



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Ana Isabel Leite da Silva Correia
Prevenção do Cancro do Colo do Útero

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Isabel Leite da Silva Correia
Prevenção do Cancro do Colo do Útero

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia/Obstetrícia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Dra. Libânia Araújo

Revista: Revista Portuguesa de Clínica Geral

Abril, 2011

FMUP

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Eu, Ana Isabel Leite da Silva Correia, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801124, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura: Ana Isabel Leite da Silva Correia

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
2010/2011

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Ana Isabel Leite da Silva Correia

Endereço electrónico: med05124@gmail.com **Telefone ou Telemóvel:** 917417525

Número do Bilhete de Identidade: 13189495

Título da ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante:~~

Prevenção do Cancro do Colo do Útero

Orientador:

Dra. Maria Libânia Marques Araújo

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto:

Ginecologia/Obstetrícia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura: Ana Isabel Leite da Silva Correia

Prevenção do Cancro do Colo do Útero

Cervical Cancer Prevention

Ana Isabel Correia

Estudante da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Correspondência:

Ana Isabel Correia

+351 917417525

anacorreia87@gmail.com

Rua António Costa Pereira, N°26

4465-283 São Mamede de Infesta, Portugal

Prevenção do Cancro do Colo do Útero

Resumo

Objectivos: Nesta revisão pretende-se abordar a temática da prevenção do cancro do colo do útero, através da pesquisa bibliográfica das publicações existentes, para que possa constituir instrumento auxiliar de actualização e aperfeiçoamento da prática clínica.

Fontes de dados: Base de dados PubMed, dados do RORENO e GLOBOCAN e livro de texto especializado.

Métodos de revisão: Dos 639 artigos obtidos, seleccionaram-se 46, pela leitura do título e abstract, que respondiam ao objectivo desta revisão, bem como, outros estudos que permitissem uma abordagem geral deste tema.

Resultados: O cancro do colo do útero é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. É um dos cancros mais frequentes, tanto na incidência como na mortalidade, estando em primeiro lugar em muitos países em desenvolvimento. A infecção cervical com subtipos oncogénicos do HPV é o factor etiológico major do cancro do colo do útero. Esse factor é necessário para o desenvolvimento de lesões de alto risco e cancro, mas existem outros. Estão identificados mais de 100 génotipos, dos quais cerca de 40 infectam preferencialmente os órgãos genitais. Cerca de 70% dos casos de cancro do colo do útero são devido aos tipos de HPV 16 e 18, sendo estes subtipos de alto risco. As estratégias de prevenção secundária, pelo rastreio, devem ser associadas à prevenção primária, pela educação e vacinação, sendo formas complementares de prevenção. Existem duas vacinas comerciais contra o HPV, Gardasil® e Cervarix®, sendo vacinas profiláticas, não apresentando eficácia terapêutica. A prevenção secundária baseia-se na detecção das lesões por citologia, reconhecimento imunológico e colposcopia, integrados em programas de rastreio organizado e oportunístico. A associação destas estratégias aumenta a eficiência de qualquer programa de combate ao cancro do colo do útero.

Conclusões: Ainda muito há a fazer no campo da prevenção do CCU, tanto a nível da educação, vacinação e rastreio.

Palavras-chave: Neoplasias do Colo do Útero/prevenção & controle ; Infecções por Papillomavirus ; Vacinas contra Papillomavirus; Rastreio do Cancro do Colo do Útero.

Tipologia do Artigo: Revisão

Cervical Cancer Prevention

Abstract

Objectives: The aim of this review is to approach the issue of prevention of cervical cancer, through the report of existing publications, so that it can be an aid to updating and improving clinical practice.

Data Sources: PubMed database, data from RORENO and GLOBOCAN and a specialised textbook.

Review methods: Of the 639 articles obtained, 46 were selected by reading the title and abstract, which corresponded to the objective of this review, as well as other studies that could give a general approach to this issue.

Results: Cervical cancer is an important public health problem worldwide. It is one of the most frequent cancers, both in incidence and mortality, being the first in many developing countries. The cervical infection with oncogenic types of HPV is the major etiological factor of cervical cancer. This factor is a necessary cause for the development of high risk lesions, but additional etiologic factors are involved. More than 100 types of HPV are identified, approximately 40 infect the genitals. There are subtypes of high risk and low risk. About 70% of cervical cancer cases are due to HPV 16 and 18, being these high risk subtypes. The strategies of secondary prevention, by screening, should be associated with primary prevention, through education and vaccination, being complementary forms of prevention. There are two commercial vaccines against HPV, Gardasil® and Cervarix®, being prophylactic vaccines, showing no therapeutic efficacy. Secondary prevention is based on the detection of lesions by cytology, colposcopy and immune recognition. These methods can belong to organised and opportunistic screening programs. The combination of these strategies increases the efficiency of any program to combat cervical cancer.

Conclusions: There is still much work to do in the prevention of the cervical cancer, both in education, vaccination and screening.

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms/prevention & control; Papillomavirus infections; Papillomavirus vaccines; Cervical Cancer screening.

Índice

Lista de Siglas.....	6
Introdução.....	7
Métodos.....	8
Resultados.....	9
A. Algumas considerações sobre o Cancro do Colo do Útero.....	9
A1. Incidência e Mortalidade.....	9
A2. Factores de Risco.....	10
A3. Patogenia.....	10
B. Prevenção do Cancro do Colo do Útero.....	12
B1. Prevenção Primária.....	12
B1. a) Educação.....	12
B1. b) Vacinação.....	13
B2. Prevenção Secundária.....	18
B2. a) Métodos de Rastreio.....	19
B2. b) Tipos de Rastreio.....	20
Conclusões.....	23
Agradecimentos.....	24
Referências Bibliográficas.....	25
Anexo - Normas para apresentação de artigos à Revista Portuguesa de Clínica Geral	

Lista de Siglas

CCU – Cancro do Colo do Útero

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

HPV – Vírus Papiloma Humano

IPO - Instituto Português de Oncologia

GLOBOCAN - Estimativas globais de cancro

ASR-W - Taxa de incidência padronizada para a idade (população padrão usada: mundial)

RORENO - Registo Oncológico Regional do Norte

ADN - Ácido desoxirribonucleico

CIN1-3 - Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 1 a 3

VLP – Partículas semelhantes a vírus

AIS - Adenocarcinoma cervical *in situ*

VIN 1-3 - Neoplasia intraepitelial vulvar grau 1 a 3

VaIN 1-3 - Neoplasia intraepitelial vaginal grau 1 a 3

FDA- *Food And Drug Administration*

EMA - Agência Médica Europeia

HSIL - lesão intra-epitelial de alto grau

ASC-US - células escamosas atípicas de significado indeterminado

LSIL – lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau

Introdução

O cancro do colo do útero (CCU) é um problema importante de saúde pública em todo o mundo.¹

Estatisticamente constitui o sétimo cancro na frequência global.^{2,3} É um dos cancros mais frequentes, tanto na incidência como na mortalidade, estando em primeiro lugar em muitos países em desenvolvimento.¹⁻⁶

Calcula-se que em todo o mundo sejam detectados cerca de 500000 casos todos os anos e ocorram mais de 250000 mortes.^{4,6-9} Está referido que, a cada dois minutos, há cerca de uma mulher afectada pelo CCU, pelo que este problema parece ser maior que o da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).¹⁰

A infecção cervical pelo vírus papiloma humano (HPV) é o factor etiológico major do CCU, tendo sido demonstrado ser o seu precursor em mais de 99% dos casos.¹¹

Assim, a prevenção da infecção por HPV tem um impacto major na incidência do CCU sendo as estratégias de prevenção primária e secundária cruciais na abordagem deste importante problema de saúde pública.

O objectivo desta monografia é a abordagem geral do tema da prevenção do CCU, através da revisão bibliográfica das publicações existentes, para que possa constituir instrumento auxiliar de actualização e aperfeiçoamento da prática clínica.

Métodos

Em 23 de Outubro de 2010 efectuou-se uma pesquisa na PubMed com a seguinte equação de pesquisa: (("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND ("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields])). A pesquisa foi limitada a artigos de revisão dos últimos 5 anos, sem limite de língua. Foram obtidos 639 artigos. Destas revisões foram seleccionadas, pela leitura do título e abstract, 46 que correspondiam ao objectivo desta monografia, bem como, outros estudos que permitissem uma abordagem geral deste tema.

Para obtenção de dados epidemiológicos sobre o CCU foi estabelecido, por indicação da Dra. Libânia Araújo, contacto pessoal com a Dra. Maria José Bento no Serviço de Epidemiologia do Instituto Português de Oncologia (IPO) do Porto, que indicou os sites www.roreno.com.pt e www.iarc.fr onde foi possível encontrar a informação mais actualizada sobre o assunto. Também foi cedido pela Dra. Maria José Bento o livro "Cancer Epidemiology and Prevention", que consta da bibliografia para a elaboração desta monografia.

Resultados

A. Algumas considerações sobre o Cancro do Colo do Útero

A1. Incidência e Mortalidade

De acordo com as estimativas globais de cancro (GLOBOCAN), no mundo, em 2008, a incidência de CCU foi de 529828 (taxa estandardizada para a idade por 100000 (ASR(W)) 15,3) e a mortalidade 275128 (ASR(W) 7.8).³

Em termos gerais, é muito mais comum em países em desenvolvimento, onde ocorrem 83% dos casos, e onde o CCU constitui 15% dos cancros femininos, com um risco antes dos 65 anos de 1,5%. Nos países desenvolvidos, o CCU é responsável por 3,6% dos novos cancros, com risco cumulativo de 0,8%.² Os países menos desenvolvidos têm a maior carga em termos de morbilidade e mortalidade em grande parte devido à falta de programas de rastreio organizado.¹²

As maiores taxas de incidência são observadas na África Subariana, Melanésia, América Latina e Caribe, Ásia central e sudeste Asiático. As taxas de incidência são geralmente baixas nos países desenvolvidos. As taxas estandardizadas para a idade são inferiores a 14,5/100000. Este padrão é relativamente recente, no entanto, antes da introdução de programas de rastreio em 1960-1970, a incidência na maior parte dos países da Europa, América do Norte, e Austrália/Nova Zelândia era semelhante aos países actualmente em desenvolvimento. Também são observadas taxas muito baixas na China (6,8/100000 habitantes) e na Ásia Ocidental (5,8/100000), sendo o menor índice registado de 0,4/100000 em Ardabil, no noroeste do Irão.²

As taxas de mortalidade são substancialmente inferiores às da incidência. O coeficiente de mortalidade para incidência é mundialmente de 55%. A sobrevida varia de região para região e o prognóstico é melhor nas regiões com baixo risco. Mesmo em países em desenvolvimento, onde surgem casos de cancro em estadió avançado, a taxa de sobrevida foi razoável (estimou-se 44% de sobrevida ajustada para a idade versus 61% nas áreas desenvolvidas). De uma forma geral, com o passar dos anos, tem-se verificado um declínio na mortalidade e incidência de CCU, principalmente, nos países ocidentais, devido aos programas de rastreio bem desenvolvidos, sendo também evidente essa diminuição em alguns países em desenvolvimento.²

