

Vacinação contra o Papilomavírus humano (HPV) no Brasil: histórico e desafios**Vaccination against human Papillomavirus (HPV) in Brazil: history and challenges**

DOI:10.34117/bjdv6n10-053

Recebimento dos originais:01/10/2020

Aceitação para publicação:05/10/2020

Márcio Adriano P. Dias

Programa de Pós-graduação Saúde Sociedade e Ambiente, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, Brasil
E-mail: marcioadrianopdias2@gmail.com

Bethânia Alves de Avelar Freitas

Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, Brasil

RESUMO

O câncer do colo do útero, problema de saúde pública causado pela infecção pelo Papilomavírus humano, pode ser evitado por meio da vacinação, medida que foi desafiadora desde sua implantação. Este trabalho listou marcos históricos da incorporação da vacina no Brasil sugerindo medidas para ampliação da cobertura vacinal. Os resultados indicaram a importância da realização da campanha no ambiente escolar e atividades educativas para responsáveis e adolescentes.

Palavras-chave: HPV, Vacina, Cobertura vacinal, Saúde Pública.

ABSTRACT

Cervical cancer, a public health problem caused by human papillomavirus infection, can be prevented through vaccination, a measure that has been challenging since its implantation. This work listed historical landmarks of vaccine incorporation in Brazil, suggesting measures to expand vaccine coverage. The results indicated the importance of carrying out the campaign in the school environment and educational activities for parents and adolescents.

Keywords: HPV, Vaccine, Vaccination coverage, Public health.

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é uma doença grave, sendo um importante problema de saúde pública e está associado à infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais tipos de HPV em algum momento de suas vidas. Percentual que pode ser ainda maior em homens. Estima-se que entre 25% e 50% da população feminina e 50% da população masculina mundial esteja infectada pelo HPV (INCA, 2018). O HPV causa uma das infecções virais sexualmente transmissível mais comum no mundo, apresentando

altas taxas de incidência mundial, tanto em homens quanto em mulheres. O estudo Canadense de revisão de literatura de (Patel et al., 2013) descreve a incidência e prevalência mundial das verrugas anogenitais causadas pelo HPV, incluindo casos novos e recorrentes, com variação de 160 a 289 por 100.000 entre homens e mulheres combinados e mediana de 195,4 por 100.000. As taxas de incidência entre homens variaram de 103 a 168 por 100.000, com mediana de 137 por 100.000 e entre as mulheres variaram de 76 a 191 por 100.000, com mediana de 120,5 por 100.000.

Dados preliminares do estudo epidemiológico sobre a prevalência nacional de infecção pelo papilomavirus humano – POP-Brasil demonstrou uma prevalência do HPV estimada na população brasileira de 54,6%, sendo que 38,4% apresentou o HPV de alto risco. Na população feminina a prevalência foi de 54,6% e na masculina, de 51,8% (Wendland, 2017).

O pico de incidência em mulheres é antes dos 24 anos e em homens entre os 25 e 29 anos de idade (Patel et al., 2013). A maior prevalência de HPV foi observada em mulheres sexualmente ativas com idade inferior a 25 anos (Fedrizzi et al., 2008).

A infecção ocorre através de microlesões de células da camada basal em proliferação. (Internacional Committee on Taxonomy of Viruses-ICTV, 2011). A persistência da infecção pelo HPV é necessária para o desenvolvimento das lesões pré-cancerosas e câncer (WHO/IARC, 2007).

A maioria das mulheres infectadas pelo HPV elimina a infecção espontaneamente. Nos casos em que a infecção progride, ela pode evoluir e causar lesões pré-malignas denominadas displasias. Esse processo de carcinogênese da infecção pelo HPV até sua evolução para o câncer cervical leva entre 10 e 20 anos, criando grandes possibilidades para detecção precoce dos estágios pré-cancerígenos onde o tratamento é mais eficaz (Basu et al., 2018).

No Brasil o câncer do colo do útero é o terceiro tumor mais frequente na população feminina, com 16.590 casos novos esperados para cada ano do triênio 2020-2022 representando 7,4% dos cânceres feminino e risco estimado de 15,43 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2019).

Um das formas de prevenção recomendadas pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2020) é o rastreamento através do exame preventivo, conhecido como Papanicolaou, em mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos. Embora o rastreamento seja muito importante, a vacina é a principal forma de prevenção contra o HPV do câncer do colo do útero atualmente.

O Brasil tem ampla experiência na realização de programas de imunização nacional possibilitando ações eficientes de vacinação (Zardo, 2014). Entretanto a cobertura de vacinação contra o HPV tem contrariado as expectativas. Relatório do Ministério da Saúde (2017) sobre a segunda dose em meninas de 9 a 15 anos, apontaram que 52% dos municípios possuíam coberturas

muito baixa (CV >0% a < 50%), 44% cobertura baixa (CV=50% a <80%) e apenas 4% estavam com cobertura adequada (CV >= 80%). Até junho de 2017 a cobertura acumulada no país para meninos de 12 e 13 anos foi de 20,2% e para meninas de 9 a 15 anos que completaram as duas doses foi de 46,2%. Esse baixo desempenho gerou entre julho de 2017 e no primeiro semestre de 2018 um estoque de mais de 1,5 milhões de doses de vacina próximas do seu vencimento. Para evitar esta perda o SUS disponibilizou a vacina para homens e mulheres até 26 anos (BRASIL, 2017).

