



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

**Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**IMPACTO DA VACINA QUADRIVALENTE PARA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO  
(HPV) NA FREQUÊNCIA DOS CASOS DE VERRUGAS GENITAIS NOTIFICADOS  
NO ESTADO DA BAHIA**

**CLAUDIA SANTOS PORTELA**

**Salvador- BA**

**2022**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

**Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa**

**IMPACTO DA VACINA QUADRIVALENTE PARA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO  
(HPV) NA FREQUÊNCIA DOS CASOS DE VERRUGAS GENITAIS NOTIFICADOS  
NO ESTADO DA BAHIA**

**CLAUDIA SANTOS PORTELA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa para a obtenção do grau de Mestra.

Orientador: Prof. Dr. Edson Duarte Moreira Jr.

**Salvador – BA  
2022**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do  
Instituto Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

**P843i** Portela, Claudia Santos.

Impacto da vacina quadrivalente para o papilomavírus humano (HPV) na frequência dos casos de verrugas genitais notificados no Estado da Bahia/ Claudia Santos Portela. \_ Salvador, 2022.

80 f.: il.: 30 cm

Orientador: Prof. Dr. Edson Duarte Moreira Jr.

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2022.

1. Papilomavírus humano. 2. Vacina HPV. 3. Verruga genital.  
4. Condiloma acuminado. I. Título.

CDU 616-006.52

**“IMPACTO DA VACINA QUADRIVALENTE PARA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) NA FREQUÊNCIA DOS CASOS DE VERRUGAS GENITAIS NOTIFICADOS NO ESTADO DA BAHIA”.**

**CLAUDIA SANTOS PORTELA**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

Salvador, 29 de setembro de 2022.

**COMISSÃO EXAMINADORA**



---

Dra. Cristiane Wanderley  
Servidora SMS



---

Dra. Isadora Cristina de Siqueira  
Pesquisadora IGM/FIOCRUZ



---

Dr. Carlos Antonio de Souza Teles Santos  
Pesquisador IGM/FIOCRUZ

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. ”

À CAPES pelo fomento, apoio financeiro e consolidação do programa de pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa.

*Dedico este trabalho a todas as mulheres, sobretudo as mulheres negras, que não tiveram apoio e oportunidade de estudar. E também àquelas que vão ousar continuar lutando.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado graças nessa caminhada, que por muitas vezes foi carregada de dificuldades, porém a resistência me manteve firme.

Ao Prof. Dr. Edson Duarte Moreira Jr., meu orientador, por aceitar esse desafio, pela paciência e por todos os ensinamentos, por mudar minha vida e minha forma de enxergar o mundo e por me ajudar a realizar um sonho antigo. Serei para sempre grata.

Ao meu psicólogo, Jarbas Éssí, agradeço o apoio e o trabalho incrível que construímos juntos ao longo desses anos. A Enf<sup>a</sup> Haina Araujo pelo incentivo e parceria. Ao meu amigo biomédico Dr. Felipe Almeida pela atenção dispensada.

Não seria possível realizar esse estudo sem o apoio da empresa que eu trabalho – Labchecap – e de todos os meus colegas: Rosemary Fonseca, Tiago Matos, Vanda Baqueiro, em especial, Manuela Lins, que, em momentos tão críticos, foi força, companheirismo, foi amiga, e, se cheguei até aqui, foi pelo seu imenso apoio, pelas vezes que acreditou em mim quando eu duvidei, hoje posso confirmar que ela é minha amiga e agradeço todos os dias pela sua bondade.

Por último agradeço ao meu pai, por ter me proporcionado o acesso à educação por toda a minha vida. À minha mãe, que sempre lutou por mim, não há prova de amor maior que o seu, obrigada por vocês estarem presentes e ao meu lado nas minhas decisões. Minha riqueza é ter minha família.

“Não desista, não pare de crer. Os sonhos de Deus jamais vão morrer. Não desista, não pare de lutar. Não pare de adorar. Levanta teus olhos e vê Deus está restaurando os teus sonhos e a tua visão.”

**(Ludmila Ferber)**



PORTELA, Claudia Santos. **Impacto da vacina quadrivalente para o papilomavírus humano (HPV) na frequência dos casos de verrugas genitais notificados no estado da Bahia.** 2022. 80 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2022.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é a mais frequente das infecções sexualmente transmissíveis em homens e mulheres em todo o mundo. Quase todos os indivíduos sexualmente ativos adquirem pelo menos uma infecção por HPV ao longo da vida. Embora a maioria das infecções por HPV seja eliminada dentro de alguns meses, elas podem se tornar persistentes com um risco subsequentemente aumentado de desenvolver verrugas genitais e certos tipos de cânceres. A inserção da vacina quadrivalente (qHPV) no calendário nacional de vacinação marca uma estratégia de prevenção importante contra a infecção persistente e doenças causadas pelos tipos virais específicos da vacina, porém, isso reforça a necessidade de estudos de seguimento populacional para possibilitar o conhecimento do seu verdadeiro impacto para a saúde pública nacional. Dada a relevância do HPV na saúde de homens e mulheres, torna-se importante verificar quais os efeitos da introdução da vacina quadrivalente para o HPV (qHPV) na população. No curto prazo (5-10 anos), deve-se avaliar a frequência de verrugas genitais, já que os cânceres relacionados ao HPV têm um período de latência longo. **OBJETIVO:** Descrever a frequência de casos de verrugas genitais notificados em pacientes residentes no estado da Bahia de 2009 a 2019, analisando as tendências nos períodos anterior e posterior à introdução em 2014 da qHPV no Programa Nacional de Imunização (PNI). **METODOLOGIA:** Este é um estudo observacional descritivo do tipo série temporal de casos. Os dados foram obtidos através do Sistema de Informações de Agravos e Notificações (SINAN). A análise dos dados foi feita, através da distribuição da frequência absolutada de agravos cruzando as variáveis CID, idade, sexo, ano e município de residência. **RESULTADOS:** No período estudado (2009-2019), foram reportados mais de 90 mil casos de ISTs, incluindo condiloma, sífilis, corrimento uretral e HIV. O maior número de casos notificados foi de infecção pelo HIV (37%), seguido de condiloma (27%). A proporção de casos de condiloma do total em cada ano teve uma tendência de redução, passando de 44% para 15%. O percentual de casos de condiloma reportados em mulheres na faixa etária coberta pela vacina qHPV no PNI (9 a 14 anos) quase duplicou, passando de 2,1% para 4,1% nos anos de 2009 e 2013, respectivamente. No entanto, com a introdução dessa vacina no programa em 2014, o percentual de casos na faixa etária de 9 a 14 anos diminuiu de 4,3% para 0,5% nos anos de 2014 e 2019, respectivamente, uma redução de 88%. **CONCLUSÕES:** A análise da série dos casos notificados das ISTs selecionadas (condiloma, sífilis, corrimento uretral e HIV) durante um decênio (2009 a 2019) revelou redução no número de casos de condiloma 52,7%, notadamente a partir da inclusão da vacina qHPV no PNI em 2014. Enquanto, para as demais ISTs (sífilis, corrimento uretral e HIV) houve aumento no número de casos reportados durante o mesmo período.

**Palavras-chave:** Papilomavírus humano. Vacina HPV. Verruga genital. Condiloma acuminado.

PORTELA, Claudia Santos. **Impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine on the frequency of cases of genital warts reported in the state of Bahia.** 2022. 80 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2022.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Human papillomavirus (HPV) infection is the most frequent of sexually transmitted infections in men and women worldwide. Although most HPV infections are eliminated within a few months, they may become persistent with a subsequently increased risk of developing genital warts and certain types of cancer. Almost all sexually active individuals acquire at least one HPV infection throughout their lives. The insertion of the quadrivalent vaccine in the national vaccination schedule marks an important prevention strategy against persistent infection and diseases caused by specific viral types of the vaccine, however, this reinforces the need for population follow-up studies to enable knowledge of its true impact on national public health. Given the relevance of HPV in the health of men and women, it is important to verify the effects of the introduction of the quadrivalent HPV vaccine (qHPV) in the population. In the short term (5-10 years), the frequency of genital warts should be evaluated, since HPV-related cancers have a long latency period. **OBJECTIVE:** To describe the frequency of cases of genital warts reported in patients living in the state of Bahia from 2009 to 2019, analyzing trends in the period before and after the introduction in 2014 of qHPV in the National Immunization Program (PNI). **METHODOLOGY:** This is a descriptive observational study of the temporal series type of cases. The data were obtained through the Information System of Diseases and Notifications (SINAN). Data analysis was performed by distributing the absolute frequency of diseases crossing the variables of age, sex, year and municipality of residence. **RESULTS:** In the period studied (2009-2019), more than 90,000 cases of STIs were reported, including condyloma, syphilis, urethral discharge and HIV. The highest number of reported cases was HIV infection (37%), followed by condyloma (27%). The proportion of condyloma cases in each year had a downward trend, from 44% to 15%. The percentage of condyloma cases reported in women in the age group covered by the HPV vaccine in the PNI (9 to 14 years) almost doubled, from 2.1% to 4.1% in 2009 and 2013, respectively. However, after the introduction of this vaccine into the program in 2014, the percentage of cases in the 9-14 age group decreased from 4.3% to 0.5% in the years 2014 and 2019, respectively, a reduction of 88%. **CONCLUSIONS:** The analysis of the series of reported cases of selected STIs (condyloma, syphilis, urethral discharge and HIV) for more than a decade (2009 to 2019) revealed a reduction in the number of cases of condyloma (52,7%), notably after the inclusion of the HPV vaccine the PNI in 2014. While for the other STIs (syphilis, urethral discharge, and HIV) there was an increase in the number of cases reported during the same period.

**Keywords:** Human Papillomavirus. HPV vaccine. Genital wart. Condyloma acuminata.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Estimativa dos tipos de cânceres de maior incidência no Brasil em 2020	20
<b>Figura 2</b>	Verrugas genitais	23
<b>Figura 3</b>	Esquema de evolução do público-alvo da vacina qHPV	37
<b>Figura 4</b>	Cobertura da vacinação para o HPV no Brasil de 03/2014 até 05/2017	38
<b>Figura 5</b>	Distribuição do número de casos de ISTs notificados, Bahia, 2009 a 2019.	45
<b>Figura 6</b>	Distribuição do número de casos de ISTs notificados, segundo gênero, Bahia, 2009 a 2019	46
<b>Figura 7</b>	Distribuição do número de casos notificados de condiloma, segundo gênero, Bahia, 2009 a 2019	47
<b>Figura 8</b>	Distribuição do número de casos notificados de condiloma, segundo gênero e local (Salvador vs. Demais cidades), Bahia, 2009 a 2019	48
<b>Figura 9</b>	Distribuição do percentual de casos notificados de condiloma em mulheres por faixa etária, Bahia, 2009 a 2019	49
<b>Figura 10</b>	Distribuição do percentual de casos notificados de condiloma em mulheres por faixa etária, Bahia, 2009 a 2019	50
<b>Figura 11</b>	Distribuição do percentual de casos notificados de condiloma em homens por faixa etária, Bahia, 2009 a 2019	51
<b>Figura 12</b>	Distribuição do percentual de casos notificados de condiloma em homens por faixa etária, Bahia, 2009	52

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Resumo de artigos prévios sobre o tema	35
<b>Quadro 2</b>	Indicação de vacinação para a infecção pelo HPV, ano de 2022.	37

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Distribuição do número de casos reportados de infecções sexualmente transmitidas (ISTs) segundo gênero, Bahia, 2009 a 2019	44
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>9vHPV</b>	Vacina nonavalente para o HPV
<b>AIDS</b>	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
<b>bHPV</b>	Vacina bivalente para o HPV
<b>CCU</b>	Câncer de colo do útero
<b>CEDAP</b>	Centro Estadual Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa
<b>CID</b>	Classificação Internacional de Doenças
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>DNA</b>	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da America
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HIV</b>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
<b>HPV</b>	<i>Human papillomavirus</i>
<b>ICTV</b>	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>ISTs</b>	Infecções Sexualmente Transmissíveis
<b>LSIL</b>	<i>Low-grade intraepithelial lesion</i>
<b>NIC</b>	Neoplasia intra-epitelial cervical
<b>NIS</b>	Núcleo de Informação em Saúde
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PNI</b>	Programa Nacional de Imunizações
<b>qHPV</b>	Vacina quadrivalente para o HPV
<b>SESAB</b>	Secretaria da Saúde do Estado da Bahia
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
<b>SISCAN</b>	Sistema de Informações de Câncer
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>UBS</b>	Unidade Básica de Saúde
<b>VG</b>	Verruga genital
<b>VLP</b>	<i>virus-like particle</i>
<b>TABNET</b>	Base de dados do SUS
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b>	16
2	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	18
2.1	O PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)	18
2.2	CÂNCER DE COLO DO ÚTERO (CCU)	19
2.3	VERRUGAS GENITAIS (VG)	20
2.3.1	<b>Epidemiologia das verrugas genitais</b>	20
2.3.2	<b>Manifestações clínicas</b>	22
2.3.3	<b>Diagnóstico e tratamento</b>	23
2.3.4	<b>Fatores de risco e prevenção</b>	24
2.4	VACINAS PARA O PAPILOMAVIRUS HUMANO	25
2.4.1	<b>Desenvolvimento das vacinas para o HPV</b>	27
2.4.2	<b>Mecanismo de ação da vacina</b>	27
2.4.3	<b>Vacinas de 1<sup>a</sup> geração</b>	28
2.4.4	<b>Vacina de 2<sup>a</sup> geração</b>	29
2.4.5	<b>Futuro das vacinas para o HPV</b>	29
2.5	IMPACTO DA VACINA qHPV NAS VERRUGAS GENITAIS	30
2.6	PROGRAMA DE VACINAÇÃO PARA O HPV NO BRASIL	36
3	<b>OBJETIVOS</b>	40
3.1	OBJETIVO GERAL	40
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
4	<b>METODOLOGIA</b>	41
4.1	TIPO DE ESTUDO	41
4.2	FONTE DE DADOS	41
4.3	COLETA DE DADOS	41
4.4	DEFINIÇÕES DE CASOS PARA NOTIFICAÇÃO DE AGRAVOS	41
4.5	ANÁLISE DE DADOS	42
4.6	ASPECTOS ÉTICOS	42
5	<b>RESULTADOS</b>	43
6	<b>DISCUSSÃO</b>	53
7	<b>CONCLUSÕES</b>	58
	<b>REFERÊNCIAS</b>	59
	<b>APÊNDICES</b>	64

## 1 INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é o responsável pela Infecção Sexualmente Transmissível (IST) viral mais frequente em homens e mulheres e a mais comum em todo o mundo (OKUNADE, 2019). Quase todos os indivíduos sexualmente ativos terão contato com o HPV em algum momento de suas vidas e, embora a maioria das infecções por HPV sejam eliminadas espontaneamente dentro de alguns meses, elas podem persistir com um risco subsequentemente aumentado de desenvolver verrugas genitais e certos tipos de cânceres (REUSCHENBACH et al., 2020). O período de pico para adquirir infecção por HPV é logo após o início da atividade sexual, e sua transmissão não requer relação sexual com penetração, apenas o contato pele a pele (OKUNADE, 2019).

Os tipos de HPVs são classificados, de acordo com seu potencial oncogênico, em alto e baixo risco (DE CARVALHO et al., 2021). Presume-se que infecções por HPVs de alto risco são causadores de quase todos os cânceres cervicais e de cerca de 30, 70 e 90% de cânceres vulvar, vaginal e anal, respectivamente (REUSCHENBACH et al., 2020). O câncer cervical é o segundo tipo de câncer mais frequente em mulheres (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021), e corresponde a 7,5% de todas as mortes por câncer feminino (GARLAND et al., 2016).

Infecções por HPVs de baixo risco são responsáveis por 90% dos casos de verrugas genitais (ROCHA; GRUPO DE ESTUDO DA VACINA DO HPV; VERDASCA, 2017). A prevalência mundial de infecção por HPVs de alto risco é de 10,4% e pode alcançar 36,5% em alguns países em desenvolvimento (OKUNADE, 2019). Em 2015, 291 milhões de mulheres em todo o mundo eram portadoras do HPV (MOURA; CODEÇO; LUZ, 2021) e cerca de 105 milhões de mulheres terão infecção pelos sorotipos oncogênicos HPV 16 ou 18 pelo menos uma vez na vida (SANTOS; DIAS, 2018).

Foram desenvolvidas vacinas de modo a prevenir e a minimizar o impacto da infecção por HPVs na saúde sexual (ROCHA et al., 2017). Após o licenciamento da vacina, muitas vezes há perguntas sobre quão bem uma vacina protege contra doenças em um contexto "mundo real" devido a diferenças em contextos epidemiológicos, fatores do hospedeiro que afetam a resposta imune, implementação da vacina e o potencial de diminuição da imunidade ao longo do tempo (VERANI et al., 2020). Para avaliação da vacina, é necessária a realização de estudos de curto, médio e longo prazo (MS, 2018).



O tempo médio entre a infecção por HPV de alto risco e o desenvolvimento do câncer cervical é de aproximadamente 10 a 20 anos, ao passo que o tempo médio entre uma infecção por um HPV de baixo risco e o surgimento de verrugas genitais são de poucos meses (DE CARVALHO et al., 2021). Para o curto prazo (5-10 anos), podemos avaliar a prevalência de verrugas genitais após a implementação da vacina para o HPV (MS, 2018).

O Brasil, bem como os países integrantes do Mercosul, não apresentavam dados estatísticos de prevalência de infecção pelo HPV na população sexualmente ativa de seus diversos estados e regiões. Os dados acerca da ocorrência do HPV, bem como seus genótipos, são obtidos na análise de pacientes portadoras de neoplasias intraepiteliais escamosas e carcinoma invasivo de colo uterino. Para o Brasil, estima-se que haja entre 9 a 10 milhões de infectados por HPV e que, a cada ano, 700 mil casos novos ocorram (ABREU et al.2018).

Em 2017, o Ministério da Saúde (MS) realizou uma pesquisa em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, que incluiu 6.387 mulheres com idade média de 21,6 anos e identificou prevalência de HPV de 54,6%. Os dados coletados apontaram que Salvador é a capital brasileira com mais jovens entre 16 e 25 anos infectados por HPV – um total de 71,9% (POP-BRASIL, 2017). O perfil de prevalência no Brasil para HPV-16 é 53,2% e 15,8% para HPV-18 (BRASIL, 2019).

A persistência da infecção pelo HPV, o tabagismo e a imunossupressão favorecem o surgimento do carcinoma invasivo no colo uterino. Esse tipo de câncer apresenta um alto potencial de prevenção e cura, desde que tenha diagnóstico precoce. Seu rastreamento é de grande importância para a prevenção de morbimortalidade, sendo recomendado no Brasil através do exame citopatológico em mulheres de 25 a 64 anos de idade. Pela alta incidência e mortalidade, o câncer do colo do útero é considerado um problema econômico e de saúde pública global, com as maiores prevalências para países menos desenvolvidos (SANTOS; DIAS, 2018).

Considerando este cenário epidemiológico, o objetivo deste estudo é avaliar o impacto da vacina quadrivalente para o HPV (qHPV) na frequência de verrugas genitais (VG) através de dados obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de pacientes residentes no Estado da Bahia.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 O PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

De acordo com o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV), o HPV pertence à família *Papillomaviridae*, gênero *Papillomavirus*, e são pequenos vírus - que medem cerca de 55nm - não envelopados e de simetria icosaédrica. O ácido desoxirribonucleico (DNA) dupla fita e circular contém aproximadamente 8.000 pares de bases e está associado a proteínas semelhantes a histonas, envoltas por 72 capsômeros, constituídos pelas proteínas estruturais L1 e L2 (LETO et al., 2011). Mais de 200 tipos de HPVs foram identificados e diferem no sequenciamento de DNA (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021).

Os diferentes tipos de vírus HPV podem infectar tecidos cutâneos e mucosas, sendo classificados em cutaneotrópicos e mucosotrópicos, respectivamente. Os tipos de HPVs são classificados de acordo com o risco oncogênico. Os HPVs 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 são classificados como de baixo risco, enquanto os HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 são de alto risco. Os HPVs 6 e 11 são os tipos mais comuns de baixo risco, associados a VG. Os tipos 16 e 18 são os mais comuns de alto risco (ou oncogênicos), mais associados à displasia moderada ou acentuada, carcinoma in situ e carcinoma invasor e presentes em 70% dos casos de câncer de colo de útero no mundo todo (OKUNADE, 2019).

Em lesões de pele benignas associadas a HPVs de baixo risco, o DNA viral encontra-se separado do DNA da célula do hospedeiro e não integrado a ele. Apresenta-se como plasmídeo extracromossômico e interage com o DNA celular de maneira epissomal. Sendo assim, nas lesões benignas, não há rupturas ou alterações significativas no ciclo da célula hospedeira. Os tipos de HPVs de baixo risco provocam somente a infecção e levam à morte celular. Não são capazes de induzir a imortalização das células (SOUZA et al., 2015).

Em lesões com potencial maligno, o DNA viral encontra-se integrado ao DNA do hospedeiro e há um aumento substancial na replicação celular. Consequentemente, são acumulados danos celulares e estes não são reparados. Somando-se isso às mutações que ocorrem por acaso e à redução da senescência celular, favorece a transformação celular

maligna. A progressão para o câncer pode levar de 10 a 20 anos, mas há casos em que as lesões evoluem mais rapidamente, em 1 ou 2 anos (SOUZA et al., 2015; ROCHA, et al. 2017).

Em estudo de prevalência realizado nos Estados Unidos com 2.670 pacientes, o DNA do HPV foi encontrado em 90,6% dos casos de câncer do colo uterino, 91,1% do anal, 75% do vaginal, 70,1% do orofaríngeo, 68,8% do vulvar, 63,3% de pênis, 32% da cavidade oral e 20,9% dos cânceres laríngeos, assim como em 98,8% do câncer cervical *in situ* (SANTOS; DIAS, 2018). Em todo o mundo, acredita-se que o HPV-16 seja o genótipo mais prevalente, seguido pelo HPV-18, embora essa prevalência varie muito por região geográfica (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021).

## 2.2 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO (CCU)

O HPV é o patógeno mais comum em todos os cânceres femininos, com 57.000 casos novos de câncer em mulheres relacionados ao HPV a cada ano. O vírus causa até 5% de todos os cânceres humanos. O CCU é o segundo câncer mais comum em mulheres em todo o mundo, com uma razão de casos para óbito de 24% em 5 anos e mais de 340.000 mortes em todo o mundo em 2020. Os genótipos de HPVs de alto risco com maior risco de progressão para câncer são: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51-53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 e 82 (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021).

Apesar de ser uma causa essencial e o principal fator de risco para o aparecimento do CCU, a infecção por HPV por si só não é suficiente para a progressão das alterações intraepiteliais e o desenvolvimento da doença em sua forma invasora. Para tal, primeiro a infecção precisa ser persistente. Considera-se infecção persistente aquela em que é possível identificar em testes laboratoriais tipos de HPVs idênticos em pelo menos 2 vezes, separadas por um período de 4 a 6 meses (WANG; HUANG; ZHANG, 2018).

A incidência do CCU apresenta uma distribuição bimodal por idade, com altas taxas de diagnóstico para mulheres de 35 a 40 anos e 65 a 80 anos. O prognóstico para pacientes com CCU depende do estágio da doença, presença de envolvimento parametrial, envolvimento vascular e modo de metástase, se a disseminação é hematogênica ou linfática, onde aqueles com disseminação linfática têm pior prognóstico (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021).