Segundo a GLOBOCAN, em 2008, na Europa, foram registados 60951 novos casos de CCU e deste morreram 28288 mulheres, em Portugal a incidência de CCU foi de 949 (ASR(W) 12.2) e a mortalidade 346 (ASR (W) 3.6).³

Considerando os dados do Registo Oncológico Regional do Norte (RORENO), o CCU registou uma incidência de 15,3/100000, sendo, em 2005, o sexto cancro mais frequente, afectando 4,5% das mulheres, com uma razão mortalidade/incidência de 27%.¹³

A2. Factores de risco

A infecção cervical com subtipos oncogénicos do HPV é o factor etiológico major do CCU, sendo extremamente comum comparada com o desenvolvimento de CCU que é relativamente raro. Isto indica que factores etiológicos adicionais estejam envolvidos na evolução das lesões, incluindo factores sociodemográficos, comportamentais, variabilidade da resposta imunológica do hospedeiro, susceptibilidade genética e familiar, tabaco, paridade e outros eventos ginecológicos e obstétricos, uso de contraceptivos orais, co-infecção com outros agentes bacterianos ou víricos, factores ocupacionais e provavelmente a dieta.^{1,2,14-16}

A3. Patogenia

A carcinogénese do CCU inclui três fases fundamentais: infecção por HPV, progressão da infecção para lesões pré-cancerosas e invasão.⁴

A transmissão do HPV ocorre por via sexual, sendo na maioria dos casos infecções transitórias, assintomáticas e clinicamente insignificantes, podendo não se traduzir em lesões microscópicas nem macroscopicamente evidentes.^{1,15,17}

O HPV é um vírus de ácido desoxirribonucleico (ADN) com cerca de 8000 pares de bases e uma cápside vírica composta por duas proteínas, L1 e L2. Mais de 100 genótipos de HPV estão identificados, dos quais cerca de 40 infectam preferencialmente os órgãos genitais: vulva, vagina, colo, pénis e áreas perianais.^{1,9,16,18-20}

As células base são infectadas pelos vírus, onde estes chegam através de microtraumas da mucosa. A infecção pode evoluir de duas formas: replicação episomal progressiva ao longo das várias camadas do epitélio malpighiano, até que os viriões se libertem na superfície da mucosa pela esfoliação das células escamosas superficiais, infectando as células vizinhas; o genoma vírico integra o genoma da célula e os proto-oncogénos E6 e E7, dando início à carcinogénese.¹⁸

As proteínas E6 e E7 têm demonstrado ter um papel cooperativo na transformação de proteínas *in vitro*. A E6 liga-se e promove a degradação da proteína supressora tumoral p53

pela formação de um complexo que requer a proteína molecular E6-AP. Para além disso a proteína E6 activa a telomerase. A E7 é a principal proteína transformadora, liga-se e inactiva a proteína supressora tumoral retinoblastómica.^{1,20,21}

A infecção por HPV é muito frequente, mas na maioria dos casos é transitória e auto-limitada. Em 80% ao fim de um a dois anos tem resolução espontânea. A infecção torna-se persistente nos restantes 20%, condição predisponente para uma evolução desfavorável. Em 3 a 4% dos casos evolui para neoplasia intraepitelial cervical (CIN), dos quais 0,7 a 1% para CIN 2-3 (verdadeira lesão pré-cancerosa) e 0,1% para cancro invasivo, com um tempo de progressão variável, em geral longo, à volta dos 15 anos.

A origem vírica do CCU está solidamente estabelecida. Diversos estudos mostraram que o ADN do HPV pode ser encontrado em 99,7% dos cancros cervicais (escamosos e adenocarcinomas), sendo os tipos 16, 18, 45 e 31 os encontrados com maior frequência.^{9,15,18,19,22} Teoricamente se a infecção por HPV pudesse ser completamente erradicada, a maioria dos cancros genitais podiam ser prevenidos.²³

Baseado nestas observações, os HPV's anogenitais foram divididos em dois grupos: o primeiro associado ao desenvolvimento do cancro genital foi denominado de alto risco (HPV16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) e o segundo associado a lesões benignas, com baixo potencial oncogénico, denominado HPV's de baixo risco (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81).^{14,18,24}

Em todo o mundo, 70% dos casos de CCU são devido aos tipos de HPV 16 e 18 (o tipo 16 responsável por 54% e o 18 por cerca de 17%), e os tipos 45, 31, 33 e 52 responsáveis pela maioria dos casos restantes.^{9,21} Os tipos de HPV 6 e 11 são responsáveis por 90% das verrugas genitais.²¹

As infecções assintomáticas tanto com tipos de HPV de alto risco, como naturalmente de baixo risco, constituem as principais doenças sexualmente transmissíveis: encontram-se em cerca de 8-12% de todas as mulheres sexualmente activas.^{7,16}

Actualmente, há evidência epidemiológica, clínica e bioquímica que a infecção do colo do útero com tipos de HPV de alto risco é factor necessário para o desenvolvimento da vasta maioria de casos de cancro do colo do útero e lesões de alto grau.^{1,2,6,12,17,25}

B. Prevenção do Cancro do Colo do Útero

As acções de Medicina Preventiva são procedimentos importantes para a prevenção das doenças ou para diagnóstico em fases iniciais, orientando para o tratamento correcto. Prevenir as doenças constitui a maneira mais eficaz e económica para a manutenção da saúde.

O pico de prevalência do HPV em mulheres é cerca de 5 a 7 anos após o início da vida sexual. Em contraste, o pico do rastreio de lesões pré-cancerosas é nas mulheres no final da terceira, início da quarta décadas de vida, aproximadamente 10 a 15 anos após o início da vida sexual, em idades em que a prevalência do HPV diminui significativamente.⁴

O CCU é uma doença na qual a prevenção pode ser eficaz tanto a nível primário como secundário, uma vez que a sua etiologia central é a infecção por um vírus bem definido. Esta prevenção da infecção pelo vírus tem um impacto major na incidência deste cancro; e o processo de desenvolvimento demora cerca de 10 a 20 anos, dando oportunidade para interferir muito antes do seu desenvolvimento.^{6,17}

As estratégias de prevenção secundária, pelo rastreio, devem ser associadas à prevenção primária, pela educação e vacinação, sendo estratégias complementares de prevenção. Esta associação melhora a eficiência de qualquer programa de combate ao CCU. Para reduzir a mortalidade por CCU é extremamente importante prevenir a infecção por HPV, diagnosticá-la e tratá-la atempadamente e correctamente.²⁶

Constituem desafios para garantir o sucesso da prevenção desta doença a atitude dos governos e formuladores de políticas, preços acessíveis, a educação a todos os níveis, superando barreiras para a vacinação e contínua adesão a programas de rastreio.¹²

B1. Prevenção Primária

A prevenção primária do CCU consiste em prevenir a infecção por HPV.^{4,6} Visa a redução de risco pela atitude comportamental quanto à saúde sexual e pela utilização de vacinação contra os HPV de alto risco.⁸

B1.a) Educação

A educação para a saúde tem em vista relacionar a qualidade e compromisso para com a vida e não, simplesmente, a ausência de enfermidades. Para modificar o eixo do binómio saúde/doença, é fundamental estimular atitudes e novos procedimentos frente aos problemas da doença, de modo que a saúde seja encarada como responsabilidade de todos e não somente atribuição governamental.¹⁵

Numerosos estudos demonstraram que o conhecimento da população geral sobre HPV é muito limitado. Por isso é importante aumentar os níveis de conhecimento sobre este tema, nomeadamente com a sua inclusão na educação para a saúde do curriculum escolar. No âmbito dos profissionais de saúde o conhecimento sobre o tema também varia nos diferentes grupos pelo que deverão ser envolvidos em acções de formação adaptadas às necessidades de cada grupo.¹⁸

A educação deve ser direccionada para pacientes de ambos os sexos e deve incluir informação sobre métodos de prevenção primária como a redução do número de parceiros sexuais e uso de preservativo.^{17,27,28} Os jovens devem ser encorajados a falar sobre as suas dúvidas com o seu parceiro e responsabilizar as decisões no campo sexual depois de informados e antes de serem sexualmente activos. É necessário ter em mente que mais de metade das infecções pelo HPV ocorrem entre as idades de 15 a 24 anos. Por isso, os jovens devem ser educados quanto aos seguintes factos sobre o HPV: o HPV genital é habitualmente transmitido através do contacto cutâneo directo, na maioria das vezes durante contacto genital penetrativo (anal ou vaginal); mulheres cujos parceiros usam preservativos de látex têm taxas mais baixas de CCU, no entanto, o uso de preservativo não elimina o risco de transmissão do HPV nem de 100% das doenças sexualmente transmissíveis. Os jovens também devem ser informados que a vacinação não protege contra todos os tipos de HPV que causam CCU e verrugas genitais; não está indicada para tratamento do CCU; não é uma vacina de vírus vivos e não contém ADN vírico, por isso ninguém pode ficar infectado por tomar a vacina; após a vacina, as mulheres continuam a ter que fazer o seu rastreio regular.^{27,28}

B1.b) Vacinação

As vacinas contra o HPV começaram a ser estudadas há cerca de 10 anos.²³ Já estão disponíveis vacinas altamente eficazes contra HPV, permitindo novos rumos na abordagem do CCU. Com a vacinação dos pré-adolescentes verifica-se a redução média do risco de contrair CCU de cerca de 44% se a cobertura de 70% for alcançada. Um programa de vacinação bem sucedido tem o potencial para salvar centenas de milhares de vidas em vários países.⁹

Existem duas vacinas comerciais contra o HPV (Gardasil® e Cervarix®) estando, actualmente, uma ou ambas aprovadas em mais de 100 países no Mundo.²⁹ Ambas são produzidas com tecnologia recombinante, composta por auto-montagem de partículas semelhantes a vírus (VLP), e têm mostrado elevada imunogenicidade.^{7,24,30} As VLPs são produzidas clonando os principais genes da cápside vírica de diferentes tipos de HPV e

inseridas em vectores. Estas VLP têm grande semelhança com os viriões do HPV, não contêm material genético, pelo que não são infecciosas, nem oncogénicas. Induzem níveis elevados de anticorpos neutralizantes quando administradas por via intramuscular, com rápido acesso das VLPs aos vasos sanguíneos e gânglios linfáticos. São, por outro lado, activadoras potentes das células apresentadoras de antigénio.^{18,20}

Devido à sua elevada imunogenicidade têm capacidade de diminuir uma grande proporção dos casos de CCU.¹² Para além disso, elas têm se mostrado altamente eficientes na prevenção de infecções persistentes e lesões, não só do colo do útero, mas também a do ânus, vagina e vulva.⁷

No entanto, para ser bem sucedido em termos de saúde pública, precisam ser amplamente implementadas para a população alvo adequadamente, de preferência antes da primeira relação sexual.¹²

