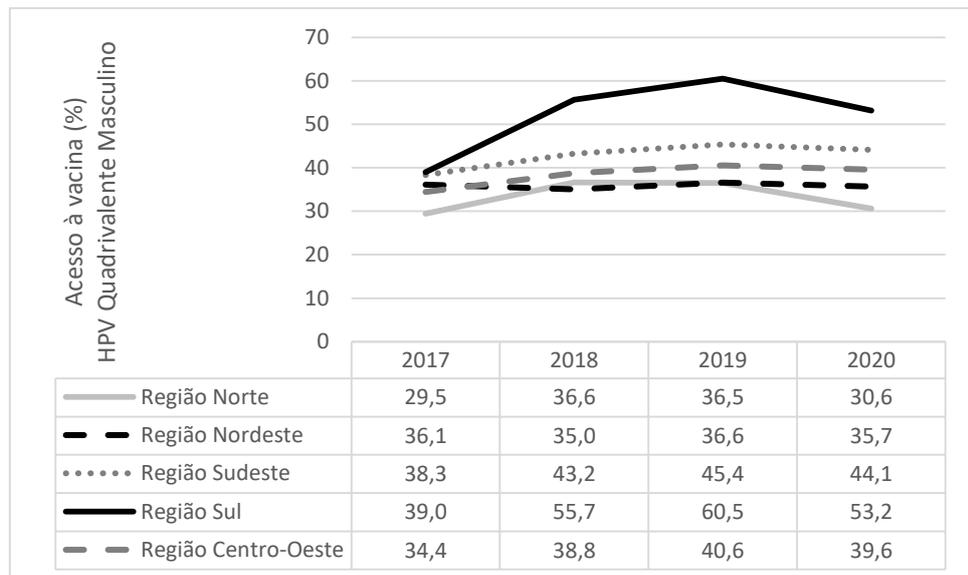


Figura 18 – Acesso à vacina contra HPV (primeira dose) para meninos de 11 anos, Regiões Brasileiras – 2017 a 2020.

As Figuras 19 e 20 demonstram a cobertura vacinal aos 15 anos. Os cálculos dos percentuais de cobertura estão descritos no Apêndice 1. Ao observar a cobertura vacinal aos 15 anos para as meninas (Figura 19), percebe-se que os valores foram aumentando com a idade, no entanto, somente a Região Sudeste atingiu a meta preconizada pelo Programa Nacional de

Imunizações (PNI), de no mínimo 80% de cobertura. Os menores valores de cobertura vacinal foram da Região Norte.

Em relação à cobertura vacinal aos 15 anos para os meninos (Figura 20), os valores de cobertura foram muito baixos em toda coorte e nenhuma região atingiu a meta preconizada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), de no mínimo 80% de cobertura. A Região Sul atingiu aos 15 anos a maior cobertura em comparação às demais regiões, de 50,4%, porém bem abaixo da meta.

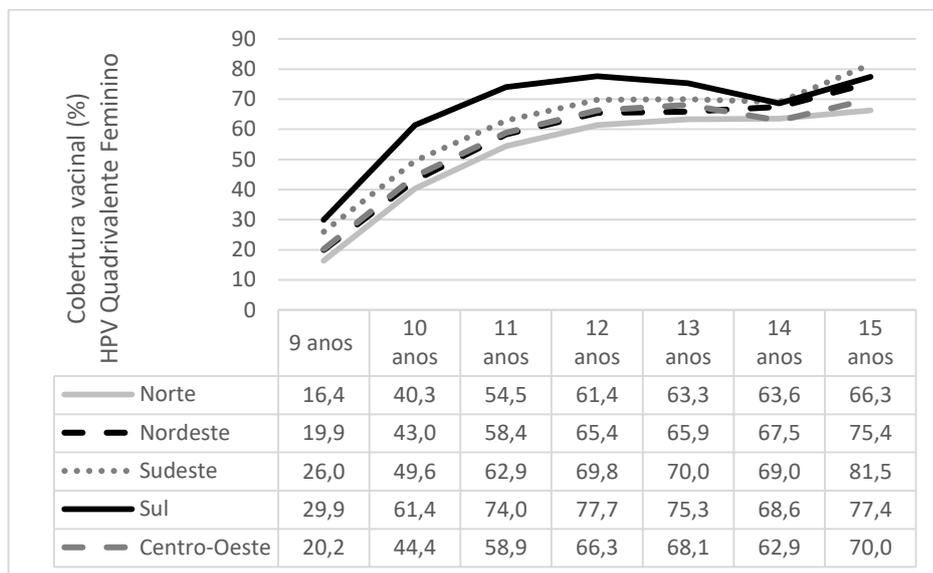


Figura 19 – Cobertura vacinal contra HPV para coortes de meninas de 9 a 15 anos, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.

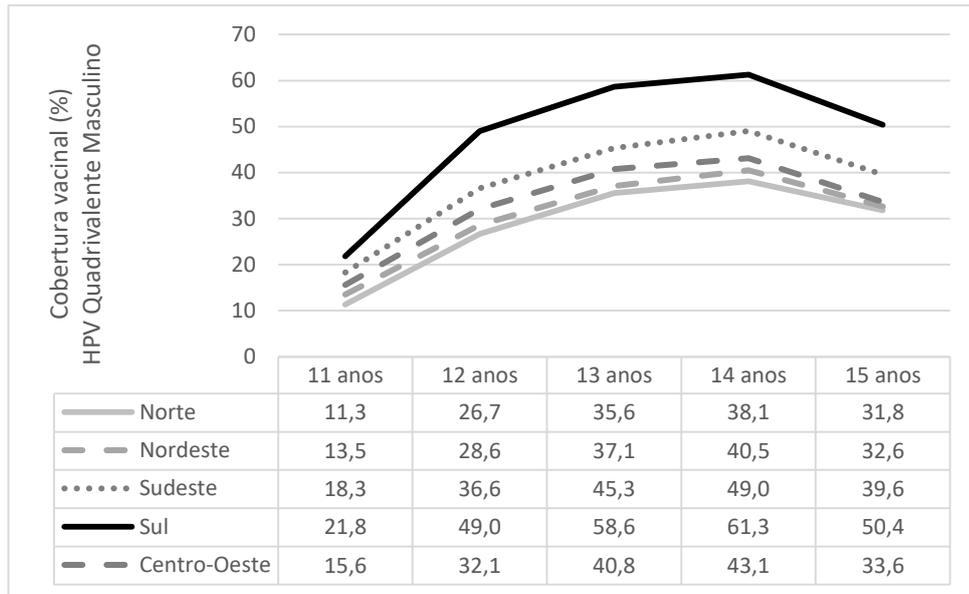


Figura 20 – Cobertura vacinal contra HPV para coortes de meninos de 11 a 15 anos, Regiões Brasileiras – 2017 a 2020.

Na Figura 21 e 22, pode-se observar o indicador de deserção à vacina contra HPV para meninos e meninas. Percebe-se maiores percentuais nos anos iniciais de implantação dessa vacinação no SUS, principalmente na Região Norte e no sexo masculino. A Região Sul apresentou menores taxas de deserção. Nos anos seguintes houve redução dos valores, mas em 2020 houve aumento.

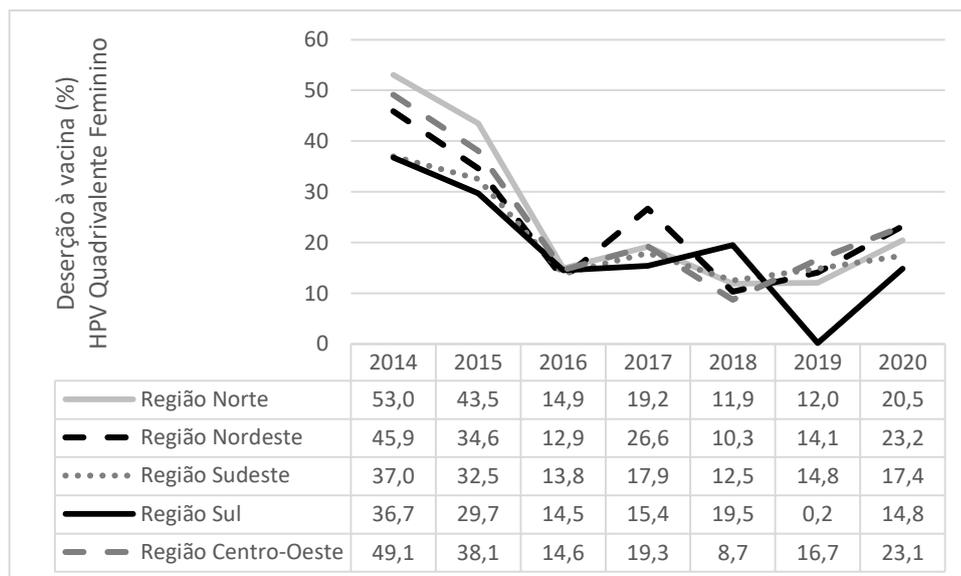


Figura 21 – Deserção à vacina contra HPV para meninas de 9 a 14 anos, Regiões Brasileiras – 2014 a 2020.