A vacina contra o HPV, sobretudo os tipos 6, 11, 16 e 18 (recombinante,) possui alta imunogenicidade e o seu perfil de segurança determina relação risco/benefício vantajosa e favorável como medidas de prevenção da infecção viral e do câncer do colo uterino (Coelho et al., 2015). A política de vacinação brasileira possui respaldo da literatura científica em relação a segurança da vacina HPV (Quintão, et al., 2014).

Tendo em vista a necessidade de ampliação da cobertura vacinal nacional da vacina do HPV, o objetivo deste trabalho é trazer por meio de uma revisão de literatura e documental os marcos históricos da incorporação da vacina no Brasil, evidenciando a eficácia e segurança do uso, bem como discutir possíveis causas para baixa cobertura vacinal, e sugerir propostas para que a campanha atinja o alvo necessário para vacinação da população brasileira, gerando a prevenção do câncer do colo do útero.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para análise cronológica da incorporação da vacina contra o HPV pelo Ministério da Saúde no Brasil e ampla revisão da literatura a cerca da cobertura vacinal foram consultadas as bases de dados Periodicals Electronic Library (SPELL), portal da Scientific Electronic Library Online (SCIELO), além de consultas a portarias, normatizações nos portais eletrônicos governamentais e de instituições de ensino. O período de publicação dos artigos utilizados foi de 2006 a 2020, optou-se por um recorte de publicação estendido em virtude da necessidade do resgate histórico e análise de publicações relacionadas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A vacina contra o HPV foi desenvolvida com uma complexa tecnologia genética com a recombinação de proteínas que são semelhantes à proteína viral (L1) presentes nos vários sorotipos de HPV, denominadas de vírus-like particles (VLP), porém sem capacidade de desenvolvimento de infecções, as quais foram produzidas inicialmente em 1993. O quadro 1 apresenta os principais marcos no desenvolvimento e adesão à vacina do HPV até o ano de 2010.

Em 2002 foram apresentados os primeiros resultados de ensaios de fase I e II, de segurança e eficácia, e em 2004 os primeiros resultados de fase III, de eficácia clínica. (NOVAIS, *et al.*, 2012).

Em 2006 a Food and Drug Administration aprovou a vacina Gardasil, quadrivalente contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 (FDA, 2006). No mercado brasileiro o primeiro registro da vacina contra o HPV realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi da Gardasil – quadrivalente, ou tetravalente recombinante, contra os tipos 6, 11, 16 e 18, publicada no Diário Oficial da União (DOU) dia 18 de junho de 2006 (BRASIL, 2015).

Em julho de 2006 foi instituído pela Portaria GM/MS nº 3.124, de 7 de dezembro de 2006 um Grupo de Trabalho que seria responsável pela elaboração do plano de ação visando a incorporação da vacina HPV quadrivalente no SUS (BRASIL, 2006).

Através da Portaria n.º 3.122, de 20 de dezembro de 2007 foi instituído o Comitê Permanente que acompanharia as recomendações contidas no relatório citado anteriormente (BRASIL, 2007).

Em janeiro de 2008, o Parecer Técnico Científico e Impacto Orçamentário considerou a eu havia importantes lacunas no conhecimento científico da vacina HPV e que os gastos para a sua implantação, no momento analisado, extrapolavam os recursos disponíveis para o PNI. (SILVA E. N. *Et al.*, 2008). Neste mesmo ano foi aprovada a vacina Cervarix bivalente contra os tipos de HPV 16 e 18 (FDA, 2009).

Em 25 de fevereiro de 2008 foi registrada pela ANVISA a vacina Cervarix – recombinante, bivalente, contra os tipos de HPV 16 e 18 (BRASIL, 2015).

Em 2010 o Grupo de Trabalho (GT) instituído pela Portaria n.º 310 de 10 de fevereiro de 2010 para avaliar o Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo de Útero, referendou as conclusões do primeiro grupo em relação à vacina HPV, concluindo que tal incorporação não era possível, pois inviabilizaria o equilíbrio financeiro do SUS (BRASIL, 2010). Foi apresentado também o Projeto de Lei 6820/2010 da Senadora Ideli Salvatti (PT/SC) que alterava a Lei n.º 6.259, de 30 de outubro de 1975 visando incluir a vacina HPV ao PNI (BRASIL, 2010). Ainda neste ano o GT instituído pela Portaria 310/2020 deu parecer contrário á incorporação da vacina no SUS (BRASIL, 2010a).

A partir de 2010 cerca de 15 municípios brasileiros iniciaram, com recursos municipais, a vacinação contra o HPV. Dentre eles, em São Francisco do Conde (BA) em março de 2010 foi realizada vacinação para meninas entre 10 e 14 anos nas escolas públicas e privadas, no mesmo ano em Barretos (SP) iniciou-se a vacinação de meninas entre 11 e 14 anos da 6ª e 7ª série do ensino fundamental de escolas públicas e privadas e também em 2010, Campos dos Goytacazes (RJ) realizou vacinação em meninas de 11 a 14 anos de escolas públicas e privadas (Brasil, 2012).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A vacina contra o HPV foi desenvolvida com uma complexa tecnologia genética com a recombinação de proteínas que são semelhantes à proteína viral (L1) presentes nos vários sorotipos de HPV, denominadas de vírus-like particles (VLP), porém sem capacidade de desenvolvimento de infecções, as quais foram produzidas inicialmente em 1993. O quadro 1 apresenta os principais marcos no desenvolvimento e adesão à vacina do HPV até o ano de 2010.