Infelizmente, as vacinas são ainda muito caras e inacessíveis para muitas iniciativas de saúde pública nos países em desenvolvimento.³⁰ Incluem dois tipos de HPV envolvidos no desenvolvimento do cancro (tipos 16 e 18) e, portanto, só se pode esperar uma protecção parcial contra o cancro (70/100), tornando-se necessário implementar novas estratégias para a detecção de lesões precursoras e do cancro na era pós-vacinação.^{7,17,30} Portanto, após a vacinação contra o HPV as mulheres continuam a precisar de participar nos programas de rastreio do CCU.³¹

As vacinas contra o HPV têm-se mostrado eficazes (>90%) na prevenção de infecções persistentes por HPV e lesões pré-cancerosas dos tipos de alvo, e por até cinco anos em mulheres com positividade sérica para os HPV.⁴

A vacinação pode evitar as alterações precursoras do cancro invasivo, desde que sejam causadas pelos tipos de HPV que estão cobertos pela vacinação.²⁹

Na maioria dos indivíduos a infecção por HPV desencadeia forte resposta local da imunidade celular, com erradicação da infecção e protecção significativa (embora não de 100%) contra infecções subsequentes pelo mesmo tipo de HPV.¹⁸

As vacinas contra o HPV não são terapêuticas. A vacina não inibe células base epiteliais já contaminadas pelo HPV, que continuam a transformar camadas epiteliais em displasias cervicais. Há uma esperança dos clínicos, já apoiada por dados iniciais, de que as vacinas sejam capazes de neutralizar viriões de HPV em tecidos do hospedeiro a partir de ambas as infecções de auto-inoculação e infecções em outros órgãos além do colo do útero, tornando assim possível que essas vacinas previnam tipos menos comuns de HPV associados ao cancro de pênis, vagina, vulva, ânus, cavidade oral e orofaringe.³²

Vacina quadrivalente – Gardasil®

A vacina quadrivalente Gardasil® foi desenvolvida pela *Merck & Co.Inc* e aprovada nos Estados Unidos, União Europeia e outros países em 2006.²⁰

Esta vacina contém VLPs dos HPV 16, 18, 6 e 11 purificadas e misturadas com o adjuvante amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio, e inseridas em vectores (levedura).^{19,24}

O esquema de vacinação utilizado foi uma dose intramuscular de 0,5mL aos 0, 2 e 6 meses.^{14,30,33}

O programa de estudo da Gardasil® incluiu cerca de 27000 voluntários (adolescentes dos 9 aos 15 anos e mulheres dos 16 aos 26 anos) recrutados em 33 países de todos os continentes.^{18,30} Os ensaios clínicos de Fase III randomizados e de dupla ocultação, realizados com a vacina quadrivalente para avaliação de eficácia, envolveram cerca de 18000 mulheres. Após 2 anos de seguimento demonstraram 100% de eficácia nas lesões pré-cancerosas cervicais (CIN 2-3 e adenocarcinoma cervical *in situ* (AIS)), vulvares (VIN 2-3), vaginais (VaIN 2-3) e condilomas genitais associadas ao HPV tipos 6, 11, 16 e 18. Resultados publicados aos 5 anos, demonstraram uma eficácia de 96% na infecção persistente e de 100% em CIN 1-3 e condilomas, relacionados com HPV 6, 11, 16 e 18.^{18,19} Estão a decorrer ensaios para avaliar a eficácia da vacina quadrivalente em homens, no que respeita a prevenção de lesões, bem como o seu impacto na transmissão da infecção.¹⁸

Quanto à segurança da vacina, nos estudos fase IIb os efeitos adversos locais mais frequentes foram eritema, dor e edema mas que não excederam 10% relativamente ao placebo. Os efeitos adversos sistémicos mais comuns foram a temperatura sub-febril (10% com a vacina vs 9% com o placebo) e cefaleia (19% com a vacina vs 20% com o placebo). Não houve incidência significativa de efeitos adversos graves, nomeadamente broncoespasmo.^{18,32,33}

Durante os estudos algumas mulheres engravidaram. No global 10,7% das mulheres engravidaram no grupo que fez Gardasil® e 12,6% no grupo placebo. Entre as mulheres que ficaram grávidas nos 30 dias após a vacinação houve cinco casos de anomalias congénitas em contraste com zero no grupo placebo mas nenhuma destas anomalias foi relacionada com a vacinação. Por outro lado, em mulheres cuja gravidez teve início mais do que 30 dias após a vacinação ocorreram 10 casos de anomalias no grupo da vacina e 16 casos no grupo placebo. Um grupo de peritos em teratologia concluiu que estes eventos provavelmente não estavam associados a Gardasil® ou ao seu adjuvante. Durante os ensaios 995 mulheres amamentaram (500 com vacina e 495 no placebo) sem que se verificasse reacções adversas relacionadas

com a vacina nas crianças amamentadas ou qualquer perturbação na amamentação. Foi demonstrada a compatibilidade da administração concomitante de Gardasil® com a vacina contra a Hepatite B.¹⁸

Vacina bivalente – Cervarix ®

A vacina bivalente Cervarix® foi desenvolvida pela *GlaxoSmithKline Biologicals* e aprovada na União Europeia em 2007, assim como em outros países.²⁰

Esta vacina contém VLPs dos HPV 16 e 18 purificadas e misturadas com o adjuvante hidróxido de alumínio e monofosforil lípido A, e inseridas em vectores (baculovírus).^{18,19,24}

O esquema de vacinação utilizado foi uma dose intramuscular de 0,5mL aos 0, 1 e 6 meses.^{24,33}

Foi efectuado um ensaio de fase II, randomizado e de dupla ocultação, que envolveu 1113 mulheres dos 15 aos 25 anos, a que se seguiu novo ensaio com 776 participantes, para prolongamento de seguimento por mais 36 meses. Os resultados publicados ao fim de quatro anos e meio são os seguintes: eficácia de 100% na infecção persistente do HPV 16 e 18; protecção de 100% para qualquer grau de CIN. Estão em curso ensaios de fase III, que envolvem cerca de 35000 mulheres de diversos países.^{18,34}

Quanto à segurança da vacina os resultados de ensaios fase IIb mostraram que os efeitos adversos locais mais frequentes foram eritema, dor e tumefacção no local da injeção, mas que não excederam 5-9% em relação ao placebo. Efeitos adversos sistémicos como cefaleias, fadiga, prurido e sintomas gastrointestinais foram verificados em igual proporção no grupo placebo e no grupo da vacina. No global, 16,6% dos vacinados e 13,6% do grupo placebo teve temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. No que respeita a efeitos adversos graves, não se verificou qualquer aumento de incidência no grupo da vacina.^{18,32}

Dados relativos à gravidez e malformações congénitas ainda não foram publicados. É importante efectuar estudos de vigilância a longo prazo para monitorizar a segurança das vacinas e identificar eventuais efeitos adversos raros.¹⁸

A projecção dos benefícios das duas vacinas tem sido objecto de vários estudos já publicados. Se for considerada uma cobertura de 100%, pode-se esperar que ambas as vacinas reduzam a incidência de CCU em 70 a 75%; CIN 2 e 3 de 50%; CIN 1 em 25%, para além da redução de outros carcinomas relacionados com o HPV 16 e 18. A vacina quadrivalente permite esperar um acréscimo na redução das CIN 1 em mais de 10% e 90% de redução na incidência dos condilomas, para além de diminuição de outras lesões relacionadas com o HPV

6 e 11, como é o caso da papilomatose laríngea. As duas vacinas de HPV não modificaram significativamente o curso da doença em mulheres com lesões no momento da vacinação, pelo que não têm eficácia terapêutica.^{18,35}

Duração da Imunidade

No que diz respeito à duração da imunidade, aos 4-5 anos, as duas vacinas mantêm níveis de anticorpos muito elevados (10 a 14 vezes superiores aos níveis da infecção natural).^{9,30,35} A imunogenicidade efectiva está assegurada e mantém 100% de eficácia aos 53 meses com a vacina bivalente e aos 60 meses com a quadrivalente, na prevenção de displasias cervicais provocadas pelo HPV 16 e HPV 18 e dos condilomas (no caso da quadrivalente). Os títulos de anticorpos após a vacinação são mais elevados que os induzidos pela infecção natural e parecem permanecer mais tempo, sugerindo que a duração da protecção com a vacina poderá ser maior. A duração da protecção após a vacinação é desconhecida actualmente e será determinada por estudos de follow-up de longo prazo, que estão em curso.^{18,35}

Imunidade cruzada

Nos ensaios da vacina bivalente verificou-se protecção parcial contra infecções persistentes por tipos de HPV 31, 33, 52 e 45, com redução de 94,2% das infecções transitórias relacionadas com o HPV 45 e 54,5% nas relacionadas com o HPV 31.^{18,34,35} Estudos com a vacina quadrivalente demonstraram protecção contra doença causada pelos tipos de HPV 31, 33, 35, 52 e 58. No entanto, a imunidade cruzada é parcial (59%). Como já referido, os tipos de HPV 16 e 18 são responsáveis por 70% dos casos de CCU. Os tipos de HPV 31/33/35/45/52/56 são os responsáveis pelos restantes 20-30% casos de CCU. Assim, uma vacina polivalente que contenha estes 8 tipos de HPV referidos pode efectivamente proteger contra mais de 90% dos casos de CCU.^{33,35}

Idade da vacinação

As duas vacinas induziram concentrações elevadas de anticorpos específicos para os quatro ou dois genótipos de VLPs que contêm. Os níveis de anticorpos induzidos são máximos no fim do primeiro mês após a terceira dose da vacina e baixam progressivamente até aos 18 meses estabilizando até aos 4-5 anos – período máximo de avaliação disponível. A resposta imunológica foi máxima no grupo dos 9 aos 15 anos, baixando progressivamente

com a idade, mantendo-se sempre significativamente mais elevada que a induzida pela infecção natural.^{18,33}

Sob o ponto de vista clínico, as vacinas foram 100% eficazes na prevenção de lesões relacionadas com o HPV 16 e 18 nas jovens sem contacto com o HPV, independentemente da idade. A precocidade crescente no início da actividade sexual é uma realidade em todo o mundo. Em Portugal um inquérito realizado pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia revela que 49,6% das jovens dos 15-19 anos já tinham iniciado a sua vida sexual. Vários estudos revelam que cerca de 50% das mulheres fica infectada pelo menos por um tipo de HPV entre 2 a 5 anos após o início de actividade sexual. Como o HPV 16 e 18 são os genótipos mais frequentes em adolescentes e mulheres jovens o benefício máximo potencial da vacina será atingido se for administrada antes do início da actividade sexual.^{9,18}

Baseados na evidência científica disponível, a *Food And Drug Administration* (FDA) e a Agência Médica Europeia (EMA) aprovaram a vacina quadrivalente para o grupo de mulheres entre os 9-26 anos, considerando-se como alvo preferencial para a vacinação as adolescentes antes do início da actividade sexual.^{18-20,24,32} O grupo dos 11-13 anos constitui uma óptima oportunidade de vacinação aproveitando o exame global de saúde recomendado pela Direcção Geral de Saúde para este grupo etário.³⁶ Alguns estudos propõem que a vacinação possa beneficiar as mulheres com idade superior a 26 anos que não tenham sido previamente expostas ao HPV 16 ou 18 e aquelas que podem vir a ter novos parceiros sexuais posteriormente.^{12,16,30,36,37}