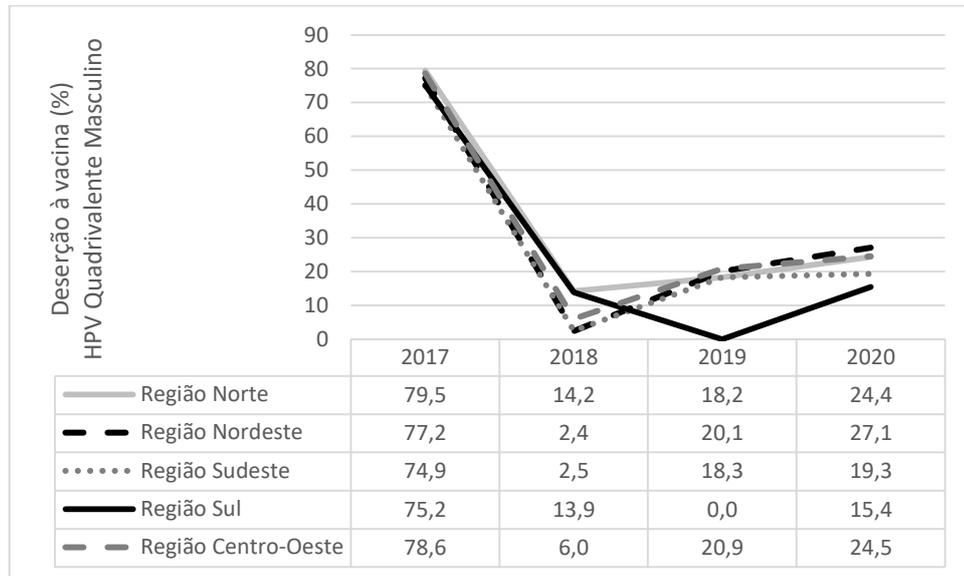


Figura 22 – Deserção à vacina contra HPV para meninos de 11 a 14 anos, Regiões Brasileiras – 2017 a 2020.

## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo foi analisado a associação entre a ocorrência de neoplasias malignas associadas à infecção por HPV numa série histórica, nas cinco regiões brasileiras e o acesso, o progresso e a deserção a vacinação contra o HPV realizada no Brasil entre os anos de 2014 e 2020.

A partir de dados coletados no banco de dados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) foi possível estimar as taxas de incidência de neoplasias malignas de colo de útero, orofaringe, ânus, vagina, vulva e pênis, assim como calcular a cobertura vacinal contra HPV e calcular também o índice de deserção da vacinação contra o HPV.

O câncer do colo do útero (CCU) é um dos mais frequentes tumores na população feminina e é causado pela infecção persistente de subtipos ontogênicos de HPV. A infecção genital por esse vírus é muito frequente e não causa doença na maioria das vezes. Entretanto, em alguns casos, ocorrem alterações celulares que podem evoluir para o câncer (INCA, 2019). No Brasil, foram apresentadas estimativas de cerca de 16.590 novos casos de câncer do colo do útero para cada ano do triênio 2020-2022, com um risco de uma estimativa de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres. Além disso, é a quarta causa de morte de mulheres por câncer, sendo responsável por 6.385 óbitos em 2017 (INCA 2019). No presente estudo observou-se um aumento no número de casos dessa neoplasia em toda a série histórica e em todas as regiões estudadas; de acordo com a faixa etária, tem seu início de crescimento da incidência aos 30 anos e declínio a partir dos 70 anos de idade. Nos anos de 2018, 2019 e 2020, a crescente foi percebida em todas as faixas etárias, exceto após os 80 anos.

Em um recente estudo observa-se que a maior incidência de casos de CCU se dá dos 40 a 69 anos de idade. Tendo seu pico na quinta ou sexta década de vida. Analisando os dados, nota-se a importância do início da realização do exame preventivo na idade estipulada, já que os casos de câncer se demonstraram mais numerosos na segunda década de vida, e progredindo como tempo. (HOFFMANN *et al*, 2022).

Os resultados obtidos para o câncer de orofaringe no presente estudo, observa-se que no sexo feminino houve um aumento nas taxas de incidência durante a série histórica para todas as regiões. Neste estudo, a região Sul teve as maiores taxas, exceto nos anos de 2019 e 2020. As menores incidências foram na região Norte. Nota-se um aumento de casos nos anos de 2018 a partir dos 40 anos de idade. Já para o sexo masculino, houve uma crescente das taxas durante

a série histórica; sendo a região Sul com os fatores mais elevados. A região com menor incidência foi o Norte. Observa-se um aumento de casos nos anos de 2018 a 2020 na faixa etária entre 55 a 59 anos, com declínio a partir dos 70 anos. Entre ambos os sexos, o masculino foi o que apresentou taxas três vezes maiores. Nos países da América do Sul, observou-se aumento da incidência de câncer de boca e orofaringe na população masculina no Brasil de 1998 a 2007. No que se refere à mortalidade por esses tipos de câncer, as populações masculinas de outros países da América do Sul apresentaram tendência de queda, enquanto essa tendência não foi observada no Brasil. Brasil e Peru tiveram um aumento na população feminina, enquanto a Colômbia teve uma diminuição. No entanto, a consistência dos dados dos países sul-americanos pode estar sujeita a viés de subnotificação. (BIAZEVIC *et al*, 2006).

A existência do câncer de orofaringe quando positivo para HVP está aumentando demasiadamente. Considerada biologicamente e clinicamente diferente do câncer de orofaringe quando negativo para HPV, possivelmente fica associado a outros fatores de risco como o tabaco e o álcool por exemplo. Todavia, indivíduos com câncer de orofaringe positivo para HPV têm um melhor prognóstico se comparados aos HPV-negativos (RIZZO, *et al.*, 2015).

A incidência relatada por Berman e Schiller (2017) indicam que o câncer de orofaringe HPV-positivo tem aumentado constantemente. De 1988 a 2004, a incidência de câncer de orofaringe nos Estados Unidos aumentou três vezes mais que o câncer de colo do útero e provou ser o sítio anatômico mais comum afetado pelo HPV. O HPV continua sendo detectado em tumores orofaríngeos nos EUA nos últimos 20 anos, mostrando um aumento do HPV associado ao câncer orofaríngeo de 16% para 73%. Nos Estados Unidos e na Europa Ocidental, os cânceres de orofaringe relacionados ao HPV são responsáveis por uma média de 70% a 80% dos casos.

Em relação ao câncer de ânus, no presente estudo, nota-se crescimento das taxas para o sexo feminino em toda a série histórica para as regiões Sul, Sudeste e Nordeste; a maior taxa de incidências foi na região Sul. A menor taxa de incidências foi na região Centro-Oeste. No sexo masculino, houve crescimento das taxas durante a série histórica para todas as regiões; sendo a região Sul com a maior taxa e as menores incidências na região Norte e Nordeste. Observa-se um aumento de casos nos anos de 2018 a 2020 a partir dos 35 anos de idade para mulheres e 50 para homens, com declínio aos 80 anos ou mais. O sexo feminino apresenta de duas a três vezes mais incidências da neoplasia. O carcinoma epidermoide de canal anal corresponde, de acordo com SIEGEL *et al.* (2016), a 2,6% de todos os tumores malignos do sistema digestivo, com estimativa de 8.080 novos casos e 1.080 mortes nos Estados Unidos em 2016, havendo um aumento da incidência nos últimos 30 anos, especialmente em homens e

indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A idade média de apresentação da doença é entre 50 e 60 anos nos Estados Unidos e entre 60 e 70 anos na Europa.