Segundo a “Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil”, publicada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que ocorram 16.590 novos casos de CCU no Brasil (Figura 1) para cada ano do triênio 2020-2022, com risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a terceira posição entre os tipos de câncer mais incidentes em mulheres, atrás dos cânceres de mama e colón e reto (excluindo-se pele não melanoma). Esta neoplasia maligna causou 6.385 óbitos no ano de 2017 e constitui a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (INCA, 2019).

Homens			Mulheres		
Localização Primária	Casos	%	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%	Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%	Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%	Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%	Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esófago	8.690	3,9%	Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%	Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%	Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%	Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%	Sistema nervoso central	5.220	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

**Figura 1** - Estimativa dos tipos de câncer de maior incidência no Brasil em 2020

Fonte: (INCA, 2019).

## 2.3 VERRUGAS GENITAIS (VGs)

### 2.3.1 Epidemiologia das verrugas genitais

Lesões verrucosas e papilomatosas que comprometem a pele foram descritas desde a Grécia antiga. Em 1949, por meio da microscopia eletrônica, foi observado as primeiras partículas de HPV em verrugas humanas (LETO, et al 2011). Hoje sabe-se que, mais de 90% das VGs contêm tipos de HPVs 6 e 11. Cerca de 16% das infecções, por esses dois tipos, progridem para um condiloma ou VG (DA SILVA et al., 2017). Em todo o mundo, há vários milhões de casos de VG a cada ano, em ambos os sexos, com um pico de incidência logo após o início da atividade sexual (REUSCHENBACH et al., 2020).

Cerca de 32 milhões de casos novos de verrugas genitais são descritos ao ano mundialmente, no Brasil esses números chegam em torno de 1,9 milhões de casos relatados (ZARDO et al., 2014).

A VG é a IST de maior transmissibilidade, superior à das infecções pelo herpes genital e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (DE CARVALHO et al., 2021). O HPV é

transmitido por meio do contato com a pele e mucosas de indivíduos infectados, sendo essa a principal via de transmissão a partir do contato sexual. No entanto, sabe-se que o HPV pode ser adquirido por vias não sexuais, como a transmissão perinatal (SANTOS; MAIORAL; HAAS, 2011). Durante o parto, excepcionalmente, pode ocorrer a formação de lesões cutaneomucosas em recém-nascidos ou papilomatose recorrente de laringe. A transmissão por fômites é rara (DE CARVALHO et al., 2021).

A presença de VG atua como "marcador" de IST, pois estima-se que 20% das pessoas com VG tenham uma IST simultânea, incluindo clamídia, infecção pelo HIV e sífilis. A infecção pela clamídia, quando associada ao HPV, além de dificultar o tratamento dos condilomas, facilita a progressão das Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Risco (LSIL) (DE CARVALHO et al., 2021).

Em treze estudos, baseados em banco de dados, revisões de prontuários, relatórios médicos ou exames genitais nove relataram taxas de incidência de VG por sexo maiores em homens do que em mulheres. No entanto, em pesquisas que incluiu ambos os sexos, mais mulheres do que homens admitiram ter tido VG (PATEL et al., 2013), em grupos etários específicos, como entre 15 e 25 anos, há maiores taxas de incidência em mulheres (KRAUT et al., 2010). Entre as mulheres, as prevalências de qualquer tipo de HPV foram mais altas em pessoas de 20 a 24 anos, e as prevalências foram significativamente menores em todas as faixas etárias mais avançadas (LEWIS et al., 2018).

A prevalência da infecção é maior em mulheres com menos de 30 anos de idade, sendo que a grande maioria das infecções por HPVs em mulheres, sobretudo nas adolescentes, tem resolução espontânea em um período aproximado de até 24 meses (DE CARVALHO et al., 2021). 70% das mulheres eliminando a infecção em um ano e 91% eliminando a infecção em dois anos (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021).

A proporção de aquisição de uma nova infecção por HPV em mulheres diminui com a idade; já entre os homens, a proporção de adquirir nova infecção não se altera, permanecendo alta durante toda a vida. Entretanto, uma vez adquirida a infecção por HPV, sua duração média parece ser similar entre homens e mulheres (DE CARVALHO et al., 2021).

No mundo, a carga clínica das verrugas genitais vem aumentando há décadas. A incidência anual é de cerca de 1% em pessoas jovens sexualmente ativas (DONOVAM et al., 2011). Vários estudos relataram incidência entre mulheres na faixa etária de 20 a 24 anos: a incidência foi mais alta na Austrália, seguida pelo Reino Unido, duas províncias do Canadá, (Manitoba e na Colômbia Britânica). Outros estudos estimaram a incidência de VG para Austrália, Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Itália, Espanha, França e Alemanha. É difícil

fazer uma comparação, devido ao uso de diferentes fontes de dados, métodos de estudo e relatórios da incidência para várias faixas etárias. Porém, para todas as idades, a incidência foi mais alta na Austrália ficando 219 por 100.000/habitantes, ficando a maioria das outras estimativas em torno de 150 por 100.000/habitantes (KRAUT et al., 2010).

### 2.3.2 Manifestações clínicas

Na maioria das pessoas, a infecção pelo HPV não produz qualquer manifestação clínica ou subclínica. Uma vez presentes, as lesões se apresentam polimórficas, podendo ser pontiagudas (condiloma acuminado), espiculadas, com circunvoluções ou mesmo planas. Seu tamanho varia de um milímetro a vários centímetros. Podem ser únicas ou múltiplas, achatadas ou papulosas, embora na maioria das vezes sejam papilomatosas. A superfície das lesões é fosca, aveludada ou semelhante à da couve-flor (Figura 2) e pode-se apresentar da cor da pele, eritematosa ou hiperpigmentada. Geralmente as lesões são assintomáticas, podendo ser pruriginosas, dolorosas, friáveis ou sangrantes (DE CARVALHO et al., 2021). Os sintomas clínicos podem incluir prurido, queimação, corrimento vaginal e sangramento (PATEL et al., 2013).

Quatro subtipos distintos de VGs foram descritas: condiloma acuminado (verrugas pontiagudas), lesões planas / maculares, lesões papulares e queratóticas (Figura 2). Os dois primeiros subtipos são encontrados principalmente em epitélios úmidos e não queratinizados, enquanto os dois últimos geralmente estão presentes na epiderme queratinizada (PATEL et al., 2013).

Na mulher, costumam ser observadas na vulva, vagina e cérvix. No homem, as lesões ocorrem mais frequentemente no folheto interno do prepúcio, sulco bálano-prepucial ou glândula, podendo ainda se localizar na pele do pênis e do escroto. Em ambos os sexos, podem ser encontradas nas regiões inguinais ou perianais. Com menos frequência, podem-se encontrar lesões em áreas extragenitais, como conjuntivas, mucosas nasal, oral e laríngea (DE CARVALHO et al., 2021).

O período de latência pode variar de meses a anos (DE CARVALHO et al., 2021). O tempo entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de VGs pode demorar dois a três meses (GARLAND et al., 2009). Aproximadamente 65% de indivíduos com um parceiro com VG desenvolvem as verrugas entre três semanas e oito meses (PATEL et al., 2013). Esses dados são consistentes com o trabalho original de Oriel em 1970, em Londres, com a descoberta de que 64% das pessoas que tiveram sexo com um paciente com verrugas genitais desenvolveram

lesões em média 2,8 meses depois, embora esse período tenha variado até pelo menos 8 meses (FAIRLEY; DONOVAN, 2010).

Embora a presença de VGs não esteja associada à mortalidade, as lesões geralmente estão associadas a sintomas clínicos e a problemas psicossociais como constrangimento, ansiedade, diminuição da autoestima (GIULIANO et al., 2008), raiva e vergonha, além de afetar negativamente o prazer e a atividade sexual (INSINGA; DASBACH; MYERS, 2003).



**Figura 2** – Verrugas genitais  
**Fonte:** (GOOGLE IMAGENS, 2022)

### 2.3.3 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico das verrugas genitais é clínico, através da inspeção visual. A biópsia não é recomendada rotineiramente (WILEY et al., 2002). A biópsia deve ser realizada quando há dúvida diagnóstica (suspeita de neoplasias ou outras doenças), quando há presença de lesões atípicas ou que não respondam adequadamente aos tratamentos, ou também lesões suspeitas ou muito volumosas em pessoas com imunodeficiências (DE CARVALHO et al., 2021).

Compreender a apresentação morfológica da VG é essencial para o diagnóstico diferencial com outras lesões semelhantes. O diagnóstico diferencial para VG inclui uma série de condições da pele: condiloma latum, queratoses seborreicas, nevos displásicos e benignos, molusco contagioso, pápulas perilpênicas e neoplasias. O condiloma latum é devido à sífilis secundária, uma infecção causada por *Treponema pallidum*, e pode ser diagnosticado com microscopia de campo escuro e testes sorológicos padrão para sífilis. O molusco contagioso é causado por um poxvírus altamente infeccioso e comum em imunodeficiência. As lesões geralmente são umbilicadas (WILEY et al, 2002).

Os tratamentos são frequentemente classificados como cirúrgicos ou de natureza não cirúrgica (WILEY et al, 2002). A escolha da terapia baseia-se no número, tamanho, local e morfologia das lesões, bem como na preferência do paciente, custo do tratamento, conveniência, efeitos adversos e experiência do médico. Supondo que o diagnóstico esteja certo, a mudança para uma nova modalidade de tratamento é apropriada se não houver resposta após três ciclos de tratamento. Recomenda-se acompanhamento de rotina de dois a três meses para monitorar a resposta à terapia e avaliar a recorrência (KODNER; NASRATY, 2004).

A recorrência das VGs após eliminação inicial é comum: no período de um ano após o tratamento, aproximadamente metade dos casos desenvolvem novas verrugas. Vários tratamentos clínicos e cirúrgicos para as verrugas genitais estão disponíveis, entre os quais o ácido tricloroacético de 60 a 80% e o creme imiquimode a 5%. O tratamento com imiquimode apresenta a comodidade da autoaplicação, embora necessite de orientação e acompanhamento rigoroso devido à possibilidade de efeitos colaterais (DE CARVALHO et al., 2021). O creme imiquimode a 5% é aplicado diretamente na área afetada à noite, 3 vezes/semana por até 16 semanas, com taxas de cura de até 54% e a recorrência varia de 13 a 19% (WILEY et al, 2002; LEVAL et al., 2012).

Pacientes que contraem VG podem ter uma capacidade limitada de reconhecê-la ou não buscar tratamento. Isso pode ser devido a uma variedade de fatores psicológicos e sociais, que podem explicar por que as estimativas de prevalência de VG tendem a ser maiores entre os estudos com base na inspeção visual. Em relação a comportamento de busca de cuidados de saúde, uma pesquisa entre homens e mulheres com VG no Canadá, na França, na Alemanha, no Reino Unido e nos Estados Unidos da América (EUA) observou que um terço dos atrasos na procura por cuidados de saúde estão associados à esperança de uma remissão espontânea ou por se entender que o problema não era sério (PATEL et al., 2013).

#### **2.3.4 Fatores de risco e prevenção**

Vários estudos epidemiológicos mostraram claramente que o risco de contrair infecção por HPV é influenciado pelo comportamento sexual. Um indivíduo corre um risco aumentado de ter infecção por HPV se ele ou ela teve múltiplos parceiros sexuais ou se ele ou ela tem um parceiro que teve vários parceiros sexuais (OKUNADE, 2019). O grande número de parceiros sexuais é considerado como o fator de risco mais consistente para o HPV. O risco geral estimado para a exposição à infecção pelo HPV é de 15 a 25% a cada nova parceria sexual (DE CARVALHO et al., 2021). 25% das adolescentes apresentam infecção pelo HPV após o



primeiro ano de início da atividade sexual, três anos após esse número aumenta para 70% (MANGANELLI et al., 2018).

A abstinência sexual é o único método conhecido para prevenir completamente a infecção por HPV. Os pacientes devem ser educados sobre a infecção por HPV e suas manifestações clínicas, incluindo as VGs (WILEY et al, 2002). A prevenção primária começa com a vacinação para o HPV de meninas e meninos, antes de se tornarem sexualmente ativos (OMS, 2018). Estudos têm sugerido um efeito protetor da circuncisão masculina na aquisição de ISTs, incluindo o HPV. O vírus se replica em células epiteliais da epiderme e da derme e, como a mucosa interna do prepúcio é levemente queratinizada, pode facilitar o acesso do vírus às células epiteliais subjacentes em pacientes não circuncidados (SANTOS; MAIORAL; HAAS, 2011).

A implementação das vacinas inclui educar o público geral sobre HPV, diminuir o estigma da infecção e ganhar confiabilidade para vacinar adolescentes para uma IST, antes da sua iniciação sexual. Os efeitos da vacinação sobre o comportamento sexual dos jovens devem ser avaliados. Uma vez vacinados, acreditando que estão protegidas do HPV e do câncer cervical, podem assumir um comportamento sexual de alto risco com conseqüente aumento de outras ISTs e até eventual diminuição do comparecimento aos programas de rastreamento. Temendo estas eventuais conseqüências, os planejadores em saúde deverão ser muito diligentes em informar a população de que a vacinação para HPV não resultará em proteção para outras ISTs e que o HPV é responsável por apenas uma parte das conseqüências de relações sexuais sem proteção (DERCHAIN; SARIAN, 2007).

#### 2.4 VACINA PARA O PAPILOMAVIRUS HUMANO

O impacto da infecção pelo HPV na saúde mundial foi determinante para o desenvolvimento de vacinas para combater os tipos mais prevalentes do vírus. É superior a 95% a eficácia das vacinas para o HPV para prevenir câncer cervical e VG causados pelo tipo de HPV presente nessas vacinas. No entanto, a vacina não modifica a história natural da doença em indivíduos que já foram previamente infectados, sendo importante a detecção de lesões precursoras e prevenção de desfechos graves (SANTOS; DIAS, 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a importância do câncer cervical e de outras doenças relacionadas ao HPV como ameaça global à saúde pública e desde 2009, reiterou sua recomendação de que as vacinas para o HPV devem ser incluídas nos programas nacionais de imunização (LUKÁCS et al., 2020). Os programas de vacinação ganham

importância inquestionável na prevenção primária contra o HPV (SANTOS; DIAS, 2018). Existem três vacinas aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória americana, e estas são consideradas muito eficazes e seguras para a prevenção das lesões causadas pelo HPV: a vacina bivalente da GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart/Belgica), (2009), a quadrivalente (2006) e a vacina nonavalente (2014), ambas da Merck Sharp & Dohme Corp (Kenilworth/New Jersey), e diferem basicamente quanto aos tipos de HPVs presentes (GARLAND et al., 2016).

As vacinas nas formas bivalente (bHPV - Cervarix® HPVs 16,18) e quadrivalente (qHPV - Gardasil® HPVs 6,11,16,18) foram licenciadas e comercializadas no Brasil e foram utilizadas com sucesso. Em dezembro de 2014, foi concedida autorização para a introdução da vacina nonavalente no mercado dos Estados Unidos e Europa, esta terceira vacina desenvolvida a partir da quadrivalente, a nonavalente (9vHPV – Gardasil-9®), incorpora proteção contra os tipos de HPVs 31, 33, 45, 52 e 58 (SANTOS; DIAS, 2018). Esses cinco tipos adicionais de HPVs são responsáveis por 15 a 20% de todos os carcinomas cervicais (REUSCHENBACH et al., 2020).

O primeiro estudo duplocego, controlado, com VLP L1 16 foi realizado em 72 voluntários (58 mulheres e 14 homens) e mostrou que a vacina desenvolvida no National Cancer Institute, no regime de três doses, é bem tolerada e altamente imunogênica. Na maioria dos indivíduos vacinados, os títulos de anticorpos séricos foram 40 vezes maiores que na infecção natural<sup>7</sup>. No ano seguinte, um estudo randomizado e duplo-cego, tendo como objetivo a persistência do HPV 16 ou a presença de displasia cervical relacionada ao HPV 16, também confirmou a eficácia da vacina. Não houve casos de HPV 16 persistente ou neoplasia intra-epitelial (NIC) nas mulheres vacinadas e acompanhadas por 18 meses. Todos os 41 casos de nova infecção pelo HPV 16, incluindo nove casos de NIC, ocorreram em mulheres que receberam placebo, conferindo à vacina uma eficácia de 100% contra HPV 16 persistente ou NIC. A vacina foi altamente imunogênica e os títulos de anticorpos observados foram 60 vezes maiores que nas mulheres com infecção natural pelo HPV 16 (DERCHAIN; SARIAN, 2007).

Uma metanálise concluída em 2019 incluiu dados de 18 estudos e descobriu que as mulheres têm níveis mais altos de títulos de anticorpos contra o HPV após a vacinação com vacina qHPV do que os homens (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021). O início da adolescência (nove a 14 anos) é o momento ideal para a vacinação para a infecção pelo HPV e estima-se que se 90% das meninas globalmente recebessem a vacina para o HPV, mais de 40 milhões de vidas poderiam ser salvas ao longo dos próximos 100 anos. No entanto, estima-se que em 2019 apenas 15% das meninas globalmente receberam a vacina (OMS, 2018). Apesar da implementação

inicial do programa nacional de vacinação, na maioria dos países desenvolvidos, as taxas de cobertura permanecem insatisfatórias (LUKÁCS et al., 2020).

Há evidências do benefício da vacinação, tanto para a proteção individual como para a coletiva, com redução na ocorrência de lesões benignas e malignas. A vacina tem maior eficácia em indivíduos que ainda não foram expostos aos tipos virais presentes na vacina, com produção de anticorpos dez vezes maior que a encontrada na infecção naturalmente adquirida no período de dois anos. A vacinação para o HPV não leva a mudanças de comportamento sexual entre adolescentes. Os profissionais de saúde devem indicar a vacinação e promover o aumento da cobertura vacinal no país. A vacina para o HPV deve ser uma prioridade para o Sistema Único de Saúde (SUS), considerando-se seus benefícios relacionados à imunogenicidade, a eficácia e a segurança para a saúde da população (DE CARVALHO et al., 2021).

#### 2.4.1 Desenvolvimento das vacinas para o HPV

No início, para o desenvolvimento da vacina para o HPV, não havia técnicas laboratoriais que permitissem obter partículas virais em cultura de tecidos e inexistiam modelos animais para a infecção. Enquanto a maioria das vacinas contra vírus é baseada no uso de vírions para induzir a produção de anticorpos, não se conseguia produzir vírions de HPV. A solução apareceu quando se descobriu que uma proteína, chamada então de L1, gerava uma estrutura semelhante àquela encontrada nos vírions. Esta estrutura, morfológicamente relacionada aos vírus, porém vazia, foi denominada de Vírus-Like Particles (VLP). VLPs são destituídas de DNA viral e, assim, são consideradas seguras, pois induzem forte resposta imune sem o risco de infecção ou de produzir uma neoplasia (DERCHAIN; SARIAN, 2007). O VLP é incorporado ao genoma de uma levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) ou de células de insetos usando tecnologia de DNA recombinante. Posteriormente, faz-se a cultura e purificação das partículas VLPs produzidas (SANTOS; DIAS, 2018).

#### 2.4.2 Mecanismo de ação da vacina

O genoma do HPV codifica proteínas precoces e tardias envolvidas na replicação viral, com duas proteínas tardias constituindo o capsídeo viral como o principal interesse no desenvolvimento de vacinas. A proteína do capsídeo L1 consiste em regiões variáveis e constantes, sendo as regiões constantes específicas ao genótipo do HPV e possuindo alta ativação do sistema imunológico do hospedeiro através da autoformação de VLPs. As proteínas da superfície do capsídeo são exibidas ao sistema imunológico levando à ativação das células B

e à produção de anticorpos que são de alta afinidade para a proteína L1 específica do HPV. Os epítomos então aumentam a ativação das células T levando à produção de citocinas e ativação adicional de células B, células T e macrófagos e, portanto, a resposta imune sistêmica (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021).

#### 2.4.3 Vacinas de 1ª. geração

A vacina bivalente (bHPV) apresentou eficácia adicional contra quase todas as infecções por HPVs 31, 33 e 45. Também mostrou boa eficácia em pacientes com lesões precursoras causadas por HPVs 16 ou 18 em mulheres previamente soropositivas, porém DNA negativo no momento de início do esquema vacinal. Esta vacina também demonstrou ser eficaz contra as verrugas genitais causadas pelo HPVs 6 e 11 através de reações cruzada. A vacina bivalente está indicada para mulheres de 10 a 25 anos, não sendo autorizada para meninos (ZARDO et al., 2014). A proteção com uma dose da vacina bivalente mostrou-se eficaz por até 7 anos. A vacina de três doses mostrou-se eficaz por até 11 anos após a administração, embora, após seis anos e meio, a proteção cruzada contra outros genótipos não seja mais significativa (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021).

A vacina quadrivalente (qHPV) foi a mais utilizada em 2020, sendo atualmente recomendada para meninas e mulheres de 9 a 45 anos e meninos e homens de 9 a 26 anos de idade (MOURA;CODEÇO; LUZ, 2021). A qHPV mostrou-se eficiente contra metade das infecções pelo HPV 31 (ZARDO et al., 2014). É indicada além da prevenção de CCU relacionado aos tipos vacinais,lesões precursoras do câncer cervical vaginal e vulvar, também para VG (MOURA; CODEÇO;LUZ, 2021). Os títulos de vacinação das vacinas bivalente e quadrivalente são 2 a 3 vezes maiores do que os títulos induzidos por infecção natural (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021).

Com relação à eficácia da vacina qHPV, foram analisados dois ensaios clínicos de fase III: o *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease I* (FUTURE I) e o *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease II* (FUTURE II). Ambos são ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, duplo cegos e controlados por placebo, tendo sido recrutadas mulheres não grávidas na faixa etária de 15 a 26 anos. De acordo com este estudo, a eficácia da vacina variou entre 97 e 100% (ZARDO et al., 2014).

Os ensaios clínicos demonstraram que as vacinas são altamente imunogênicas, seguras, bem toleradas e bastante eficazes na prevenção de infecções incidentes e persistentes, incluindo o desenvolvimento de lesões pré-malignas (SANTOS; MAIORAL; HAAS, 2011). A qHPV

apresentou taxas de soropositividade de 97,6%, 96,3%, 100% e 91,4% para os tipos HPV-6,11,16,18, respectivamente (NYGÅRD et al., 2015). Quanto aos efeitos adversos, uma metanálise que incluiu 14 estudos mostrou que os principais efeitos adversos relacionados à vacinação foram dor, eritema, edema e febre (COELHO et al., 2015).

É comprovado com evidência científica que a aplicação da vacina, em homens e mulheres, contendo os quatro tipos virais mais importantes, resultará na diminuição do índice de infectados e, conseqüentemente, na redução de gastos com tratamentos (ZARDO et al., 2014). A inserção da vacina quadrivalente no calendário nacional de vacinação marca uma estratégia de prevenção importante contra a infecção persistente e doenças causadas pelos tipos virais específicos da vacina, porém isso reforça a necessidade de estudos de seguimento populacional para possibilitar o conhecimento do seu verdadeiro impacto para a saúde pública nacional (SANTOS; DIAS, 2018).

#### **2.4.4 Vacina de 2ª. geração**

Embora as vacinas para o HPV baseadas em L1 atuais sejam altamente imunogênicas, elas protegem principalmente contra os tipos de HPV incluídos nas vacinas. Assim, para se obter uma proteção completa, pode adicionar às vacinas atuais de HPV os VLPs de tipos de HPV que não estão atualmente incluídos nas vacinas, como realizado na vacina nonavalente (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021).