B2. Prevenção Secundária

A prevenção secundária é um meio de detectar infecção por HPV carcinogénico e tratar mulheres com lesões pré-cancerosas num estadio precoce.^{4,6,8,38}

As três modalidades de detecção são a citologia, colposcopia e o reconhecimento imunológico do vírus.⁸

Em muitos países desenvolvidos que têm programas de rastreio organizado, a incidência e mortalidade de CCU tem sido reduzido substancialmente.³⁸ O rastreio por citologia tem contribuído para o declínio substancial do CCU em países desenvolvidos nas últimas cinco décadas.³⁰ No entanto, os programas de rastreio são ineficientes em muitas regiões do mundo em que as infra-estruturas apropriadas estão em falta.^{30,38}

B2.a) Métodos de Rastreio

Citologia

A citologia ou teste de Papanicolau foi validado e introduzido em 1940.^{5,20}

É observada uma forte correlação entre o início do rastreio citológico e redução da incidência e mortalidade por CCU. A eficácia dos programas de rastreio por citologia foi adequadamente demonstrada em países como a Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega, Suécia e na Colômbia.⁸

Actualmente o rastreio pelo teste de Papanicolau é essencial para a detecção das células alteradas que podem aparecer nas mulheres infectadas pelo HPV. Ao identificar estas células alteradas, o rastreio tem por objectivo detectar a doença quando ainda está numa fase pouco desenvolvida e pode ser tratada, com menos problemas para a mulher. O rastreio pretende evitar que se chegue à fase invasiva da doença, mas não evita as alterações celulares prévias.^{39,40}

Colposcopia

A citologia quando realizada conjuntamente com uma colposcopia oferece um valor preditivo negativo próximo dos 100% para o CCU, de modo que a sua prática conjunta é recomendada por muitas escolas.⁴¹ Com estratégias de detecção combinadas, o encaminhamento para colposcopia é muito mais frequente e a probabilidade de que um teste positivo tenha uma lesão de alto grau é substancialmente menor.⁴²

Reconhecimento Imunológico

O interesse mundial num potencial teste de HPV nos programas de prevenção do CCU tem crescido, tanto como um complemento da abordagem de rastreio citológico como na selecção principal. Isto decorre de duas observações consistentes. Primeiro, o teste do HPV tem uma média de 25% maior sensibilidade, mas cerca de 10% menor especificidade do que a citologia para detecção de lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL).^{4,29,42,43} Segundo, a combinação da citologia e o teste HPV atinge a sensibilidade e o valor preditivo negativo que se aproxima dos 100%.^{6,8,40}

B2.b) Tipos de Rastreio

Há dois tipos de rastreio, o organizado (populacional) e o oportunístico, que são utilizados na Europa. Os dois sistemas têm características diferentes.^{41,44}

O rastreio organizado é uma intervenção de Medicina Preventiva, através da aplicação sistemática de uma técnica de rastreio previamente validada, que tem como objectivo reduzir o carcinoma invasor.

Num programa de rastreio organizado torna-se necessário: definir uma população alvo (todas as mulheres sexualmente activas); administrar o teste de rastreio às mulheres alvo num intervalo especificado (1-5 anos); alcançar um elevado nível de cobertura para rastreio (> 70%); estabelecer um sistema de chamada de retorno efectivo de investigação; o tratamento das mulheres com positividade sérica.⁹

Uma técnica de rastreio não é por si só uma técnica diagnóstica. O teste de rastreio ideal deve ser fiável, sensível, reprodutível, cómodo e de baixo custo. Para ter um impacto sobre a mortalidade deve conseguir uma cobertura mínima de 60% da população alvo. A técnica validada actualmente para rastreio populacional do CCU é a citologia. A sua eficácia e eficiência têm sido amplamente demonstradas em regiões onde foi aplicada de forma programada, sistemática e continuada.⁴¹

O teste para detecção do ADN do HPV tem sido referido em numerosos trabalhos, também como teste de rastreio. As suas características fazem com que seja um teste de aplicação útil quando associado à citologia ou mesmo como teste inicial e isolado no rastreio, em mulheres com mais de 30 anos. O reconhecimento imunológico do HPV como teste de rastreio pode detectar aproximadamente o dobro das lesões de alto grau que são detectadas por citologia.⁴⁵

As recomendações para a realização deste tipo de rastreio são: início na idade 25-64 anos, intervalo da citologia cada 3 anos após 2 resultados anuais, satisfatórios e negativos, e teste de HPV aos 35 anos. Se tudo for negativo o intervalo de rastreio passa para 5 anos.⁴¹

Foi provado que o programa de rastreio organizado do HPV previne 80% das mortes por CCU.⁴⁵

O rastreio oportunístico é aquele que se realiza quando uma mulher efectua uma citologia numa consulta ginecológica regular. Neste caso devem-se oferecer as garantias diagnósticas exigidas à boa prática médica.

A maioria dos casos de CCU ocorre em mulheres não rastreadas, logo, englobar estas mulheres é um objectivo prioritário.⁴¹

Uma das grandes desvantagens do rastreio oportunístico é que não envolve um número significativo da população alvo e frequentemente repete excessivamente citologias em mulheres de baixo risco, com aumento dos custos e sem garantia de qualidade.⁴¹

As recomendações para a realização deste tipo de rastreio são: primeira citologia 3 anos após as primeiras relações sexuais repetindo de 3 em 3 anos, após 3 resultados negativos, citologia e colposcopia simultânea (opcional); a partir dos 35 anos, teste de HPV (opcional), se negativo repetir após 5 anos. Com resultados negativos, sem factores de risco, nem alterações nas circunstâncias pessoais e/ou do casal, pode ser recomendado repetição a cada 3 anos. Deve-se encurtar o intervalo das colheitas e manter a anuidade quando há comportamentos de risco e nas imunocomprometidas.^{40,41}

No rastreio oportunístico verificam-se reduções totais no CCU inferiores às observadas nos programas de rastreio organizado; a efectividade do rastreio pode variar de uma região para outra; tem tendência a fazer o rastreio de mulheres pertencentes a grupos sócio-económicos mais elevados, que já acedem regularmente ao sistema de saúde e têm menor risco de cancro do colo do útero; têm tendência a fazer o rastreio a algumas mulheres com maior frequência que a necessária; não faz o rastreio necessário a mulheres pertencentes a grupos sócio-económicos mais baixos e minorias. Por tudo isto, embora o rastreio oportunístico possa reduzir o CCU, é menos eficaz que o rastreio organizado e promove desigualdades na saúde.⁴⁶

A sensibilidade limitada das técnicas utilizadas para rastreio explica, em parte, que continuem a aparecer cancros do colo do útero em populações com rastreio organizado. No entanto, ao colocar o tema sensibilidade da citologia é necessário diferenciar a sensibilidade de uma citologia isolada, da sensibilidade de um programa de rastreio citológico. A repetição de citologia permite detectar casos que escaparam a um exame prévio.⁴¹

O teste de rastreio ideal deverá ter, para além de uma elevada sensibilidade, um elevado valor preditivo positivo e seleccionar exclusivamente as mulheres com doença significativa (CIN 2 -3 ou cancro) ou com potencial evolutivo. No entanto, quer a citologia quer a análise do ADN do HPV detectam um excesso de mulheres com resultados positivos ou não concludentes (células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL)), lesões não significativas, que regredem

espontaneamente. Este facto leva a uma elevada sobrecarga assistencial para o seu diagnóstico e tratamento, com aumento da ansiedade para as mulheres.

No sentido de melhorar a especificidade e o valor preditivo positivo, estão a ser investigados novos marcadores moleculares que sejam indicadores de doença significativa ou com potencial de progressão. A detecção de integração do genoma do HPV pode ser um parâmetro útil para valorizar o risco de progressão das lesões intraepiteliais. Outro parâmetro que está a ser investigado é a detecção de transcrição activa de oncogenes do HPV ou das proteínas resultantes da sua expressão.⁴¹

Conclusões

O CCU constitui uma patologia de enorme importância na saúde da mulher. Sendo esta patologia prevenível e curável, as estratégias de prevenção desempenham uma importância crucial.

Ainda muito há a fazer no campo da prevenção do CCU. A Educação, constituindo estratégia básica da prevenção primária, carece de maiores investimentos. Existem numerosos estudos a demonstrar que o conhecimento da população geral sobre HPV é muito limitado. Por isso é importante aumentar os níveis de conhecimento sobre este tema, tanto nas escolas como a nível dos profissionais de saúde e até da população geral. A vacinação constitui o outro método de prevenção primária com potencial para reduzir a incidência e mortalidade do CCU. Neste campo, são necessárias medidas de promoção da vacinação e definição da idade de vacinação com vista a beneficiar o máximo de mulheres. Estudos com as vacinas profiláticas estão a decorrer, necessitando de mais tempo para conclusões definitivas. O aparecimento das vacinas terapêuticas será, num futuro próximo, uma realidade. A prevenção secundária, pelos métodos de rastreio carece de maiores investimentos, principalmente nos países em desenvolvimento, visto que o rastreio tem contribuído para o declínio substancial do CCU em países desenvolvidos nas últimas cinco décadas. Ainda em estudo estão os métodos de citologia em meio líquido e a detecção do ADN-HPV como métodos de rastreio, no sentido de encontrar o teste de rastreio ideal com optimização da sensibilidade e especificidade.

Conclui-se assim que a prevenção do CCU é crucial para o controle deste importante problema de saúde pública. A vacinação em conjunto com programas de rastreio organizado pode, teoricamente, prevenir 100% dos CCU.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a orientação da Dra. Libânia Araújo pelo esforço, dedicação e apoio na elaboração desta monografia. Agradeço também à Dra. Maria João Bento do Serviço de Epidemiologia do Instituto Português de Oncologia do Porto que gentilmente me cedeu bibliografia com os dados epidemiológicos que constam nesta monografia.