O câncer anal aparece com mais frequência durante a sexta década de vida. É dividido em dois grupos que diferem em sua epidemiologia, histologia e prognóstico. As do canal anal, eles compõem 67% de todos os cânceres anais. Este tipo de câncer é três a quatro vezes mais comum em mulheres do que em homens. Os da margem anal (tumores distais ao anal), por outro lado, são mais frequentes em homens que fazem sexo com homens (HSH), em comparação com a população geral. (PALEFSKY, 2017; MUÑOZ 2016; VALVO 2019; SERRA e CHACÓN 2017). No Brasil o câncer de cólon e reto é o terceiro mais frequente em homens e o segundo entre as mulheres, estimando-se 17.380 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e 18.980 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019, correspondendo a um risco estimado de 16,83 casos novos a cada 100 mil homens e 17,90 para cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2017).

Para o câncer de vagina houve aumento das taxas de incidências a partir do ano de 2017. A região Sul superou os valores nos anos de 2019 e 2020, seguido da região Centro-Oeste. A região Sudeste fica em terceiro, mesmo sem a apresentação de crescente nas taxas de incidência com o passar da série histórica, superando as regiões Norte e Nordeste. Observa-se um aumento de casos nos anos de 2018 a 2020 a partir dos 30 anos de idade. Esse tipo de câncer é tão raro que o INCA não tem estimativas. No entanto, acredita-se que aproximadamente 1 em 1.100 mulheres desenvolverá essa condição ao longo da vida, o equivalente a 1% a 2% dos tumores ginecológicos malignos, comumente denominados NIVA (Neoplasia Intraepitelial Vaginal) (HAMPL *et al.*, 2006). As pesquisas sobre a relação entre HPV e câncer vaginal são escassas, mas sabe-se que, assim como outros tumores associados ao vírus, os subtipos de HPV 16/18 estão presentes na maioria dos casos. A presença de HPV no tecido vaginal pode danificar as paredes dos órgãos e causar a formação de úlceras. (BRASIL, 2014; SAÚDE, 2014).

O câncer ginecológico corresponde a todo tumor maligno que venha a atingir um órgão do sistema reprodutor da mulher (BARROS, 2009). Engloba-se no sistema reprodutor feminino a divisão das partes anatômicas que podem ser acometidas pelo câncer em endométrio, ovário, vagina e vulva. Entre tipos de câncer ginecológico, o câncer do colo do útero ocupa o sétimo lugar no ranking mundial (FERLAY; SOERJOMATARAM; DIKSHIT, 2015), sendo o quarto tipo mais comum na população feminina. O câncer ginecológico apresenta-se com uma enorme relevância pelo perfil epidemiológico e altos índices de mortalidade. Muitos estudos têm se concentrado na epidemiologia dos tumores como câncer de colo de útero, enquanto poucos exploraram a epidemiologia de tumores epiteliais de baixo potencial maligno (SOUZA, 2019).

Esta mudança epidemiológica faz diferenças em sua atual incidência ou idade de apresentação entre países e regiões, podendo ser explicado por uma prevalência local diferente de HPV ou outros fatores de risco (FR), por exemplo, etnia distribuição, tabagismo, atrofia e inflamação ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O carcinoma vulvar é mais frequentemente encontrado em mulheres na pós-menopausa. A média a idade ao diagnóstico é de 65 anos, mas está diminuindo para 55 anos (HACKER *et al*, 2012; RAIMOND *et al*, 2019; FABER *et al*, 2017).

O câncer de vulva mostra que as taxas de incidência se encontram elevadas em 2017, sendo a região Sul a maior em número de casos durante a série histórica. Em segundo lugar fica a região Sudeste. A menor incidência de casos foi encontrada na região Norte. Observa-se um aumento de casos nos anos de 2018 a 2020 a partir dos 30 anos de idade. O número de casos de câncer de vulva mostra-se maior que o câncer de vagina. Segundo estudos as neoplasias malignas de vulva se apresentam como uma das mais raras, com incidência mundial de aproximadamente 1,8/100.000 mulheres, aumentando para até 20/100.000 após 75 anos de idade (PINTO, 2002). Afetando principalmente mulheres na idade pós-menopausa, sendo segundo tumor maligno mais comum da vulva (VACCARI *et al.*, 2019). A maioria dos estudos lista o subtipo HPV 16 como o subtipo mais comum nesse tipo de câncer e pode estar presente em até 80% dos casos. Até o momento, o subtipo 18/33 é menos comum neste tumor (CAMARGO, 2019; PINTO, 2001). Porém, o número de mulheres jovens afetadas pela doença vêm aumentando nos últimos 30 anos. Isso se deve principalmente à exposição precoce ao vírus HPV, pois os adultos jovens com menos de 25 anos são os mais afetados. (ATHANASIOU *et al.*, 2020).

Nos resultados obtidos para o câncer de pênis (CP) neste estudo, identifica-se um aumento das taxas de incidência principalmente a partir do ano de 2018, onde a região Sul e Nordeste apresentaram os maiores valores. A região Sudeste apresenta as menores taxas durante a série histórica. Observa-se um aumento de casos nos anos de 2018 a partir dos 40 anos de idade. O CP já pode ser considerado como um problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento, como Ásia, América do Sul e África, com aproximadamente 26.000 novos casos por ano sendo rara e com incidência decrescente em países desenvolvidos, atingindo aproximadamente 1/100.000 homens, com frequência de 0,24% dos cânceres que acometem o homem nos Estados Unidos e 0,4% na Europa. (DJAJADININGRAT *et al.*, 2014; GAO *et al.*, 2016; COELHO *et al.*, 2018; OLESEN *et al.*, 2019).

A baixa incidência desta doença nos países desenvolvidos, em contraste com a alta incidência nos países em desenvolvimento, indica a associação da doença com perfil social e

econômico de cada país. No Brasil, o CP representa 2% das neoplasias do sexo masculino, atingindo índices de 5,7% na região Nordeste, 5,3% na região Norte, 3,8% na região Centro-Oeste, 1,4% na região Sudeste e 1,2% na região Sul, sendo que nas regiões de maior prevalência, o número de casos superou casos de cânceres de próstata e bexiga. Acomete, em sua maioria, homens entre a quinta e a sexta década de vida (CARVALHO, 2007). Estima-se que a incidência seja de 8,3 em cada 100.000 homens brasileiros, sendo uma das nações com o maior índice no mundo. No Brasil, os locais mais afetados são as regiões Norte e Nordeste, sendo regiões com elevada desigualdade social e extrema pobreza. Aliado a tal cenário, destaca-se a falta de higiene íntima, fimose, vírus do HPV, tabaco e promiscuidade sexual, como fatores importantes para o desenvolvimento da doença (COELHO *et al.*, 2018).

Em países onde a circuncisão neonatal é um hábito cultural, verifica-se que a incidência do carcinoma de células escamosas do pênis (CCE) é baixa. A higiene adequada e a circuncisão precoce previnem a ocorrência da neoplasia na idade adulta. A história de fimose é encontrada em aproximadamente 85% dos pacientes com câncer de pênis, estando associada às lesões pré-cancerígenas. Estima-se que homens com fimose tem aumento de 25% a 60% na incidência do câncer de pênis. Os tipos histológicos mais comuns de câncer de pênis incluem o carcinoma de origem escamosa e o carcinoma *in situ* (INCA, 2013).

Foi observado nesse estudo que a cobertura vacinal, na grande maioria das faixas etárias, ficou muito abaixo da meta estabelecida pelo PNI, que é de 80% da cobertura da vacinal do público-alvo. No que se refere aos indicadores de acesso à vacinação, os valores apresentados foram baixos para todas as regiões brasileiras nos anos seguintes ao início da vacinação - em torno de 60%. Os valores apresentados pela população masculina são baixos e inferiores aos do sexo feminino.

Neste estudo foi possível observar também que somente a vacinação de meninas na faixa etária de 15 anos na região Sudeste atingiu a meta preconizada e que a Região Norte apresentou menor valor. Entre os meninos os valores apresentaram-se muito baixos em toda a coorte e nenhuma região atingiu a meta. A melhor cobertura alcançada foi na idade de 15 anos de idade na Região Sul, porém muito abaixo da meta, 50,4%. No que diz respeito a deserção à vacina, observou-se uma taxa maior nos anos de implantação da vacinação no SUS, 2014, tendo uma maior deserção observada na Região Norte e para os representantes do sexo masculino.

