

**FACULDADE BOA VIAGEM**  
**CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

**FLÁVIA FABIANNY BARBOSA DE ARAÚJO**

**A UTILIZAÇÃO DE VACINAS CONTRA O HPV**

**RECIFE**  
**2014**

**FLÁVIA FABIANNY BARBOSA DE ARAÚJO**

**UTILIZAÇÃO DE VACINAS CONTRA O HPV**

Monografia apresentada à Faculdade Boa Viagem e Centro de Consultoria Educacional, como exigência do Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica.

Prof<sup>a</sup>. Orientadora: Msc. Isla Bastos

**RECIFE  
2014**

**FLÁVIA FABIANNY BARBOSA DE ARAÚJO**

**UTILIZAÇÃO DE VACINAS CONTRA O HPV**

Monografia apresentada à Faculdade Boa Viagem e Centro de Consultoria Educacional, como exigência do Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica.

Recife, de 2014

**EXAMINADOR**

Nome: \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

**PARECER FINAL:**

---

---

---

---

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pela oportunidade de aprender que Ele está por perto nos momentos mais difíceis e que nos dá forças para conseguirmos nos superar e continuarmos seguindo sempre em frente.

A todos os funcionários e professores que fazem parte Centro de Consultoria Educacional.

A todos os amigos do curso de Pós-graduação em Citologia Clínica, por tudo que vivenciamos, pelos conhecimentos compartilhados e companherismo. Em especial à Maria de Lourdes, Klauber e a Marta Roberta.

Aos meus pais, Marcos e Fátima pelo amor, carinho, educação, apoio em todos os momentos e incentivo para seguir sempre em frente e em busca dos meus objetivos.

A meu esposo, Junior, pelo incentivo, pela imensa compreensão, por sempre me dar forças quando acho que não as tenho mais e por todo o amor e carinho dedicados a nossa filha nos momentos que não posso estar presente.

À minha filha Maria Júlia pelo amor incondicional que sinto só através de seu olhar e a minha filha que está prestes a nascer, Maria Clara, por já fazer parte da minha vida.

## RESUMO

O papilomavírus humano (HPV) é o responsável pelo desenvolvimento do câncer do colo do útero. As mulheres na faixa etária de 20 a 40 anos, sexualmente ativas, são alvo da maior incidência. Os homens são os principais vetores de contaminação por HPV. Apesar de existir mais de 150 tipos diferentes de vírus, 4 deles (6, 11, 16 e 18) são mais frequentemente encontrados tanto no desenvolvimento de verrugas genitais como no câncer do cervical. Após esta descoberta, vacinas foram elaboradas com a finalidade de combater o alastramento da infecção pelo HPV e das suas seqüelas. Estas vacinas contêm uma proteína capsídeo L1 do HPV que se auto-reproduz em partículas virus-like (VLP) capazes de neutralizar as infecções naturais subseqüentes. Contudo a utilização da vacina, por si só, não deve excluir a utilização de métodos convencionais como o Papanicolaou, já que é o mais utilizado para a detecção de lesões precursoras de neoplasias do colo do útero pelo Sistema Único de Saúde para detecção do vírus.

Palavras-chave: câncer cervical; HPV, vacina.

## **ABSTRACT**

Human papillomavirus (HPV) is responsible for the development of cervical cancer. Women aged 20-40 years old, sexually active, suffer from higher incidence. Men are the main vectors of contamination by HPV. While there are more than 150 different viruses, four of them (6, 11, 16 and 18) are most frequently found in both the development of genital warts and cervical cancer. After this discovery, vaccines were prepared in order to fight the spread of HPV infection and its sequelae. These vaccines contain a protein capsid L1 of HPV that self-replicates in virus-like particles (VLPs) capable of neutralizing subsequent natural infections. However the use of vaccine alone should not preclude the use of conventional methods such as Papanicolaou, since it is the most widely used for the detection of precursor lesions of cervical cancer by the National Health System for the virus.