A vacina nonavalente (9vHPV), quando comparada diretamente com sua precursora a quadrivalente, apresentou níveis de título não inferiores dos genótipos de HPV cobertos pela vacina qHPV. Porém a vacina 9vHPV demonstrou ter as melhores taxas de prevenção para neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) I, II e III quando comparada às suas antecessoras (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021). Essa vacina foi alvo de estudos recentes nos EUA e apontou que uma pequena redução adicional seria alcançada pela utilização da vacina 9vHPV no país, uma vez que as vacinas atuais reduziram a maioria dos cânceres associados ao HPV. A eficácia esperada da vacina 9vHPV é comparável àquela observada até agora para a vacina qHPV, mas ampliando-se aos tipos 31, 33, 45, 52, e 58 de HPV (SANTOS; DIAS, 2018).

#### **2.4.5 Futuro das vacinas para o HPV**

Embora a eficácia das vacinas profiláticas atuais esteja bem estabelecida, existe o potencial de melhoria no potencial terapêutico das vacinas, no aumento da cobertura do

genótipo do HPV e na eliminação da cadeia de frio. As vacinas baseadas em L1 oferecem pouca proteção cruzada contra outros tipos de HPVs e proteína L2 é preservada entre os diferentes tipos de HPVs, sugerindo assim que as vacinas direcionadas a L2 serão amplamente protetoras contra diferentes tipos de HPVs. Os estudos se baseiam no uso de antígenos proteicos/peptídicos, e essas nanopartículas oferece proteção contra mais de 14 tipos de HPVs (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021).

Estudos para produzir uma vacina terapêutica contra os proto-oncogenes E6 e E7 se tornaram de grande interesse, e estão em desenvolvimento com o uso de *Listeria monocytogenes* como vetor para impulsionar a resposta imune contra o proto-oncogene E7 para o tratamento do CCU. O objetivo deste método é aumentar a resposta imune mediada por células T CD4+e CD8+ (ROSALIK; TARNEY; HAN, 2021). Uma breve linha do tempo das vacinas para o HPV está no Apêndice A.

## 2.5 IMPACTO DA VACINA qHPV NAS VERRUGAS GENITAIS

A magnitude do impacto da qHPV teve relação com dois fatores principais: o tempo decorrido desde a implantação da vacina e a cobertura populacional alcançada. Países com distribuição gratuita baseada nas escolas e alta cobertura vacinal, como Austrália e Dinamarca, apresentaram resultados bastante significativos. O maior impacto foi visto onde a vacina é administrada rotineiramente antes da exposição ao HPV (GARLAND et al., 2016).

Em abril de 2007, a Austrália começou a vacinar mulheres com idade entre 12 e 27 anos, usando a qHPV (READ et al., 2011), e se tornou um dos primeiros países a implementar um programa nacional de vacinação totalmente financiado pelo governo para meninas e mulheres jovens (COSKUNER et al., 2014)

A cobertura vacinal na Austrália foi de 80% para duas doses e 73% para três doses para meninas de 12 a 13 anos. A cobertura foi menor com o aumento da idade, com cobertura de duas e três doses, respectivamente, para mulheres de 16 a 17 anos de 75% e 72% e para mulheres entre 18 e 19 anos de 53% e 30%; Para mulheres com idade de 20 a 26 anos, foi 38% e 42%. Em 2015, a cobertura de vacinação de três doses para meninas que completam 15 anos de idade era de 79% (REUSCHENBACH et al., 2020).

Um importante estudo conduzido na Austrália comparou a prevalência de VG entre os períodos antes e após vacinação e foi encontrado um declínio drástico: menos de 1% das mulheres abaixo de 21 anos que procuraram os serviços de saúde sexual foram diagnosticadas com VG em 2011, comparado com 10,5% em 2006. Um dado ainda mais marcante foi que, no

ano de 2011, nenhuma VG foi diagnosticada em mulheres abaixo de 21 anos que haviam sido vacinadas (ALI et al., 2013).

Sete anos após o lançamento do programa nacional de vacinação para o HPV na Austrália, Chow e colaboradores publicaram um trabalho demonstrando que as verrugas genitais se tornaram raras em mulheres jovens e homens heterossexuais (CHOW et al., 2015). Outros pesquisadores na Austrália demonstraram que houve uma redução de 92,6% na incidência de VG (HARTWIG et al., 2015). Além disso, como reflexo da imunidade de rebanho, houve uma redução significativa na frequência de VG em homens jovens (COSKUNER et al., 2014).

A Austrália se tornou o primeiro país a implementar um programa de vacinação escolar para meninos de 12 a 13 anos em 2012. Atualmente, EUA, Irlanda, Nova Zelândia, Canadá (HARTWIG et al., 2015), Suíça e Áustria também recomendam a vacinação para o HPV para meninos (LUKÁCS et al., 2020).

Nos EUA as taxas de cobertura da vacinação são baixas, ficando em 40% em todo o país para meninas de 13 a 17 anos, com o estado da Flórida tendo a taxa de cobertura mais baixa no país, para ambos: os meninos (17%) e meninas (28%). Essa baixa cobertura da vacina se traduz em 79 milhões de pessoas atualmente infectadas e mais 14 milhões de pessoas infectadas a cada ano nos EUA. A vacina está disponível no país para ambos os sexos na faixa etária de 9 a 26 anos e, a partir de 2015, disponibilizou-se a vacina nonavalente para homens de 9 a 15 anos e mulheres de 9 a 26 anos (THOMAS, 2017).

Os EUA confirmaram uma redução na incidência de VG após 5 anos de implantação da vacina. A prevalência de VG sofreu queda de 35% entre mulheres abaixo de 21 anos (BAUER; WRIGHT; CHOW, 2012). Analisando a eficácia da vacina no combate à infecção por HPV, um estudo americano realizado entre 2003 e 2012 em mulheres com idades entre 14 a 24 anos de idade, antes e após uso da qHPV, revelou que a prevalência de HPV diminuiu de 11,5% para 4,3% entre as mulheres com idade de 14 a 19 anos após 6 anos da introdução da vacina HPV quadrivalente. Nas mulheres com idade entre 20 e 24 anos, esta redução foi de 18,5% para 12,1%. E entre as mulheres sexualmente ativas com idade entre 14 a 24 anos, a prevalência foi menor em vacinados ( $\geq 1$  dose) comparada com mulheres não vacinadas: 2,1% e 16,9%, respectivamente (MANGANELLI et al., 2018).

Em Portugal, comparativamente com outros países europeus, observa-se uma taxa de cobertura vacinal elevada e, desde 2008, a qHPV foi administrada em meninas com 13 anos de idade, em três doses, segundo o esquema de 0, 2 e 6 meses. Entre 2009 e 2011, foram abrangidas meninas que completavam 17 anos durante esse período. Em 2014, a administração da vacina

foi antecipada para os 10 anos de idade, em duas doses, segundo o esquema de 0 e 6 meses, de forma a manter uma cobertura elevada. No início de 2017, foi introduzida a vacina nonavalente (em vez da quadrivalente), mantendo o mesmo esquema vacinal. Em um estudo publicado em 2017 em Portugal com 152 mulheres, observou-se que a maioria das mulheres vacinadas para o HPV que iniciaram a atividade sexual após a vacinação não apresentaram infecção para os genótipos incluídos na vacina (81,6% – 124/152). Este fato sugere, por si só, a eficácia da vacina na prevenção da infecção por HPV (ROCHA et al., 2017).

No Reino Unido, em setembro de 2008, foi inicialmente oferecida a vacina bivalente (HPVs 16 e 18) para meninas com idade entre 12 e 13 anos, principalmente nas escolas. Além disso, foi oferecida vacinação para todas as mulheres até 18 anos durante os primeiros 2 anos do programa. A cobertura da vacinação foi alta, com números mostrando mais de 85% no esquema completo. Em 2012, o programa de vacinação passou a oferecer a qHPV. A taxa de incidência de diagnósticos de VG diminuiu 92,0%, de 75,9 em 2014 para 6,1 em 2017 por 100.000 habitantes em mulheres jovens de 15 e 16 anos. Também houve declínios moderados na incidência de diagnósticos de VG entre 2009 e 2013 entre mulheres jovens que teriam recebido a vacina bivalente. Uma tendência foi vista em mulheres jovens de 15 a 17 anos e de 18 a 20 anos dentro deste período de tempo, com a incidência de diagnósticos de VG diminuindo de 36,9% para 11,9%, respectivamente. Houve uma redução total de 14.817 diagnósticos de VG na Inglaterra entre 2014 e 2017, que equivale a uma economia de custos de 1.674 321 libras esterlinas ao longo deste período (CHECCHI et al., 2019).

Na Dinamarca, onde a cobertura vacinal para mulheres de 16 a 17 anos de idade foi maior que 85%, a incidência de verrugas genitais nessa faixa etária foi virtualmente eliminada em 2011 (BAANDRUP et al., 2013).

Um estudo de caso-controle realizado na República Tcheca pesquisou a ocorrência de VG em mulheres entre 16 e 40 anos de idade, durante janeiro de 2013 a março de 2014. O estudo mostrou uma significativa redução na ocorrência de verrugas genitais de 90,6%, na comparação entre mulheres imunizadas há pelo menos 1 ano e mulheres não imunizadas. Já a prevalência de verrugas genitais recorrentes foi de 1,1% e 10,9%, respectivamente, para mulheres imunizadas e não imunizadas, resultando em uma eficácia da vacina de 89,0% (PETRÁŠ; ADÁMKOVÁ, 2015).

Na Alemanha, não existem programas de vacinação baseados na escola ou na comunidade, e as vacinas são cobertas pelo seguro de saúde de acordo com as condições recomendadas em termos de idade e sexo. Em 2007, houve a primeira recomendação para vacinação para o HPV de meninas na idade 12 a 17 anos. Em agosto de 2014, reduziu-se a idade



de vacinação recomendada para a faixa de 9 a 14 anos. A partir de 2018, a vacinação para o HPV passou a ser recomendada para meninas e meninos de 9 a 14 anos de idade com acompanhamento até os 17 anos. No primeiro ano após a introdução da vacinação para o HPV na Alemanha (2008), a taxa de vacinação foi relatada em 32,2%. Em 2015, na vacinação para o HPV, a taxa foi de 31,3% para 15 anos e 44,6% para 17 anos. Assim, em comparação com outros países com programas de vacinação nas escolas, a Alemanha tem uma menor cobertura de imunização para HPVs. Em um estudo realizado em 2020, as verrugas genitais foram reduzidas em 28% (REUSCHENBACH et al., 2020).

Na Nova Zelândia, houve queda de 62,8% na prevalência de VG em mulheres abaixo de 20 anos, dois anos após a introdução da vacina (OLIPHANT; PERKINS, 2011). Na Suécia, onde o programa era oportunista com cobertura vacinal de apenas 25 a 30%, um estudo mostrou declínio maior do que 25% das VG diagnosticadas em mulheres de 17 e 18 anos, entre 2006 e 2010 (LEVAL et al., 2012).

Em 2020 foi publicado um estudo de meta-análise, avaliando o efeito da vacinação quadrivalente para o HPV nas VGs em nível populacional, em quatro países. São eles: EUA, Austrália, Bélgica e Inglaterra. Na Bélgica, o estudo foi conduzido apenas em mulheres e nos outros países foi conduzido também em homens, para investigar o efeito rebanho. De acordo com os resultados, a vacina reduziu significativamente o risco de VG. Na análise de tendência temporal no período pós-vacinação em mulheres, o número de casos de VG diminuiu significativamente, em 64%. Em rapazes, apesar do fato de não terem sido vacinados, a redução nos casos de VG também foi significativa, embora não tenha sido expressiva como visto nas mulheres. Na análise de subgrupo, quando os grupos de idade foram separados, em mulheres com menos de 21 anos de idade, o número de casos de VG diminuiu significativamente em 67%, em mulheres com mais de 21 anos de idade, VG reduziu menos substancialmente em 50%. Nos homens com menos de 21 anos de idade, VG reduziu significativamente em 49% no período pós-vacinação; a redução de VG também foi significativa em homens com mais de 21 anos (LUKÁCS et al., 2020).

Uma revisão sistemática que examinou o efeito da vacina na prevalência de HPV e VG após a introdução dos programas de vacinação para o HPV em 14 países de alta renda, concluiu que, desde 2006, houve uma redução de 67% para VG em meninas de 15 a 19 anos e uma redução de 48% em meninos de 15 a 19 anos (CHOW et al., 2021). No quadro 1, há um resumo dos artigos selecionados para este estudo.

Em relação ao Brasil, um estudo preliminar foi realizado em Campos dos Goytacazes no Rio de Janeiro, onde a vacina foi implementada em setembro de 2010, antes mesmo de ser

incorporada ao Calendário Nacional de Vacinação. O estudo comparou o período entre 2007 e 2012, mostrando uma redução na incidência de VG em 55% para mulheres abaixo de 21 anos de idade, após dois anos de vacinação (KURY et al., 2013).

**Quadro 1 -** Resumo de artigos prévios sobre o tema

<b>PAÍS/ ANO DE IMPLANTAÇÃO DA VACINA</b>	<b>TIPO DE ESTRATÉGIA</b>	<b>COBERTURA</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>EUA 2006</b> (THOMAS, 2017)	Clínica de imunização sem financiamento público.	Cobertura 40%	Queda na prevalência de VG em 35% para mulheres abaixo de 21 anos.
<b>REPÚBLICA TCHECA 2006</b> (PETRÁŠ; ADÁMKOVÁ, 2015)	Mulheres de 16 a 40 anos de idade; três doses. Estudo caso-controle 2015.	Cobertura >80%	Redução na ocorrência de verrugas genitais em 90,6%, na comparação entre mulheres imunizadas e não imunizadas
<b>AUSTRÁLIA 2007</b> (ALI et al., 2013)	Escolas e centros de saúde, com financiamento público.	80% de cobertura para meninas e cobertura de 76% para meninos	Nenhuma VG diagnosticada em mulheres abaixo de 21 anos que tivessem sido vacinadas.
<b>SUECIA 2007</b> (LEVAL et al., 2012)	Meninas de 13 a 17 anos de idade; três doses.  Escolas e centros de saúde, com subsídio a partir de 2012	Meninas de 11 e 12 anos: 25% a 30%	Declínio maior que 25% de verrugas genitais em mulheres de 17 e 18 anos.
<b>ALEMANHA 2007</b> (REUSCHENBACH et al., 2020)	Seguro de Saúde, sem financiamento público.	Meninas de 15 anos 31,3% e 44,6% para 17 anos.	Em 2020 redução de 28% nas VG.
<b>BELGICA 2007</b> (DOMINIÁK, et al, 2015)	Meninas 12 a 18 anos Escolas e centros de saúde, com subsídio governamental.	Meninas na faixa etária de 16 a 22 anos, cobertura de 43%.	Redução na incidência de verrugas genitais de 72% em mulheres na faixa etária de 16 a 22 anos.
<b>REINO UNIDO 2008</b> (CHECCHI et al., 2019)	Escolas.	Cobertura de 84% e 92% na Inglaterra e Escócia.	Mulheres jovens de 15 e 16 anos declínio de 92,0% nas VG.
<b>DINAMARCA 2008</b> (BAANDRUP et al., 2013)	Escolas e centros de saúde, com subsídio governamental.	Meninas de 12 anos: maior que 85%.	Eliminação da incidência de VG em mulheres de 16 a 17 anos em 2011.
<b>PORTUGAL 2008</b> (ROCHA et al., 2017)	Centros de saúde com financiamento público.	Meninas e meninos 10 a 17 anos. Cobertura acima de 80%.	Mulheres vacinadas com atividade sexual ativa não estavam infectadas pelos genótipos de HPV incluído na vacina qHPV.
<b>NOVA ZELÂNDIA 2008</b> (OLIPHANT; PERKINS, 2011)	Escolas e centros de saúde, com financiamento parcial público. Apenas meninas	Meninas de 11 e 12 anos: 51,7%	Queda de 62,8% na prevalência de VG em mulheres abaixo de 20 anos.
<b>BRASIL *Somente no município analisado pelo estudo em 2010. Campos dos Goytacazes RJ</b> (KURY et al., 2013)	Escolas locais e na zona rural e nos postos de saúde totalmente financiada pela prefeitura municipal.	66% para três doses  Meninas de 11 a 15 anos de idade.	Redução na incidência de VG em 55% para mulheres abaixo de 21 anos de idade, após 2 anos de vacinação.

Fonte: Elaboração da autora

## 2.6 PROGRAMA DE VACINAÇÃO PARA O HPV NO BRASIL

No Brasil, a qHPV foi incorporada ao Programa Nacional de Imunização (PNI) em 2014 de forma gratuita nas escolas, que são importantes locais de aprendizados, e também nas Unidades Básicas de Saúde (UBS). A inclusão das populações-alvo no calendário de vacinação ocorreu de forma gradual (Figura 3). Começou em março de 2014 para meninas de 11 a 13 anos de idade e para indígenas de 9 a 13 anos no esquema de três doses com intervalos de 0, 6 e 60 meses, foi ampliada para meninas de 9 a 11 anos em 2015 e para mulheres de 9 a 26 anos vivendo com HIV, para este grupo, o esquema foi chamado de especial de três doses com intervalos de 0, 2 e 6 meses (MOURA; CODEÇO; LUZ, 2021).

No ano de 2016, o esquema vacinal passou a ser duas doses com intervalos de 0 e 6 meses. Em 2017, foi expandida para meninas com 14 anos de idade. Nesse ano, o programa tinha como alvo as meninas de nove a 14 anos e também foram incluídos os meninos de 11 a 14 anos de idade (MOURA; CODEÇO; LUZ, 2021) com esquema vacinal de duas doses (0 e 6 meses). O Brasil se tornou o primeiro país sul-americano a oferecer a qHPV para meninos no calendário nacional de imunização (MANGANELLI et al., 2018).

O Ministério da Saúde indicou em 2017 a vacinação para homens e mulheres de 9 a 26 anos vivendo com HIV/AIDS, transplantadas de órgãos sólidos, de medula óssea ou pessoas com câncer com esquema especial de três doses. Em março de 2021, ampliou a proteção para mulheres do grupo prioritário até 45 anos de idade (FIOCRUZ, 2021). Em julho de 2022, ampliou a proteção para homens também do grupo prioritário até 45 anos de idade (MS, 2022). Em setembro de 2022, ampliou a vacina para meninos de 9 a 10 anos de idade (MS, 2022). A figura 3 mostra o esquema de evolução do público-alvo da vacina qHPV.



\*Grupo prioritário: população feminina e masculina de 9 a 26 anos vivendo com HIV/AIDS, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea ou pessoas com câncer. Esquema de 3 doses (0, 2 e 6 meses).

**Figura 3 – Esquema de evolução do público-alvo da vacina qHPV.**

Fonte: Elaboração da autora

No quadro 2 está a indicação da qHPV e seus respectivos públicos-alvo no ano de 2022.

**Quadro 2 -** Indicação de vacinação para a infecção pelo HPV, ano de 2022.

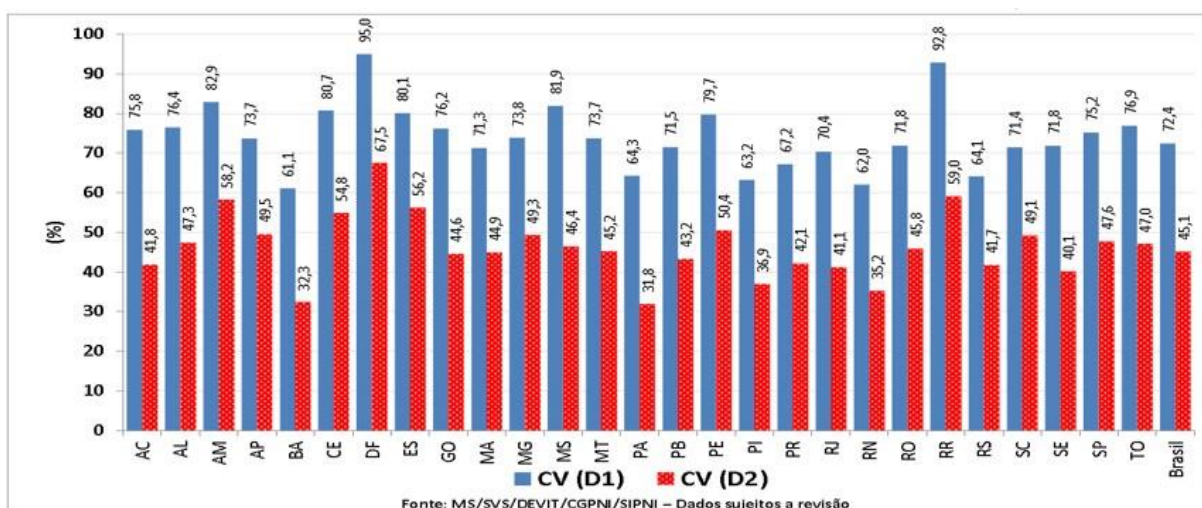
<b>Crianças e adolescentes</b>	<b>Pessoas vivendo com HIV, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea ou pessoas com Câncer</b>
2 doses (0 e 6 meses)	3 doses (0, 2 e 6 meses)
Meninas de 9 a 14 anos	Mulheres de 9 a 45 anos
Meninos de 9 a 14 anos	Homens de 9 a 45 anos

Fonte: adaptado de (DE CARVALHO et al., 2021; MS, 2022)

O objetivo do PNI é atingir cobertura vacinal da primeira (D1) e da segunda dose (D2) de pelo menos 80% da população indicada para a vacina. Em 2014, 87% dos municípios brasileiros atingiram a meta preconizada na primeira dose, porém apenas 32% deles atingiram a meta preconizada na segunda dose. As explicações elencadas para a baixa cobertura foram dificuldade de acesso, falhas nos registros de doses de vacinas aplicadas, erros de digitação e mudanças na estratégia adotada (MOURA; CODEÇO; LUZ, 2021). Na D1, as vacinações foram realizadas basicamente nas escolas públicas e privadas. Já a segunda dose contou com menor participação das escolas e a cobertura não alcançou a meta preconizada (MS, 2018). Assim, é possível verificar que a menor participação das escolas no programa de vacinação segundo as estratégias adotadas pelo Ministério da Saúde, pode ter influenciado o número de meninas vacinadas e gerado essa queda brusca na cobertura vacinal (MANGANELLI et al., 2018).

Segundo o Ministério da Saúde no Brasil, 4 milhões de meninas entre nove e 14 anos completaram o esquema vacinal do HPV, correspondendo a 41,8% da população feminina nessa faixa etária (FIOCRUZ, 2020). Na figura 4 temos um gráfico de barras com uma média da cobertura da vacinação para o HPV no Brasil de março de 2014 até maio de 2017.

Na Bahia, a cobertura da qHPV só foi alcançada na D1 da campanha no ano de 2014 com 91,1% de cobertura vacinal. A partir da D2 de cobertura, 35,1% em 2014 os índices começaram a cair. Em 2015 nem a D1 (33%) nem a D2 (19%) alcançaram a meta de cobertura vacinal de 80% de vacinação do público alvo (MS, 2016).