Referências Bibliográficas

1. Schottenfeld D, Fraumeni J. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. Oxford University Press; 2006. p. 1044-1064.
2. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2005;55:74-108.
3. GLOBOCAN 2008 (IARC): *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide* [base de dados na Internet]. IARC 2010 [acesso em: 2010 Oct 23]; Disponível em: URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>.
4. Scarinci IC, Garcia FA, Kobetz E, Partridge EE, Brandt HM, Bell MC, et al. Cervical cancer prevention: new tools and old barriers. *Cancer* 2010 Jun 1;116(11):2531-42.
5. Safaeian M, Solomon D, Castle PE. Cervical cancer prevention-cervical screening: science in evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007 Dec;34(4):739-60.
6. The prevention of cervical cancer in developing countries. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;112:1204-1212.
7. Madrid-Marina V, Torres-Poveda K, López-Toledo G, García-Carrancá A. Advantages and disadvantages of current prophylactic vaccines against HPV. *Arch Med Res* 2009 Aug;40(6):471-7.
8. Sehgal A, Singh V. Human papillomavirus infection (HPV) & screening strategies for cervical cancer. *Indian J Med Res* 2009 Sep;130(3):234-40.
9. Choudhury P. Preventing cervical cancer: pediatricians role. *Indian Pediatr* 2009 Mar;46(3):201-3.
10. Tjalma WA. Cervical cancer and prevention by vaccination: results from recent trials. *Ann Oncol* 2006 Sep;17(Suppl 10):217-23.
11. Montgomery K, Bloch JR. The human papillomavirus in women over 40: implications for practice and recommendations for screening. *J Am Acad Nurse Pract* 2010 Feb;22(2):92-100.
12. Garland SM, Smith JS. Human papillomavirus vaccines: current status and future prospects. *Drugs* 2010 Jun 18;70(9):1079-98.
13. Bento MJ. *Registo Oncológico Regional do Norte (RORENO)*. Porto: Instituto Português de Oncologia do Porto; 2005 [acesso em: 2010 Oct 23]; Disponível em: URL: http://roreno.com.pt/images/stories/pdfs/roreno_05.pdf.
14. Irico G, Escobar H, Marinelli B. Cervical cancer prevention: an update. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2005;62(2 Suppl 1):37-47.

15. Cruz A, Monteiro C, Paula L, Reis A, Saddi A, Santos R. Human papillomavirus and public health: cervical cancer prevention. *Ciência & Saúde Coletiva* 2010;15 Suppl 1:1055-1060.
16. Teitelman AM, Stringer M, Averbuch T, Witkoski A. Human papillomavirus, current vaccines, and cervical cancer prevention. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2009 Jan-Feb;38(1):69-80.
17. Denny L. Prevention of cervical cancer. *Reprod Health Matters* 2008 Nov;16(32):18-31.
18. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal, Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica. Reunião de consenso nacional – vacina contra o HPV 2007.
19. Broomall EM, Reynolds SM, Jacobson RM. Epidemiology, clinical manifestations, and recent advances in vaccination against human papillomavirus. *Postgrad Med* 2010 Mar;122(2):121-9.
20. Lowy DR, Solomon D, Hildesheim A, Schiller JT, Schiffman M. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. *Cancer* 2008 Oct 1;113(7 Suppl):1980-93.
21. Long HJ 3rd, Laack NN, Gostout BS. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer. *Mayo Clin Proc* 2007 Dec;82(12):1566-74.
22. Schwartz LA. Cervical cancer: disease prevention and informational support. *Can Oncol Nurs J* 2009 Winter-Spring;19(1):6-9.
23. Kawana K. HPV vaccine for cervical cancer prevention. *Nippon Rinsho* 2010 Jun;68(6):1163-8.
24. Bhatla N, Joseph E. Cervical cancer prevention & the role of human papillomavirus vaccines in India. *Indian J Med Res* 2009 Sep;130(3):334-40.
25. Hrgović Z, Izetbegović S. Primary prevention of cervical carcinoma. *Med Arh* 2007;61(1):49-51.
26. Azam F, Shams-ul-Islam M. Prevention of human papilloma virus infection with vaccines. *J Pak Med Assoc* 2010 Aug;60(8):676-81.
27. Heavey E. Start early to prevent genital HPV infection-and cervical cancer. *Nursing* 2008 May;38(5):62-3.
28. Kollar LM, Kahn JA. Education about human papillomavirus and human papillomavirus vaccines in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008 Oct;20(5):479-83.

29. Franceschi S, Cuzick J, Herrero R, Dillner J, Wheeler CM. EUROGIN 2008 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer* 2009 Nov 15;125(10):2246-55.
30. Sankaranarayanan R. HPV vaccination: the promise & problems. *Indian J Med Res* 2009 Sep;130(3):322-6.
31. Janssen PG, Boomsma LJ, Buis PA, Collette C, Boukes FS, Goudswaard AN. Summary of the practice guideline 'Prevention and early diagnosis of cervical cancer' of the Dutch College of General Practitioners. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2009;153:A517.
32. Harper DM. Prevention of human papillomavirus infections and associated diseases by vaccination: a new hope for global public health. *Public Health Genomics* 2009;12(5-6):319-30.
33. D'Andrilli G, Bovicelli A, Giordano A. HPV vaccines: state of the art. *J Cell Physiol* 2010 Sep;224(3):601-4.
34. Szarewski A. HPV vaccine: Cervarix. *Expert Opin Biol Ther* 2010 Mar;10(3):477-87.
35. Stanley M. Human papillomavirus vaccines versus cervical cancer screening. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008 Aug;20(6):388-94.
36. Wright TC Jr, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecol Oncol* 2008 May;109(2 Suppl):S40-7.
37. Simon P, Poppe W. Should the antipapillomavirus vaccination after the age of 25 be advised? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008 Dec;37(8):748-52.
38. Grce M. Primary and secondary prevention of cervical cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2009 Nov;9(8):851-7.
39. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008 Aug 19;26(10 Suppl):K29-41.
40. Widdice LE, Moscicki AB. Updated guidelines for papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents. *J Adolesc Health* 2008 Oct;43(4 Suppl):S41-51.
41. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia cervico-Vulvovaginal. *Consenso em Patologia Cervico-Vulvovaginal* 2004.
42. Ronco G, Giorgi Rossi P. New paradigms in cervical cancer prevention: opportunities and risks. *BMC Womens Health* 2008 Dec 17;8:23.
43. Kinney W, Stoler MH, Castle PE. Special commentary: patient safety and the next generation of HPV DNA tests. *Am J Clin Pathol* 2010 Aug;134(2):193-9.

44. Breitenecker G. Cervical cancer screening: past--present—future. *Pathologie* 2009 Dec;30(Suppl 2):128-35.
45. Grce M, Davies P. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Expert Rev Mol Diagn* 2008 Sep;8(5):599-605.
46. Everything about cervical cancer prevention. European Cervical Cancer Association 2009 [acesso em: 2010 Oct 23]; Disponível em: URL: www.ecca.info/pt.

ANEXO –

Normas para apresentação de artigos à
Revista Portuguesa de Clínica Geral



Normas para apresentação de artigos à Revista Portuguesa de Clínica Geral

Conselho Editorial da Revista Portuguesa de Clínica Geral

A Revista Portuguesa de Clínica Geral (RPCG) aceita para publicação artigos de investigação fundamental, epidemiológica, clínica, sobre administração de serviços de saúde ou sobre educação, bem como artigos de revisão, artigos sobre a prática clínica, relatos de casos clínicos, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento da especialidade de medicina geral e familiar ou para a melhoria dos cuidados de saúde primários. Os artigos poderão ser redigidos em português, inglês ou castelhano.

Este documento expõe a última versão das normas de apresentação de artigos à RPCG (doravante designadas por Normas), que consistem numa revisão e actualização das normas publicadas em 2009.¹ As citações desta versão das normas devem ser feitas pela seguinte referência: Conselho Editorial da RPCG. Normas para apresentação de artigos à Revista Portuguesa de Clínica Geral. Rev Port Clin Geral 2010; 26: 325-40. Este documento não está protegido por direitos de autor, podendo ser copiado, reimpresso ou distribuído electronicamente sem autorização.

Recomenda-se aos autores que utilizem a versão electrónica dos anexos e formulários constantes nestas normas, disponíveis no sítio da *internet* da RPCG, quando pretenderem submeter um manuscrito.

POLÍTICA EDITORIAL

Autoria

A produção de um trabalho científico resulta dos contributos dados por diversas pessoas e entidades. Porém, nem todas as contribuições conferem a atribuição de autoria do trabalho.

Todos aqueles que são nomeados como autores têm que cumprir os três requisitos do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas para definição de autoria e todos os que cumpram estes requisitos devem ser nomeados como autores:

- Contribuir substancialmente para a concepção e delineamento, recolha de dados ou análise e interpretação dos dados;
- Participar na redacção ou revisão crítica do artigo no que respeita a conteúdo intelectualmente importante;
- Rever a versão final do manuscrito e aprovar a sua publicação.

Outras pessoas que possam ter contribuído para o trabalho, mas não preencham os critérios de autoria, devem ser mencionadas nos agradecimentos. Não se incluem aqui pessoas ou entidades que tenham con-

tribuído exclusivamente com o financiamento do trabalho.

Conflito de interesses

Existe um conflito de interesses quando um autor (ou a sua instituição) tem relações pessoais ou financeiras que podem influenciar as suas decisões, trabalho ou manuscrito. Nem todas estas relações representam verdadeiros conflitos de interesses. Por outro lado, o potencial para conflito de interesses pode existir independentemente do autor acreditar ou não que esta relação afecta o seu julgamento científico. O potencial para conflito de interesses pode residir nos autores, revisores ou editores.

Desta forma, para manter a transparência no processo de publicação, todos os envolvidos na publicação de artigos (autores, revisores e editores) são convidados a declarar potenciais conflitos de interesses. Porém, a existência dos mesmos não constitui fundamento para a rejeição dos manuscritos pela RPCG.

Caso os trabalhos tenham sido financiados total ou parcialmente por uma ou mais pessoas ou entidades, essa informação terá de ser publicada juntamente com



o artigo. A existência de financiamento externo não é critério de aceitação ou rejeição de manuscritos.

Conduta Ética

Para que um trabalho de investigação em seres humanos possa ser considerado válido, os autores têm de seguir uma Conduta Ética que cumpra os preceitos definidos na Declaração de Helsínquia. O protocolo de investigação deverá ser submetido a uma comissão de ética independente para que se pronuncie, aprovando ou não o mesmo. O parecer favorável desta comissão deverá ser englobado nos documentos a entregar na submissão do artigo (em conjunto com o Anexo IV). Na ausência de submissão a comissão de ética, deve o autor responsável pela correspondência com a RPCG redigir uma Declaração de Conduta Ética, indicando por que motivo não foi feita essa submissão e assumindo o cumprimento dos princípios éticos relativos a estes estudos. A ausência de qualquer um destes documentos condiciona a não aceitação do manuscrito para avaliação pelo Corpo Editorial.

ORGANIZAÇÃO CIENTÍFICA DOS ARTIGOS

Qualquer artigo submetido para publicação na RPCG deverá ser preparado de acordo com os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Médicas, redigidos pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas^{2,3} e os documentos incluídos na rede EQUATOR (*Enhancing the Quality and Transparency of Health Research*).⁴

A revista publica artigos da iniciativa dos autores e dos editores. Os artigos da iniciativa dos autores são: os artigos de investigação original, as revisões, os relatos de caso, os artigos de prática, os artigos de opinião e debate, os artigos breves e as cartas aos editores. Os editoriais, os documentos, os artigos do Dossier, os POEMs, os textos do Clube de Leitura e os textos do Websaúde são da iniciativa dos editores, embora possam ser aceites submissões da iniciativa dos autores, desde que contactem previamente os editores da RPCG. Tanto os artigos da iniciativa dos autores como os artigos solicitados pelos editores são sujeitos a um processo de revisão por pares.