Em 2002 foram apresentados os primeiros resultados de ensaios de fase I e II, de segurança e eficácia, e em 2004 os primeiros resultados de fase III, de eficácia clínica. (NOVAIS, *et al.*, 2012).

Em 2006 a Food and Drug Administration aprovou a vacina Gardasil, quadrivalente contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 (FDA, 2006). No mercado brasileiro o primeiro registro da vacina contra o HPV realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi da Gardasil – quadrivalente, ou tetravalente recombinante, contra os tipos 6, 11, 16 e 18, publicada no Diário Oficial da União (DOU) dia 18 de junho de 2006 (BRASIL, 2015).

Em julho de 2006 foi instituído pela Portaria GM/MS nº 3.124, de 7 de dezembro de 2006 um Grupo de Trabalho que seria responsável pela elaboração do plano de ação visando a incorporação da vacina HPV quadrivalente no SUS (BRASIL, 2006).

Através da Portaria n.º 3.122, de 20 de dezembro de 2007 foi instituído o Comitê Permanente que acompanharia as recomendações contidas no relatório citado anteriormente (BRASIL, 2007).

Em janeiro de 2008, o Parecer Técnico Científico e Impacto Orçamentário considerou a eu havia importantes lacunas no conhecimento científico da vacina HPV e que os gastos para a sua implantação, no momento analisado, extrapolavam os recursos disponíveis para o PNI. (SILVA E. N. *Et al.*, 2008). Neste mesmo ano foi aprovada a vacina Cervarix bivalente contra os tipos de HPV 16 e 18 (FDA, 2009).

Em 25 de fevereiro de 2008 foi registrada pela ANVISA a vacina Cervarix – recombinante, bivalente, contra os tipos de HPV 16 e 18 (BRASIL, 2015).

Em 2010 o Grupo de Trabalho (GT) instituído pela Portaria n.º 310 de 10 de fevereiro de 2010 para avaliar o Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo de Útero, referendou as conclusões do primeiro grupo em relação à vacina HPV, concluindo que tal incorporação não era possível, pois inviabilizaria o equilíbrio financeiro do SUS (BRASIL, 2010). Foi apresentado também o Projeto de Lei 6820/2010 da Senadora Ideli Salvatti (PT/SC) que alterava a Lei n.º 6.259, de 30 de outubro de 1975 visando incluir a vacina HPV ao PNI (BRASIL, 2010). Ainda neste ano o GT instituído pela Portaria 310/2020 deu parecer contrário à incorporação da vacina no SUS (BRASIL, 2010a).

A partir de 2010 cerca de 15 municípios brasileiros iniciaram, com recursos municipais, a vacinação contra o HPV. Dentre eles, em São Francisco do Conde (BA) em março de 2010 foi realizada vacinação para meninas entre 10 e 14 anos nas escolas públicas e privadas, no mesmo ano em Barretos (SP) iniciou-se a vacinação de meninas entre 11 e 14 anos da 6ª e 7ª série do ensino fundamental de escolas públicas e privadas e também em 2010, Campos dos Goytacazes (RJ) realizou vacinação em meninas de 11 a 14 anos de escolas públicas e privadas (Brasil, 2012).

Tabela 1: Resultados de estudos da vacina contra o HPV até o início da incorporação da vacina em municípios brasileiros 2002 a 2010.

Ano	Descrição	Referência
2002	Resultados de ensaios de fase I e II	Novaes et al., 2012
2004	Resultados de ensaio de fase III	Novaes et al., 2012
2006	Aprovação da vacina quadrivalente (Gardasil) pela Food and Drug Administration (FDA).	FDA, 2006
28/06/2006	Registro da Vacina contra HPV (Gardasil-quadrivalente) pela ANVISA	BRASIL, 2015. Nota Técnica n. 125/2015 SUMED/SUCOM/ANVISA
07/Dez/2006	Constituição do Grupo de Trabalho para elaboração de plano de ação visando a incorporação da vacina HPV quadrivalente no SUS.	BRASIL, 2006. Port. N.º 3.124, de 07/12/2006.
20/Dez/2007	Instituição do Comitê Permanente para acompanhamento das recomendações contidas no relatório referente à incorporação da Vacina papilomavírus humano.	BRASIL, 2007. Port. N.º 3.212, de 20/12/2007
Jan/ 2008	Publicação do Parecer Técnico Científico e Impacto Orçamentário (PTC) da CONITEC;	Silva, E.N. <i>et al.</i> , 2008
2008	Aprovação da vacina Bivalente (Cervarix) pela Food and Drug Administration (FDA).	FDA, 2009
25/02/2008	Registro da Vacina contra o HPV (Cervarix bivalente) pela ANVISA.	BRASIL, 2015 Nota Técnica n. 125/2015 SUMED/SUCOM/ANVISA
10/02/2010	Instituição do Grupo de Trabalho para avaliação do Programa de Controle do Câncer do Colo de Útero.	BRASIL, 2010 Port. N.º 310, de 10/02/2010.
10/02/2010	Apresentação do PL 6820/2010 da Senadora Ideli Salvatti (PT/SC).	BRASIL/SENADO FEDERAL, 2010a PL 6820 de 02/02/2010
2010	Parecer contrário à incorporação da vacina no SUS pelo grupo de trabalho instituído pela Portaria 310/2010.	BRASIL/INCA, 2010b
2010	Início da vacinação contra HPV em vários municípios brasileiros com recursos municipais.	BRASIL, 2012

Apesar de muitos municípios já incorporarem a vacina seu uso ainda não era um consenso. O quadro 2 resume os marcos para incorporação da vacina de 2011 a 2017.