**Figura 4-** Cobertura da vacinação para o HPV no Brasil de 03/2014 até 05/2017

**Fonte:** (SISTEMA DE INFORMAÇÃO DO PNI/SIPNI/CGPNI/DEVIT/SVS/MS, 2017).

Observando que a média da cobertura do Brasil e do estado da Bahia para a vacina qHPV foram baixas, considerando que a vacina qHPV é altamente eficaz e que países como Austrália e Dinamarca tiveram excelentes resultados devido à alta cobertura, após a introdução da vacina quadrivalente no PNI, houve redução no número de casos de doenças relacionadas ao HPV a exemplo da verruga genital? O presente trabalho pretende descrever a frequência dos casos de verrugas genitais notificados em pacientes residentes no estado da Bahia de 2009 a 2019, analisando as tendências no período anterior e posterior à introdução da qHPV no PNI em 2014.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a frequência dos casos de verrugas genitais notificados em pacientes residentes no estado da Bahia de 2009 a 2019, comparando as tendências no período anterior e posterior à introdução da qHPV no PNI em 2014.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar a distribuição anual dos casos de verrugas genitais estratificados por: idade, sexo e município de residência no estado da Bahia de 2009 a 2019;
2. Analisar as tendências no número de verrugas genitais no período anterior e posterior à introdução da qHPV no PNI em 2014;
3. Descrever a frequência dos casos notificados de outras IST (Sífilis, Síndrome do corrimento uretral e HIV) em pacientes residentes no estado da Bahia de 2009 a 2019;
4. Comparar a distribuição do número de casos notificados de condiloma por ano, gênero na cidade de Salvador e demais cidades da Bahia.



## 4 METODOLOGIA

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo observacional descritivo do tipo série temporal de casos.

### 4.2 FONTE DE DADOS

Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), foram coletados dados de casos de notificação do estado da Bahia para ISTs.

### 4.3 COLETA DE DADOS

A coleta dos dados sobre verruga genital (A63.0 condiloma acuminado/ HPV), Sífilis (A50.9 sífilis congênita e A53 secundária, terciária e latente), HIV (AIDS em adultos) e Síndrome do corrimento uretral foi realizada através do SINAN, selecionando as variáveis: CID (classificação internacional de doenças), idade detalhada (menor de 1 ano até 80 anos ou mais), sexo (feminino e masculino), ano (2009 a 2019) e município de residência na Bahia.

### 4.4 DEFINIÇÕES DE CASOS PARA NOTIFICAÇÃO DE AGRAVO

De acordo com o Ministério da Saúde, os casos suspeitos de ISTs devem ser incluídos no SINAN conforme as definições de casos abaixo relacionadas:

Condiloma acuminado/HPV: presença de lesão vegetante característica ou subclínica na região anogenital, única ou múltipla, localizada ou difusa e de tamanho e visibilidade variáveis, além do encontro de alterações citopatológicas compatíveis com a infecção pelo HPV (MS, 2001).

Síndrome do corrimento uretral: presença de corrimento uretral verificado com o prepúcio retraído e, se necessário, pela compressão da base do pênis em direção à glândula (“ordenha”), associada ou não à bacterioscopia com diplococos Gram negativos intracelulares ou cultura positiva para *Neisseria gonorrhoeae*, associado ou não à presença de Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ou Imunofluorescência direta reagente para Clamídia (MS, 2001).

Sífilis adquirida: todo indivíduo com evidência clínica de sífilis primária ou secundária

(presença de cancro duro ou lesões compatíveis com sífilis secundária), com teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente, ou indivíduo assintomático com teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente (MS, 2015).

AIDS em adultos (treze anos de idade ou mais): é considerado como caso de AIDS, para fins de vigilância epidemiológica, todo indivíduo com 13 anos de idade ou mais que apresentar evidência laboratorial da infecção pelo HIV (dois testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV ou um confirmatório reagente) no qual seja diagnosticada imunodeficiência (pelo menos uma doença indicativa de aids e/ou contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/ mm<sup>3</sup>), independentemente da presença de outras causas de imunodeficiência (BRASIL, 2004).

#### 4.5 ANÁLISE DE DADOS

A análise dos dados foi feita através da distribuição da frequência absoluta dos agravos cruzando com as variáveis: idade detalhada (menor de 1 ano até 80 anos ou mais), sexo (feminino e masculino), ano (2009 a 2019) e município de residência na Bahia.

Todas as informações extraídas da base do SINAN foram convertidas para uma base de dados do estudo. Em seguida, foi analisada a distribuição do percentual de casos de VGs e de outras ISTs (sífilis, síndrome do corrimento uretral e HIV) por faixa etária, estratificada de acordo com: sexo, ano e município de residência. Os dados dos anos anteriores à introdução da qHPV no PNI em 2014 (2009 a 2013) foram comparados aos dados do ano da implantação e posteriores (2014 a 2019). As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa estatístico Stata (*Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC*).

#### 4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Foram coletados dados públicos em base anonimizada, não sendo necessárias, portanto, a avaliação do Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos nem a utilização de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O pesquisador responsável e demais colaboradores envolvidos no estudo se comprometeram a seguir a Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares, inclusive no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados, a utilização os dados provenientes deste estudo foi apenas para os fins científicos.

## 5 RESULTADOS

No período estudado (2009-2019), foram reportados mais de 90 mil casos de ISTs, incluindo condiloma, sífilis, corrimento uretral e HIV (Tabela 1). O maior número de casos notificados foi de infecção pelo HIV (37%), seguido de condiloma (27%). O total de casos de condiloma em cada ano teve uma tendência de redução, tanto no número absoluto, que passou de 2.862 no ano de 2009 para 1.213 em 2019, como no percentual relativo às demais ISTs analisadas que passou de 44% para 15%, respectivamente (Tabela 1).

**Tabela 1 - Distribuição do número de casos reportados de infecções sexualmente transmitidas (IST) segundo gênero, Bahia, 2009 a 2019.**

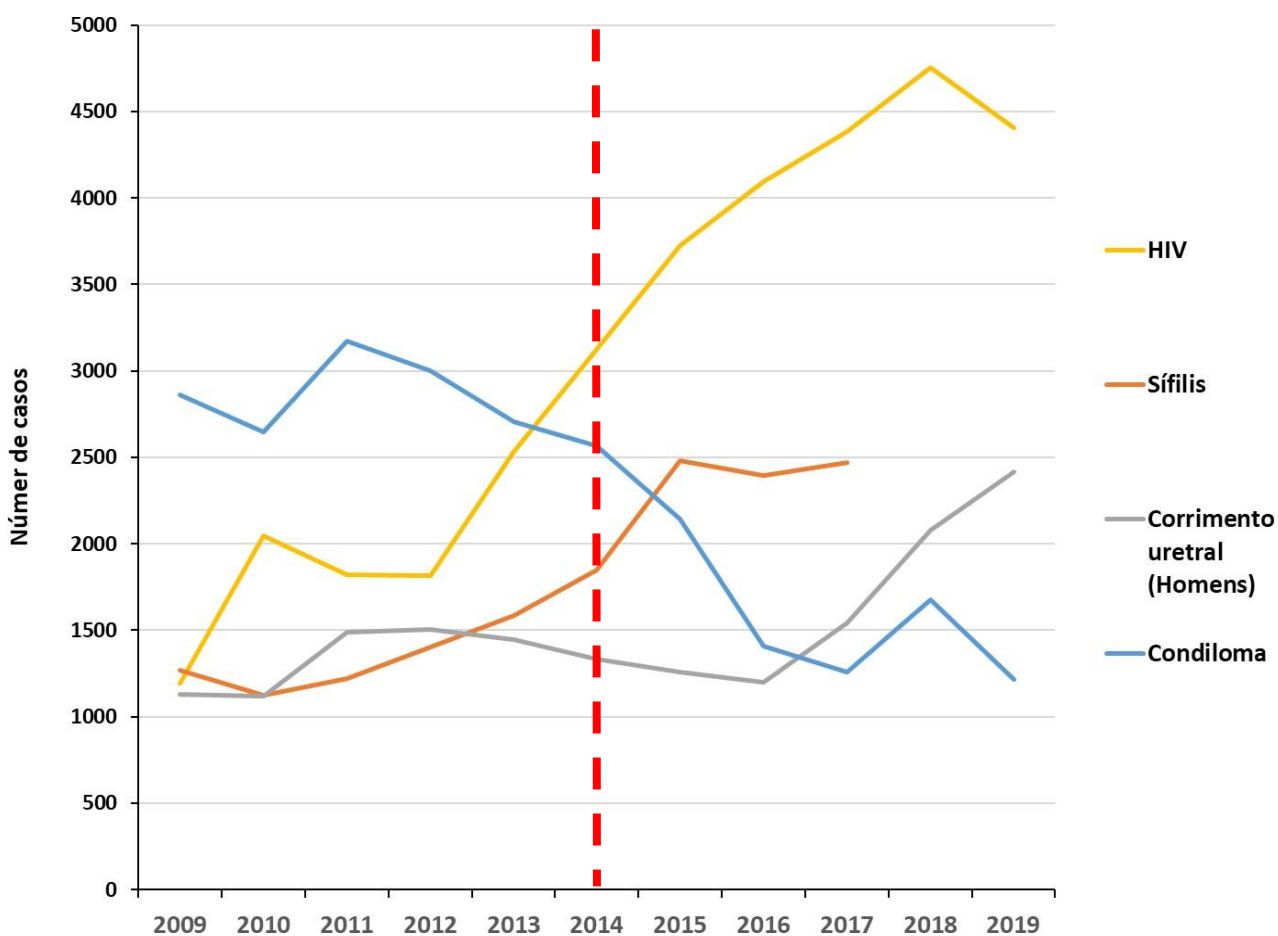
	2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Total	
	N	(%) <sup>†</sup>	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>Condiloma</b>																								
Mulheres	1877	(62.9)	1775	(56.3)	1946	(62.0)	1891	(59.9)	1624	(49.6)	1542	(44.1)	1303	(33.4)	830	(24.8)	724	(21.4)	833	(32.0)	565	(29.1)	14910	(43.4)
Homens	985	(28.4)	871	(23.0)	1226	(26.9)	1108	(24.3)	1080	(21.6)	1022	(19.0)	838	(14.7)	579	(10.1)	533	(8.5)	844	(14.3)	648	(10.6)	9734	(17.2)
Sub-Total	<b>2862</b>	<b>(44.3)</b>	<b>2646</b>	<b>(38.2)</b>	<b>3172</b>	<b>(41.2)</b>	<b>2999</b>	<b>(38.8)</b>	<b>2704</b>	<b>(32.7)</b>	<b>2564</b>	<b>(28.9)</b>	<b>2141</b>	<b>(22.3)</b>	<b>1409</b>	<b>(15.5)</b>	<b>1257</b>	<b>(13.0)</b>	<b>1677</b>	<b>(19.7)</b>	<b>1213</b>	<b>(15.1)</b>	<b>24644</b>	<b>(27.1)</b>
<b>Sífilis</b>																								
Mulheres	660	(22.1)	560	(17.8)	513	(16.3)	584	(18.5)	674	(20.6)	806	(23.0)	1218	(31.2)	1051	(31.4)	1117	(33.1)	-	-	-	-	7183	(20.9)
Homens	608	(17.5)	565	(14.9)	707	(15.5)	818	(17.9)	912	(18.2)	1043	(19.4)	1263	(22.2)	1343	(23.3)	1351	(21.5)	-	-	-	-	8610	(15.2)
Sub-Total	<b>1268</b>	<b>(19.6)</b>	<b>1125</b>	<b>(16.2)</b>	<b>1220</b>	<b>(15.8)</b>	<b>1402</b>	<b>(18.2)</b>	<b>1586</b>	<b>(19.2)</b>	<b>1849</b>	<b>(20.8)</b>	<b>2481</b>	<b>(25.8)</b>	<b>2394</b>	<b>(26.3)</b>	<b>2468</b>	<b>(25.6)</b>	-	-	-	-	<b>15793</b>	<b>(17.4)</b>
<b>Corrimento uretral</b>																								
Homens	1131	(32.6)	1117	(29.6)	1491	(32.7)	1507	(33.0)	1447	(28.9)	1335	(24.8)	1256	(22.0)	1201	(20.9)	1542	(24.6)	2076	(35.2)	2418	(39.7)	16521	(48.0)
Sub-Total	<b>1131</b>	<b>(17.5)</b>	<b>1117</b>	<b>(16.1)</b>	<b>1491</b>	<b>(19.3)</b>	<b>1507</b>	<b>(19.5)</b>	<b>1447</b>	<b>(17.5)</b>	<b>1335</b>	<b>(15.0)</b>	<b>1256</b>	<b>(13.1)</b>	<b>1201</b>	<b>(13.2)</b>	<b>1542</b>	<b>(16.0)</b>	<b>2076</b>	<b>(24.4)</b>	<b>2418</b>	<b>(30.1)</b>	16521	<b>(18.2)</b>
<b>HIV</b>																								
Mulheres	448	(15.0)	819	(26.0)	682	(21.7)	684	(21.7)	975	(29.8)	1150	(32.9)	1386	(35.5)	1465	(43.8)	1536	(45.5)	1769	(68.0)	1379	(70.9)	12293	(35.8)
Homens	747	(21.5)	1227	(32.5)	1141	(25.0)	1131	(24.8)	1560	(31.2)	1976	(36.8)	2341	(41.1)	2631	(45.7)	2847	(45.4)	2984	(50.5)	3025	(49.7)	21610	(38.3)
Sub-Total	<b>1195</b>	<b>(18.5)</b>	<b>2046</b>	<b>(29.5)</b>	<b>1823</b>	<b>(23.7)</b>	<b>1815</b>	<b>(23.5)</b>	<b>2535</b>	<b>(30.6)</b>	<b>3126</b>	<b>(35.2)</b>	<b>3727</b>	<b>(38.8)</b>	<b>4096</b>	<b>(45.0)</b>	<b>4383</b>	<b>(45.4)</b>	<b>4753</b>	<b>(55.9)</b>	<b>4404</b>	<b>(54.8)</b>	33903	<b>(37.3)</b>
<b>Total</b>																								
Mulheres	2985	(46.2)	3154	(45.5)	3141	(40.8)	3159	(40.9)	3273	(39.6)	3498	(39.4)	3907	(40.7)	3346	(36.8)	3377	(35.0)	2602	(30.6)	1944	(24.2)	34386	(37.8)
Homens	3471	(53.8)	3780	(54.5)	4565	(59.2)	4564	(59.1)	4999	(60.4)	5376	(60.6)	5698	(59.3)	5754	(63.2)	6273	(65.0)	5904	(69.4)	6091	(75.8)	56475	(62.2)
Total Geral	<b>6456</b>	<b>(100)</b>	<b>6934</b>	<b>(100)</b>	<b>7706</b>	<b>(100)</b>	<b>7723</b>	<b>(100)</b>	<b>8272</b>	<b>(100)</b>	<b>8874</b>	<b>(100)</b>	<b>9605</b>	<b>(100)</b>	<b>9100</b>	<b>(100)</b>	<b>9650</b>	<b>(100)</b>	<b>8506</b>	<b>(100)</b>	<b>8035</b>	<b>(100)</b>	<b>90861</b>	<b>(100)</b>

<sup>†</sup> Percentual do total de casos reportados em mulheres, homens e no geral.

<sup>†</sup> Provável atraso no registro de casos de sífilis em 2018 e 2019 gerando uma discrepância entre o n. de casos notificados e o n. real de casos.

**Fonte:** Elaboração da autora

Nos anos anteriores à introdução da vacina qHPV no PNI, o número de casos de condiloma reportados diminuiu de 2.862 (2009) para 2.704 (2013), redução de 5,5%. Após a introdução da vacina HPV, o número de casos de condiloma diminuiu de 2.564 (2014) para 1.213 (2019), redução de 52,7%. Todas as demais ISTs analisadas (sífilis, corrimento uretral e HIV) tiveram uma tendência crescente em relação ao número de casos reportados no mesmo período (Figura 5).



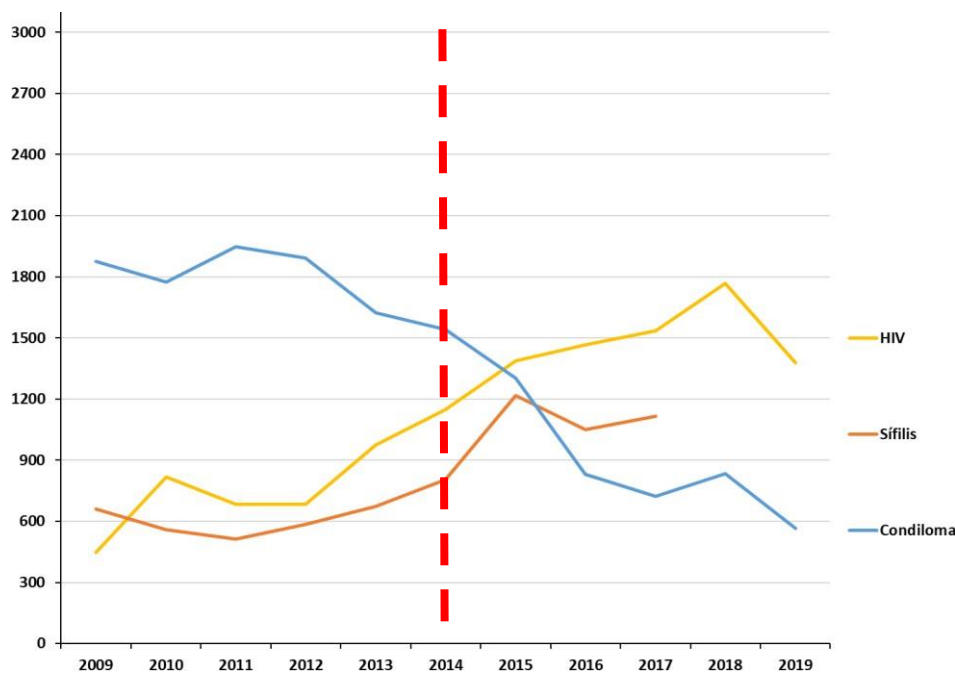
Nota: Linha tracejada no ano de implementação da vacina HPV no PNI.

**Figura 5** – Distribuição do número de casos de ISTs notificadas, Bahia, 2009 a 2019.

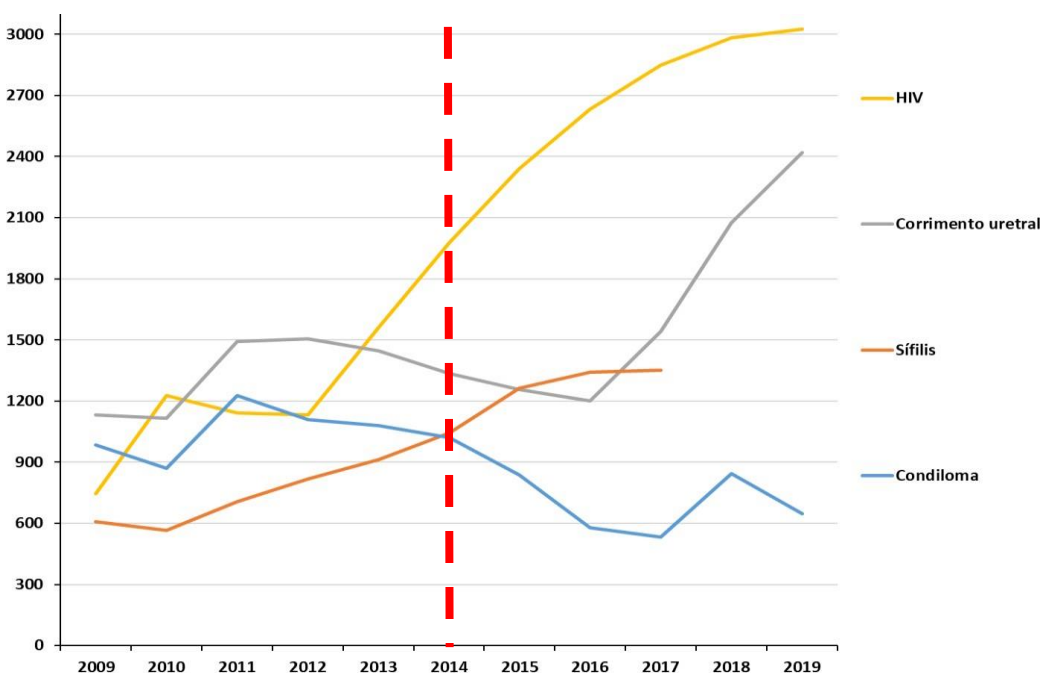
**Fonte:** Elaboração da autora

A tendência de redução no número de casos reportados de condiloma observada no sexo feminino (Figura 6A) foi maior do que aquela no sexo masculino (Figura 6B), sobretudo após a introdução da vacina HPV em 2014. Para o sexo feminino de 2014 até 2019 a redução foi de 63,4%, para o masculino o mesmo período a redução foi de 36,5% em relação ao condiloma.

## A) Feminino



## B) Masculino



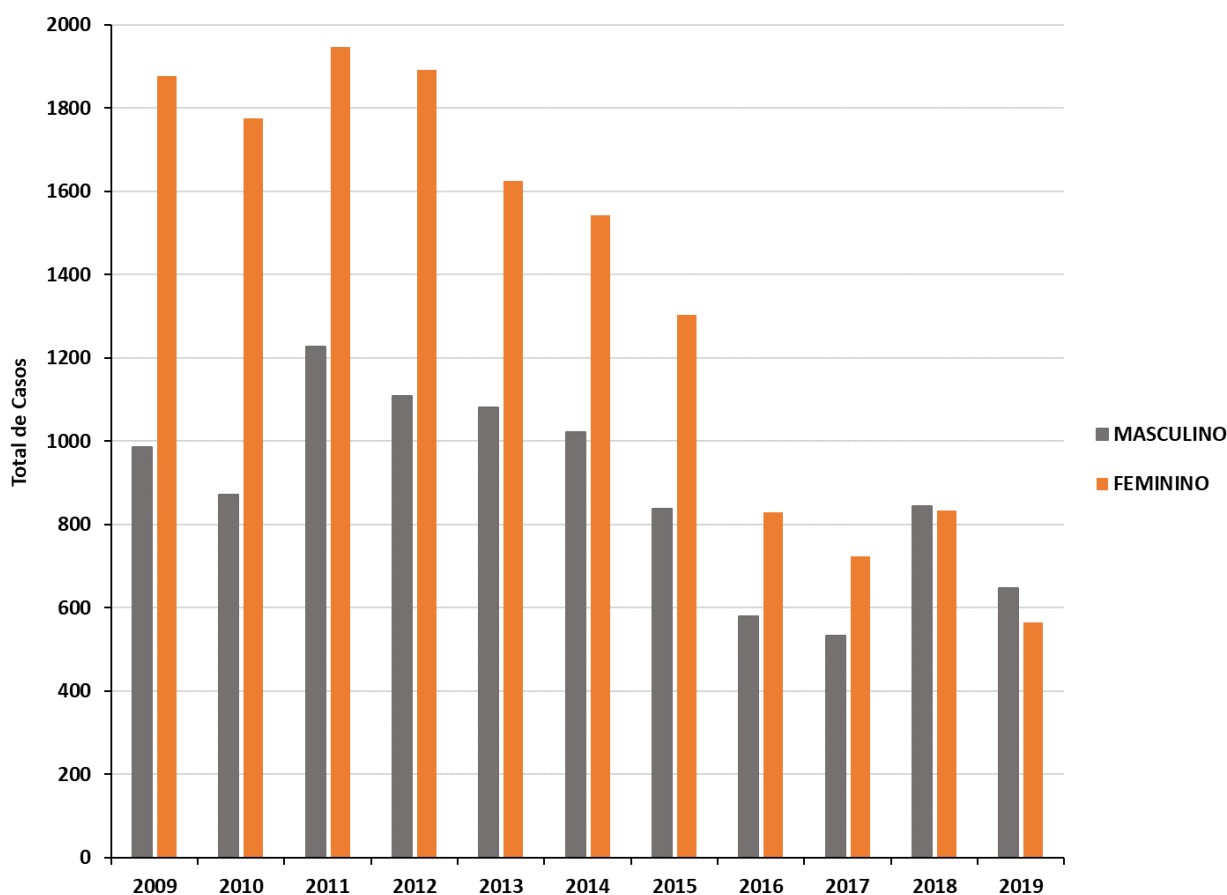
Nota: Linha tracejada no ano de implementação da vacina HPV no PNI.