Keywords: cervical cancer; HPV; vaccine.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	07
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	09
2.1 OBJETIVO GERAL .....	09
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	09
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	10
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	11
2.1 O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) .....	11
2.2 TRANSMISSÃO DO HPV .....	13
2.3 LESÕES CERVICOVAGINAIS .....	15
2.4 EPIDEMIOLOGIA .....	17
2.5 DIAGNÓSTICO .....	18
2.6 PROFILAXIA PELO MÉTODO CONVENCIONAL E UTILIZAÇÃO DA VACINAÇÃO .....	19
<b>2.6.1 Método Convencional</b> .....	19
<b>2.6.2 Vacinação</b> .....	19
2.6.2.1 Esquema básico de vacinação .....	22
2.7 TRATAMENTO .....	23
<b>3 CONCLUSÃO</b> .....	25
<b>4 REFERÊNCIAS</b> .....	26
<b>5 ANEXOS</b> .....	30

## 1 INTRODUÇÃO

O Câncer do colo uterino, também conhecido como câncer cervical, está atrás apenas do câncer de mama como o mais freqüente entre as mulheres. A infecção se dá pelo papilomavírus humano (HPV) pertencente a uma grande família de pequenos vírus de DNA de fita dupla capazes de infectar o epitélio escamoso e causar câncer cervical e anogenital, bem como, verrugas e papilomatoses respiratória recorrente (INCA, 2012; WEAVER, 2006).

De acordo com Linhares e Villa (2006) acredita-se que no mundo 20% dos indivíduos sadios estão contaminados com HPV. A maior parte das infecções é assintomática, e o principal agente dessa infecção é o câncer cervical (CUTTS et al., 2007).

A maior incidência de infecções pelo HPV ocorre em mulheres com idades entre 20 e 40 anos, devido a prática da atividade sexual ser mais freqüente nesta faixa etária. Porém, a maioria destas apresentam a forma latente da doença, o que torna a identificação mais difícil e facilita a sua transmissão. Acredita-se que 75% das pessoas sexualmente ativas entrem em contato com mais de um tipo de vírus do HPV, mas o próprio sistema imunológico é capaz de combater a infecção sem permitir o aparecimento dos sintomas (QUEIROZ; CANO; ZAIA, 2007).

O método mais utilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para a detectar lesões precursoras de neoplasias do colo do útero é o Papanicolaou, por ser um método eficaz, de baixo custo, indolor e pode ser realizado por qualquer profissional de saúde bem treinado. O Governo Federal oferece para os estados e municípios através do Ministério da Saúde a realização destes exames de forma gratuita (BEZERRA et al., 2005).

A prevenção através do uso de preservativos seria a forma mais eficaz de se evitar o contágio pelo HPV, e até têm diminuído a ocorrência, porém a contaminação só pode ser efetivamente evitada com abstinência sexual completa para todas as práticas sexuais, porque os preservativos não garantem proteção total e o HPV ainda pode ser transmitido por atividades sexuais sem penetração (WEAVER, 2006).

Existe uma necessidade de esclarecer a importância da vacinação contra o vírus HPV. A finalidade é diminuir o número de casos de câncer do



colo do útero, mas sem deixar de realizar o exame Papanicolaou, uma vez que a vacina não seria eficaz para quem já o contraiu. A vacinação combate o alastramento da infecção pelo HPV e suas sequelas, e por esse motivo, a divulgação de informações atualizadas sobre imunização preventiva se torna necessário. As vacinas contra o HPV atualmente disponíveis cobrem os sorotipos 16 e 18 e, no caso da quadrivalente, também os 6 e 11.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Aprofundar o conhecimento sobre os tipos de vacinas existentes na prevenção contra o HPV.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever as características do vírus HPV;
- Enumerar as formas de transmissão;
- Reportar os tipos de diagnósticos e epidemiologia;
- Verificar a relação entre os métodos convencionais de prevenção do HPV com a utilização das vacinas bivalente e tetravalente;
- Descrever o esquema vacinal.