Em 2011 a Senadora Vanessa Graziotin (PC do B/AM) apresenta o Projeto de Lei 238 de 6 de maio de 2011 propondo a imunização de mulheres entre 9 e 40 anos com a vacina HPV no SUS (Brasil, 2011). Novamente o Ministério da Saúde se posicionou contrário à incorporação da vacina HPV, principalmente devido a relação custo-efetividade não ser razoável, diante da realidade brasileira. O Ministério da Saúde define aguardar a conclusão do estudo “Avaliação tecnológica de

vacinas para a prevenção da infecção por papilomavirus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação da vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunização/PNI do Brasil” (Brasil, 2013). Em dezembro é publicado o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) com o tema Câncer de Colo do Útero: a vacina para a prevenção do HPV e o desafio para a melhoria da qualidade do rastreamento no Brasil. (Brasil, 2011b)

Em agosto de 2012 foi elaborado A Nota Técnica N° 36/2012/ATS/DECIT, pelo novo Grupo de Trabalho do Ministério Saúde composto para analisar a implantação da vacina HPV no SUS reiterando os desafios para implantação de uma vacina num país com um território extenso e diversificado, mas que trará benefícios para um parcela da população desde que seja realizado com responsabilidade e considerando os aspectos relatados na nota técnica (NOVAES et al., 2012)

Em outubro de 2012 foi Instituída a Comissão Gestora para análise, emissão de parecer conclusivo e acompanhamento das PDP através da Portaria n.º 52, de 23 de outubro de 2012 (Brasil, 2012b). Neste mesmo mês, segundo o relatório de Novaes et al, (2012), a Razão Incremental de Custo-Efetividade da vacina HPV foi considerada custo-efetiva segundo parâmetros da OMS e que sua incorporação trará benefícios ao controle do câncer do colo do útero, desde que garantidos os investimentos por parte do programa.

Em dezembro foi encaminhado aos laboratórios públicos Butantan, Bio-Manguinhos e FUNED o Ofício Circular n.º 33/2012/SCTIE/MS constando os critérios de avaliação para a seleção da Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) que deveria ser apresentado na reunião da Comissão Gestora do MS em 31/01/2013 (Brasil, 2013).

Em 31 de janeiro de 2013 em Reunião da Comissão Gestora do MS, instituída pela Portaria SCTIE/MS N° 52, de 23 de outubro de 2012, foi escolhida a proposta apresentada pelo Butantan com parceria privada da Merck Sharp & Dohme – MSD para o desenvolvimento da vacina quadrivalente. A escolha foi respaldada por a vacina apresentar benefícios adicionais e ser predominante nos programas de outros países, além da possibilidade de transferência de tecnologia avançada para a produção da vacina nonavalente (Brasil, 2013).

Em julho foi publicado o Relatório da CONITEC-82 – Informe sobre a introdução da Vacina HPV no calendário de vacinação do adolescente e em 16 setembro de 2013 foi recomendado a incorporação da vacina quadrivalente contra o HPV devido a sua comprovada segurança e sendo custo efetiva no SUS (Brasil, 2013).

Através da Portaria N° 54, de 18 de novembro de 2013, tornou-se pública a decisão de incorporação da vacina quadrivalente contra o HPV para prevenção do câncer do colo do útero no SUS, onde a opção foi o esquema estendido (0, 6 e 60 meses), possibilitando a ampliação do grupo

alvo, que inicialmente seria meninas de 10 e 11 anos para meninas de 11 a 13 anos. Para as meninas indígenas, foram incluídas as de 9 a 13 anos (Brasil, 2013b).

A decisão pelo esquema estendido foi baseada na recomendação do Grupo Técnico Assessor de Imunizações da Organização Pan-Americana de Saúde (TAG/PAS), após ser aprovado pelo Comitê Técnico de Imunizações do PNI (Brasil, 2014).

Em março de 2014 o MS inicia a vacinação de meninas de 9 a 13 anos com a vacina contra o HPV, com a segunda etapa da campanha acontecendo em setembro (Brasil, 2014).

Em 2015, a vacina HPV quadrivalente foi ampliada para as meninas de 9 a 13 anos de idade e mulheres de 9 a 26 anos vivendo com HIV/AIDS (Brasil, 2015).

Em 2016 o esquema da vacina foi modificado para 2 doses (0 e 6 meses) (Brasil, 2018). Esta alteração do esquema vacinal é fruto de estudos como o de Dobson et al. (2013) em que determinaram que a imunogenicidade foi estatisticamente não inferior, ao medir os níveis do Título Médio Geométrico (GMT), na população por intenção de tratamento, medidos aos 7 meses, 1 mês após a administração da dose final da vacina HPV. Sendo que meninas (9-13 anos) que receberam 2 doses (0 e 6 meses) não obtiveram títulos inferiores às mulheres (16-26 anos) que receberam 3 doses (0, 2 e 6 meses) com taxas de GMT de 2,07 (IC 95%, 1,62-2,65) para HPV-16; 1,76 (IC 95%, 1,41-2,19) para HPV-18, 2,25 (IC 95%, 1,71-2,96) para o HPV-6 e 1,84 (IC 95%, 1,53-2,22) para o HPV-11, inclusive apresentando títulos de anticorpos mais altos no primeiro grupo.