**Figura 6** – Distribuição do número de casos de ISTs notificados, segundo gênero, Bahia, 2009 a 2019.

**Fonte:** Elaboração da autora

A distribuição do número de casos notificados de condiloma por ano de acordo com o gênero é mostrada na Figura 7. O número de casos de condiloma entre as mulheres no início do estudo era quase o dobro do número reportado entre os homens, passando de 1.877 no primeiro

ano para 565 no último ano, uma redução de aproximadamente 70%. No mesmo período, houve também uma diminuição de casos no sexo masculino de 985 para 648, respectivamente, mas a redução observada foi cerca da metade da observada nas mulheres (34%).

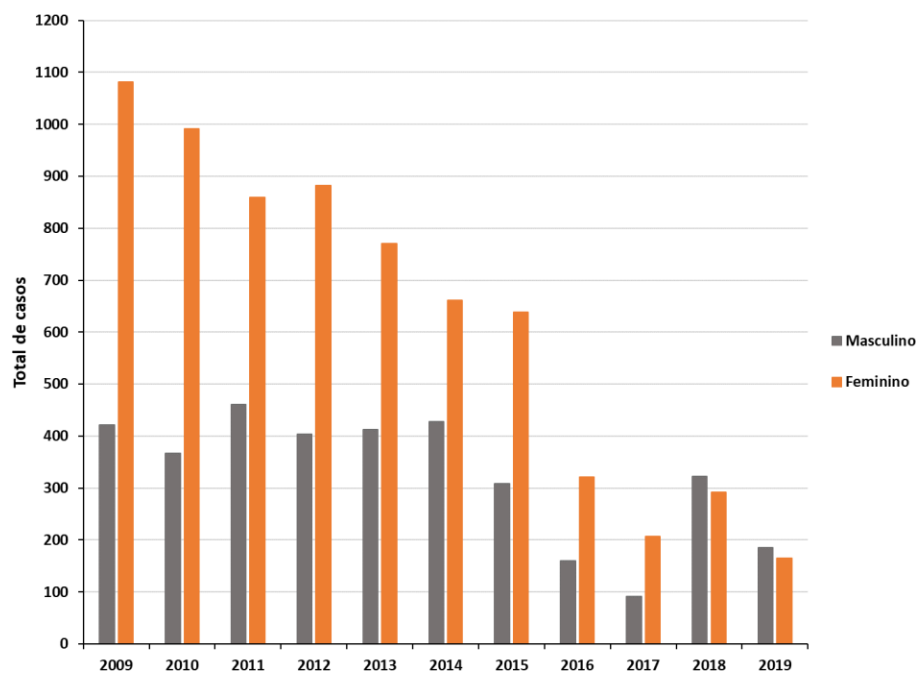


**Figura 7** – Distribuição do número de casos notificados de condiloma, segundo gênero, Bahia, 2009 a 2019.  
**Fonte:** Elaboração da autora

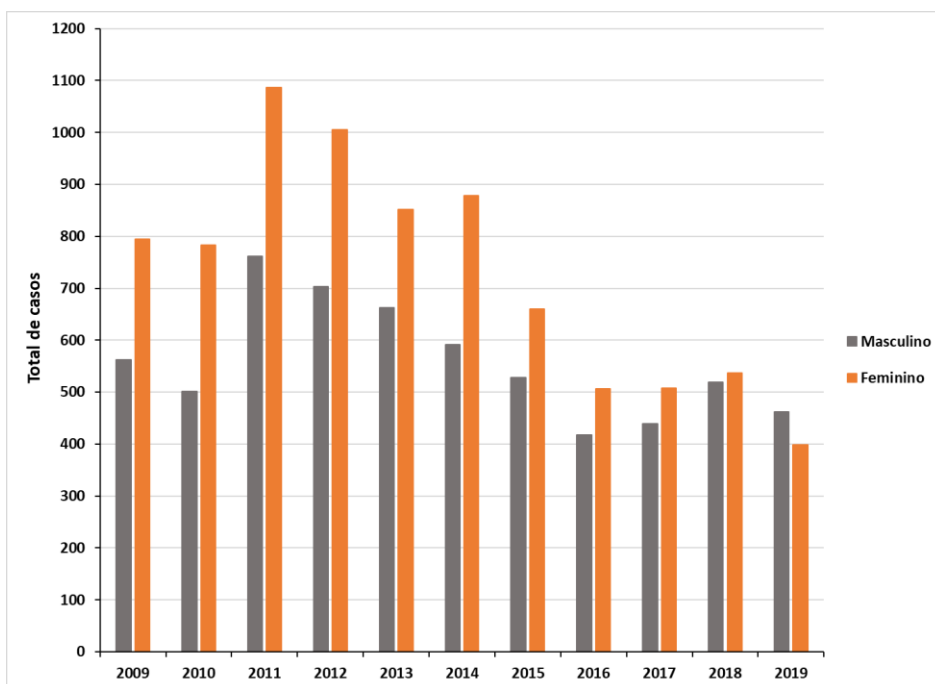
Mais uma vez, observa-se que nos anos anteriores à introdução da vacina HPV no PNI, o número de casos de condiloma reportados entre as mulheres diminuiu de 1.877 (2009) para 1.624 (2013), redução de 13,5%. Após a introdução da vacina HPV, o número de casos de condiloma no sexo feminino caiu de 1.542 (2014) para 565 (2019), redução de 63,4%.

A distribuição do número de casos notificados de condiloma por ano, de acordo com o gênero e local (Salvador vs. demais cidades), é mostrada na Figura 8. A redução do número de casos de condiloma foi mais acentuada em Salvador (Figura 8A) do que no restante do estado (Figura 8B), sobretudo após a introdução da vacina HPV em 2014.

### A) Salvador



### B) Demais cidades

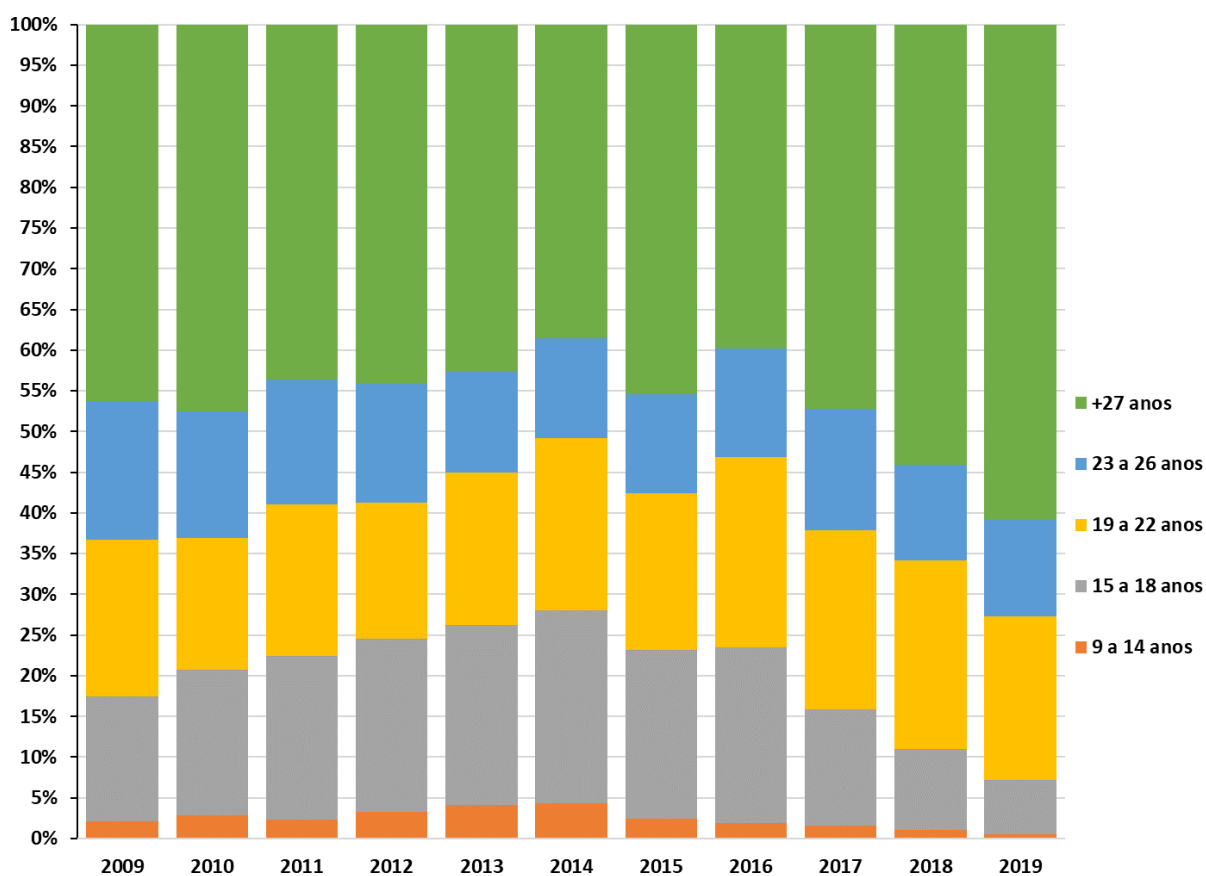


**Figura 8** – Distribuição do número de casos notificados de condiloma, segundo gênero e local (Salvador vs. Demais cidades), Bahia, 2009 a 2019.

**Fonte:** Elaboração da autora



A distribuição do percentual dos casos notificados de condiloma em mulheres por ano e faixa etária é mostrada na Figura 9. O percentual de casos de condiloma reportados em mulheres na faixa etária coberta pela vacina HPV no PNI (9 a 14 anos) quase duplicou, passando de 2,1% para 4,1% nos anos de 2009 e 2013, respectivamente. No entanto, com a introdução dessa vacina no programa em 2014, o percentual de casos na faixa etária de 9 a 14 anos diminuiu de 4,3% para 0,5% nos anos de 2014 e 2019, respectivamente, uma redução de 88% (Figura 9). Ocorreu também redução do percentual de casos na faixa etária de 15 a 18 anos, sobretudo a partir de 2017.

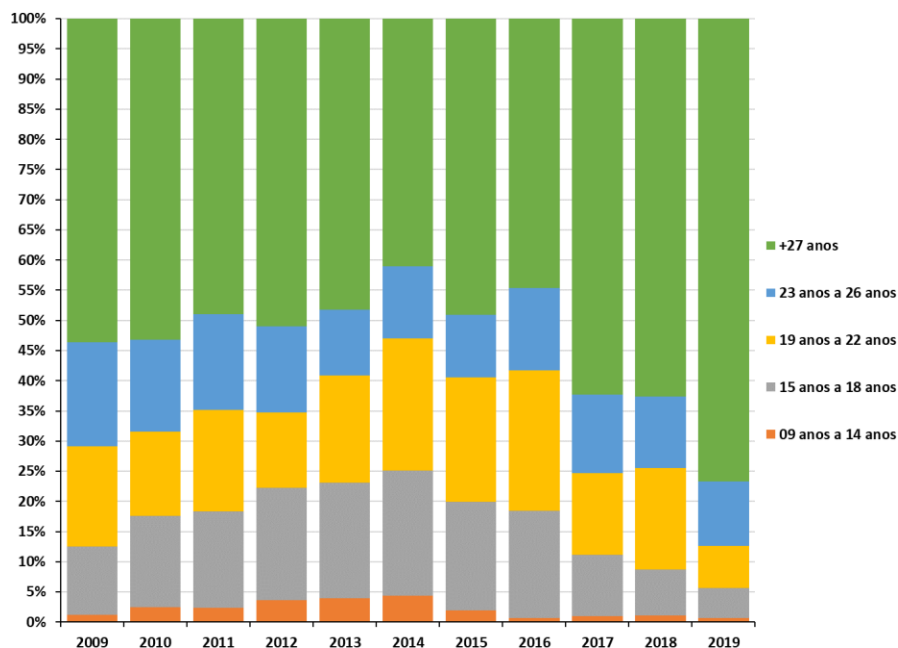


**Figura 9** – Distribuição do percentual de casos notificados de condiloma em mulheres por faixa etária, Bahia, 2009 a 2019.

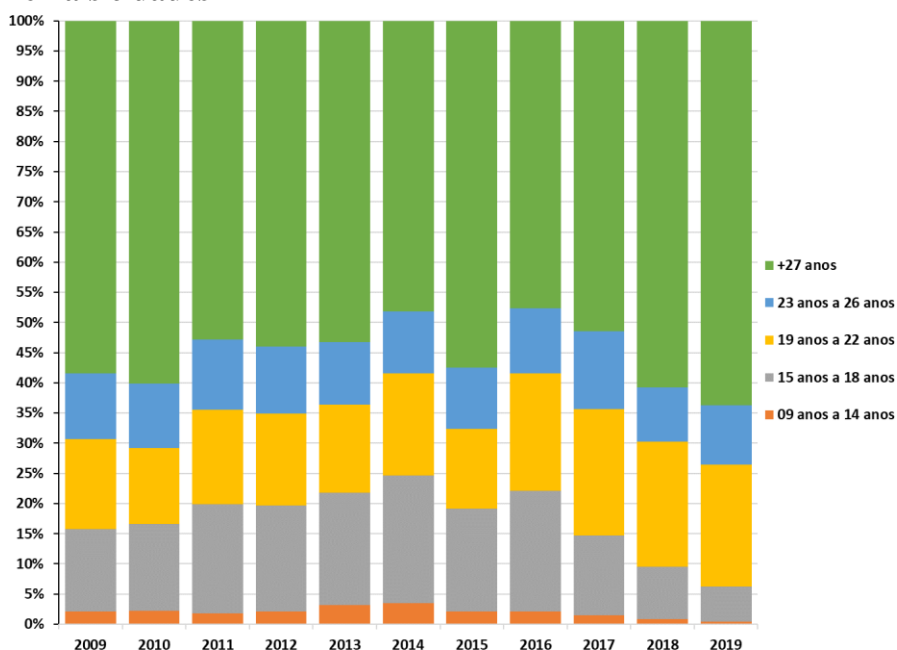
**Fonte:** Elaboração da autora

A distribuição do percentual dos casos notificados de condiloma em mulheres por ano, faixa etária e local (Salvador vs. demais cidades) é mostrada na Figura 10. O percentual de casos de condiloma na faixa etária coberta pela vacina HPV no PNI (9 a 14 anos) aumentou de 2009 e 2013, tanto em Salvador como no restante do estado. Após a introdução dessa vacina em 2014, o percentual de casos na faixa etária de 9 a 14 anos teve redução semelhante em Salvador (Figura 10A) e no restante do estado (Figura 10B).

### A) Salvador



### B) Demais cidades

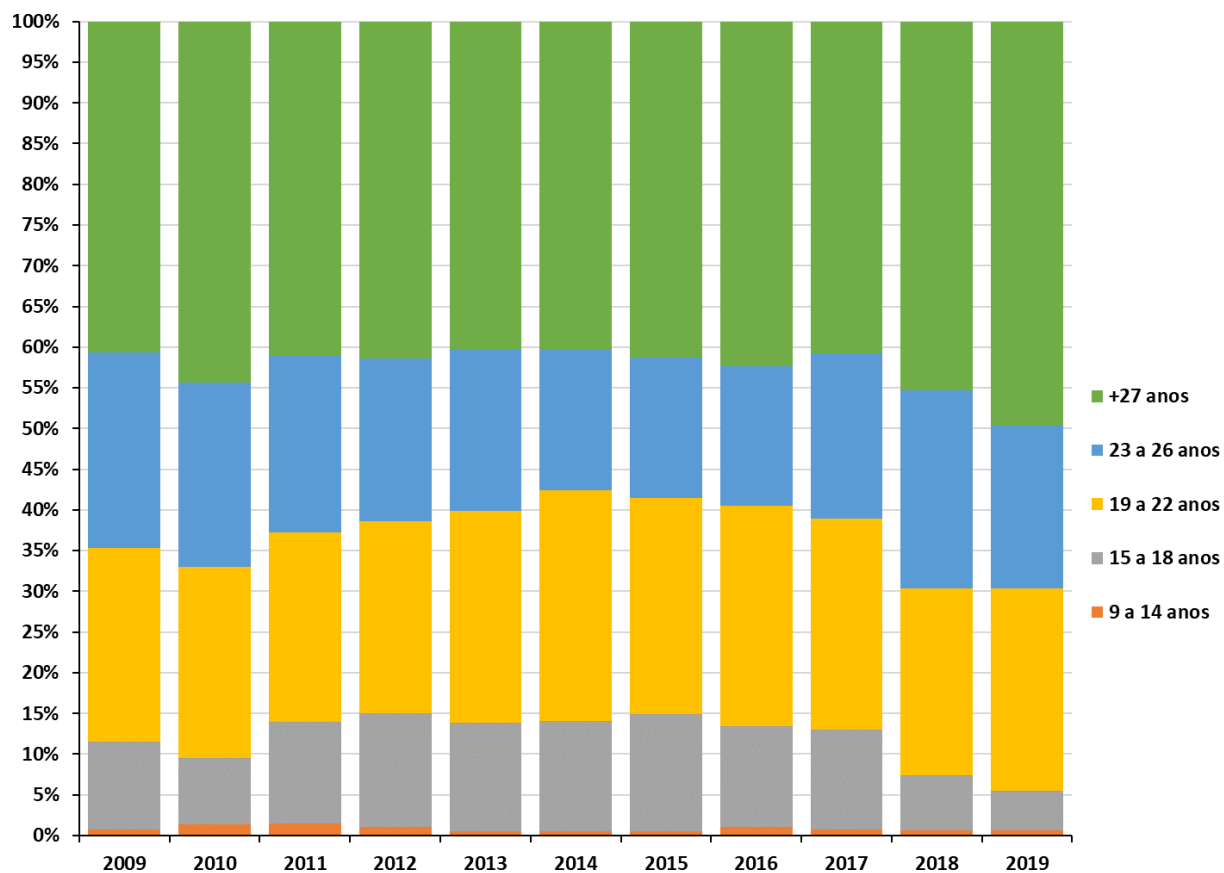


**Figura 10** – Distribuição do percentual de casos notificados de condiloma em mulheres por faixa etária, Bahia, 2009 a 2019.

Fonte: Elaboração da autora

A distribuição do percentual dos casos notificados de condiloma em homens por ano e faixa etária é mostrada na Figura 11. No sexo masculino, não houve mudança no percentual de casos de condiloma reportados na faixa etária de 9 a 14 anos, e sim na faixa etária imediatamente superior, 15 a 18 anos, cujos percentuais aumentaram de 10,8% para 13,3% nos anos de 2009 e 2013, respectivamente. Após a introdução da vacina HPV no PNI, o percentual de casos na

faixa etária de 15 a 18 anos reduziu de 13,6% para 4,9% nos anos de 2014 e 2019, respectivamente, uma redução de 64% (Figura 11).

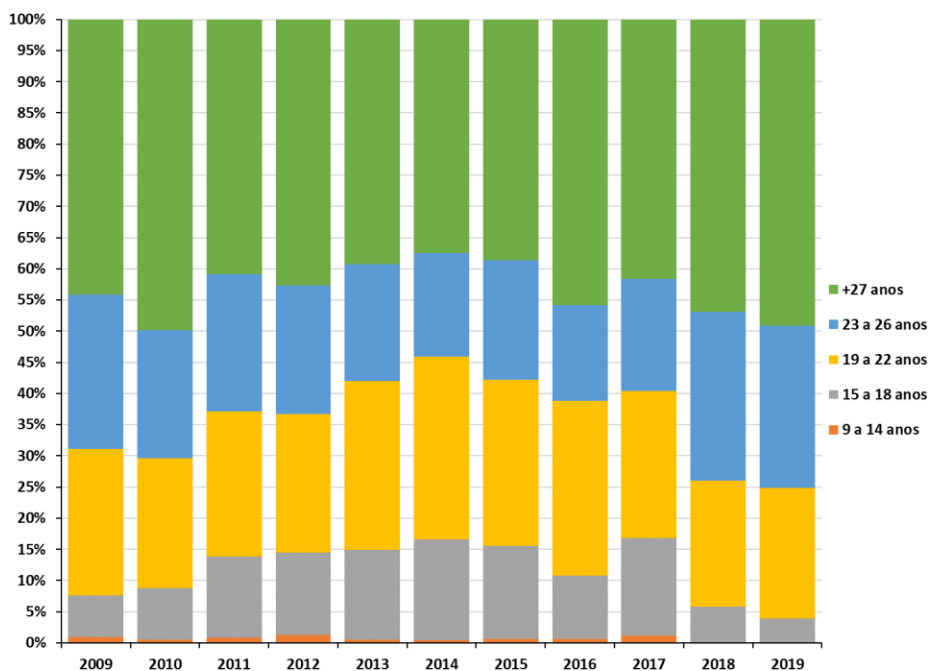


**Figura 11** – Distribuição do percentual de casos notificados de condiloma em homens por faixa etária, Bahia, 2009 a 2019.

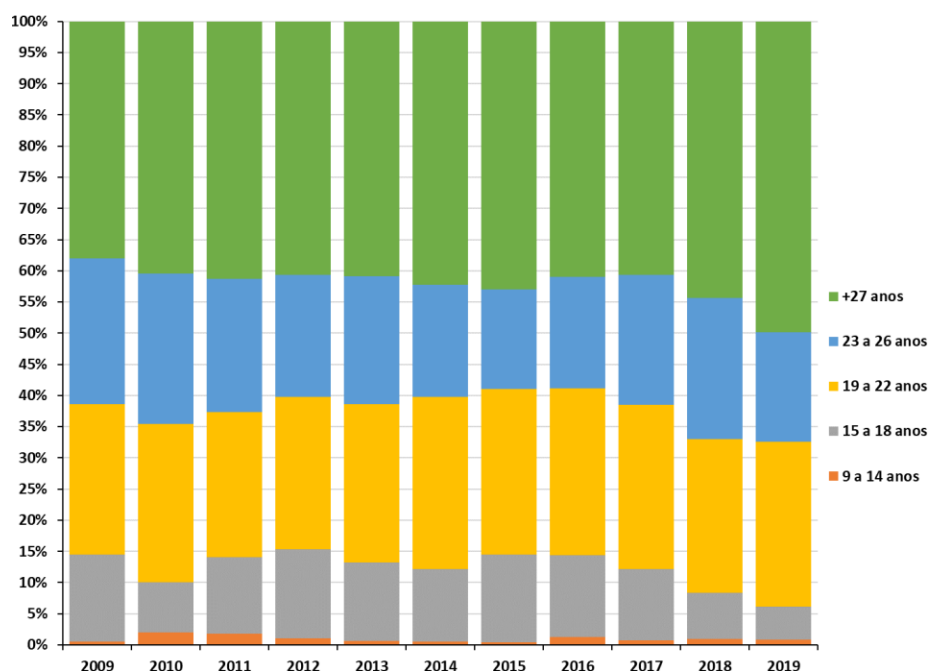
**Fonte:** Elaboração da autora

A distribuição do percentual dos casos notificados de condiloma em homens por ano, faixa etária e local (Salvador vs. demais cidades) é mostrada na Figura 12. O percentual de casos de condiloma na faixa etária coberta de 15 a 18 anos teve redução semelhante em Salvador (25%) (Figura 12A) e no restante do estado (30%) (Figura 12B).