Nesta secção apresentam-se os elementos que são comuns a todas as tipologias de artigo e uma descrição dessas diferentes tipologias.

Elementos comuns às diferentes tipologias de artigo

Todos os artigos apresentados à RPCG deverão ter um **Título**, a descrição dos **Autores**, um corpo de texto e **Referências Bibliográficas**. Na maioria das tipologias será necessário um **Resumo**. No caso de existirem pessoas que tenham feito contributos importantes para o artigo mas que não cumpram os critérios de autoria, poderá ser incluída uma secção denominada **Agradecimentos** que será colocada entre o corpo de texto e as referências bibliográficas. Em determinadas tipologias de artigos poderão ser incluídas ilustrações no corpo de texto. A informação relativa aos conflitos de interesses e financiamento do trabalho deve ser colocada após as referências bibliográficas.

O artigo terá que ter um **Título** e um **Resumo** em português e em inglês. Quando o idioma de publicação é o português, o primeiro resumo será em português e o segundo em inglês. Se o idioma de publicação for o inglês, a ordem será inversa. No caso do idioma de publicação ser o castelhano, o primeiro resumo (*Resumen*) será nesse idioma, havendo então um resumo em português e outro em inglês no final do artigo. Os resumos não deverão exceder as 300 palavras e deverão ser seguidos de duas a seis palavras-chave. Estas palavras-chave deverão ser termos da lista de descritores médicos MeSH,⁵ dos descritores em ciências da saúde (DeCS) da BIREME⁶ ou dos descritores da PORBASE (Índice de Assuntos).⁷ A estrutura do resumo para cada uma das tipologias de artigo será explicitada na secção correspondente.

São permitidos dois tipos de ilustrações: figuras e quadros. As figuras devem ser numeradas com algarismos árabes e os quadros com numeração romana, pela ordem da sua primeira citação no texto. O texto não deve repetir dados incluídos em ilustrações, limitando-se nesse caso a realçar ou resumir os seus aspectos mais importantes. O número de ilustrações permitidos para cada uma das tipologias será explicitado na secção correspondente.

As **Referências Bibliográficas** devem seguir o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver).⁸

Investigação original

Conteúdo: Consistem em artigos de investigação no



âmbito da medicina geral e familiar ou dos cuidados de saúde primários. Deverão seguir as normas internacionalmente aceites para este tipo de artigos.^{2,3} Os autores são encorajados a seguir as normas STROBE⁹ para estudos observacionais, CONSORT¹⁰ para ensaios clínicos, as normas STARD¹¹ para estudos de acuidade diagnóstica, as normas COREQ¹² para estudos qualitativos, as normas SQUIRE¹³ para estudos de garantia e melhoria da qualidade.

Dimensão: Não deverão ultrapassar as 8.000 palavras, sendo admitido o número máximo de 10 ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

Estrutura: Deve incluir **Título, Resumo** e duas a seis **Palavras-chave** em cada uma das línguas necessárias (ver acima). O corpo do artigo deve ser subdividido em: **Introdução, Métodos, Resultados** e **Discussão**. Poderão ser incluídos **Agradecimentos**. O artigo deve incluir **Referências Bibliográficas**.

Corpo do artigo: A **Introdução** deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, resumir o estado actual do conhecimento sobre o tema e referir os motivos que levaram à execução do estudo. Os objectivos e/ou hipóteses formuladas devem ser indicados no final da introdução. Os **Métodos** deverão referir a configuração, local e tempo de duração de estudo, a população estudada, os métodos de amostragem, as unidades de observação e as variáveis medidas, os métodos de recolha de dados, bem como critérios, instrumentos, técnicas e aparelhos utilizados. Deve ser indicada a metodologia estatística. Os **Resultados** deverão ser apresentados de forma clara usando texto e ilustrações (figuras ou quadros). A **Discussão** deverá salientar aspectos novos ou importantes do estudo e apresentar apenas as conclusões justificadas pelos resultados. Deverão ser feitas comparações com estudos idênticos realizados por outros autores e ser comentadas as limitações ou os viéses importantes do estudo. Podem ser sugeridas novas hipóteses de trabalho. Não devem ser feitas afirmações não baseadas no estudo efectuado, nem alusões a trabalhos incompletos ou não publicados. As conclusões do estudo devem ser apresentadas nos últimos parágrafos da discussão.

Resumo: O **Resumo** deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. É obrigatoriamente es-

truturado, dividido nos seguintes subtítulos: **Objectivos, Tipo de estudo, Local, População, Métodos, Resultados** e **Conclusões**. Encorajamos os investigadores a registar prospectivamente os ensaios clínicos num registo público de ensaios. Os ensaios clínicos deverão ter o número de registo no final do resumo.

Relato de Caso

Conteúdo: Consistem em textos descritivos de casos clínicos que sirvam para melhorar a tomada de decisão da investigação diagnóstica ou terapêutica, de aspectos relacionados com a educação ou com as políticas de saúde.

Dimensão: Não deverão ultrapassar as 6.000 palavras, sendo admitido o número máximo de oito ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

Estrutura: Os artigos devem incluir **Título, Resumo** e duas a seis **Palavras-chave** em cada uma das línguas necessárias (ver acima). O corpo de texto é subdividido em: **Introdução, Descrição do caso** e **Comentário**. Poderão ser incluídos **Agradecimentos**. O artigo deve incluir **Referências Bibliográficas**.

Corpo do artigo: A **Introdução** deve apresentar os motivos que levaram à apresentação do caso clínico de forma sintética e sem fazer uma revisão teórica do problema em questão. A **Descrição do caso** deve ser constituída por uma apresentação do caso clínico propriamente dito, feita de forma estruturada e com recurso a subtítulos, se necessário. O **Comentário** deverá chamar a atenção para os aspectos práticos relevantes, problemas encontrados na prática clínica ou lições a tirar do relato de caso.

Resumo: É obrigatoriamente estruturado, dividido nos seguintes subtítulos: **Introdução, Descrição do caso** e **Comentário**.

Revisão

Conteúdo: Consistem em estudos de revisão bibliográfica, trabalhos de síntese ou actualização clínica que possam constituir instrumentos auxiliares de actualização e de aperfeiçoamento da prática clínica. Os autores são encorajados a seguir as normas PRISMA para revisões sistemáticas,¹⁴ MOOSE para meta-análises de estudos observacionais¹⁵ e as recomendações de Riley et al para meta-análises de dados individuais de doentes.¹⁶ Os autores de artigos de revisão baseada na evi-



dência podem considerar úteis as recomendações publicadas na revista *American Family Physician*.¹⁷

Dimensão: Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 8.000 palavras, sendo admitido o número máximo de 10 ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

Estrutura: Os artigos devem incluir **Título, Resumo** e duas a seis **Palavras-chave** em cada uma das línguas necessárias (ver acima). O corpo de texto é subdividido em: **Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões**. Poderão ser incluídos **Agradecimentos**. O artigo deve incluir **Referências Bibliográficas**.

Corpo do artigo: A **Introdução** deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, referir os motivos que levaram à execução do estudo e discutir a sua oportunidade. A pergunta e o objectivo específico da revisão deverão aparecer claramente formulados no final da introdução. Os **Métodos** deverão descrever a metodologia usada para efectuar o processo de revisão. Devem, nomeadamente, ser indicados o tópico em revisão, definições várias (por exemplo, critérios de diagnóstico), processo utilizado para a pesquisa bibliográfica (período a que diz respeito a revisão, bases de dados electrónicas ou documentais consultadas, descritores utilizados para a pesquisa, pesquisa manual de bibliografias, contacto com peritos na área para identificação de artigos relevantes) e processos e critérios de selecção dos artigos. Os **Resultados** devem ser apresentados de forma estruturada e sistematizada e com recurso a subtítulos, se necessário. Devem incluir os resultados da pesquisa e elementos de argumentação crítica (avaliação de qualidade dos dados, síntese de dados, perspectivas em confronto, identificação de problemas não resolvidos). As **Conclusões** devem fornecer um resumo crítico dos dados relevantes, enfatizar os aspectos práticos, equacionar os problemas que subsistem e propor perspectivas futuras.

Resumo: O **Resumo** deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais, e realçar aspectos novos e importantes da revisão. É obrigatoriamente estruturado, dividido nos seguintes subtítulos: **Objectivos, Fontes de dados, Métodos de revisão, Resultados e Conclusões**. No resumo dos resultados pretende-se a indicação do número e características dos estudos incluídos e excluídos. Podem ser incluídos os achados qualitativos e quantitativos mais relevantes.

Prática

Conteúdo: Consistem em relatórios de avaliação de qualidade ou trabalhos descritivos de experiências ou projectos considerados relevantes para a melhoria da qualidade dos cuidados prestados aos doentes em cuidados de saúde primários.

Dimensão: Não deverão ultrapassar as 5.000 palavras, sendo admitido o número máximo de quatro ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

Estrutura: Os artigos devem incluir **Título, Resumo** e duas a seis **Palavras-chave** em cada uma das línguas necessárias (ver acima). Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos **Agradecimentos**. O artigo deve incluir **Referências Bibliográficas**.

Resumo: Não existe estrutura obrigatória.

Formação

Conteúdo: Consistem em relatos de projectos ou experiências considerados importantes no campo da educação médica pré e pós-graduada no contexto dos cuidados de saúde primários.

Dimensão: Não deverão ultrapassar as 5.000 palavras sendo admitido o número máximo de seis ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

Estrutura: Os artigos devem incluir **Título, Resumo** e duas a seis **Palavras-chave** em cada uma das línguas necessárias (ver acima). Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos **Agradecimentos**. O artigo deve incluir **Referências Bibliográficas**.

Resumo: Não existe estrutura obrigatória.

Opinião e Debate

Conteúdo: Consistem em textos de opinião livre susceptíveis de fomentar a reflexão e a discussão sobre temas de interesse para a medicina geral e familiar.

Dimensão: Não deverão ultrapassar as 4.000 palavras sendo admitido o número máximo de seis ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

Estrutura: Os artigos devem incluir **Título, Resumo** e duas a seis **Palavras-chave** em cada uma das línguas necessárias (ver acima). Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos **Agradecimentos**. O artigo deve incluir **Referências Bibliográficas**.



Resumo: Não existe estrutura obrigatória.

Artigo Breve

Conteúdo: Consistem em textos de pequena dimensão como, por exemplo, estudos originais curtos ou de divulgação de resultados preliminares, apontamentos sobre casos clínicos ou pequenos estudos de séries.

Dimensão: Não deverão ultrapassar as 3.000 palavras, sendo admitido o número máximo de quatro ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

Estrutura: Os artigos devem incluir **Título, Resumo** e duas a seis **Palavras-chave** em cada uma das línguas necessárias (ver acima). Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos **Agradecimentos**. O artigo deve incluir **Referências Bibliográficas**.

Resumo: Não existe estrutura obrigatória.

Carta ao Director

Conteúdo: Consistem em comentários a artigos publicados previamente na revista ou notas breves sobre experiências relevantes na prática diária. As cartas referentes a artigos só serão aceites até três meses após a publicação do artigo original.