Do que se avalia dos estudos, encontram-se variáveis positivas no que se refere à prevenção dos percentuais de incidência dos problemas causados pelo HPV. Avalia-se, que o conhecimento é até uma das principais ferramentas no controle tanto de prevenção quanto de imunização, principalmente quando já se é programado um controle no público adolescente,

pois é o principal no alvo de imunização. O conhecimento, bem como atitudes práticas contra o problema, retira a população de uma situação de vulnerabilidade e risco, principalmente quando vemos uma relação de precocidade da prática sexual somado a imaturidade de informação (CIRINO, 2010).

Ainda encontramos muitos mitos e fantasias quanto à sexualidade. O baixo acesso a esse grau de conversa, tanto sobre prevenção, quanto à educação sexual em si, deve ser compensado pela informação em sala de aula e campanhas de educação em prol da saúde, utilizando de linguagem, metodologia e técnicas apropriadas para cada população exerçam a sexualidade com segurança e tranquilidade, contribuindo assim, para uma prática sexual saudável (CAMPOS e ZUANON, 2004).

Segundo (LAZALDE *et al.* 2018) são apresentadas variadas justificativas para não se vacinar contra o HPV. Dentre as principais, destacam-se a falta de informações sobre a mesma e também informações a respeito das possíveis consequências da sua não adesão, essas ideias são reproduzidas principalmente pelos responsáveis do público alvo, sobre esse assunto os autores afirmam que:

“Aconselhar os provedores é fundamental na aceitação da vacinação, destacando que os níveis de aceitabilidade com as informações passadas por profissionais se mostraram baixos. Sendo de total importância ensinar aos pais a compreensão da resposta imunológica mais alta produzida pela vacina em adolescentes mais jovens e que essa faixa etária é o momento ideal para a vacinação, pois ainda não houve contato com o vírus, o que levaria a uma resposta imunológica mais satisfatória, podendo potencialmente aumentar a confiança na vacinação e reduzir a declinação”.

Outro fenômeno observado na última década que pode justificar uma baixa cobertura vacinal, trata-se do movimento antivacina que tem encontrado muitos seguidores a nível mundial. A adesão crescente a esse movimento tem apresentado aumento no número casos de várias patologias anteriormente controladas, através de campanha de vacinação e até mesmo surtos de doenças, como por exemplo os casos de caxumba nos Estados Unidos e na Mongólia, em 2011, e os de rubéola, em 2013, no Japão. No Brasil, a crescente adesão a esse movimento resultou na reincidência e surtos de doenças controladas pelas campanhas de vacinação, como a varíola (BROWN *et al.*, 2018; COUTO; BARBIERI, 2015).

Em casos recentes, observou-se que informações imprecisas sobre vacinas na Internet têm grande impacto na expansão dos grupos antivacinação. Com o advento das mídias sociais, houve uma oportunidade para a polarização de ideias relacionadas à exposição a conteúdos

ilimitados que incentivam grupos contra a imunização. Como resultado disso, os internautas acabam escolhendo seus temas favoritos com base em seus sistemas de crenças e ideologias, e tendem a descartar mensagens dissonantes. (SCHMIDT, 2018).

Uma outra possível hipótese para a diminuição da cobertura vacinal diz respeito à pandemia e à rápida disseminação da COVID-19, onde o governo determinou a quarentena como uma das medidas para tentar diminuir e controlar a transmissão do vírus. Diante dessa situação, ocorreu uma redução na procura da vacinação (SANTOLI *et al.*, 2020; SAXENA; SKIRROW; BEDFORD, 2020), além de um declínio da cobertura vacinal das crianças de todas as faixas etárias, com exceção da vacina Hepatite B, que é administrada logo após o nascimento, ainda no hospital (BRAMER *et al.*, 2020). No Brasil, até o momento não há estudos sobre o impacto da covid-19 na queda das coberturas vacinais (SATO 2020).

Como resultado da não imunização, a saúde individual e coletiva é posta em risco. Informações equivocadas e até mesmo a sua falta, mitos, considerações equivocadas e/ou insatisfatórias, ideologias religiosas e filosóficas são alguns motivos que podem contribuir com esse fenômeno (SALMON *et al.*, 2015; LEVI, 2013).

Estudos apontam diversos fatores como desencadeantes no aparecimento desse fenômeno, tais como o medo dos efeitos deletérios, o baixo nível de escolaridade e renda, a desinformação dos próprios profissionais de saúde e o descaso da divulgação sobre o ato de se vacinar (MIZUTA *et al.*, 2019; APS *et al.*, 2018; COUTO; BARBIERI, 2015).

Observou-se que onde as medidas preventivas foram aderidas nos programas de vacinação, por sua comprovada capacidade, os sintomas virais foram bastante reduzidos e, de fato, as vacinas ganharam força no combate ao HPV no Brasil. Lesões malignas causadas pelo vírus podem ser diagnosticadas nos estágios iniciais da doença. Entretanto, nem sempre os programas de prevenção são implementados em locais com menos recursos, o que resulta em um aumento da morbimortalidade (COSTA *et al.* 2019).

De acordo com BRAATEN *et al* (2008), a vacina contra o HPV é geralmente bem tolerada pelos pacientes. Em ensaios clínicos, os efeitos colaterais mais comuns foram dor no local da injeção, inchaço e eritema. Estes foram observados em taxas mais altas entre os pacientes que receberam a vacina ativa em comparação com aqueles que receberam placebo; no entanto, esses efeitos colaterais foram classificados como de intensidade leve ou moderada por 94,3% dos participantes.

Um estudo publicado em 2016, comprova que a eficácia da vacina está bem estabelecida. Esse estudo confirmou uma redução significativa nas infecções por HPV entre as

mulheres após os 6 anos da introdução da vacina, essa redução foi de 64% entre meninas de 14 a 19 anos e 34% nas mulheres entre 20 e 24 anos (MARKOWITZ *et al.*,2016).

Embora não seja possível verificar o efeito da vacinação na redução da incidência de neoplasias no presente estudo, visto que a vacinação contra o HPV teve seu início no calendário de imunização em 2014 para as meninas e em 2017 para os meninos, como a incidência de neoplasias vem aumentando com o passar dos anos, deve-se ressaltar a importância de implementar a vacinação como medida de prevenção primária. Foi possível encontrar nesse estudo valores e taxas bem próximos aos encontrados em estudos a respeito do mesmo tema abordado.

Como afirma De Paiva *et al.*, (2021) em seu estudo a respeito do tema deste estudo, afirmam que o cenário epidemiológico atual é de aumento da incidência de vários tipos de cânceres nas regiões brasileiras e sua relação com o sexo (IST's), e que a divulgação desses dados se mostram como uma excelente ferramenta de planejamento e gestão em saúde, além de ter a função de auxiliar nas estratégias de atenção à saúde direcionada à população, especialmente na atenção básica à saúde.

Faz-se necessário maiores intervenções do Ministério da Saúde quanto à promoção da vacinação contra o HPV e políticas voltadas à Saúde da Mulher e do Homem, pois são de grande importância na redução da incidência de neoplasias malignas e outras patologias. Os resultados do presente estudo corroboram com os achados de pesquisas a respeito do tema, apresentados na discussão desse trabalho, onde observa-se uma baixa adesão e cobertura vacinal e aumento na incidência de neoplasias. O conhecimento e a divulgação das análises da cobertura da vacinal contra o HPV nas diferentes faixas etárias e sexos e incidência de neoplasias, são importantes para a saúde pública, tanto no planejamento, quanto na implementação de ações efetivas por parte de gestores, profissionais e população.

## 7 CONCLUSÃO

- Houve aumento significativo nas taxas de incidências das neoplasias malignas de colo de útero, orofaringe, ânus, vagina, vulva e pênis em todas as regiões estudadas e em toda a série histórica (2014 a 2020);
- O indicador de acesso à vacinação contra HPV na população alvo nas regiões brasileiras apresentou valores muito baixos, com taxas inferiores a 80%. Sendo que a população masculina apresentou valores inferiores aos da feminina.
- A taxa de cobertura vacinal contra HPV para ambos os sexos apresentou índices inferiores a meta estabelecida pela PNI aos 15 anos de idade nas regiões brasileiras.
- Observou-se acentuada taxa de deserção para ambos os sexos, sendo o que o sexo masculino apresentou maior valor.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. C.; SAKAMA, A. T.; CAMPOS, R. G. A correlação do câncer do colo uterino com o Papiloma Vírus Humano. **Revista APS**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 128-135, 2006. Disponível em:< <https://www.ufjf.br/nates/files/2009/12/correlacao.pdf>> Acesso em: 20/02/2022.