## A) Salvador



## B) Demais cidades



**Figura 12** – Distribuição do percentual de casos notificados de condiloma em homens por faixa etária, Bahia, 2009 a 2019.

**Fonte:** Elaboração da autora

## 6 DISCUSSÃO

A análise da série dos casos notificados das ISTs selecionadas (condiloma, sífilis, corrimento uretral e HIV) de residentes do estado da Bahia, durante um decênio (2009 a 2019) revelou redução no número de casos de condiloma, notadamente a partir da inclusão da vacina qHPV no PNI em 2014. Enquanto que, para as demais ISTs (sífilis, corrimento uretral e HIV), houve aumento no número de casos reportados durante o mesmo período.

De 2009 a 2014, os casos de condiloma ocupavam o primeiro lugar em número absoluto entre as quatro ISTs analisadas, representando o maior percentual do total dessas notificações com pouco menos da metade das ocorrências em 2009, cerca de 44,3%. Após 2014 começou a diminuir, passando a ser a IST menos reportada ao final do período estudado com cerca de um terço do percentual inicial (15,1%). Portanto, a proporção dos casos de condiloma em relação ao total das ISTs analisadas variou, se mantendo alta inicialmente e só começando a declinar a partir do ano de 2014, quando se iniciou a vacinação para HPV no PNI. Após a vacinação houve uma diminuição de 52,7% das notificações de condiloma.

De acordo com uma meta-análise realizada com 13 estudos que incluíram 13 milhões de participantes, a vacina qHPV reduziu significativamente o risco de VG em mulheres saudáveis (OR=0,03 , IC 95%: 0,01–0,09). Nas análises de tendência temporal, o número de casos de VG diminuiu significativamente em cerca de 64% no período pós-vacinação nessas mulheres (OR agrupado=0,36 , IC 95%: 0,26–0,51). Em homens jovens, apesar de serem não vacinados, a redução nos casos de VG também foi significativa (OR agrupado=0,69 , IC 95%: 0,61–0,78), embora não tão proeminente quanto à observada em mulheres. O efeito da qHPV na população geral foi protetor contra VG (OR agrupado=0,52 , IC 95%: 0,46-0,58) (LUKÁCS et al., 2020).

Em teoria, é possível que parte do declínio observado na incidência de VG entre mulheres tenha sido causado por mudanças no comportamento sexual ou no comportamento de busca por saúde. No entanto, consideramos que é improvável que isso tenha sido relevante, porque a diminuição foi observada apenas no número de casos de condiloma, enquanto para as demais ISTs analisadas houve um aumento. De acordo com dados da SESAB, o número de casos de HIV no estado da Bahia notificados no SINAN teve um aumento de 76%, passando de 1.359 para 2.392 nos anos de 2014 e 2018, respectivamente (MS, 2021). Em relação ao número de casos de sífilis adquirida notificadas no SINAN no estado da Bahia, no período de 2012 a 2018 foram registrados 36.194 casos, com aumento expressivo no número de casos (427,6%) e taxas de detecção da sífilis adquirida ascendente, passando de 16,9/100.000

habitantes em 2012 para 85,5 casos /100.000 habitantes em 2018 (SESAB, 2019). A prevalência crescente de outras ISTs na população do nosso estado ao mesmo tempo que se observou uma queda no número de casos VG sugere que esta redução não se deva a mudanças de comportamento sexual com diminuição de risco para ISTs. Mais ainda, o número de casos de VGs também aumentou na primeira metade do período estudado, ocorrendo a redução apenas após o ano de 2014, coincidentemente com o início da vacinação contra HPV no PNI. Em outro estudo que reportou redução de VGs na Dinamarca, o registro de outras ISTs (clamídia genital, sífilis e gonorreia) entre as mulheres no Registro Nacional de Pacientes Dinamarquês mostrou também uma tendência crescente ou estável, sugerindo que a diminuição de VG foi consequência da vacinação para o HPV (BAANDRUP et al., 2013).

No nosso estudo durante todo o decênio de 2009 a 2019, observamos uma redução nas notificações de condiloma de aproximadamente 66%, síndrome do corrimento uretral houve um aumento de 114%, para o HIV um aumento bastante expressivo de 268%. Para a sífilis, observamos uma tendência crescente até 2017 quando foram notificados 2.468 casos, porém no ano de 2018 foram notificados apenas 99 casos, caindo de 17,3% em 2017 para 0,7% em 2018. Consideramos que os anos de 2018 e 2019 houve um provável atraso no registro de casos de sífilis gerando uma discrepância entre o número de casos notificados e o número real de casos, principalmente se observar a tendência crescente das notificações dos anos anteriores.

A redução no número de casos reportados observada no sexo feminino foi maior do que aquela no sexo masculino, sobretudo após a introdução da vacina HPV em 2014. O número de casos de condiloma entre as mulheres no início do estudo era quase o dobro do número reportado entre os homens, diminuindo aproximadamente 70%. No mesmo período, a diminuição de casos no sexo masculino foi a metade da observada nas mulheres (34%). Essa diferença é esperada, uma vez que a vacinação contra HPV no PNI iniciou-se em 2014 somente para meninas e apenas em 2017 foi estendida para meninos. Além disso, a redução mais acentuada dos casos de VG na cidade de Salvador comparado às demais cidades do interior pode refletir uma maior taxa de cobertura e utilização da vacina qHPV na capital em relação ao restante do estado.

No presente estudo, durante todo o período analisado, observou-se um total de casos de VG maior em mulheres do que em homens. Numa revisão com 13 estudos realizados em diversos países no mundo, 9 reportaram taxas de incidência de VG maiores em homens do que em mulheres (PATEL et al., 2013), porém em grupos etários específicos, como entre 15 e 25 anos, as taxas de incidência eram maiores nas mulheres (KRAUT et al., 2010). Outro estudo publicado em 2012 mostrou que a incidência de VG atingia o pico numa idade mais jovem para as mulheres e que os homens representavam uma maior proporção total de episódios

(LEVAL et al., 2012). A predominância de mulheres na nossa série de casos pode ser devido às diferenças na anatomia sexual, a terapia domiciliar é mais adequada para homens do que para mulheres. Assim, uma proporção maior de homens com VG seria tratada por seus médicos de clínica geral (BAANDRUP et al., 2013). Outro fator é que, como o estudo é baseado no comportamento de busca por tratamento, as mulheres tendem a buscar mais assistência que os homens.

O percentual de casos de condiloma reportados em mulheres na faixa etária coberta pela vacina HPV no PNI (9 a 14 anos) aumentou no período anterior à adoção da vacina qHPV no PNI, reduzindo-se em quase 90% em seguida. Isso é consistente com a interpretação que a diminuição foi secundária à vacinação contra HPV. Ademais, ocorreu também redução do percentual de casos em meninas na faixa etária de 15 a 18 anos, sobretudo a partir de 2017, conforme esperado, já que a coorte vacinada inicialmente aos 9-14 anos atinge essa faixa etária neste ano. No sexo masculino, o percentual dos casos notificados de condiloma sofreu uma redução na faixa etária de 15 a 18 anos, mas não houve mudança significativa no percentual de casos reportados de condiloma na faixa etária de 9 a 14 anos. A menor diminuição observada em homens é coerente com a adoção mais tardia da vacinação em meninos (2017 vs. 2014). Além disso, o impacto observado na faixa etária imediatamente superior à da vacinação, 15 a 18 anos, pode resultar de proteção indireta, considerando-se que os parceiros das meninas vacinadas têm uma idade maior. Consistentemente, houve redução mais acentuada dos casos de VG entre jovens na cidade de Salvador comparado às demais cidades do interior, mais uma vez isso pode resultar de maior taxa de cobertura na capital em relação ao restante do estado.

Em 2017 iniciou-se a vacinação dos meninos e neste ano foram notificados 1.257- 13%, em 2018 houve um aumento no número de notificações para 1.677- 19,7%. Uma explicação provável é que pode ter havido um aumento da procura por tratamento nas unidades básicas de saúde devido a uma maior campanha de mobilização e educação quanto as manifestações clínicas das VG e das doenças causadas por HPV de modo geral.

Esse mesmo aumento nas notificações de 2017 para 2018 também foram observados nos municípios de Itapetinga, Porto Seguro, Senhor do Bonfim, Vitória da Conquista, Lauro de Freitas, Juazeiro, Guanambi, Barreiras além de Salvador.

Vitória da Conquista é o município da Bahia com a maior proporção de casos de condiloma durante 2009 a 2019 em relação ao número de habitantes quando comparado os cinco municípios com os maiores números de notificações/população 2020: Vitória da Conquista (2.325/341.128 =0,7%), Juazeiro (1.060/218.162= 0,5%), Salvador (10.574/2.886.698 = 0,4%), Barreiras (609/156.975 = 0,4%) e Feira de Santana (2.168/619.609

= 0,3%).

Embora nenhuma relação causal entre a vacinação e o declínio nas taxas de incidência de VG entre as mulheres possa ser determinada pelo uso de um estudo observacional descritivo do tipo série temporal de casos, esse tipo de estudo fornece informações valiosas e oportunas sobre os efeitos da vacinação contra HPV em nível populacional. Devem ser levados em consideração na análise dos dados a distribuição da vacina no país, a diferença na cobertura vacinal, o comportamento sexual, a duração dos períodos pré e pós-vacinação, ou a fonte de dados do estudo.

Apesar do risco incerto/alto de viés de seleção, viés de informação e fatores de confusão, é importante usar os resultados das análises de tendência temporal para avaliar o desempenho da vacina em contexto do “mundo real” para confirmar que a eficácia pode ser vista não exclusivamente em condições clínicas ideais (LUKÁCS et al., 2020). A maioria das análises de tendência temporal mostrou alto risco de fatores de confusão, como mudanças na atividade sexual e comportamento de busca de saúde durante o período do estudo, o que pode potencialmente causar alterações nas notificações de VGs. O presente estudo mostrou baixo risco de viés de informação, porque as VGs foram diagnosticadas por médicos, utilizando critérios estabelecidos para definição dos casos (LUKÁCS et al., 2020).

Não tínhamos dados que pudesse vincular os casos de VG ao *status* de vacinação individual. No entanto, o objetivo do nosso estudo foi avaliar os efeitos da vacinação em nível populacional, em vez da eficácia da vacina, que foi bem estabelecida em ensaios clínicos randomizados (FAIRLEY, et al., 2009). Os pontos fortes deste estudo incluem os dados de base populacional e o longo tempo de seguimento (BAANDRUP et al., 2013), entretanto a VG é um agravo que não consta na lista nacional de doenças de notificação compulsória. A modalidade de vigilância das ISTs tem como base uma notificação simplificada e imediata de doenças específicas e síndromes.

Uma limitação deste estudo, como de outros estudos utilizando dados baseados no comportamento de busca por tratamento, é que uma parte dos indivíduos com sintomas clínicos pode não buscar tratamento ou pode se autotrotar. Além disso, episódios subclínicos de VGs também não são possíveis de estimar (LEVAL et al., 2012). A decisão de usar um período de eliminação de 6 meses para distinguir novos episódios persistentes, é uma conduta porém não está documentada nos protocolos de registros de notificação do SINAN. O uso de um período de eliminação permite remover episódios prevalentes do ano anterior, que poderiam ser considerados infecções persistentes em tratamento (LEVAL et al., 2012). Um fator limitante para uma melhor análise dos dados desse trabalho foi que não foi possível encontrar dados de



cobertura do estado para a vacina de qHPV no sistema do DATASUS do Ministério da Saúde.

Finalmente, a subnotificação acontece nas unidades de atendimento ao paciente, devido à falta de adesão de médicos ou enfermeiros, a dificuldades no processo de notificação e a problemas relacionados ao paciente e/ou familiares. A qualidade da informação em saúde no Brasil ainda é muito precária. As fichas de notificação geralmente são preenchidas a mão e encaminhados de um setor ao outro podendo ocorrer demora, perdas e erros, que poderiam ser minimizados com a informatização total do sistema.

## 7 CONCLUSÕES

A vigilância continuada das VG fornece um método simples de monitorar o efeito da vacinação para o HPV.

Foi observado um declínio no número de casos de VG notificados no SINAN após a vacinação em 2014 (52,7%). Portanto, nossos resultados demonstram o impacto da vacina qHPV e referendam sua recomendação.

Diminuindo a carga clínica das VGs nas unidades básicas de saúde, pode-se aumentar a capacidade desses serviços, podendo assim se dedicar mais a outras ISTs de importância para a saúde pública em ascensão nos últimos anos.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, M.N.S et al. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos dacidade de Ipatinga, MG, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.23, n.3, p.849-860, 2018.
- ALI, H. et al. Genital warts in youngAustralians five years into national human papillomavirus vaccination programme: National surveillance data. **BMJ (Online)**, v. 346, n. 7907, p. 1–9, 2013.
- BAANDRUP, L. et al. Significant decrease in the incidence of genitalwarts in young danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 40, n. 2, p. 130–135, 2013.
- BAUER, H. M.; WRIGHT, G.; CHOW, J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: An analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. **American Journal of Public Health**, v.102, n. 5, p. 833–835, 2012.
- BRASIL. Informe técnico da oferta da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento De Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação- Geral do Programa Nacional de Imunizações**. Brasília, p. 27, 2019.
- BRASIL.Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
- CHECCHI, M. et al. Declines inanogenital warts diagnoses since the change in 2012 to use the quadrivalent HPV vaccine in England: Data to end 2017. **Sexually Transmitted Infections**, v. 95, n. 5, p. 368–373, 2019.
- CHOW, E. P.F.; et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. **Sexually Transmitted Infections**, v. 91, n. 3, p. 214–219, 2015.
- CHOW, E. P F; et al.Effect on genital warts in Australian female and heterosexual male individuals afterintroduction of the national human papillomavirus gender-neutral vaccination programme: ananalysis of national sentinel surveillance data from 2004–18. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3099, n. 21, p. 1–10, 2021.
- COELHO, P L. S.; et al. Segurança da vacina papillomavirus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): revisão sistemática e metanálise. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n.4, p. 474–482, 2015.
- COSKUNER, E. R.; et al. Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV infection: A randomized study. **Journal of Sexual Medicine**, v. 11,n. 11, p. 2785–2791, 2014.
- DA SILVA, R. J. C.; et al. HPV-related external genital lesions among men residing in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, p. 376–385,2017.

DE CARVALHO, N. S.; et al. Brazilian protocol for sexually transmitted infections 2020: Human papillomavirus (hpv) infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. 1–10, 2021.

DERCHAIN, S. F. M.; SARIAN, L. O. Z. Vacinas profiláticas para o HPV Prophylactic HPV vaccines. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, p.281–4, 2007.

DOMINIAK-FELDEN G, CONRADO, G, SIMONDON F. Evaluating the Early Benefit of Quadrivalent HPV Vaccine on Genital Warts in Belgium: A Cohort Study. **PLoS ONE** 2015.

DONOVAM, B, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. **The Lancet Infectious diseases**. 2011.

FAIRLEY, C. K.; DONOVAN, B. What can surveillance of genital warts tell us? **Sexual Health**, v. 7, n. 3, p. 325–327, 2010.

FAIRLEY, C. K et al., Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. **Sexually Transmitted Infections**. 2009.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Vacinas e vacinação no Brasil: horizontes para os próximos 20 anos [recurso eletrônico] / Akira Homma, Cristina Possas, José Carvalho de Noronha, Paulo Gadelha, organizadores. – Rio de Janeiro : Edições Livres, 2020.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, **Bio-Manguinhos / HPV** - vacina para imunossuprimidas até 45 anos. Rio de Janeiro, 2021. Acesso em 24/03/2021. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/2279-hpv-vacina-para-imunossuprimidas-ate-45-anos>.

GARLAND S. M., et al. Natural history of genital warts: Analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) Vaccine. **Journal of Infectious Diseases**, vol. 199, no. 6, p. 805–814, 2009.

GARLAND, S. M.; et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. **Clinical Infectious Diseases**, vol. 63, no. 4, p. 519–527, 2016.

GIULIANO, A. R.; et al. Epidemiology of Human Papillomavirus Infection in Men, Cancers other than Cervical and Benign Conditions. **Vaccine**, v. 26, n. 10, 2008.

HARTWIG, S.; et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second-generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. **Papillomavirus Research**, v. 1, p. 90–100, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2019.

INSINGA, R. P.; DASBACH, E. J.; MYERS, E. R. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 11, p. 1397–1403, 2003.

KODNER, C.M, NASRATY S. Management of genital warts. **American Family Physician** p 2335–2342. 2004.

KRAUT, A. A.; et al. Incidence of anogenital warts in Germany: A population-based cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, p. 360, 2010.

KURY, CMH et al., Implementação da vacina quadrivalente contra HPV no Município de Campos dos Goytacazes, Brasil – Uma combinação de estratégias para aumentar a cobertura vacinal e redução precoce de verrugas genitais, **Trials Vaccinol**. 2013

LETO, et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2011.

LEVAL, A; et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. **Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 6, p. 860–866, 2012.

LEWIS, R. M.; et al. Prevalence of Genital Human Papillomavirus among Sexually Experienced Males and Females Aged 14-59 Years, United States, 2013-2014. **Journal of Infectious Diseases**, v. 217, n. 6, p. 869–877, 2018.

LUKÁCS, A.; et al. The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: A meta-analysis. **BMC Public Health**, vol. 20, no. 1, p. 1–16, 2020.

MANGANELLI, L. A. G.; et al. Avaliação da cobertura vacinal contra o papiloma vírus humano a partir da vacina HPV quadrivalente recombinante nos municípios 9º núcleo regional de saúde da Bahia. **Revista Mosaicum**, n.27, p. 147–158, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Brasil, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Saúde e Vigilância Sanitária**. Saúde amplia vacinação contra meningite e HPV; entenda o que muda Acesso em: 06/11/2022 Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/09/saude-amplia-vacinacao-contrameningite-e-hpv-entenda-o-que-muda>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Vacina HPV quadrivalente é ampliada para homens de até 45 anos com imunossupressão**. 2022. Acesso em: 26/07/2022 Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/vacina-hpv-quadrivalente-e-ampliada-para-homens-de->

ate-45-anos-com-imunossupressao.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Vacinação contra/PNI** 2016. Acesso em: 26/07/2022 Disponível em: [https://www.conasems.org.br/wpcontent/uploads/2016/10/images\\_Boletim\\_informativo\\_\\_HPV002-2016.pdf](https://www.conasems.org.br/wpcontent/uploads/2016/10/images_Boletim_informativo__HPV002-2016.pdf)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informe Técnico da **Ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada)** 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informe Técnico da **Vigilância Epidemiológica das DST por meio da notificação de casos: Uma nova abordagem**. DST Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis v.13, n.2, p. 44-47, 2001.

MOURA, L. L.; CODEÇO, C. T.; LUZ, P. M.. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, 2021.

NYGÅRD, M.; et al. Evaluation of the long-term anti-human papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 immune responses generated by the quadrivalent HPV vaccine. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 22, n. 8, p. 943–948, 2015.

OKUNADE, K. S. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. **Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects**, v. 0, n. 0, p. 165–180, 2019.

OLIPHANT, J.; PERKINS, N. The New Zealand genital wart diagnoses at Auckland Sexual Health Services. v. 124, n. 1339, p. 1–8, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. 1st ed. WHO. Geneva, Italy: **World Health Organization**; 2018.

PATEL, H.; et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, 2013.

PETRÁŠ, M.; ADÁMKOVÁ, V. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: Population-based cross-sectional survey of Czech women aged 16 to 40 years. **Vaccine**, v. 33, n. 46, p. 6264–6267, 2015.

POP-BRASIL. **Estudo epidemiológico sobre a prevalência nacional de infecção pelo hpv**. 2017.

READ, Tim R.H.; et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. **Sexually Transmitted Infections**, v. 87, n. 7, p. 544–547, 2011.

REUSCHENBACH, M.; et al. Burden of HPV related anogenital diseases in young women in Germany - An analysis of German statutory health insurance claims data from 2012 to 2017. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n.1, p. 1–10, 2020.

ROCHA, Raquel; GRUPO DE ESTUDO DA VACINA DO HPV; VERDASCA, Nuno. First studies on the identification of human papillomavirus (HPV) genotypes in a vaccinated Portuguese female population with active sexual activity. **Boletim Epidemiológico Observações**, v. 6, n. 18, p. 4–9, 2017.

ROSALIK, K.; TARNEY, C.; HAN, J. Human papilloma virus vaccination. **Viruses**, v. 13, n. 6, p. 1–11, 2021.

SANTOS, J.G.C, DIAS, J.M.G. Vacinação pública contra o papilomavirus humano do Brasil. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, 2018.

SANTOS, I. M.; MAIORAL, M F; HAAS, P. Infecção por HPV em homens: Importância na transmissão, tratamento e prevenção do vírus. **Estudos de Biologia**, v. 32, n. 76/81, p. 111–118, 2011.

SESAB. Boletim Epidemiológico de Sífilis 2019. **Coordenação de Vigilância Epidemiológica de Doenças e Agravos (Coagravos)**, 2019. Disponível em: file:///D:/Documentos/boletim\_sifilis\_2019\_internet%20(1).pdf.

SOUZA, G. C. S.; et al. Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese. **Femina**, p. 189–192, 2015.

THOMAS, T.L. Cancer Prevention: HPV Vaccination Tami. **HHS Public Access**, v. 176,n. 3, p. 139–148, 2017.

VERANI, J. R; et al. Europe PMC Funders Group Case-control vaccine effectiveness studies: Data collection, analysis and reporting results. v. 35, n. 25, p. 3303–3308, 2020.