Neuzil et al. (2011) demonstrou que esquemas alternativos com intervalos maiores entre as duas primeiras doses apresentam níveis de anticorpos mais altos imediatamente antes da terceira dose, resultando em resposta imunológica mais potente.

Em 2017, foi liberada a vacinação para as meninas de 9 a 14 anos e para os meninos de 11 a 14 anos de idade e incluídos homens e mulheres entre 9 e 26 anos de idade vivendo com HIV/AIDS, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea e pacientes oncológicos, público este mantido para 2018 (Brasil, 2018).

Quadro 2: Pareceres sobre o uso da vacina contra o HPV até o início da incorporação da vacina pelo Ministério de Saúde do Brasil 2011 a 2017.

Ano	Descrição	Referência
06/05/2011	Apresentação do PL 238/2011 da Senadora Vanessa Graziotin (PC do B/AM).	BRASIL/SENADO FEDERAL, 2011 PL 238 de 6/05/2011.
2011	Novo posicionamento contrário do Ministério da Saúde a incorporação da vacina HPV.	Novaes et al., 2012
24/03/2011	Instituição do Comitê Técnico Assessor para acompanhamento da Política de prevenção, diagnóstico e tratamento dos cânceres de útero e de mama.	BRASIL, 2011a. Port. N.º 558 de 24/03/2011

Dez/ 2011	Publicação do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde.	BRASIL, 2011b BRATS, Ano IV, n.º 17
Ago/2012	Publicação da Análise Técnica sobre a Introdução da Vacina contra Papilomavirus Humano no PNI no Brasil e o Parecer Técnico N° 36/2012/ATS/DECIT, pelo novo Grupo de Trabalho do Ministério Saúde.	Novaes et al., 2012
23/10/2012	Constituição da Comissão Gestora para análise e acompanhamento da PDP.	BRASIL, 2012b Port. 52, de 23/10/2012
Jan/2013	Escolha da proposta do Butantan com parceria privada da Merck Sharp & Dohme – MSD para o desenvolvimento da vacina quadrivalente.	Brasil, 2013
Julho/2013	Publicação do Relatório de recomendação da CONITEC - 82	Brasil, 2013
16/09/2013	Anexo 1 do Relatório da CONITEC-82 – Informe sobre a introdução da Vacina HPV no calendário de vacinação do adolescente.	Brasil, 2013 (p.35)
18/11/2013	Publicação da decisão de incorporação da vacina quadrivalente contra o HPV para meninas de 11 a 13 anos com dose estendida (0, 6 e 60 meses)	BRASIL. Portaria N° 54, de 18/11/2013.
Mar./2014	1ª etapa da Campanha de Vacinação contra o HPV de meninas de 11 a 1 anos.	BRASIL, 2014
Set./2014	2ª etapa da Campanha de Vacinação contra o HPV de meninas de 11 a 1 anos	
2015	Ampliação da vacinação para meninas de 9 a 13 anos e mulheres de 9 a 26 anos vivendo com HIV/AIDS	Brasil, 2018
2016	Modificação do esquema vacinal para duas doses (0 e 6 meses).	Brasil, 2018
2017	Liberação para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos e população masculina e feminina de 9 a 26 anos vivendo com HIV/AIDS, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea e pacientes oncológicos.	Brasil, 2018

A vacinação contra o HPV ocorre nas Unidades Básicas de Saúde e, eventualmente nas escolas, em campanhas de vacinação promovidas pelo Ministério da Saúde. Contudo a maioria dos municípios enfrenta dificuldades para atingir a cobertura vacinal preconizada pelo Ministério da Saúde.

Em 2014, ano da implantação da vacina o Brasil, obteve uma excelente resultado atingindo a cobertura de 101,4% em meninas de 9 a 13 anos, contudo na aplicação da segunda o resultado foi muito inferior com 59,8% (BRASIL, 2015-PNI); situação que se repetiu em 2015, porém com queda nas duas doses, 70,49% e 44,63% na primeira e segunda dose respectivamente em meninas de 9 a 11 anos. (Manganelli et al., 2018).

Essa realidade do País é reflexo do que enfrenta os diversos municípios brasileiros, que observam a queda constante nas suas coberturas vacinais contra o HPV, como verificado no município de Marabá-PA onde a cobertura em meninas de 9 a 11 anos foi de 67,3% na primeira dose e caiu para 17,6% na segunda dose no ano de 2015, e em todo o 11º Centro Regional de Saúde do Estado do Pará com seus 21 municípios onde a cobertura da primeira e segunda dose foi de 74,28% e 37,37%, respectivamente. (Pismel; Rocha, SL; Rocha, WC, 2016).

França et al. (2017) evidenciou que os 16 municípios da Microrregião de Serra Geral em MG atingiram a cobertura para a dose 1, mas houve queda significativa nas doses 2 e 3 subsequentes, na maioria dos municípios, seguindo a mesma realizada do Estado.