ALMEIDA, R. C. A. A *et al.* Cobertura vacinal ANTI-HPV e motivos de não vacinação. **Revista Eletrônica Acervo Enfermagem**, v. 2, p. e2600, 15 fev. 2020. Disponível em:< <https://acervomais.com.br/index.php/enfermagem/article/view/2600/1294>> Acesso em: 20/02/2022.

APS, L. R. DE M. M, et al. Eventos adversos de vacinas e as consequências da não vacinação: uma análise crítica. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, p. 40-52, 2018. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rsp/a/6T6JH8wZHMgqVsVkjZ85xLm/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 20/02/2022.

BARBIERI, C. L. A.; COUTO, M. T.; AITH, F. M. A. A (não) vacinação infantil entre a cultura e a lei: os significados atribuídos por casais de camadas médias de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 2, p. 1-11, 2017. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/csp/a/NDSjRVcpw95WS4xCpxB5NPw/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em:30/03/2022.

BASEMAN, J.G.; KOUTSKY, L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. **J Clin Virol**. 2005;32 Suppl 1:S16-24. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rsp/a/6T6JH8wZHMgqVsVkjZ85xLm/?lang=pt&format=pdf>> Acesso em:15/01/2022.

BERMAN TA, SCHILLER JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. **Cancer**. 2017; 123:2219–29. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346680/>>. Acesso em: 30/03/2022.

BHARTI AC, SHUKLA S, MAHATA S, HEDAU S, Das BC. Anti-human papillomavirus therapeutics: facts & future.In-dian J Med Res. 2009;130(3):296-310. Disponível em:< [https://www.researchgate.net/publication/38078268\\_Anti-human\\_papillomavirus\\_therapeutics\\_Facts\\_future](https://www.researchgate.net/publication/38078268_Anti-human_papillomavirus_therapeutics_Facts_future)>. Acesso em: 30/03/2022.

BIAZEVIC MGH, *et al.* Tendências de mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Município de São Paulo, Brasil, 1980/2002. **Cad Saude Publica**. 2006; 22:2105–14. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/csp/a/Fjzh6V9VtCCt4pYg364fjGJ/?lang=pt>>. Acesso em: 30/03/2022.

BOING, Antonio Fernando; ANTUNES, José Leopoldo Ferreira. Condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática de literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 615-622, 2011. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/csc/a/b5P38NWqdNtnCkPmpNRv9SS/?format=pdf&lang=pt>> Acesso em:20/03/2022.

BRAATEN KP, Laufer MR. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. **Rev Obstet Gynecol**. 2008 Winter;1(1):2-10. PMID: 18701931; PMCID:

PMC2492590. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492590/>> Acesso em: 04/01/2022.

BRAMER CA, KIMMINS LM, SWANSON R, KUO J, VRANESICH P, JACQUES-CARROLL LA, SHEN AK. Decline in Child Vaccination Coverage During the COVID-19 Pandemic - Michigan Care Improvement Registry, May 2016-May 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** 2020 May 22;69(20):630-631.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. BANCO DE DADOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – Informações de Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade. DATASUS 2022. Disponível em:< <https://datasus.saude.gov.br>>. Acesso em: 20/01/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. (2020). Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em:< <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 20/02/2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (PCDT-IST). Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 248 p. Disponível em:< [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_diretrizes\\_terapeutica\\_atencao\\_integral\\_pessoas\\_infecoes\\_sexualmente\\_transmissiveis.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atencao_integral_pessoas_infecoes_sexualmente_transmissiveis.pdf)>. Acesso em: 30/03/2022.

BROTHERTON, J. M., Giuliano, A. R., Markowitz, L. E., Dunne, E. F., & Ogilvie, G. S. (2016). Monitoramento do impacto da vacina contra HPV em homens -considerações e desafios. *Papillomavirus Research*,2,106-111. Burd, EM (2016). Teste de laboratório do papilomavírus humano: a mudança de paradigma. **Revisões de microbiologia clínica**,29(2), 291-319.

BROWN, A. L. et al. Vaccine confidence and hesitancy in Brazil. **Cadernos de saúde pública**, v. 34, n. 9, p. 1-12, 2018. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/csp/a/GYLVPzQTpPWD3XGYBbCVg7s/abstract/?lang=en>>. Acesso em: 20/02/2022.

BUCK, C.B.; CHENG, N.; THOMPSON, C.D.; LOWY, D.R.; STEVEN, A.C.; SCHILLER, J.T.; et al. Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. **J Virol** 2008; 82:5190-7. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2395198/>>. Acesso em: 20/02/2022.

BURD EM, DEAN CL. 2016. Human papillomavirus. **Microbiol Spectrum**. American Society for Microbiology 4(4):DMIH2-0001-2015. Disponível em:< 10.1128/microbiolspec.dmih2-0001-2015>. Acesso em: 30/03/2022.

CAMPOS, J.A.D.B.; ZUANON, A.C.C. Educação em saúde: aspectos relevantes apontados por adolescentes. **Ciência Odontológica Brasileira**, v.7, n.2, p. 55-60, 2004. Disponível em:< [https://www.researchgate.net/publication/277200031\\_Educacao\\_em\\_saude\\_aspectos\\_relevantes\\_apontados\\_por\\_adolescentes](https://www.researchgate.net/publication/277200031_Educacao_em_saude_aspectos_relevantes_apontados_por_adolescentes)>. Acesso em:20/02/2022.

CARVALHO NS, KANNENBERG AP, MUNARETTO C, YOSHIOKA D, ABSY MCV, FERREIRA MA, FILHO RT. Associação entre HPV e câncer peniano: Revisão da

literatura. **J Bras Doenças Sexualmente Transmissíveis** 2007; 19(2): 92-95. Disponível em:<  
<https://www.scielo.br/j/ress/a/xLM3FTG5mnTM8kHT7b8HLpn/?format=pdf&lang=pt>>  
 Acesso em: 13/02/2022.

CARVALHO, N.S. et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde** v. 30, n. spe1. Disponível em:<  
<https://www.scielo.br/j/ress/a/xLM3FTG5mnTM8kHT7b8HLpn/?format=pdf&lang=pt>>.  
 Acesso em: 20/02/2022.

CARVALHO, N.S.; FERREIRA, A.M.; BUENO, C.C.T. HPV infection and intraepithelial lesions from the anal region: how to diagnose? **Braz J Infect Dis**. 2011 Sep; 15(5):473-7. Disponível em:<  
<https://www.scielo.br/j/bjid/a/LHsC9Gcgsc3vWS3vwtVy5gf/?lang=en>>.  
 Acesso em: 30/03/2022.

CHOW, E.P.F.; DANIELEWSKI, J.A.; FEHLER, G.; TABRIZI, S.N.; LAW, M.G.; BRADSHAW, C.S.; et al. Human papillomavirus in young women with Chlamydia trachomatis infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: across-sectional study. **Lancet Infect Dis** 2015 Nov;15(11):1314-23. Disponível:<  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201300/>>. Acesso em: 20/02/2022.

CIRINO, F. M. B; NICHATA, L. Y. I; BORGES, A. L. V. Conhecimento, atitude e práticas na prevenção do câncer de colo uterino e hpv em adolescentes. **Esc Anna Nery Rev Enferm**, 2010 jan-mar; 14 (1): 126-34. Disponível em:<  
<https://www.scielo.br/j/ean/a/BLtQ7JyhbGj8TjP76nBxQ8R/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 20/02/2022.

CLARK PE et al. Penile cancer: clinical practice guidelines in oncology. **J Natl Compr Canc Netw** . 2013 May 1;11(5):594-61. Disponível em:<  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23667209/>>. Acesso em: 20/02/2022.

COELHO, RWP et al. Penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil: the highest incidence globally? **BMC Urology**, São Paulo, v. 18, n.50, p. 1-7, 2018. Disponível em:<  
<https://bmcurol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12894-018-0365-0.pdf>>. Acesso em: 30/03/2022.

CONCHA P X, Urrutia S T, Riquelme H G. Creencias y virus papiloma humano. **Rev Chil Obstet Ginecol**. 2012;77(2):87-92. Disponível em:<  
<https://www.scielo.cl/pdf/rchog/v77n2/art02.pdf>>. Acesso em: 20/02/2022.

COSTA, D. A. V; RIBEIRO, T. R. Vulnerabilidade de Jovens e Adolescentes à Infecção por HPV e as Condutas Preventivas da Enfermagem. **Temas em Educ. e Saúde**, Araraquara, v. 15, n. 2, p. 217-233, jul./dez. 2019. Disponível em:<  
<https://periodicos.fclar.unesp.br/tes/article/view/12776/8872>>. Acesso em: 20/02/2022.