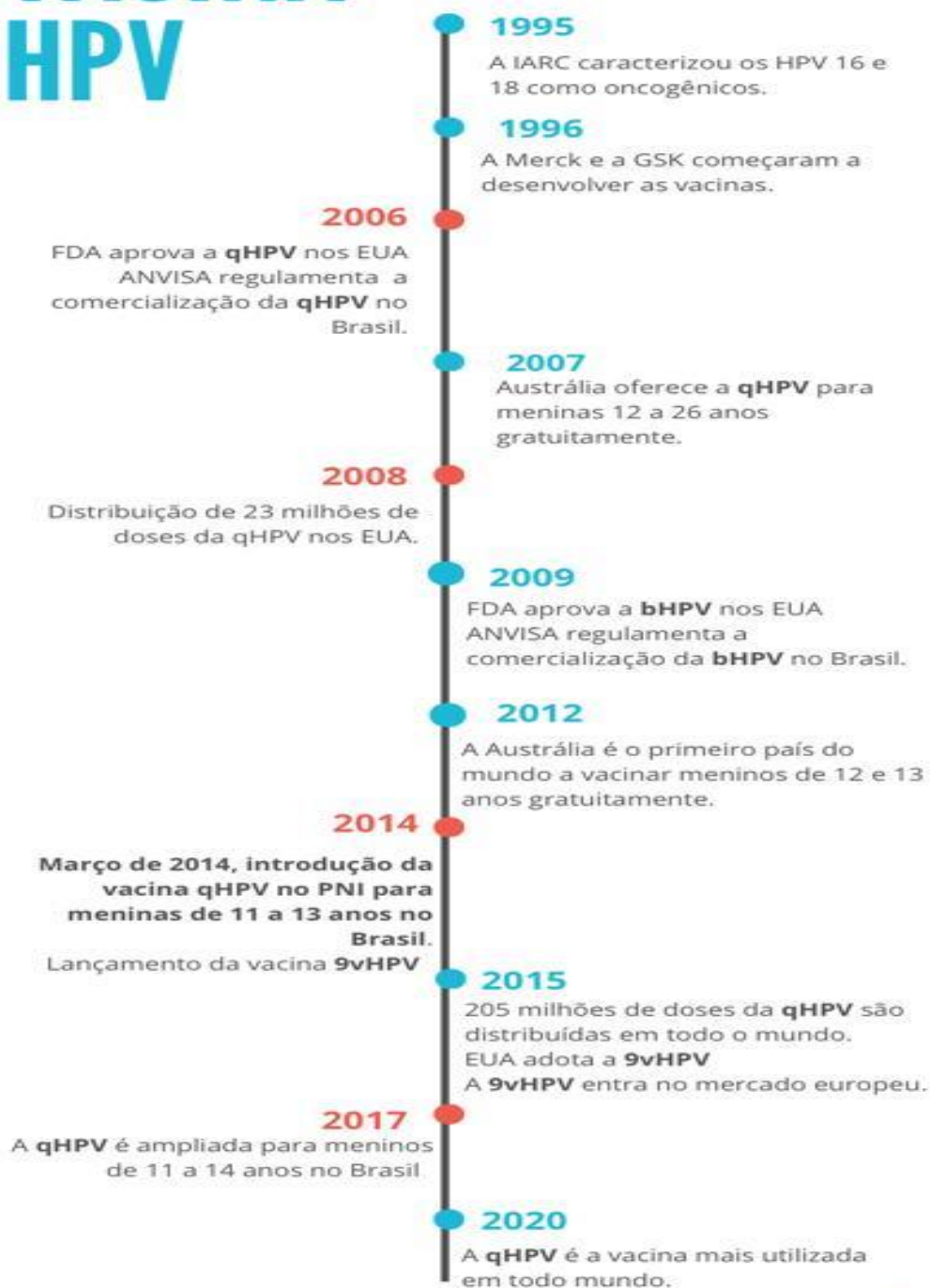
WANG, X.; HUANG, X.; ZHANG, Y. Involvement of human papillomaviruses in cervical cancer. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 1–14, 2018.

WILEY, D. J.; et al. External genital warts: Diagnosis, treatment, and prevention. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. 2, p.210–224, 2002

ZARDO, G. P.; et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 19, n. 9, p. 3799–3808, 2014.

## Apêndice A- Linha do tempo da vacina de HPV

### BREVE HISTÓRIA DA VACINA HPV





**Apêndice B:** Artigo para publicação

**Impacto da vacina quadrivalente para o papilomavírus humano (HPV) na frequência dos casos de verrugas genitais notificados no estado da Bahia.**

Impact of quadrivalent vaccine for human papillomavirus (HPV) on the frequency of cases of genital warts reported in the state of Bahia

Claudia Santos Portela<sup>1</sup>, Miralba Freire de Carvalho Ribeiro da Silva<sup>2</sup>, Gustavo Bruno Soares<sup>3</sup>, Edson Duarte Moreira Junior<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Biomédica especialista em Citologia Clínica e Microbiologia Clínica e mestranda do PGBSMI/FiocruzBA.

<sup>2</sup> Diretora do Centro Estadual Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa-CEDAP.

<sup>3</sup> Engenheiro de dados do PGBSMI/Fiocruz BA.

<sup>4</sup> Doutor e Pesquisador Responsável pelo Laboratório de Epidemiologia Molecular e Bioestatística (LEMB/Fiocruz BA).

**Agradecimentos**

Agradecemos a contribuição do setor de Vigilância Epidemiológica do CEDAP/BA, em especial a Rebeca Cunha, Rejane Lemos e Ninete Alves.

**Resumo**

**INTRODUÇÃO:** A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é a mais frequente das infecções sexualmente transmissíveis em homens e mulheres em todo o mundo. Quase todos os indivíduos sexualmente ativos adquirem pelo menos uma infecção por HPV ao longo da vida. Embora a maioria das infecções por HPV seja eliminada dentro de alguns meses, elas podem se tornar persistentes com um risco subsequentemente aumentado de desenvolver verrugas genitais e certos tipos de cânceres. A inserção da vacina quadrivalente (qHPV) no calendário nacional de vacinação marca uma estratégia de prevenção importante contra a infecção persistente e doenças causadas pelos tipos virais específicos da vacina, porém, isso reforça a necessidade de estudos de seguimento populacional para possibilitar o conhecimento do seu verdadeiro impacto para a saúde pública nacional. Dada a relevância do HPV na saúde de homens e mulheres, torna-se importante verificar quais os efeitos da introdução da vacina quadrivalente para o HPV (qHPV) na população. No curto prazo (5-10 anos), deve-se avaliar a frequência de verrugas genitais, já que os cânceres relacionados ao HPV têm um período de latência longo. **OBJETIVO:** Descrever a frequência de casos de verrugas genitais notificados em pacientes residentes no estado da Bahia de 2009 a 2019, analisando as tendências nos períodos anterior e posterior à introdução em 2014 da qHPV no Programa Nacional de Imunização (PNI). **METODOLOGIA:** Este é um estudo observacional descritivo do tipo série temporal de casos. Os dados foram obtidos através do Sistema de Informações de Agravos e Notificações (SINAN). A análise dos dados foi feita, através da distribuição da frequência absoluta dos agravos cruzando as variáveis idade, sexo, ano e município de residência.

**RESULTADOS:** No período estudado (2009-2019), foram reportados mais de 90 mil casos de ISTs, incluindo condiloma, sífilis, corrimento uretral e HIV. O maior número de casos notificados foi de infecção pelo HIV (37%), seguido de condiloma (27%). O total de casos de condiloma em cada ano teve uma tendência de redução, passou de 44% para 15%, respectivamente. O percentual de casos de condiloma reportados em mulheres na faixa etária coberta pela vacina qHPV no PNI (9 a 14 anos) quase duplicou, passando de 2,1% para 4,1% nos anos de 2009 e 2013, respectivamente. No entanto, com a introdução dessa vacina no programa em 2014, o percentual de casos na faixa etária de 9 a 14 anos diminuiu de 4,3% para 0,5% nos anos de 2014 e 2019, respectivamente, uma redução de 88%. **CONCLUSÕES:** A análise da série dos casos notificados das ISTs selecionadas (condiloma, sífilis, corrimento uretral e HIV) durante um decênio (2009 a 2019) revelou redução no número de casos de condiloma (52,7%), notadamente a partir da inclusão da vacina qHPV no PNI em 2014. Enquanto, para as demais ISTs (sífilis, HIV e corrimento uretral) houve aumento no número de casos reportados durante o mesmo período.

### Abstract

**INTRODUCTION:** Human papillomavirus (HPV) infection is the most frequent of sexually transmitted infections in men and women worldwide. Although most HPV infections are eliminated within a few months, they may become persistent with a subsequently increased risk of developing genital warts and certain types of cancer. Almost all sexually active individuals acquire at least one HPV infection throughout their lives. The insertion of the quadrivalent vaccine in the national vaccination schedule marks an important prevention strategy against persistent infection and diseases caused by specific viral types of the vaccine, however, this reinforces the need for population follow-up studies to enable knowledge of its true impact on national public health. Given the relevance of HPV in the health of men and women, it is important to verify the effects of the introduction of the quadrivalent HPV vaccine (qHPV) in the population. In the short term (5-10 years), the frequency of genital warts should be evaluated, since HPV-related cancers have a long latency period. **OBJECTIVE:** To describe the frequency of cases of genital warts reported in patients living in the state of Bahia from 2009 to 2019, analyzing trends in the period before and after the introduction in 2014 of qHPV in the National Immunization Program (PNI). **METHODOLOGY:** This is a descriptive observational study of the temporal series type of cases. The data were obtained through the Information System of Diseases and Notifications (SINAN). Data analysis was performed by distributing the absolute frequency of diseases crossing the variables of age, sex, year and municipality of residence. **RESULTS:** In the period studied (2009-2019), more than 90,000 cases of STIs were reported, including condyloma, syphilis, urethral discharge and HIV. The highest number of reported cases was HIV infection (37%), followed by condyloma (27%). The total number of condyloma cases in each year had a downward trend, from 44% to 15%, respectively. The percentage of condylomacases reported in women in the age group covered by the HPV vaccine in the PNI (9 to 14 years) almost doubled, from 2.1% to 4.1% in 2009 and 2013, respectively. However, with the introduction of this vaccine into the program in 2014, the percentage of cases in the 9-14 age group decreased from 4.3% to 0.5% in the years 2014 and 2019, respectively, an 88% reduction. **CONCLUSIONS:** The analysis of the series of reported cases of selected STIs (condyloma, syphilis, urethral discharge and HIV) for more than a decade (2009 to 2019) revealed a reduction in the number of cases of condyloma (52,7%), notably after the inclusion of the HPV vaccine in the PNI in 2014. While for the other STIs (syphilis, urethral discharge and HIV) there was an increase in the number of cases reported during the same period.

## INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é o responsável pela Infecção Sexualmente Transmissível (IST) viral mais frequente em homens e mulheres e a mais comum em todo o mundo<sup>1</sup>. Quase todos os indivíduos sexualmente ativos terão contato com o HPV em algum momento de suas vidas e embora a maioria das infecções por HPV sejam eliminadas espontaneamente dentro de alguns meses, eles podem persistir com um risco subsequentemente aumentado de desenvolver verrugas genitais e certos tipos de câncer<sup>2</sup>. O período de pico para adquirir infecção por HPV é logo após o início da atividade sexual, e sua transmissão, não requer relação sexual com penetração, apenas o contato pele a pele<sup>1</sup>.

Os tipos de HPV são classificados, de acordo com seu potencial oncogênico, em alto e baixo risco<sup>3</sup>. Presume-se que infecções por HPV de alto risco são causadores de quase todos os cânceres cervicais e cerca de 30, 70 e 90% de cânceres vulvar, vaginal e anal, respectivamente<sup>2</sup>. O câncer cervical é o segundo tipo de câncer mais frequente em mulheres<sup>4</sup>, e corresponde a 7,5% de todas as mortes por câncer feminino<sup>5</sup>.

Infecções por HPV de baixo risco são responsáveis por 90% dos casos de verrugas genitais<sup>6</sup>. Em 2015, 291 milhões de mulheres eram portadoras do HPV em todo o mundo<sup>7</sup> e cerca de 105 milhões de mulheres terá infecção pelos sorotipos oncogênicos HPV 16 ou 18 pelo menos uma vez na vida<sup>8</sup>.

Foram desenvolvidas vacinas de modo a prevenir e a minimizar o impacto da infecção por HPV na saúde sexual<sup>6</sup>. Após o licenciamento da vacina, muitas vezes há perguntas sobre quão bem uma vacina protege contra doenças em um contexto "mundo real" devido a diferenças em contextos epidemiológicos, fatores do hospedeiro que afetam a resposta imune, implementação da vacina e o potencial de diminuição da imunidade ao longo do tempo<sup>9</sup>.

O tempo médio entre a infecção por HPV de alto risco e o desenvolvimento do câncer cervical é de, aproximadamente, 10 a 20 anos. Ao passo que, o tempo médio entre uma infecção por um HPV de baixo risco e o surgimento de verrugas genitais são de poucos meses<sup>3</sup>, para o curto prazo (5-10 anos) podemos avaliar a prevalência de verrugas genitais após a implementação da vacina para o HPV<sup>10</sup>.

O Brasil, bem como os países integrantes do Mercosul, não apresentava dados estatísticos de prevalência de infecção pelo HPV na população sexualmente ativa de seus diversos estados e regiões. Os dados acerca da ocorrência do HPV, bem como seus genótipos, são obtidos na análise de pacientes portadoras de neoplasias intraepiteliais escamosas e carcinoma invasivo de colo uterino. Para o Brasil, estima-se que haja entre 9 a 10 milhões de

infectados por HPV e que, a cada ano, 700 mil casos novos ocorram<sup>11</sup>.

Em 2017, o Ministério da Saúde realizou uma pesquisa em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, que incluiu 6.387 mulheres com idade média de 21,6 anos e identificou prevalência de HPV de 54,6%. Os dados coletados apontaram que Salvador é a capital brasileira com mais jovens entre 16 e 25 anos infectados por HPV, um total de 71,9%<sup>12</sup>.

Considerando este cenário epidemiológico, o objetivo deste estudo é avaliar o impacto da vacina quadrivalente para o HPV (qHPV) na frequência de verrugas genitais (VG) através de dados obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de pacientes residentes no Estado da Bahia.

## **MÉTODOS**

Este é um estudo observacional descritivo do tipo série temporal de casos. Foram utilizados dados extraídos do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), do estado da Bahia para ISTs. A coleta dos dados sobre verruga genital (A63.0 condiloma acuminado/HPV), Sífilis (A50.9 sífilis congênita e A53 secundária, terciária e latente), HIV (AIDS em adultos) e Síndrome do corrimento uretral foi realizada através do SINAN, selecionando as variáveis: CID, idade detalhada (menor de 1 ano até 80 anos ou mais), sexo (feminino e masculino), ano (2009 a 2019) e município de residência.

## **ANÁLISE DE DADOS**

A análise dos dados foi feita através da distribuição da frequência absoluta dos agravos cruzando com as variáveis: idade detalhada (menor de 1 ano até 80 anos ou mais), sexo (feminino e masculino), ano (2009 a 2019) e município de residência na Bahia.

Todas as informações extraídas da base do SINAN foram convertidas para uma base de dados do estudo. Em seguida, foi analisada a distribuição do percentual de casos de VGs e de outras ISTs (sífilis, síndrome do corrimento uretral e HIV) por faixa etária, estratificada de acordo com: sexo, ano e município de residência. Os dados dos anos anteriores à introdução da qHPV no PNI em 2014 (2009 a 2013) foram comparados aos dados dos anos posteriores (2015 a 2019). As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa estatístico Stata (*Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC*).

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Foram coletados dados públicos em base anonimizada, não sendo necessárias, portanto, a avaliação do Comitê de Ética nem a utilização de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## **RESULTADOS**

No período estudado (2009-2019), foram reportados mais de 90 mil casos de ISTs, incluindo condiloma, sífilis, corrimento uretral e HIV (Tabela 1). O maior número de casos notificados foi de infecção pelo HIV (37%), seguido de condiloma (27%). O total de casos de condiloma em cada ano teve uma tendência de redução, tanto no número absoluto, que passou de 2.862 no ano de 2009 para 1.213 em 2019, como no percentual relativo às demais ISTs analisadas que passou de 44% para 15%, respectivamente (Tabela 1).

**Tabela 1 - Distribuição do número de casos reportados de infecções sexualmente transmitidas (IST) segundo gênero, Bahia, 2009 a 2019.**

	2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Total	
	N	(%) <sup>†</sup>	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>Condiloma</b>																								
Mulheres	1877	(62.9)	1775	(56.3)	1946	(62.0)	1891	(59.9)	1624	(49.6)	1542	(44.1)	1303	(33.4)	830	(24.8)	724	(21.4)	833	(32.0)	565	(29.1)	14910	(43.4)
Homens	985	(28.4)	871	(23.0)	1226	(26.9)	1108	(24.3)	1080	(21.6)	1022	(19.0)	838	(14.7)	579	(10.1)	533	(8.5)	844	(14.3)	648	(10.6)	9734	(17.2)
Sub-Total	<b>2862</b>	<b>(44.3)</b>	<b>2646</b>	<b>(38.2)</b>	<b>3172</b>	<b>(41.2)</b>	<b>2999</b>	<b>(38.8)</b>	<b>2704</b>	<b>(32.7)</b>	<b>2564</b>	<b>(28.9)</b>	<b>2141</b>	<b>(22.3)</b>	<b>1409</b>	<b>(15.5)</b>	<b>1257</b>	<b>(13.0)</b>	<b>1677</b>	<b>(19.7)</b>	<b>1213</b>	<b>(15.1)</b>	<b>24644</b>	<b>(27.1)</b>
<b>Sífilis</b>																								
Mulheres	660	(22.1)	560	(17.8)	513	(16.3)	584	(18.5)	674	(20.6)	806	(23.0)	1218	(31.2)	1051	(31.4)	1117	(33.1)	–	–	–	–	7183	(20.9)
Homens	608	(17.5)	565	(14.9)	707	(15.5)	818	(17.9)	912	(18.2)	1043	(19.4)	1263	(22.2)	1343	(23.3)	1351	(21.5)	–	–	–	–	8610	(15.2)
Sub-Total	<b>1268</b>	<b>(19.6)</b>	<b>1125</b>	<b>(16.2)</b>	<b>1220</b>	<b>(15.8)</b>	<b>1402</b>	<b>(18.2)</b>	<b>1586</b>	<b>(19.2)</b>	<b>1849</b>	<b>(20.8)</b>	<b>2481</b>	<b>(25.8)</b>	<b>2394</b>	<b>(26.3)</b>	<b>2468</b>	<b>(25.6)</b>	–	–	–	–	<b>15793</b>	<b>(17.4)</b>
<b>Corrimento uretral</b>																								
Homens	1,131	(32.6)	1,117	(29.6)	1,491	(32.7)	1,507	(33.0)	1,447	(28.9)	1,335	(24.8)	1,256	(22.0)	1,201	(20.9)	1,542	(24.6)	2,076	(35.2)	2,418	(39.7)	16521	(48.0)
Sub-Total	<b>1131</b>	<b>(17.5)</b>	<b>1117</b>	<b>(16.1)</b>	<b>1491</b>	<b>(19.3)</b>	<b>1507</b>	<b>(19.5)</b>	<b>1447</b>	<b>(17.5)</b>	<b>1335</b>	<b>(15.0)</b>	<b>1256</b>	<b>(13.1)</b>	<b>1201</b>	<b>(13.2)</b>	<b>1542</b>	<b>(16.0)</b>	<b>2076</b>	<b>(24.4)</b>	<b>2418</b>	<b>(30.1)</b>	16521	<b>(18.2)</b>
<b>HIV</b>																								
Mulheres	448	(15.0)	819	(26.0)	682	(21.7)	684	(21.7)	975	(29.8)	1150	(32.9)	1386	(35.5)	1465	(43.8)	1536	(45.5)	1769	(68.0)	1379	(70.9)	12293	(35.8)
Homens	747	(21.5)	1227	(32.5)	1141	(25.0)	1131	(24.8)	1560	(31.2)	1976	(36.8)	2341	(41.1)	2631	(45.7)	2847	(45.4)	2984	(50.5)	3025	(49.7)	21610	(38.3)
Sub-Total	<b>1195</b>	<b>(18.5)</b>	<b>2046</b>	<b>(29.5)</b>	<b>1823</b>	<b>(23.7)</b>	<b>1815</b>	<b>(23.5)</b>	<b>2535</b>	<b>(30.6)</b>	<b>3126</b>	<b>(35.2)</b>	<b>3727</b>	<b>(38.8)</b>	<b>4096</b>	<b>(45.0)</b>	<b>4383</b>	<b>(45.4)</b>	<b>4753</b>	<b>(55.9)</b>	<b>4404</b>	<b>(54.8)</b>	33903	<b>(37.3)</b>
<b>Total</b>																								
Mulheres	2985	(46.2)	3154	(45.5)	3141	(40.8)	3159	(40.9)	3273	(39.6)	3498	(39.4)	3907	(40.7)	3346	(36.8)	3377	(35.0)	2602	(30.6)	1944	(24.2)	34386	(37.8)
Homens	3471	(53.8)	3780	(54.5)	4565	(59.2)	4564	(59.1)	4999	(60.4)	5376	(60.6)	5698	(59.3)	5754	(63.2)	6273	(65.0)	5904	(69.4)	6091	(75.8)	56475	(62.2)
Total Geral	<b>6456</b>	<b>(100)</b>	<b>6934</b>	<b>(100)</b>	<b>7706</b>	<b>(100)</b>	<b>7723</b>	<b>(100)</b>	<b>8272</b>	<b>(100)</b>	<b>8874</b>	<b>(100)</b>	<b>9605</b>	<b>(100)</b>	<b>9100</b>	<b>(100)</b>	<b>9650</b>	<b>(100)</b>	<b>8506</b>	<b>(100)</b>	<b>8035</b>	<b>(100)</b>	<b>90861</b>	<b>(100)</b>

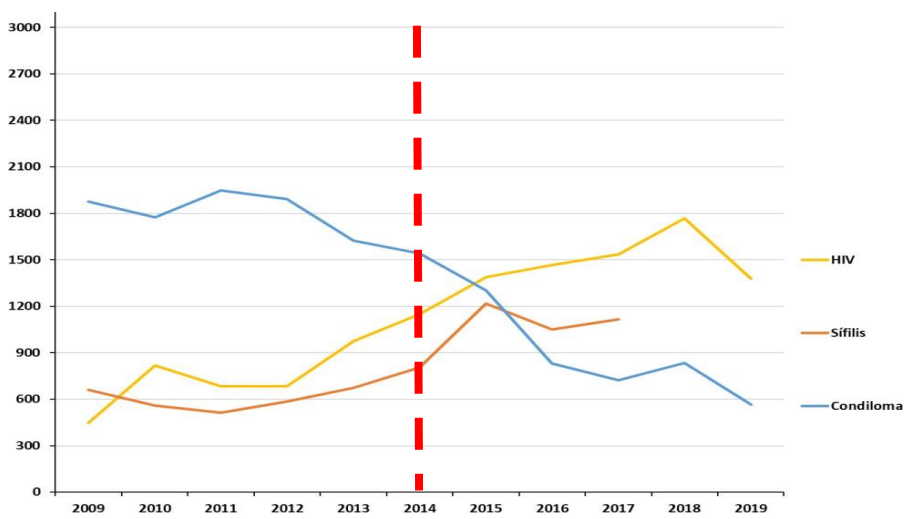
<sup>†</sup> Percentual do total de casos reportados em mulheres, homens e no geral.

<sup>†</sup> Provável atraso no registro de casos de sífilis em 2018 e 2019 gerando uma discrepância entre o n. de casos notificados e o n. real de casos.

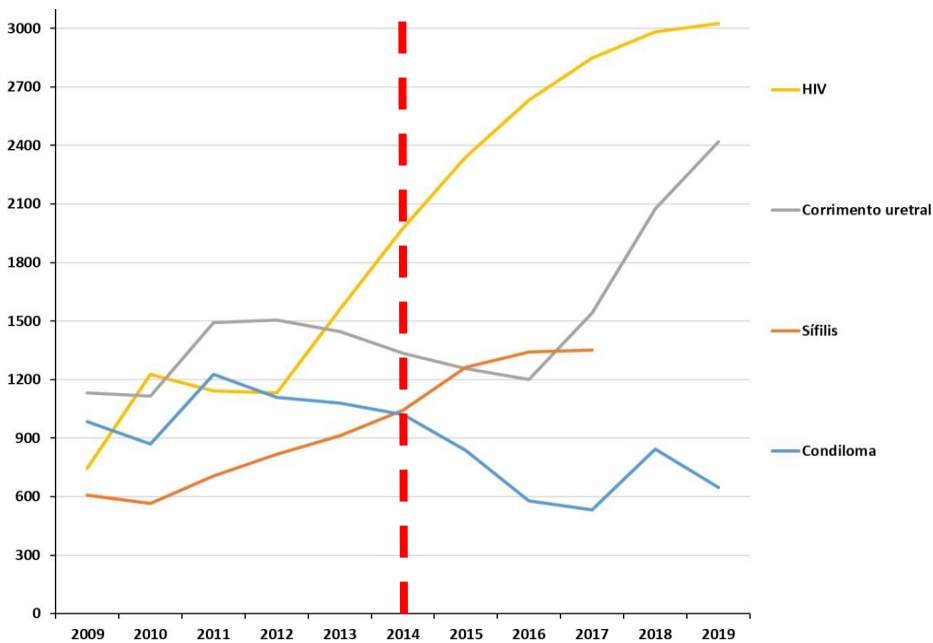
A tendência de redução no número de casos reportados de condiloma observada no sexo feminino (Figura 1A) foi maior do que aquela no sexo masculino (Figura 1B), sobretudo após a introdução da vacina HPV em 2014. Para o sexo feminino de 2014 até 2019 a redução foi de 63,4%, para o masculino o mesmo período a redução foi de 36,5% em relação ao condiloma.