Dimensão: Não deverão ultrapassar as 750 palavras, sendo admitida até uma ilustração (quadro ou figura) e até 5 referências bibliográficas.

Estrutura: Não existe estrutura obrigatória. O artigo pode incluir **Referências Bibliográficas**.

Resumo: Não há resumo.

Editorial

Da iniciativa do Conselho Editorial. Não deverão ultrapassar 1.200 palavras nem mais do que 15 referências. Serão admitidas até 2 ilustrações (quadros ou figuras).

Documentos

Conteúdo: Consistem em declarações, recomendações ou outros documentos de âmbito nacional ou internacional que sejam relevantes para a medicina geral e familiar.

Dossier

Conteúdo: O Dossier reúne artigos referentes a um tema comum. O objectivo do dossier é a divulgação de trabalhos de actualização científica e de temas de revi-

são elaborados por peritos. Os artigos do dossier serão solicitados pelos Editores da RPCG ou por um perito designado pelo Conselho Editorial como elemento coordenador.

Dimensão: Os artigos do dossier não deverão ultrapassar as 6.000 palavras, sendo admitido o número máximo de 8 ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

Estrutura: Os artigos devem incluir **Título, Resumo** e duas a seis **Palavras-chave** em cada uma das línguas necessárias (ver acima). Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos **Agradecimentos**. O artigo deve incluir **Referências Bibliográficas**.

Resumo: Não existe estrutura obrigatória.

POEM

Conteúdo: Nesta secção comentam-se POEMs (*Patient-Oriented Evidence that Matters*), aos quais é atribuído um nível de evidência de acordo com o *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.¹⁸ Os conceitos relacionados com os POEMs já foram extensamente revistos.^{19,20}

Dimensão: Os comentários não deverão ultrapassar as 1.000 palavras. Não haverá lugar a ilustrações.

Estrutura: Os artigos devem incluir um **Título** apelativo em estilo jornalístico, a **Referência Bibliográfica**, a **Questão Clínica**, o **Resumo do Estudo** e o **Comentário**. O título nas restantes línguas necessárias (ver acima) será publicado apenas na edição online da RPCG.

Clube de Leitura

Conteúdo: O objectivo da secção é proporcionar uma leitura comentada de artigos, livros ou outros textos procedentes de outras publicações científicas. O artigo ou publicação escolhida deve ser actual (editado nos últimos 3 meses) e relevante para a prática clínica da medicina geral e familiar.

Dimensão: Não deverá ultrapassar as 1.300 palavras. Não haverá lugar a ilustrações.

Estrutura: Os textos devem incluir um **Título** apelativo em estilo jornalístico, a(s) **Citação(ões)** do(s) artigo(s) que deram origem ao texto, o resumo do estudo (que manterá a estrutura do artigo original), o **Comentário** e as **Referências Bibliográficas**. No comentário, o autor deverá expor a sua opinião sobre a importân-



Síntese

Tipo de artigo	Estrutura resumo	Estrutura corpo de texto	Dimensão	Ilustrações
Investigação original	Objectivos, tipo de estudo, local, população, métodos, resultados e conclusões	Título,* Resumo,* Palavras-chave,* Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, [Agradecimentos] e Referências Bibliográficas	8.000	≤10
Relato de caso	Introdução, Descrição do caso e Comentário	Título,* Resumo,* Palavras-chave,* Introdução, Descrição de caso, Comentário, [Agradecimentos] e Referências Bibliográficas	6.000	≤ 8
Revisão	Objectivos, Fontes de dados, Métodos de revisão e Conclusões	Título,* Resumo,* Palavras-chave,* Introdução, Métodos, Resultados, Conclusões, [Agradecimentos] e Referências Bibliográficas	8.000	≤10
Prática	Não existe estrutura obrigatória	Título,* Resumo,* Palavras-chave,* [corpo de texto], [Agradecimentos] e Referências Bibliográficas	5.000	≤ 4
Formação	Não existe estrutura obrigatória	Título,* Resumo,* Palavras-chave,* [corpo de texto], [Agradecimentos] e Referências Bibliográficas	5.000	≤ 6
Opinião e debate	Não existe estrutura obrigatória	Título,* Resumo,* Palavras-chave,* [corpo de texto], [Agradecimentos] e Referências Bibliográficas	4.000	≤ 4
Artigo breve	Não existe estrutura obrigatória	Título,* Resumo,* Palavras-chave,* [corpo de texto], [Agradecimentos] e Referências Bibliográficas	3.000	≤ 4
Carta ao director	Sem resumo	[corpo de texto]	750	1
Editorial	Sem resumo	[corpo de texto]	1.200	≤ 2
Dossier	Não existe estrutura obrigatória	Título,* Resumo,* Palavras-chave,* [corpo de texto], [Agradecimentos] e Referências Bibliográficas	6.000	8
POEM	Sem resumo	Título,* Referência bibliográfica, Questão Clínica, Resumo do Estudo, Comentário	1.000	0
Clube de Leitura	Sem resumo	Título,* Citação [corpo do texto de acordo com a estrutura do artigo original], Comentário, Referências Bibliográficas	1.300	0
WebSaúde	Sem resumo	Título,* Referência Bibliográfica, [corpo do texto], Comentário	350	3

*Nas línguas necessárias (ver secção «Elementos comuns às diferentes tipologias de artigo»).

cia do artigo e apresentar alguns dados da sua experiência ou de outros estudos que apoiem ou não as conclusões do artigo comentado. O título nas restantes línguas necessárias (ver acima) será publicado apenas na edição online da RPCG.

Websaúde

Conteúdo: Tem como objectivo a divulgação de sítios da Internet relevantes para a medicina geral e familiar. Existem recursos disponíveis para ajudar na avaliação crítica da informação de saúde disponibilizada na internet.²¹

Dimensão: O texto não deverá ultrapassar as 350 palavras. Haverá lugar a uma ilustração por cada sítio na

internet referido até a um máximo de 3 ilustrações por texto.

Estrutura: Deve incluir um **Título** e a **Referência Bibliográfica** ao sítio na internet. O corpo de texto deverá incluir informação relativa aos recursos disponíveis no sítio da internet, nomear a entidade responsável pelos conteúdos e deverá incluir uma descrição de como o autor utiliza o sítio na sua prática de médico de família. O título nas restantes línguas necessárias (ver acima) será publicado apenas na edição online da RPCG.

ORGANIZAÇÃO FORMAL DOS ARTIGOS

Formatação dos ficheiros electrónicos submetidos

Os artigos devem ser dactilografados em qualquer pro-



cessador de texto e gravados num dos seguintes formatos: Microsoft Word, RTF ou Open Office. As páginas devem ser numeradas.

Primeira página

Deverá incluir apenas:

1. O título do artigo, que deverá ser conciso.
2. O nome do autor ou autores (devem usar-se apenas dois ou três nomes por autor).
3. O grau, título ou títulos profissionais e/ou académicos do autor ou autores.
4. O serviço, departamento ou instituição onde trabalha(m).

Segunda página

Deverá incluir apenas:

1. O nome, telefone/fax, endereço de correio electrónico e endereço postal do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.
2. O nome, endereço de correio electrónico e endereço postal do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

Terceira página

Deverá incluir apenas:

1. Título do artigo nas línguas necessárias.
2. Resumo do artigo nas línguas necessárias. O resumo deve respeitar as normas indicadas para o tipo de artigo em questão e tornar possível a compreensão do artigo sem que haja necessidade de o ler.
3. De duas a seis palavras-chave nas línguas necessárias usando, sempre que existirem, termos da lista de descritores médicos MeSH,⁵ dos descritores em ciências da saúde (DeCS) da BIREME⁶ ou dos descritores da PORBASE (Índice de Assuntos).⁷
4. Indicação da tipologia do artigo (a que secção da revista se destina).

Páginas seguintes

As páginas seguintes incluirão o texto do artigo, devendo cada uma das secções em que este se subdivide começar no início de uma página.

Primeira página a seguir ao texto do artigo

Deverá incluir o capítulo Agradecimentos, quando este exista.

Primeira página a seguir aos Agradecimentos

Deverá conter o início do capítulo Referências Bibliográficas.

Primeira página a seguir a Referências bibliográficas

Deverá conter a informação relativa aos conflitos de interesses dos autores e ao financiamento do estudo (de acordo com a informação prestada nos anexos I e II).

Páginas seguintes

Deverão incluir as ilustrações. Estas devem ser enviadas cada uma em sua folha com indicação do respectivo número (algarismo árabe ou numeração romana) e legenda. Os quadros, com numeração romana, deverão sempre incluir um título curto. Poderão incluir em rodapé notas explicativas consideradas necessárias e assinaladas utilizando os símbolos indicados nas normas de Vancouver.^{2,3} Gráficos, diagramas, gravuras e fotografias (figuras) deverão ser apresentados com qualidade que permita a sua reprodução directa e numerados com algarismos árabes. Não devem ser utilizados gráficos tridimensionais. As figuras em formato digital devem ser enviadas como ficheiros separados e não dentro do documento de texto. São aceites os formatos JPEG, TIF e EPS, preferencialmente com uma resolução de 300 pontos por polegada (dpi) ou superior. As figuras em suporte de papel ou filme (diapositivos) deverão ter boa qualidade e ser devidamente identificadas (algarismos árabes) com etiqueta autocolante no verso ou na margem. Dá-se preferência a imagens em formato digital, desde que essa opção não comprometa a qualidade das mesmas. No caso de se tratar de fotografias de pessoas ou de fotografias já publicadas, proceder de acordo com as normas de Vancouver.^{2,3}

Normas de estilo

O uso de abreviaturas e símbolos, bem como as unidades de medida, devem estar de acordo com as normas internacionalmente aceites.^{2,3}

1. Devem-se usar maiúsculas apenas nas seguintes situações:
 - a) no título e nas principais secções do trabalho;
 - b) no início do subtítulo (caso exista);
 - c) na primeira palavra de todos os períodos;
 - d) nas palavras principais de capítulos, subcapítulos, secções e subsecções;

- e) nas palavras dos títulos das figuras e quadros;
- f) em nomes de escalas e instrumentos de medida;
- g) em substantivos determinados por numeral ou letra e,

h) em nomes de cadeiras ou disciplinas académicas.