COUTO, M. T.; BARBIERI, C. L. A. Cuidar e (não) vacinar no contexto de famílias de alta renda e escolaridade em São Paulo, SP, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 1, p. 105-114, 2015. Disponível em:<  
<https://www.scielo.br/j/csc/a/Mxwd64Cq9mfjSRtmjx3VpdK/?lang=pt>>. Acesso em: 20/02/2022.

DE MARTEL C, FERLAY J, FRANCESCHI S, VIGNAT J, BRAY F, FORMAN D, PLUMMER M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. **Lancet Oncol.** 2012 Jun;13(6):607-15. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575588/>>. Acesso em: 30/03/2022.

DE MARTEL, C., PLUMMER, M., VIGNAT, J., FRANCESCHI, S., 2017. Worldwide burden of câncer attributable to HPV by site, country and HPV type: worldwide burden of câncer attributable to HPV. **Int. J. Cancer** 141 (4), 664–670. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369882/>>. Acesso em: 30/03/2022.

DE PAIVA, K. M., *et al* (2021). Incidência de câncer nas regiões brasileiras e suas associações às Políticas de Saúde. **Saúde e Pesquisa**, 14(3), 533-542. Disponível em: < <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/7969/6659>>. Acesso em: 20/02/2022.

DEDIVITIS, R.A. et al. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. **RevBrás Otorrinolaringol**, v.70, n.1, p.35-40, 2004. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rboto/a/gfwsFyNsKWKCLZDMrqYBQTm/?format=pdf&lang=p>>. Acesso em: 30/03/2022.

DJAJADININGRAT, R.S. et al. Penile sparing surgery for penile câncer – does it affect DROLET, M. et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. - **Lancet Infect Dis.** 2015 May;15(5):565-80. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25744474/>>. Acesso em: 30/03/2022.

ENGELS, AE. Epidemiology of Non-AIDS-Defining Malignancies. In: Hope TJ, Stevenson M, Richman D, editors. Encyclopedia of AIDS. New York: Springer; 2013. p. 1-8. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2677638/>>. Acesso em: 20/02/2022.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM; I, DIKSHIT; R, ESER; S, MATHERS; C, REBELO M; PARKIN D. M; FORMAN, D; AND BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 **Int. J. Cancer**:136, E359–E386 (2015). Disponível em:< <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/cancer-incidence-and-mortality-worldwide-sources-methods-and-major-patterns-in/>>. Acesso em: 19/02/2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (2019). A proteção da vacina contra HPV dura a vida toda?. Rio de Janeiro: **Fiocruz**. Disponível em:< <https://portal.fiocruz.br/pergunta/protecao-da-vacina-contra-hpv-dura-vida-toda#:~:text=A%20duração%20da%20imunidade%20conferida,9%2C4%20anos%20de%20poteção.>>. Acesso em: 20/02/2022.

GAO, W et al. Risk factors and negative consequences of patient’s delay for penile carcinoma. **World Journal of Surgical Oncology**, China, v. 14, p. 124-130, 2016. Disponível em:< <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-016-0863-z>>. Acesso em: 19/02/2022.

GARLAND, S.M.; AULT, K.A.; GALL, S.A.; PAAVONEN, J.; SINGS, H.L.; CIPRERO, K.L.; et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. **Obstet Gynecol.**

2009;114(6):1179-88. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935017/>>. Acesso em: 19/02/2022.

GRULICH, A.E.; VAN LEEUWEN, M.T.; FALSTER, M.O.; VAJDIC, C.M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. **Lancet** 2007 Jul 7;370(9581):59-67. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617273/>>. Acesso em: 20/02/2022.

HACKER, N. F., EIFEL, P. J., & VAN DER VELDEN, J. (2012). Cancer of the vulva. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, 119S2 (2012), S90–S96. Disponível em:< <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S0020-7292%2812%2960021-6>>. Acesso em: 20/02/2022.

HOFFMANN CHEFFER, et al. Mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil no período de 2010 a 2019. **Scientific Electronic Archives**, [S. l.], v. 15, n. 8, 2022. Disponível em: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1578>. Acesso em: 18 ago. 2022.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeções da População**. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. Disponível em:< <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>>. Acesso em: 30/03/2022.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: **INCA**, 2017. Disponível em:< <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/115>>. Acesso em: 20/01/2022.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. HPV e câncer: Perguntas mais frequentes. Rio de Janeiro **INCA**, 2018. Disponível em: < <https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/hpv>>. Acesso em: 20/01/2022.

JOHANSEN Pita Avelino , *et al.* Análise da vacinação contra o HPV em uma capital do nordeste do Brasil. **Revista UNINGÁ**, v. 58, eUJ3572, 202. Disponível em:< <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/3572/2357>> Acesso em: 03/01/2022.

KAHN, J.A.; WIDDICE, L.E.; DING, L.; HUANG, B.; BROWN, D.R.; FRANCO, E.L.; et al. Substantial decline in vaccine-type Human Papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV vaccine introduction in a community. **Clin Infect Dis**. 2016. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5091346/>>. Acesso em: 20/01/2022.

LAZALDE, GABRIELA E. et al. Parent perceptions of dentists' role in HPV vaccination. **Vaccine**, v. 36, n. 4, p. 461-466, 2018. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29279282/>>. Acesso em: 30/03/2022.

LIRA, J.B.N. Atlas de Citopatologia e Histopatologia do Colo Uterino. Rio de Janeiro: Ed. Medsi, 2000. p. 88. Disponível em:< [https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/atlas\\_citopatologia\\_ginecologica.pdf](https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_citopatologia_ginecologica.pdf)>. Acesso em: 30/03/2022.

MARUR S, FORASTIERE AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2008 Apr;83(4):489-501.. Erratum in: **Mayo Clin Proc.** 2008 May;83(5):604. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18380996/>>. Acesso em: 30/03/2022.

MINDEL (ED.), *Genital warts: human papillomavirus infection.* Edward Arnold, London, United Kingdom.

MIZUTA, A. H. et al. Percepções acerca da importância das vacinas e da recusa vacinal numa escola de medicina. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 37, n. 1, p. 34-40, 2019. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rpp/a/t8T6KKsDzP5GM6vc5rvPjrR/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 19/02/2022.

MUÑOZ, N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. **J Clinical Virol.** 2016; 19(1-2): 1-5. Disponível em:< [https://www.researchgate.net/publication/12236995\\_Human\\_papillomavirus\\_and\\_cancer\\_The\\_epidemiological\\_evidence](https://www.researchgate.net/publication/12236995_Human_papillomavirus_and_cancer_The_epidemiological_evidence)>. Acesso em:20/02/2022.

NAKAGAWA, J. et al. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem.** Brasília 2010 mar-abr; 63(2): 307-11. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/reben/a/b7Xh54fHGTFGWtwqkXxcBmy/?lang=pt>>. Acesso em: 19/02/2022.

NASSARALLA, ANNA PAULA Amaral et al. Dimensões e consequências do movimento antivacina na realidade brasileira. **Revista educação em Saúde**, 2019. Disponível em:< <https://core.ac.uk/download/pdf/234552458.pdf>>. Acesso em: 20/02/2022.

NEVES, N.A. Vacinação de mulher: manual de orientação. São Paulo: **Febrasgo**; 2010. Vacina papilomavírus humano. p. 212-4. Disponível em:< [https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manual\\_de\\_Patologia\\_do\\_Trato\\_Genital\\_Inferior/Manual-PTGI-Cap-21-Vacinacao-HPV-induzida.pdf](https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manual_de_Patologia_do_Trato_Genital_Inferior/Manual-PTGI-Cap-21-Vacinacao-HPV-induzida.pdf)>. Acesso em: 19/02/2022.

NIQUIRILO, A.T.; Barbosa A.M.R.B. Eficácia e segurança da vacinação contra o Papiloma Vírus Humano no programa nacional de imunização. **Atas de Ciências da Saúde**, São Paulo, Vol. 4, N°. 1, pág. 01-11, 2016. Disponível em:< <https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/1067/942>>. Acesso em: 30/03/2022.

OLESEN, T.B. et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 1, p. 145-158, 2019. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573285/>>. Acesso em: 20/02/2022.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Metodologia para o cálculo de cobertura da vacina contra o HPV na Região das Américas. Washington, (D.C); 2019. Disponível em:< <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51663>>. Acesso em: 20/02/2022.