A baixa na cobertura da segunda dose da vacina contra o HPV foi relatada em municípios brasileiros de diferentes estados, como em Itajaí-GO (Silva *et al.*, 2020), Amparo-SP (Ruas et al., 2017), Conceição do Araguaia-PA (Cunha et al., 2018), em Princesa Isabel-PB (Ferreira et al., 2018) e em Volta Redonda-RJ (Cabral et al., 2019).

Diversos fatores foram apontados como dificultadores para adesão à vacina como: o medo dos eventos adversos entre os adolescentes e familiares (França et al., 2017 e Cabral et al., 2019), a pouca informação e esclarecimento a respeito da importância da vacina por parte dos adolescentes e responsáveis (Ruas et al., 2017; Cunha et al., 2018; França et al., 2019 e Cabral et al., 2019), a dificuldade de diálogo entre os pais e filhos sobre sexualidade (França et al., 2017; Cabral et al., 2019), a mudança da estratégia de vacinação utilizando apenas as Unidades Básicas de Saúde e reduzindo a participação das escolas como locais de vacinação (França et al., 2017; Pereira e Souza, 2017 e Manganelli et al., 2018), o medo da iniciação precoce da atividade sexual e o despreparo dos profissionais de saúde (França et al., 2017).

A melhoria na cobertura vacinal será possível quando as ações tradicionais, como divulgação em TV, rádios, carro de som, cartazes e faixas pela cidade, avisos nas escolas e a chamada “busca ativa”, forem potencializadas (Cunha et al., 2018). Também destaca-se a importância de outras medidas como a realização de ações de educação em saúde direcionadas aos adolescentes e seus responsáveis (França et al., 2017; Ruas et al., 2017; Cunha et al., 2018 e Ferreira et al., 2019). É importante a manutenção da estratégia mista nas campanhas de vacinação com utilização das Unidades Básicas de Saúde e escolas como espaços para desenvolvimento das ações de imunização, a integração dos profissionais de saúde e educação nas ações de vacinação e ainda o fortalecimento das ações de divulgação das campanhas (França et al., 2017 e Cabral et al., 2019).

5 CONCLUSÃO

Esta revisão de literatura demonstra que apesar da experiência brasileira com ações de imunização e a decisão de incorporação da vacina contra o HPV desde novembro de 2013 para meninas de 11 a 13 anos de idade e ampliação para outras faixas etárias e sexo, vários municípios brasileiros enfrentam dificuldades de alcançarem a meta de 80% de cobertura preconizada pelo Ministério da Saúde.

Desde sua implementação em 2014, passada a primeira fase da campanha onde o país alcançou altas coberturas, convivemos a cada ano com a queda nos números, especialmente na administração da segunda dose.

Diversos fatores são elencados como possíveis causas e dentre eles o presente estudo considera o medo quanto aos eventos adversos, a pouca informação e esclarecimento dos adolescentes e seus familiares sobre a vacina, a mudança da estratégia de vacinação, que na primeira fase da campanha em 2014 utilizou além das unidades de saúde as escolas públicas e particulares como locais para realização das campanhas de vacinação e a falta de preparado dos profissionais de saúde como os principais fatores que contribuíram para a baixa adesão à vacina, que hoje é considerada a principal forma de prevenção do câncer do colo do útero.

Como forma de mudar esse cenário e melhorar a cobertura da vacina contra o HPV no país e conseqüentemente reduzir os números do câncer do colo uterino os diversos autores pesquisados trazem como principais propostas as ações de educação em saúde aumentando o conhecimento e sensibilizando os adolescentes e seus responsáveis quanto a importância e segurança da vacina; manutenção da estratégia mista nas campanhas utilizando além das Unidades de Saúde tradicionais as escolas públicas e privadas como espaços de ações educativas e desenvolvimento da vacinação, complementando com maior integração entre os profissionais de saúde e educação e o fortalecimento das ações de divulgação das campanhas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio do Programa de Pós-graduação em Saúde Sociedade e Ambiente (SaSA) da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) e, também, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

BASU, Partha et al. Secondary Prevention of Cervical Câncer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, v.47, p.73–85, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.012>>. Acesso em: 25 fev. 2020.

BRASIL. Portaria n. 3.124, de 07 de dezembro de 2006. *Constitui Grupo de Trabalho para elaborar plano de ação visando à incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, da Vacina Quadrivalente Recombinante contra Papilomavírus humano tipos 6, 11,*

16 e 18, para a profilaxia de doença relacionada a esses tipos de HPV. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt3124_07_12_2006.html>. Acesso em 12 set. 020.

BRASIL. Portaria n.º 3.212, de 20 de dezembro de 2007. *Institui Comitê Permanente para acompanhamento das recomendações contidas no relatório referente à incorporação da Vacina contra papilomavírus humano.* Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt3212_20_12_2007.html. Acesso em: 11 set. 2020.

BRASIL. Portaria n.º 310, de 10 de fevereiro de 2010. *Institui Grupo de Trabalho com a finalidade de avaliar o Programa Nacional de Controle de Câncer de Colo do Útero.* 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt0310_10_02_2010.html. Acesso em 15 ago. 2019.

BRASIL. Projeto de Lei n.º 6820, de 2010. Altera a Lei 6.259, de 30 de outubro de 1957, para garantir o fornecimento de vacinação antipapilomavirus humano (HPV) à população. 2010a. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=733814&filename=PL+6820/2010. Acesso em: 19 out. 2018.