### 3 METODOLOGIA

O tipo de estudo utilizado relacionado ao tema foi análise explicativa bibliográfica. As bases de dados online pesquisadas foram: LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) do Sistema BIREME (Centro Latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) e ScieELO (Scientific Electronic Library Online). As buscas textuais foram realizadas para os seguintes descritores: *Papillomavirus* Humano, vacina, epidemiologia, diagnóstico e tratamento do HPV. Não houve delimitação por período. Os critérios de inclusão foram: trabalhos que versassem sobre a vacina bivalente e quadrivalente nos idiomas português e inglês. Foram excluídos os artigos que não possuísem informações relevantes para atingir o objetivo deste trabalho.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)

Existem mais de 150 tipos de HPV, que são classificados em alto, intermediário e baixo risco para o câncer cervical. Apenas 40 tipos podem afetar a mucosa anogenital (vagina, vulva, colo do útero, pênis, região perianal e anal) por apresentar tropismo por esta região, destes 15 possuem potencial para desenvolver o câncer (oncogênico). Os sorotipos 16 e 18 são de alto risco e responsáveis por 70% de todos os cânceres cervicais, entre os de baixo risco, os tipos 6 e 11 são os que mais se relacionam com os condilomas genitais (WHO, 2007).

Os vírus são membros da família Papillomaviridae (antiga Papovaviridae). Não são envelopados, apresentam forma icosaédrica, e seu genoma é constituído por cerca de 8000 pares de bases distribuídos num duplo filamento circular (Figura 1) (FEBRASGO, 2002; ROSA et al., 2009).

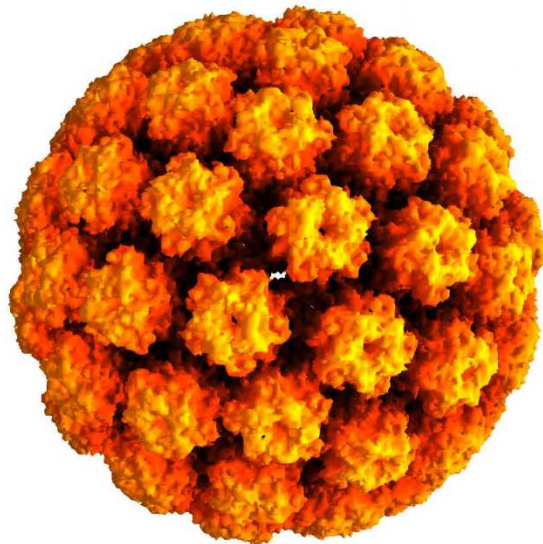


Figura 1 – Capsídeo do vírus HPV.

Fonte: <http://www.virology.wisc.edu>. Acesso em 08/05/13

O genoma viral pode ser dividido em 3 regiões: Long Control Region (LCR), early e late. A região LCR, localizada entre os genes L1 e

E6, contém a sequência de origem da replicação e as sequências estimuladoras e repressoras da transcrição viral. As regiões codificadoras são denominadas Open Reading Frames (ORF), e são divididas em uma região precoce (early) contendo sete ou oito genes funcionais (E1 a E8) relacionados à replicação do DNA viral e transformação das células infectadas e uma região tardia (late) que contém dois genes estruturais (L1 e L2) que codificam as proteínas do capsídeo viral (Figura 2) (FEBRASGO, 2002; ROSA et al., 2009).

Os genes E1 e E2 codificam proteínas que são vitais para a replicação do DNA viral e controle da transcrição gênica do vírus. A proteína E4 é expressa nos estágios tardios da infecção e tem um papel importante na alteração da matriz intracelular, maturação e liberação das novas partículas virais. As proteínas E6 e E7 são importantes para a amplificação do genoma viral. As regiões tardias L1 e L2 codificam as proteínas virais dos capsídeos durante os últimos estágios da replicação dos vírus (FERRAZ et al., 2012).