**Figura 1 – Distribuição do número de casos de ISTs notificados, segundo gênero, Bahia, 2009 a 2019.**

### C) Feminino



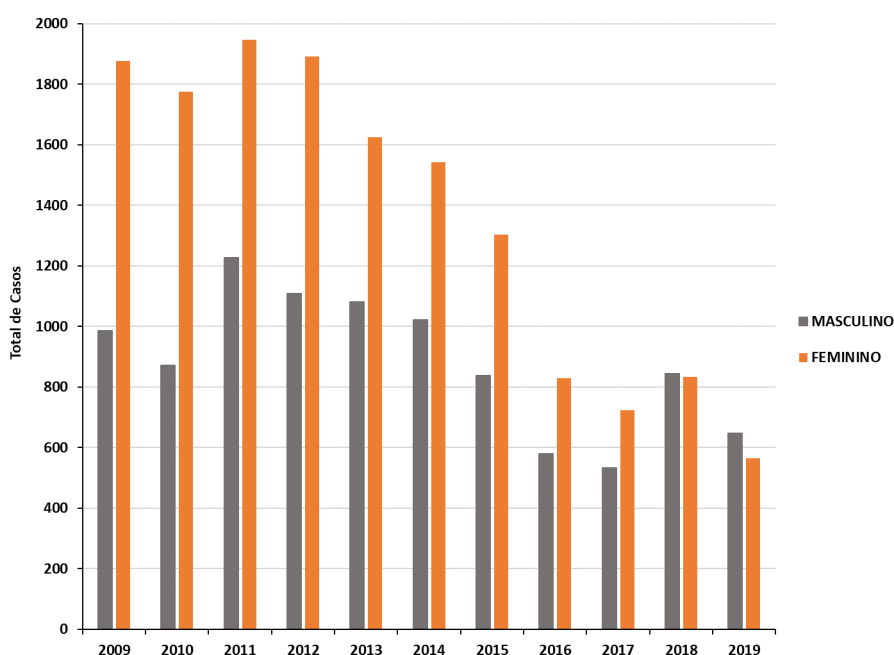
### D) Masculino



Nota: Linha tracejada no ano de implementação da vacina HPV no PNI.

A distribuição do número de casos notificados de condiloma por ano de acordo com o gênero é mostrada na Figura 2. O número de casos de condiloma entre as mulheres no início do estudo era quase o dobro do número reportado entre os homens, passando de 1.877 no primeiro ano para 565 no último ano, uma redução de aproximadamente 70%. No mesmo período, houve também uma diminuição de casos no sexo masculino de 985 para 648, respectivamente, mas a redução observada foi cerca da metade da observada nas mulheres (34%).

**Figura 2 – Distribuição do número de casos notificados de condiloma, segundo gênero, Bahia, 2009 a 2019.**



Mais uma vez, observa-se que nos anos anteriores à introdução da vacina HPV no PNI, o número de casos de condiloma reportados entre as mulheres diminuiu de 1.877 (2009) para 1.624 (2013), redução de 13,5%. Após a introdução da vacina HPV, o número de casos de condiloma no sexo feminino caiu de 1.542 (2014) para 565 (2019), redução de 63,4%.

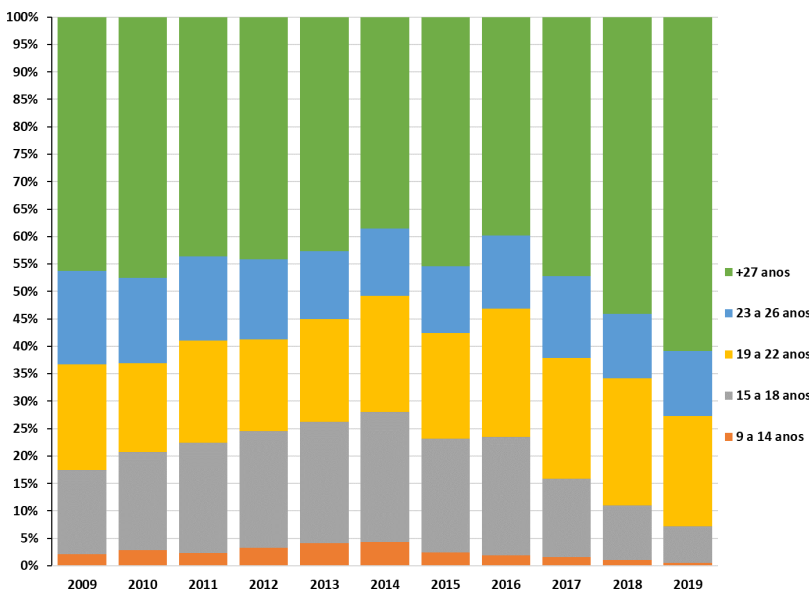


A distribuição do percentual dos casos notificados de condiloma em mulheres e homens por ano e faixa etária é mostrada na Figura 3. O percentual de casos de condiloma reportados em mulheres na faixa etária coberta pela vacina HPV no PNI (9 a 14 anos) quase duplicou, passando de 2,1% para 4,1% nos anos de 2009 e 2013, respectivamente. No entanto, com a introdução dessa vacina no programa em 2014, o percentual de casos na faixa etária de 9 a 14 anos diminuiu de 4,3% para 0,5% nos anos de 2014 e 2019, respectivamente, uma redução de 88% (Figura 3A). Ocorreu também redução do percentual de casos na faixa etária de 15 a 18 anos, sobretudo a partir de 2017.

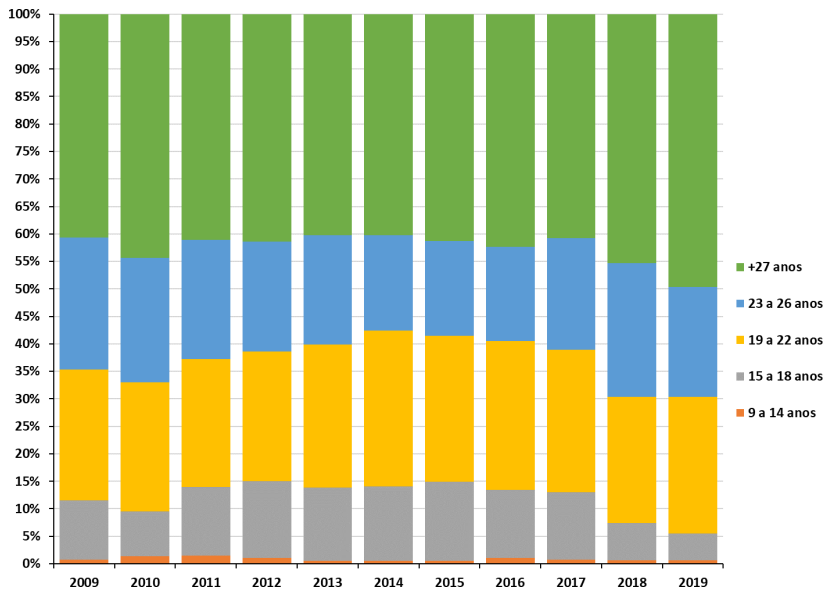
No sexo masculino, não houve mudança no percentual de casos de condiloma reportados na faixa etária de 9 a 14 anos e sim na faixa etária imediatamente superior, 15 a 18 anos, cujos percentuais aumentaram de 10,8% para 13,3% nos anos de 2009 e 2013, respectivamente. Após a introdução da vacina HPV no PNI, o percentual de casos na faixa etária de 15 a 18 anos reduziu de 13,6% para 4,9% nos anos de 2014 e respectivamente, uma redução de 64% (Figura 3B).

**Figura 3 – Distribuição do percentual de casos notificados de condiloma em mulheres e homens por faixa etária, Bahia, 2009 a 2019.**

#### A) Mulheres



## B) Homens



## DISCUSSÃO

A análise da série dos casos notificados das ISTs selecionadas (condiloma, sífilis, corrimento uretral e HIV) de residentes do estado da Bahia, durante um decênio (2009 a 2019) revelou redução no número de casos de condiloma, notadamente a partir da inclusão da vacina qHPV no PNI em 2014. Enquanto que, para as demais ISTs (sífilis, corrimento uretral e HIV), houve aumento no número de casos reportados durante o mesmo período.

De 2009 a 2014, os casos de condiloma ocupavam o primeiro lugar em número absoluto entre as quatro ISTs analisadas, representando o maior percentual do total dessas notificações com pouco menos da metade das ocorrências em 2009, cerca de 44,3%. Após 2014 começou a diminuir, passando a ser a IST menos reportada ao final do período estudado com cerca de um terço do percentual inicial (15,1%). Portanto, a proporção dos casos de condiloma em relação ao total das ISTs analisadas variou, se mantendo alta inicialmente e só começando a declinar a partir do ano de 2014, quando se iniciou a vacinação para HPV no PNI. Após a vacinação houve uma diminuição de 52,7% das notificações de condiloma.

De acordo com uma meta-análise realizada com 13 estudos que incluíram 13 milhões de participantes, a vacina qHPV reduziu significativamente o risco de VG em mulheres saudáveis (OR=0,03, IC 95%: 0,01–0,09). Nas análises de tendência temporal, o número de

casos de VG diminuiu significativamente em cerca de 64% no período pós-vacinação nessas mulheres (OR agrupado=0,36 , IC 95%: 0,26–0,51). Em homens jovens, apesar de serem não vacinados, a redução nos casos de VG também foi significativa (OR agrupado=0,69 , IC 95%: 0,61–0,78), embora não tão proeminente quanto à observada em mulheres. O efeito da qHPV na população geral foi protetor contra VG (OR agrupado=0,52 , IC 95%: 0,46-0,58)<sup>13</sup>.

Em teoria, é possível que parte do declínio observado na incidência de VG entre mulheres tenha sido causado por mudanças no comportamento sexual ou no comportamento de busca por saúde. No entanto, consideramos que é improvável que isso tenha sido relevante, porque a diminuição foi observada apenas no número de casos de condiloma, enquanto para as demais ISTs analisadas houve um aumento. De acordo com dados da SESAB, o número de casos de HIV no estado da Bahia notificados no SINAN teve um aumento de 76%, passando de 1.359 para 2.392 nos anos de 2014 e 2018, respectivamente (MS, 2021). Em relação ao número de casos de sífilis adquirida notificadas no SINAN no estado da Bahia, no período de 2012 a 2018 foram registrados 36.194 casos, com aumento expressivo no número de casos (427,6%) e taxas de detecção da sífilis adquirida ascendente, passando de 16,9/100.000 habitantes em 2012 para 85,5 casos /100.000 habitantes em 2018<sup>14</sup>. A prevalência crescente de outras ISTs na população do nosso estado ao mesmo tempo que se observou uma queda no número de casos VG sugere que esta redução não se deva a mudanças de comportamento sexual com diminuição de risco para ISTs. Mais ainda, o número de casos de VGs também aumentou na primeira metade do período estudado, ocorrendo a redução apenas após o ano de 2014, coincidentemente com o início da vacinação contra HPV no PNI. Em outro estudo que reportou redução de VGs na Dinamarca, o registro de outras ISTs (clamídia genital, sífilis e gonorreia) entre as mulheres no Registro Nacional de Pacientes Dinamarquês mostrou também uma tendência crescente ou estável, sugerindo que a diminuição de VG foi consequência da vacinação para o HPV<sup>15</sup>.

No nosso estudo durante todo o decênio de 2009 a 2019, observamos uma redução nas notificações de condiloma de aproximadamente 66%, síndrome do corrimento uretral houve um aumento de 114%, para o HIV um aumento bastante expressivo de 268%. Para a sífilis, observamos uma tendência crescente até 2017 quando foram notificados 2.468 casos, porém no ano de 2018 foram notificados apenas 99 casos, caindo de 17,3% em 2017 para 0,7% em 2018. Consideramos que os anos de 2018 e 2019 houve um provável atraso no registro de casos de sífilis gerando uma discrepância entre o número de casos notificados e o número real de

casos, principalmente se observar a tendência crescente das notificações dos anos anteriores.

A redução no número de casos reportados observada no sexo feminino foi maior do que aquela no sexo masculino, sobretudo após a introdução da vacina HPV em 2014. O número de casos de condiloma entre as mulheres no início do estudo era quase o dobro do número reportado entre os homens, diminuindo aproximadamente 70%. No mesmo período, a diminuição de casos no sexo masculino foi a metade da observada nas mulheres (34%). Essa diferença é esperada, uma vez que a vacinação contra HPV no PNI iniciou-se em 2014 somente para meninas e apenas em 2017 foi estendida para meninos. Além disso, a redução mais acentuada dos casos de VG na cidade de Salvador comparado às demais cidades do interior pode refletir uma maior taxa de cobertura e utilização da vacina qHPV na capital em relação ao restante do estado.

No presente estudo, durante todo o período analisado, observou-se um total de casos de VG maior em mulheres do que em homens. Numa revisão com 13 estudos realizados em diversos países no mundo, 9 reportaram taxas de incidência de VG maiores em homens do que em mulheres<sup>16</sup>, porém em grupos etários específicos, como entre 15 e 25 anos, as taxas de incidência eram maiores nas mulheres<sup>17</sup>. Outro estudo publicado em 2012 mostrou que a incidência de VG atingia o pico numa idade mais jovem para as mulheres e que os homens representavam uma maior proporção total de episódios<sup>18</sup>. A predominância de mulheres na nossa série de casos pode ser devido às diferenças na anatomia sexual, a terapia domiciliar é mais adequada para homens do que para mulheres. Assim, uma proporção maior de homens com VG seria tratada por seus médicos de clínica geral<sup>15</sup>. Outro fator é que, como o estudo é baseado no comportamento de busca por tratamento, as mulheres tendem a buscar mais assistência que os homens.

O percentual de casos de condiloma reportados em mulheres na faixa etária coberta pela vacina HPV no PNI (9 a 14 anos) aumentou no período anterior à adoção da vacina qHPV no PNI, reduzindo-se em quase 90% em seguida. Isso é consistente com a interpretação que a diminuição foi secundária à vacinação contra HPV. Ademais, ocorreu também redução do percentual de casos em meninas na faixa etária de 15 a 18 anos, sobretudo a partir de 2017, conforme esperado, já que a coorte vacinada inicialmente aos 9-14 anos atinge essa faixa etária neste ano. No sexo masculino, o percentual dos casos notificados de condiloma sofreu uma redução na faixa etária de 15 a 18 anos, mas não houve mudança significativa no percentual de casos reportados de condiloma na faixa etária de 9 a 14 anos. A menor diminuição observada em homens é coerente com a adoção mais tardia da vacinação em meninos (2017 vs. 2014).

Além disso, o impacto observado na faixa etária imediatamente superior à da vacinação, 15 a 18 anos, pode resultar de proteção indireta, considerando-se que os parceiros das meninas vacinadas têm uma idade maior. Consistentemente, houve redução mais acentuada dos casos de VG entre jovens na cidade de Salvador comparado às demais cidades do interior, mais uma vez isso pode resultar de maior taxa de cobertura na capital em relação ao restante do estado.

Em 2017 iniciou-se a vacinação dos meninos e neste ano foram notificados 1.257- 13%, em 2018 houve um aumento no número de notificações para 1.677- 19,7%. Uma explicação provável é que pode ter havido um aumento da procura por tratamento nas unidades básicas de saúde devido a uma maior campanha de mobilização e educação quanto as manifestações clínicas das VG e das doenças causadas por HPV de modo geral.

Esse mesmo aumento nas notificações de 2017 para 2018 também foram observados nos municípios de Itapetinga, Porto Seguro, Senhor do Bonfim, Vitória da Conquista, Lauro de Freitas, Juazeiro, Guanambi, Barreiras além de Salvador.

Vitória da Conquista é o município da Bahia com a maior proporção de casos de condiloma durante 2009 a 2019 em relação ao número de habitantes quando comparado os cinco municípios com os maiores números de notificações/população 2020: Vitória da Conquista (2.325/341.128 =0,7%), Juazeiro (1.060/218.162= 0,5%), Salvador (10.574/2.886.698 = 0,4%), Barreiras (609/156.975 = 0,4%) e Feira de Santana (2.168/619.609 = 0,3%).

Embora nenhuma relação causal entre a vacinação e o declínio nas taxas de incidência de VG entre as mulheres possa ser determinada pelo uso de um estudo observacional descritivo do tipo série temporal de casos, esse tipo de estudo fornece informações valiosas e oportunas sobre os efeitos da vacinação contra HPV em nível populacional. Devem ser levados em consideração na análise dos dados a distribuição da vacina no país, a diferença na cobertura vacinal, o comportamento sexual, a duração dos períodos pré e pós-vacinação, ou a fonte de dados do estudo.

Apesar do risco incerto/alto de viés de seleção, viés de informação e fatores de confusão, é importante usar os resultados das análises de tendência temporal para avaliar o desempenho da vacina em contexto do “mundo real” para confirmar que a eficácia pode ser vista não exclusivamente em condições clínicas ideais<sup>13</sup>. A maioria das análises de tendência temporal mostrou alto risco de fatores de confusão, como mudanças na atividade sexual e comportamento de busca de saúde durante o período do estudo, o que pode potencialmente causar alterações

nas notificações de VGs. O presente estudo mostrou baixo risco de viés de informação, porque as VGs foram diagnosticadas por médicos, utilizando critérios estabelecidos para definição dos casos<sup>13</sup>.

Não tínhamos dados que pudesse vincular os casos de VG ao *status* de vacinação individual. No entanto, o objetivo do nosso estudo foi avaliar os efeitos da vacinação em nível populacional, em vez da eficácia da vacina, que foi bem estabelecida em ensaios clínicos randomizados<sup>19</sup>. Os pontos fortes deste estudo incluem os dados de base populacional e o longo tempo de seguimento<sup>15</sup>, entretanto a VG é um agravo que não consta na lista nacional de doenças de notificação compulsória. A modalidade de vigilância das ISTs tem como base uma notificação simplificada e imediata de doenças específicas e síndromes.

Uma limitação deste estudo, como de outros estudos utilizando dados baseados no comportamento de busca por tratamento, é que uma parte dos indivíduos com sintomas clínicos pode não buscar tratamento ou pode se autotrotar. Além disso, episódios subclínicos de VGs também não são possíveis de estimar<sup>18</sup>. A decisão de usar um período de eliminação de 6 meses para distinguir novos episódios persistentes, é uma conduta porém não está documentada nos protocolos de registros de notificação do SINAN. O uso de um período de eliminação permite remover episódios prevalentes do ano anterior, que poderiam ser considerados infecções persistentes em tratamento<sup>18</sup>. Um fator limitante para uma melhor análise dos dados desse trabalho foi que não foi possível encontrar dados de cobertura do estado para a vacina de qHPV no sistema do DATASUS do Ministério da Saúde.

Finalmente, a subnotificação acontece nas unidades de atendimento ao paciente, devido à falta de adesão de médicos ou enfermeiros, a dificuldades no processo de notificação e a problemas relacionados ao paciente e/ou familiares. A qualidade da informação em saúde no Brasil ainda é muito precária. As fichas de notificação geralmente são preenchidas a mão e encaminhados de um setor ao outro podendo ocorrer demora, perdas e erros, que poderiam ser minimizados com a informatização total do sistema.

## CONCLUSÕES

A vigilância continuada das VG fornece um método simples de monitorar o efeito da vacinação para o HPV.

Foi observado um declínio no número de casos de VG notificados no SINAN após a vacinação em 2014 (52,7%). Portanto, nossos resultados demonstram o impacto da vacina qHPV e referendam sua recomendação.

Diminuindo a carga clínica das VGs nas unidades básicas de saúde, pode-se aumentar a capacidade desses serviços, podendo assim se dedicar mais a outras ISTs de importância para a saúde pública em ascensão nos últimos anos.

## REFERÊNCIAS

1. OKUNADE, K. S. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. **Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects**, v. 0, n. 0, p. 165–180, 2019.
2. REUSCHENBACH, M.; *et al.* Burden of HPV related anogenital diseases in young women in Germany - An analysis of German statutory health insurance claims data from 2012 to 2017. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n.1, p. 1–10, 2020.
3. DE CARVALHO, N. S.; *et al.* Brazilian protocol for sexually transmitted infections 2020: Human papillomavirus (hpv) infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. 1–10, 2021.
4. ROSALIK, K.; TARNEY, C.; HAN, J. Human papilloma virus vaccination. **Viruses**, v. 13, n. 6, p. 1–11, 2021.
5. GARLAND, S. M.; *et al.* Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. **Clinical Infectious Diseases**, vol. 63, no. 4, p. 519–527, 2016.
6. ROCHA, Raquel; GRUPO DE ESTUDO DA VACINA DO HPV; VERDASCA, Nuno. First studies on the identification of human papillomavirus (HPV) genotypes in a vaccinated Portuguese female population with active sexual activity. **Boletim Epidemiológico Observações**, v. 6, n. 18, p. 4–9, 2017.

7. MOURA, L. L.; CODEÇO, C. T.; LUZ, P. M.. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, 2021.
8. SANTOS, J.G.C, DIAS, J.M.G. Vacinação pública contra o papilomavirus humano do Brasil. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, 2018.
9. VERANI, J. R; *et al.* Europe PMC Funders Group Case-control vaccine effectiveness studies: Data collection, analysis and reporting results. v. 35, n. 25, p. 3303–3308, 2020.
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informe Técnico da **Ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada)** 2018.
11. ABREU *et al.* Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.23, n.3, p.849-860, 2018.
12. POP-BRASIL. **Estudo epidemiológico sobre a prevalência nacional de infecção pelo hpv**. 2017.
13. LUKÁCS, A.; *et al.* The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: A meta-analysis. **BMC Public Health**, vol. 20, no. 1, p. 1–16, 2020.
14. SESAB. Boletim Epidemiológico de Sífilis 2019. **Coordenação de Vigilância Epidemiológica de Doenças e Agravos (Coagravos)**, 2019. Disponível em: [file:///D:/Documentos/boletim\\_sifilis\\_2019\\_internet%20\(1\).pdf](file:///D:/Documentos/boletim_sifilis_2019_internet%20(1).pdf).
15. BAANDRUP, L. *et al.* Significant decrease in the incidence of genital warts in young danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 40, n. 2, p. 130–135, 2013.
16. PATEL, H.; *et al.* Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, 2013.
17. KRAUT, A. A.; *et al.* Incidence of anogenital warts in Germany: A population-based cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, p. 360, 2010.
18. LEVAL, A; *et al.* Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. **Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 6, p. 860–866, 2012.
19. FAIRLEY, C. K *et al.*, Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. **Sexually Transmitted Infections**, 2009.