2. Usar sempre o nome farmacológico. Pode, se justificado, incluir-se o nome comercial em parênteses, após a primeira referência ao fármaco no texto.
3. Escrever por extenso algarismos menores que 10. As excepções são: quando se fazem comparações com números iguais ou superiores a 10, se utilizam unidades de medida, para representar funções matemáticas, quantidades fraccionais, percentagens e razões. Nunca iniciar uma frase com um algarismo.
4. Usar sempre algarismos para designar tempo, data, idade, amostra e população, tamanho, resultados, dosagens, percentagens, graus de temperatura, medidas métricas e pontos numa escala.
5. Por regra, não usar abreviaturas fora de parênteses. A excepção são as abreviaturas utilizadas pelos sistemas de medidas (por exemplo, kg).
6. Os acrónimos só devem ser utilizados se fazem parte da linguagem corrente (por exemplo, OMS) ou para designar uma sigla ou uma expressão técnica que vai ser utilizada repetidamente (por exemplo, DPOC). Neste caso, o seu uso deve ser apresentado entre parênteses, depois da expressão original, na primeira vez que é utilizado no texto.
7. Devem-se evitar estrangeirismos, sempre que possível.
8. Não usar sublinhados.
9. Usar negrito apenas em títulos.
10. Usar itálico apenas nas seguintes situações: referências bibliográficas, palavras estrangeiras e nomes técnicos das classificações científicas.
11. Os símbolos estatísticos (por exemplo, t, r, M, DP, p) devem ser escritos em itálico, com excepção dos símbolos em grego.
12. A indicação da casa decimal deve fazer-se através de uma vírgula e não de um ponto final.
13. No texto, os números decimais devem ser apresentados apenas com até duas casas e com arredondamento, a não ser em casos excepcionais em que tal se justifique.
14. Os operadores aritméticos e lógicos, tais como +, -, =, <, e >, levam espaço antes e depois.

Referências bibliográficas

As **Referências Bibliográficas** devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. A Revista Portuguesa de Clínica Geral é referenciada usando a abreviatura Rev Port Clin Geral. O numeral da referência deverá ser colocado após a pontuação (ponto, vírgula, etc.).

Exemplos:

(...) como é o caso das listas de distribuição.⁵

Estudos mais recentes, efectuados por Di-Franza e colaboradores,⁷ mostram que as crianças se tornam dependentes da nicotina mais facilmente do que os adultos.

Se após uma frase houver lugar à citação de mais do que uma referência estas deverão ser separadas por vírgulas excepto se forem sequenciais; nessa circunstância serão separadas por hífen.

Exemplos:

(...) sendo a prevalência maior nesse grupo etário,^{9,15,21}

(...) comparativamente a esses estudos,⁶⁻⁹

(...) tabaco a menores de 18 anos e a de regulamentar a venda de tabaco através de máquinas automáticas.^{4,7-9}

As referências a documentação legal deverão ser concisas mas, ao mesmo tempo, completas, incluindo informação sobre o tipo de diploma e seu número e data, o local onde foi publicado e as páginas.

Exemplo:

Decreto-Lei n.º 114/92, de 4 de Junho. «Diário da República – Série A. p. 2711.

SUBMISSÃO DE ARTIGOS À APRECIACÃO EDITORIAL

Os documentos devem ser enviados por **correio electrónico** para: secretariado@rpcg.apmcg.pt. Se os ficheiros forem demasiado extensos para serem enviados por correio electrónico deverão ser enviados em suporte físico digital (CD-ROM ou outros) para: Director



da Revista Portuguesa de Clínica Geral, Av. da República, 97-1º 1050-190 Lisboa.

Os documentos a enviar incluem:

- O original do artigo incluindo ilustrações, gravado em suporte electrónico (CD-ROM) ou em ficheiro(s) anexo(s) à mensagem de correio electrónico nos formatos Microsoft Word, RTF ou Open Office (texto, tabelas e diagramas) e JPEG, TIF ou EPS (ilustrações).
- O formulário constante do Anexo 1 preenchido por cada um dos autores. Para além da cópia em formato electrónico, o original deste documento deverá ser sempre enviado por correio postal.
- O formulário constante do Anexo 2 preenchido pelo autor correspondente.
- Uma declaração de autorização assinada por cada pessoa mencionada nos agradecimentos (Anexo 3).
- Tratando-se de um estudo original, a declaração de conduta ética (Anexo 4) preenchida pelo autor correspondente.
- Tratando-se de um relato de caso, declaração de consentimento informado assinada pelo doente que motivou o relato de caso (Anexo 5).
- Havendo fotografia de doente(s), declaração de consentimento informado assinada pelo doente fotografado (Anexo 5).
- Cópias de quaisquer autorizações para reproduzir material já publicado, para utilizar figuras ou relatar informação pessoal sensível de pessoas identificáveis.
- Lista de verificação anexa, devidamente preenchida (Anexo 6).

TRATAMENTO EDITORIAL

Os textos recebidos são identificados por um número comunicado aos autores, que deve ser referido em toda a correspondência com a revista. Será considerada como data de recebimento do artigo o dia de recebimento da versão electrónica ou o dia de chegada por correio postal, caso seja anterior.

Após análise da tipologia do artigo, os textos são submetidos a um processo de validação administrativa. Os artigos que não obedeçam à organização científica e à organização formal expostas nestas normas não serão apresentadas ao Conselho Editorial. O processo de devolução será automático. Os textos que estejam de acordo com as normas serão distribuídos a um editor res-

ponsável. Esse editor fará uma apreciação sumária e apresentará o artigo em reunião do Conselho Editorial. Os artigos que não estejam relacionados com a missão da revista (o desenvolvimento da especialidade de medicina geral e familiar ou a melhoria dos cuidados de saúde primários) serão recusados.

Os artigos que estejam de acordo com as normas e que se enquadrem na missão da revista entrarão num processo de revisão por pares. Aos revisores, será pedida a apreciação crítica de artigos submetidos para publicação. Essa avaliação incluirá as seguintes áreas: actualidade, fiabilidade científica, importância clínica e interesse para publicação do texto. De forma a garantir a isenção e imparcialidade na avaliação, os artigos serão enviados aos revisores sem a identificação dos respectivos autores e cada artigo será apreciado por dois ou mais revisores. Caso exista divergência de apreciação entre revisores, os editores poderão convidar um terceiro revisor. A decisão final sobre a publicação será tomada pelos editores com base nos pareceres dos revisores. As diferentes apreciações dos revisores serão sintetizadas pelo editor responsável e comunicadas aos autores. Os autores não terão conhecimento da identidade ou afiliação dos revisores ou do editor responsável.

A decisão de publicação pode ser no sentido da recusa, da publicação sem alterações ou da publicação após modificações. Neste último grupo, os artigos, após a realização das modificações propostas, serão reapreciados pelos revisores originais do artigo. Desta reapreciação resultará uma apreciação final por parte do editor responsável e a decisão de recusa ou de publicação sem alterações. Os autores de artigos aprovados para publicação serão informados da data provável de publicação.

CEDÊNCIA DE DIREITOS DE AUTOR

Os autores concedem à RPCG o direito exclusivo de publicar e distribuir em suporte físico, electrónico, por meio de radiodifusão ou em outros suportes que venham a existir o conteúdo do manuscrito. Concedem ainda à RPCG o direito a utilizar e explorar o manuscrito, nomeadamente para ceder, vender ou licenciar o seu conteúdo. Esta autorização é permanente e vigora a partir do momento em que o manuscrito é submetido, tem a duração máxima permitida pela legislação portuguesa ou internacional aplicável e é de âmbito mundial. Os autores declaram ainda que esta cedência



é feita a título gratuito. Caso a RPCG comunique aos autores que decidiu não publicar o seu manuscrito, a cédência exclusiva de direitos cessa de imediato.

Os autores autorizam a RPCG (ou uma entidade por esta designada) a actuar em seu nome quando esta considerar que existe violação dos direitos de autor.

Os autores têm direito a:

- Reproduzir um número razoável de cópias do seu trabalho em suporte físico ou digital para uso pessoal, profissional ou para ensino, mas não para uso comercial (incluindo venda do direito a aceder ao artigo).
- Colocar no seu sítio da internet ou da sua instituição uma cópia exacta em formato electrónico do artigo publicado pela RPCG, desde que seja feita referência à sua publicação na RPCG e o seu conteúdo (incluindo símbolos que identifiquem a RPCG) não seja alterado.
- Publicar em livro de que sejam autores ou editores o conteúdo total ou parcial do manuscrito, desde que seja feita referência à sua publicação na RPCG.
- Receber, até cinco anos após a publicação, 10% do valor pago por uma entidade terceira à RPCG pela reprodução em separado do seu artigo, quando esse valor for superior a 1.500 euros.

Os autores aceitam que, em caso de conflito, a resolução deste acordo será feita em Portugal e de acordo com a legislação portuguesa aplicável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conselho Editorial da Revista Portuguesa de Clínica Geral. Normas para apresentação de artigos à Revista Portuguesa de Clínica Geral. *Rev Port Clin Geral* 2009; 25: 130-144.
2. Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a revistas biomédicas: escrever e editar para publicação biomédica. Montenegro M, tradutor, Sousa JC, tradutor. *Rev Port Clin Geral* 2007;23:778-98.
3. International Committee of Medical Journal Editors [página na Internet]. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication [acedido em 20/05/2010]. Disponível em: <http://www.icmje.org>
4. The EQUATOR Network. Enhancing the Quality and Transparency of Health Research [página na Internet]. Oxford: Minervation Ltd; [acedido em 20/05/2010]. Disponível em: <http://www.equator-network.org/>
5. US National Library Medicine. Medical Subject Headings [página na Internet]. Bethesda: National Library Medicine; [actualizado em 2008/12/18; acedido em 20/05/2010]. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>
6. BIREME. Descritores em ciências da saúde (DeCS) [página na Internet]. São Paulo: Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde; [acedido em 20/05/2010]. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>
7. Biblioteca Nacional. Porbase - Base Nacional de Dados Bibliográficos [página na Internet]. Lisboa: Biblioteca Nacional; [actualizado em 27/06/2007; acedido em 20/05/2010]. Disponível em: <http://www.porbase.org/projectos/terminologias-clip.html>
8. Patrias, K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling, DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 [actualizado em 21/10/2009; acedido em 20/05/2010]. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>
9. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Apr;61(4):344-9.
10. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340: c332-c332
11. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HCW, the STARD Group. Towards Complete and Accurate Reporting of Studies of Diagnostic Accuracy: The STARD Initiative. *Clinical Chemistry* 2003;49:1-6.
12. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care* 2007 Dec;19(6):349-57.
13. Davidoff F, Batalden P, Stevens D, Ogrinc G, Mooney S. Publication Guidelines for Quality Improvement Studies in Health Care: Evolution of the SQUIRE Project. *J Gen Intern Med* 2008 Oct 2.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Clin Epidemiol* 2009; 62(10):1006-12.
15. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB, the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology Group. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology: A proposal for reporting. *JAMA* 2000;283:2008-12.
16. Riley RD, Lambert PC, Ho-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:c221
17. Siwek J, Gourlay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician*. 2002 Jan 15;65(2):251-8.
18. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M, Howick J. Levels of Evidence [página na Internet]. Oxford: Centre for Evidence-based Medicine; [actualizado em Março 2009; acedido em 20/05/2010]. Disponível em: <http://www.cebm.net/?o=1025>
19. Sanchez JP. Simplesmente POEMs. *Rev Port Clin Geral* 2005 Nov-Dez; 21(6): 631-4.
20. Mateus M, Sanchez JP. POEMs: glossário e níveis de evidência. *Rev Port Clin Geral* 2006;22:400-4.
21. Charnock D, editor. The DISCERN handbook - Quality criteria for consumer health information on treatment choices. 1st Ed. Oxford: Radcliffe Medical Press Ltd; 1998.