PETROSKY E, BOCCHINI JA JR, HARIRI S, CHESSON H, CURTIS CR, SARAIYA M, UNGER ER, MARKOWITZ LE;. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization

practices. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** 2015 Mar 27;64(11):300-4. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25811679/>>. Acesso em: 20/02/2022.

PINTO, Álvaro P. Etiopatogenia do câncer vulvar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** Rio de Janeiro, p. 55-63. ago. 2002. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/whbBjyCYR4dCsVcRq7xJvkm/?lang=pt>>. Acesso em:20/02/2022.

PLUMMER, M., DE MARTEL, C., VIGNAT, J., FERLAY, J., BRAY, F., FRANCESCHI, S., 2016. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. **Lancet Glob. Health** 4 (9), e609–e616. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27470177/>>. Acesso em: 30/03/2022.

RAIMOND E, DELORME C, OULDAMER L, CARCOPINO X, BENDIFALLAH S, *et al.* (2019) Surgical treatment of vulvar cancer: Impact of tumor-free margin distance on recurrence and survival. A multicentre cohort analysis from the francogyn study group. **Eur J Surg Oncol** 45(11):2109-2114. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285094/>>. Acesso em: 30/03/2022.

RIZZO BP, PAWLITA M, HOLZINGER D. From HPV-positive towards HPV-driven oropharyngeal squamous cell carcinomas. **Cancer Treat Rev.** 2016; 42:24-29. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547133/>>. Acesso em: 19/02/2022.

RYSAVY, M.B.; KRESOWIK, J.D.K.; LIU, D.; MAINS, L.; LESSARD, M.; RYAN, G.L. Human papillomavirus vaccination and sexual behavior in young women. **J Pediatr Adolesc Gynecol** 2014 Apr; 27(2):67-71. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405635/>>. Acesso em: 20/02/2022.

SALMON DA, DUDLEY MZ, GLANZ JM, OMER SB. Vaccine Hesitancy: Causes, Consequences, and a Call to Action. **Am J Prev Med.** 2015; ;49(6S4):S391–S398. Disponível em:< <https://daneshyari.com/article/preview/2402332.pdf>>. Acesso em: 30/30/2022.

SANTOLI JM, LINDLEY MC, DESILVA MB, KHARBANDA EO, DALEY MF, GALLOWAY L, GEE J, *et al.* Effects of the COVID-19 pandemic on routine pediatric vaccine ordering and administration - United States, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** 2020;69(19):591-3. Disponível em:< [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546575/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546575/)>. Acesso em:20/02/2022.

SARDELLA, AS; POLIGNANO, GAC. Incidência do Carcinoma de Células Escamosas da Cavidade Oral em Jovens. **Cadernos de Odontologia do Unifeso**, vol. 01 | nº. 02, 2020. Disponível em:< <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/cadernosodontologiaunifeso/article/view/1984/742>>. Acesso em: 20/02/2022.

SATO, A. P. S.; Pandemic and vaccine coverage: challenges of returning to schools. **Rev Saude Publica.** 2020;54:115. Disponível em:< [http://www.rsp.fsp.usp.br/wp-content/uploads/articles\\_xml/1518-8787-rsp-54-115/1518-8787-rsp-54-115.x34413.pdf](http://www.rsp.fsp.usp.br/wp-content/uploads/articles_xml/1518-8787-rsp-54-115/1518-8787-rsp-54-115.x34413.pdf)>. Acesso em: 20/02/2022.

SAXENA S, SKIRROW H, BEDFORD H. Routine vaccination during covid-19 pandemic response. **BMJ**. 2020;369:m2392. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546575/>>. Acesso em: 30/03/2022.

SCHEINFELD N, LEHMAN DS. An evidence-based review of /medical and surgical treatments of genital warts. **Der-matol Online J**. 2006;12(3):5. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16638419/>>. Acesso em: 30/03/2022.

SCHMIDT, A. L. *et al.* Polarization of the vaccination debate on Facebook. **Vaccine**, v. 36, n. 25, p. 3606-3612, 2018. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773322/>>. Acesso em: 30/03/2022.

SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2016. **CA Cancer J Clin**. 2016;66(1):7-30. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742998/>>. Acesso em: 30/03/2022.

SOUSA, P. D. L. *et al.* Conhecimento e aceitabilidade da vacina para o HPV entre adolescentes, pais e profissionais de saúde: elaboração de constructo para coleta e composição de banco de dados. **Journal of Human Growth and Development**.v. 28, n. 1: p. 58-68, 2018. Disponível em:< [http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rbcdh/v28n1/pt\\_08.pdf](http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rbcdh/v28n1/pt_08.pdf)>. Acesso em: 30/03/2022.

SOUTHERN, S.A.; HERRINGTON, C.S. Molecular events in uterine cervical cancer. **Sex Transm Infect** 1998; 74:101-9. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1758096/>>. Acesso em: 20/02/2022.

SZAREWSKI, A.; *et al.* Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04- adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. **Int J Cancer**. 2012;131(1):106-16. Disponível em:<

TALLON, B., *et al.* (2020). Tendências da mortalidade por câncer de colo no Brasil em 5 anos (2012-2016). **Saúde em Debate**, 44, 362-371. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/rtpBHcDBNzw45zrxFNkw3sf/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 30/03/2022.

TCHER NEV G. Sexually transmitted papillomavirus in-fectios: epidemiology, pathogenesis, clinic, morphol-ogy, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options. **An Bras Dermatol**. 2009;84(4):377-89. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/abd/a/TKSXnk4f3c4VXWcbfnTwWpp/abstract/?lang=en>>. Aceso em: 20/02/2022.

VACCARI S, *et al.* Thin vulvar melanoma: a challenging diagnosis. Dermoscopic features of a case series. **Clin Exp Dermatol**. 2019;0-2. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31389062/>>. Acesso em: 20/01/2022.

VILLA, LL. Oncogênese por Papilomavírus Humano (HPV). Implicações diagnósticas, prognósticas e preventivas. (Livre docência) São Paulo: **Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, São Paulo 2013. Disponível em:< <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/livredocencia/5/tde-20032014-145932/publico/LuisaLinaVilla.pdf>>. Acesso em: 20/02/2022.

WHO. World Health Organization. ICO. Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related cancers in world. Summary Report 2016. Geneva. Disponível em:<<https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>>. Acesso em: 20/02/2022.

ZARDO, Geisa Picksius *et al.* Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2014, v. 19, n. 9, pp. 3799-3808. Disponível em:<<https://www.scielo.br/j/csc/a/vhx9ghBGgKKWCL6CXJ69X7N/?lang=pt>>. Acesso em: 20/02/2022.

## APÊNDICES E ANEXOS

### Apêndice 1 Cálculo da Cobertura vacinal contra HPV

Tabela 1 – Cálculo da Cobertura vacinal contra HPV para coortes de meninas de 9 a 15 anos, e de meninos de 11 a 15 anos, Região Norte – 2014 a 2020.

Feminino	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos	
2020	25.821	30.525	20.205	12.881	7.558	5314	2160	
2019	33.634	37.370	18.476	11.423	7.401	5533		
2018	31.710	35.606	19.423	12.553	9.622			
2017	34.718	45.320	24.453	20.462				
2016	21488	32822	28025					
2015	23938	44901						
2014	1323							
<b>Total de segundas doses acumuladas</b>	25.821	64.159	89.285	101.681	105.212	106.481	112.026	<b>(2)109.866</b>
<b>População em 2020 <sup>(1)</sup></b>	157.645	159.045	163.964	165.516	166.100	167.487	<b>165636</b>	
<b>Cobertura vacinal (%)</b>	16,4	40,3	54,5	61,4	63,3	63,6	<b>66,3</b>	
<b>População de não vacinados</b>	131.824	94.886	74.679	63.835	60.888	61.006	53610	

Masculino	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos
2020	19.427	22.040	11.947	8.205	3.266
2019	24.075	29.210	18.983	12.527	
2018	20.508	36.842	28.828		
2017	2.555	13.536			

Total de segundas doses acumuladas	19.427	46.115	61.665	66.585	58.157	<sup>(2)</sup> 54.891
População em 2020 <sup>(1)</sup>	171.251	172.785	173.280	174.645	172.567	
Cobertura vacinal (%)	11,3	26,7	35,6	38,1	31,8	
População de não vacinados	151824	126670	111615	108060	114410	

Nota: o total de doses acumuladas de cada idade representa a soma das células com as mesmas cores.