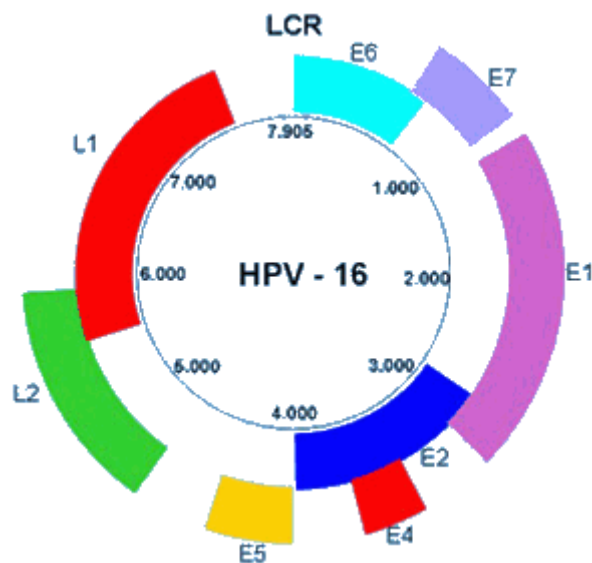


Figura 2 – Esquema da estrutura genômica do HPV.  
Fonte: <http://www.sppv.org>. Acesso em 15/08/13.

A expressão do E6 e E7 é desregulada pela integração do DNA do HPV, com genes supressores tumorais p53 (com função de impedir que células com anormalidades em seu DNA completem o ciclo celular) e proteínas RB (do retinoblastoma), respectivamente. Este processo

prejudica a função do gene oncosupressores, que é responsável pelo reparo do DNA e apoptose. As mutações cromossômicas causam modificações funcionais como perda de heterozigose, prooncogene e ativação de mecanismos que permitem a indução da carcinogênese cervical (NAKAGAWA et al., 2010).

#### 4.2 TRANSMISSÃO DO HPV

O HPV pode ser transmitido de várias formas: por contato direto dos órgãos genitais durante a prática sexual, por relações anais que podem resultar em infecções virais e neoplasias anais e, ocasionalmente, pelo sexo oral. Também podem ocorrer contaminação materno-fetal, intra ou periparto (se dá por meio do líquido amniótico ou durante o trabalho de parto). Materiais contaminados podem ser outra forma de transmissão do vírus, como ocorre com a utilização de instrumentos ginecológicos esterilizados inadequadamente, ou ainda através de utensílios pessoais como toalhas, roupas íntimas e sabonetes (ROSA et al., 2009; CONTI et al., 2006).

O período de incubação do HPV varia de três semanas a oito meses, com média de três meses, entretanto, as lesões podem permanecer anos na forma subclínica. A taxa de transmissão é alta, podendo chegar a 70%. Existem fatores que favorecem o risco da aquisição do vírus como o número de parceiros sexuais, idade da atividade sexual precoce, múltiplos parceiros, alta paridade, tabagismo, doenças sexualmente transmissíveis (HIV, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex*), imunodepressão e contraceptivos orais (DIÓGENES et al., 2006; SILVA NETO, 2012).

A presença do HPV não é suficiente para desencadear uma transformação maligna, é necessário que a infecção persista. Apenas uma pequena percentagem evolui para o câncer, na presença do vírus de alto risco oncogênico. A maioria dos carcinomas escamosos cervicais é resultante da evolução de lesões pré-malígnas que persistiram por décadas. (ROSA et al., 2009).

A infecção inicial por HPV depende do acesso de partículas virais às células da camada proliferativa basal do epitélio escamoso do colo uterino, que é possível devido à abrasão e micro lesões da pele ou mucosa. Após a infecção o vírus mantém seu genoma com um baixo número de cópias sob a forma epissomal nas células da camada basal (Figura 3). Nesta fase, expressão dos genes E6, E7, E1 e E2 está em baixa quantidade, o suficiente para a manutenção genômica do vírus (FERRAZ et al., 2012).