BRASIL/INTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Plano de Ação para reduçã da Incidência e Mortalidade por Câncer do Colo do Útero: Sumário Executivo. Rio de Janeiro, 2010b. 40p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//plano-de-acao-para-reducao-da-incidencia-e-mortalidade-por-cancer-do-colo-do-utero-2010.pdf>. Acesso em: 05 jul. 2020.

BRASIL/ SENADO FEDERAL. Projeto de Lei do Senado Federal n.º 238, de 6 de maio de 2011. Dispõe sobre a imunização de mulheres na faixa etária de 9 a 40 anos com a vacina antipapilomavírus humano (HPV), na rede de saúde do Sistema Único de Saúde de todos os Estados e Municípios Brasileiros. 2011. Disponível em: <https://legis.senado.leg.br/sdleg-getter/documento?dm=4013929&ts=1567523566181&disposition=inline>. Acesso em: 19 nov. 2019.

BRASIL/ SENADO FEDERAL. Projeto de Lei do Senado Federal n.º 558, de 25 de março de 2011. *Constitui o Comitê Técnico Assessor para acompanhamento da política de prevenção, diagnóstico e tratamento dos cânceres de colo de útero e mama.* 2011a.

Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//portaria-558-24-mar-2011.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2020.

BRASIL. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATIS) N.º 17. *Câncer de Colo do Útero: a vacina para a prevenção do HPV e o desafio para a melhoria da qualidade do rastreamento no Brasil.* 2011b. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=412390&_101_type=document. Acesso em: 10 ago. 2020.

BRASIL. Análise técnica da introdução da vacina contra o Papilomavirus Humano no Programa Nacional de Imunizações do Brasil. Brasília, 2012. Disponível em: http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Attachments/412215/RESPOSTA_PEDIDO_Relatorio_Final_Vacina_HPV.pdf. Acesso em: 24 ago. 2018.

BRASIL. Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero - relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - CONITEC - 82. Brasília, julho de 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/VacinaHPV-final.pdf>. Acesso em: 25

ago. 2018.

BRASIL. Portaria Nº 54, de 18 de novembro de 2013a - Torna pública a decisão incorporar a vacina quadrivalente contra HPV na prevenção do câncer de colo do útero no Sistema Único de Saúde - SUS. 2013a. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0054_18_11_2013.html>. Acesso em: 16 out. 2018.

BRASIL. Informe Técnico sobre a Vacina Papilomavírus Humano (HPV) na Atenção Básica. Brasília, 2014. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-Tecnico-Introducao-o-vacina-HPV-18-2-2014.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2018.

BRASIL/ ANVISA. Nota Técnica n. 125/2015 SUMED/SUCOM/ANVISA. **Esclarecimento sobre o registro das vacinas contra HPV.** Brasília, 2015. Acesso em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/219401/NT_125%2B2015%2BRegistro%2Bda%2BVacina%2BHPV%2BGardasil%2B-%2BMeiruze%2B%25283%2529.pdf/20479b4e-bef9-4c34-bc34-cd56a3039656?version=1.0>. Acesso em: 10 set. 2020.

BRASIL. Avaliando as coberturas vacinais do Calendário Nacional de Vacinação. 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/28/2-coberturas-vaciniais-CIT-final_27jun2017-jptoledo.pdf>. Acesso em: 7 mar. 2020.

BRASIL. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada). 2018. Disponível em: <<http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2014-07/informe-tecnico-vacina-hpv-2o.-dose-versao-final.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2018.

CABRAL, A. A. et al. Análise quantitativa da imunização contra o HPV no âmbito do Sistema Único de Saúde em um município Sul Fluminense. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* – BJSCR, v.27, n.3. pp.42-46, 2019. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190805_074654.pdf>. Acesso em 20 jun. 2020.

COELHO, Pedro Luiz Spinelli et al. Segurança da vacina papillomavirus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): revisão sistemática e metanálise. *Revista Paulista de Pediatria (English Edition)*, v. 33, n. 4, p. 474–482, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.02.006>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CUNHA, A. L. M.; FREIRE, K. S. ROCHA, C. B. R.. Adesão da vacinação contra o papiloma vírus humano (HPV) no município de Conceição do Araguaia-PA. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 03, Ed. 08, v. 15, p. 55-64, 2018. Disponível em: <<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/adesao-da-vacinacao>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

DOBSON, Simon R. M. M. et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 309, n. 17, p. 1793–1802, 2013. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1682939>>. Acesso em: 27 out. 2019

FEDRIZZI, Edison N. et al. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres de Florianópolis, Santa Catarina. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 20, n. 2, p. 73–79, 2008. Disponível em: <http://www.dst.uff.br//revista23-4-2011/11.Infeccao_pelo_papilomavirus_humano.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2018.

FERREIRA, M. R. N., et al. Perfil epidemiológico da vacina HPV em um município do sertão paraibano do ano de 2016. FIP, 16 p., João Pessoa PB, 2018. Disponível em: <<http://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2018/10/fip201806.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2020

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Approval Letter - Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant. June 8, 2006. Disponível em: <<http://wayback.archive-it.org/7993/20170722145339/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm111283.htm>>. Acesso em: 08 mai. 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). FDA Approves New Vaccine for Prevention of Cervical Cancer. Oct. 16, 2009. Disponível em <<http://wayback.archive-it.org/7993/20170112212440/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm187048.htm>>. Acesso em: 08 mai. 2020.