<sup>(1)</sup> Projeção da população pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE, 2018).

<sup>(2)</sup> Esse valor corresponde ao total de segundas doses acumuladas aos 15 anos menos as doses administradas nessa idade em 2020, visto que o cálculo da cobertura exclui as pessoas de 15 anos no ano de análise (2020). Os valores utilizados no cálculo da cobertura estão com realce amarelo.

Tabela 2 – Cálculo da Cobertura vacinal contra HPV para coortes de meninas de 9 a 15 anos, e de meninos de 11 a 15 anos, Região Nordeste – 2014 a 2020.

Feminino	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos	
2020	82.293	85.786	61.489	41.355	22.714	16.363	7.439	
2019	93.321	89.344	46.751	29.065	19.400	13.364		
2018	99.206	89.597	50.023	34.467	26.867			
2017	108.238	119.301	62.228	57.303				
2016	70.546	85.259	71.598					
2015	89.546	176.097						
2014	702							
Total de segundas doses acumuladas	82.293	179.107	250.039	285.941	291.649	307.263	353.370	(2)345.931
População em 2020 (1)	412.904	416.178	428.459	437.231	442.524	455.218	459.023	
Cobertura vacinal (%)	19,9	43,0	58,4	65,4	65,9	67,5	75,4	
População de não vacinados	330.611	237.071	178.420	151.290	150.875	147.955	105.653	
Masculino	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos			
2020	60.539	64.470	34.203	24.403	10.481			
2019	66.027	72.580	47.631	32.057				
2018	64.235	108.280	76.452					
2017	11.604	47.008						
Total de segundas doses acumuladas	60.539	130.497	171.018	191.918	165.998	(2)155.517		

População em 2020 <sup>(1)</sup>	447.397	456.192	461.199	473.752	476.636
Cobertura vacinal (%)	13,5	28,6	37,1	40,5	32,6
População de não vacinados	386.858	325.695	290.181	281.834	310.638

Nota: o total de doses acumuladas de cada idade representa a soma das células com as mesmas cores.

<sup>(1)</sup> Projeção da população pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE, 2018).

<sup>(2)</sup> Esse valor corresponde ao total de segundas doses acumuladas aos 15 anos menos as doses administradas nessa idade em 2020, visto que o cálculo da cobertura exclui as pessoas de 15 anos no ano de análise (2020). Os valores utilizados no cálculo da cobertura estão com realce amarelo.

Tabela 3 – Cálculo da Cobertura vacinal contra HPV para coortes de meninas de 9 a 15 anos, e de meninos de 11 a 15 anos, Região Sudeste – 2014 a 2020.

Feminino	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos	
2020	143.001	127.821	80.553	51.421	28.348	19.770	12.598	
2019	142.374	124.568	59.275	34.544	21.867	16.988		
2018	138.624	117.336	57.972	37.153	27.754			
2017	154.197	157.062	70.122	61.744				
2016	107.250	109.146	80.574					
2015	130.133	279.949						
2014	792							
Total de segundas doses acumuladas	143.001	270.195	343.745	382.229	385.176	388.191	480.399	(2)467.801
População em 2020 <sup>(1)</sup>	550.505	544.973	546.845	547.531	550.162	562.397	573.920	
Cobertura vacinal (%)	26,0	49,6	62,9	69,8	70,0	69,0	81,5	
População de não vacinados	407.504	274.778	203.100	165.302	164.986	174.206	93.521	
Masculino	11	12	13	14	15			
2020	104.688	107.647	54.263	38.568	22.380			
2019	101.860	114.054	73.132	53.159				
2018	92.226	165.578	114.306					
2017	10.872	69.852						
Total de segundas doses acumuladas	104.688	209.507	260.543	288.150	259.697	(2)237.317		

População em 2020 <sup>(1)</sup>	571.831	572.375	574.955	587.552	599.154
Cobertura vacinal (%)	18,3	36,6	45,3	49,0	39,6
População de não vacinados	467.143	362.868	314.412	299.402	339.457

Nota: o total de doses acumuladas de cada idade representa a soma das células com as mesmas cores.

<sup>(1)</sup> Projeção da população pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE, 2018).

<sup>(2)</sup> Esse valor corresponde ao total de segundas doses acumuladas aos 15 anos menos as doses administradas nessa idade em 2020, visto que o cálculo da cobertura exclui as pessoas de 15 anos no ano de análise (2020). Os valores utilizados no cálculo da cobertura estão com realce amarelo.

Tabela 4 – Cálculo da Cobertura vacinal contra HPV para coortes de meninas de 9 a 15 anos, e de meninos de 11 a 15 anos, Região Sul – 2014 a 2020.

Feminino	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos	
2020	54.613	50.395	28.749	18.598	10.516	7.998	4.112	
2019	59.994	58.940	29.426	17.568	11.679	10.254		
2018	46.251	43.885	23.975	14.640	11.115			
2017	48.165	48.745	20.164	15.577				
2016	36.763	34.845	24.631					
2015	41.268	88.347						
2014	503							
Total de segundas doses acumuladas	54.613	110.389	133.940	140.074	137.567	130.594	154.539	(2)102.338
População em 2020 (1)	182.381	179.918	180.947	180.389	182.791	190.267	194.260	
Cobertura vacinal (%)	29,9	61,4	74,0	77,7	75,3	68,6	77,4	
População de não vacinados	127.768	69.529	47.007	40.315	45.224	59.673	39.721	
Masculino	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos			
2020	41.361	42.190	18.485	14.546	7.432			
2019	50.313	59.162	39.244	31.299				
2018	34.456	65.864	47.942					
2017	2.272	23.097						
Total de segundas doses	41.361	92.503	112.103	121.926	109.770	(2)102.338		

doses acumuladas					
População em 2020 <sup>(1)</sup>	189.361	188.719	191.155	198.901	202.952
Cobertura vacinal (%)	21,8	49,0	58,6	61,3	50,4
População de não vacinados	148.000	96.216	79.052	76.975	93.182

Nota: o total de doses acumuladas de cada idade representa a soma das células com as mesmas cores.

<sup>(1)</sup> Projeção da população pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE, 2018).

<sup>(2)</sup> Esse valor corresponde ao total de segundas doses acumuladas aos 15 anos menos as doses administradas nessa idade em 2020, visto que o cálculo da cobertura exclui as pessoas de 15 anos no ano de análise (2020). Os valores utilizados no cálculo da cobertura estão com realce amarelo.

Tabela 5 – Cálculo da Cobertura vacinal contra HPV para coortes de meninas de 9 a 15 anos, e de meninos de 11 a 15 anos, Região Centro-Oeste – 2014 a 2020.

Feminino	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos	
2020	22.913	26.422	17.640	10.904	6.174	4.285	1.889	
2019	23.693	24.546	12.918	7.314	4.403	3.208		
2018	24.957	24.467	13.054	7.881	5.315			
2017	27.052	32.165	16.762	12.986				
2016	19.298	25.523	18.734					
2015	15.902	32.912						
2014	10.986							
Total de segundas doses acumuladas	22.913	50.115	67.143	75.341	78.005	74.756	86.030	<sup>(2)</sup> 84.141
População em 2020 <sup>(1)</sup>	113.219	112.848	114.067	113.697	114.570	118.853	120.135	
Cobertura vacinal (%)	20,2	44,4	58,9	66,3	68,1	62,9	70,0	
População de não vacinados	90.306	62.733	46.924	38.356	36.565	44.097	34.105	
Masculino	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos			
2020	18.574	19.803	11.004	7.892	3.547			
2019	18.272	21.023	13.423	9.446				
2018	16.692	30.047	21.085					
2017	2.061	11.505						
Total de segundas doses acumuladas	18.574	38.075	48.719	53.423	45.583	<sup>(2)</sup> 42.036		

População em 2020 <sup>(1)</sup>	119.029	118.591	119.444	123.849	125.044
Cobertura vacinal (%)	15,6	32,1	40,8	43,1	33,6
População de não vacinados	100.455	80.516	70.725	70.426	79.461

Nota: o total de doses acumuladas de cada idade representa a soma das células com as mesmas cores.

<sup>(1)</sup> Projeção da população pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE, 2018).

<sup>(2)</sup> Esse valor corresponde ao total de segundas doses acumuladas aos 15 anos menos as doses administradas nessa idade em 2020, visto que o cálculo da cobertura exclui as pessoas de 15 anos no ano de análise (2020). Os valores utilizados no cálculo da cobertura estão com realce amarelo.