FRANÇA, S. B. F. et al. Adesão das adolescentes à campanha de vacinação contra o papiloma vírus humano: no Brasil, Minas Gerais e Microrregião da Serra Geral. Revista UNIMONTES CIENTÍFICA. v. 19, n.1, 11 p., Montes Claros, 2017. Disponível em: <<file:///F:/PROJETO%20DE%20PESQUISA/ARTIGOS/RESULTADOS%20DE%20COBERTURA%20HPV%20EM%20MUNIC/505-1140-1-PB.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2020

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES -ICTV. 9º Relatório ICTV (2011)-Papillomaviridae. 2011. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna_viruses/121/papillomaviridae>. Acesso em: 24 fev. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. Perguntas e respostas. 2018. Disponível em: INCA. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes. Acesso em: 09 ago. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. Estimativa 2020 - incidência de câncer no Brasil. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 5 fev. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. Controle do câncer do colo do útero: prevenção. 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/acoes-de-controle/tratamento>>. Acesso em: 7 fev. 2020.

JACOT-GUILLARMOD, M. et al. Impact of HPV vaccination with Gardasil® in Switzerland. BMC Infectious Diseases, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1–10, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741926/pdf/12879_2017_Article_2867.pdf> BMC>. Acesso em: 1 mar. 2020.

MANGANELLI, L. A. G. et al. Avaliação da cobertura vacinal contra o Papilomavírus Humano a partir da vacina HPV quadrivalente recombinante nos municípios da 9º Núcleo Regional de Saúde da Bahia. Revista Mosaicum, n. 27, 12 p., 2018. Disponível em: <<file:///F:/PROJETO%20DE%20PESQUISA/ARTIGOS/RESULTADOS%20DE%20COBERTURA%20HPV%20EM%20MUNIC/57-Texto%20do%20Artigo-148-1-10-20200527.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2020

NEUZIL, K. M. et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. JAMA - Journal of the American Medical

Association, v. 305, n. 14, p. 1424–1432, 2011. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/896683>>. Acesso em: 22 maio. 2019.

NOVAES, H. M. D. et al. Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil. 2012. Disponível em: <[https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/164728/mod_folder/content/0/Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano %28HPV%29.pdf?forcedownload=1](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/164728/mod_folder/content/0/Avaliação%20tecnológica%20de%20vacinas%20para%20a%20prevenção%20de%20infecção%20por%20papilomavírus%20humano%2028HPV%29.pdf?forcedownload=1)>. Acesso em: 28 jul. 2019.

PATEL, H. et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, p. 13–39, 2013. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2334-13-39>>. Acesso em: 19 fev. 2020.

PEREIRA, F. B.; SOUZA, E. P.. Cobertura vacinal do HPV para adolescentes: desafios e possibilidades. *Id on Line Rev. Mult. Psic.* v.11, n. 38, 2017. Disponível em: <<file:///F:/PROJETO%20DE%20PESQUISA/ARTIGOS/RESULTADOS%20DE%20COBERTURA%20HPV%20EM%20MUNIC/918-3014-1-PB.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

PISMEL, L.S.; ROCHA, S L.; ROCHA, W. C. Uma análise da campanha de vacinação contra HPV em adolescentes no município de Marabá. *UEPA*, 6 p., 2016. Disponível em: <<https://paginas.uepa.br/campusmaraba/wp-content/uploads/2019/06/Uma-an%C3%A1lise-da-campanha-de-vacina%C3%A7%C3%A3o-contra-HPV-em-adolescentes-no-Munic%C3%ADpio-de-Marab%C3%A1.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2020

QUINTÃO, J. H. C. et al. Segurança da vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano: uma revisão sistemática. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 24, n. Supl 9, p. 26–30, 2014. Disponível em: <<http://rmmg.org/artigo/detalhes/1672>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

RUAS, B. R. B., et al. Estratégia e adesão da vacinação contra HPV no município de Amparo, São Paulo. *Revista Saúde em Foco*, n.º 9, 11p. 2017. Disponível em: http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/008_estrategia_vacina%C3%A7%C3%A3o_hpv.pdf. Acesso em: 20 jun. 2020.

SLIVA, E. N. *et al.* Eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) na prevenção do câncer de colo de útero – infecção persistente por HPV e lesões precursoras. Parecer Técnico Científico e Impacto Orçamentário. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2008. Disponível em: <http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Attachments/1113891/RESPOSTA_PEDIDO_PTC.pdf>. Acesso em: 10 set. 2020.

SILVA, B. F. *et al.* O impacto da adesão vacinal contra o HPV entre jovens: um estudo transversal. *Brazilian Journal of development*, v.6, n.8. p. 59080-59092, 2020. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/15142/12493>>. Acesso em 10 set. 2020.

WENDLAND, E. M. da R. Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil): resultados preliminares. Associação Hospitalar Moinhos de Vento, Porto Alegre, p. 120, 2017. Disponível em: <<https://sboc.org.br/images/downloads/LIVRO-POP.pdf>>. Acesso em: 24 fev. 2020.

WHO/IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2007. Disponível em: <<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>>. Acesso em: 12 jan. 2020

ZARDO, G. P. et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n. 9, p. 3799–3808, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v19n9/1413-8123-csc-10-09-3799.pdf>>. Acesso em: 29 jul. 2018.