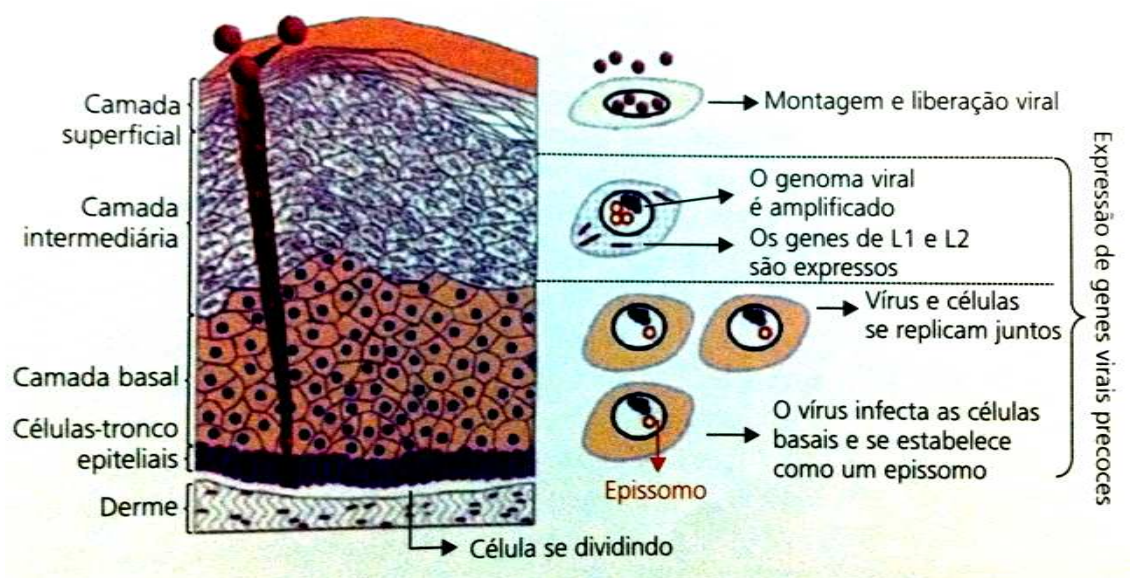


Figura 3 – Ciclo de infecção do HPV no epitélio estratificado. Fonte: SILVA NETO, 2012.

A expressão dos genes virais é regulada e dependente da diferenciação das células infectadas pelo HPV. O ciclo normal da infecção pelo HPV passa por cinco etapas consecutivas: 1) infecção, 2) manutenção do genoma, 3) fase proliferativa, 4) amplificação genômica e 5) síntese e liberação de novas partículas virais (DIÓGENES, 2006).

Para iniciar a infecção por HPV, as partículas do vírus deverão ter acesso às células da camada basal (proliferativa) através de uma fissura no epitélio cervical. Após esta etapa, o vírus pode manter seu genoma com um baixo número de cópias na forma epissomal nas células da camada basal. Ainda nesta fase, há uma pequena quantidade de

expressão dos genes E6, E7, E1 e E2, suficiente para manutenção genômica do HPV.

A partir da expressão dos genes E6 e E7 pode haver a amplificação do genoma do HPV e produção das partículas virais. As partículas infecciosas migrarão e estarão presentes nas camadas médias e superficiais do epitélio cervical. E para finalizar ocorrerá alteração na matriz intracelular, maturação e liberação de novas partículas virais.

Os homens são os principais vetores de contaminação por HPV. É difícil se estimar a verdadeira incidência e prevalência da infecção em homens assintomáticos, pelo comportamento silencioso do vírus. O homem deve ser visto como reservatório do vírus e perpetuador da infecção em suas parceiras. Mulheres cujos parceiros sexuais são HPV positivos têm 5,15 vezes mais risco de adquirir infecção por HPV se comparadas com aquelas que têm parceiros negativos. Os genótipos 16 e 18 foram associados a metade dos tumores de pênis, com pouca presença de outros tipos de HPV (SILVA NETO, 2012).

#### 4.3 LESÕES CERVICOVAGINAIS

George Nicholas Papanicolaou criou em 1943 uma nomenclatura que procurava expressar se as células observadas eram normais ou não, atribuindo-lhes uma classificação. Então, denominou "Classes" - I, II, III, IV e V, em que a Classe I - indicava ausência de células atípicas ou anormais; Classe II - citologia atípica, mas sem evidência de malignidade; Classe III - citologia sugestiva, mas não conclusiva, de malignidade; Classe IV - citologia fortemente sugestiva de malignidade; e Classe V - citologia conclusiva de malignidade (INCA, 2006).

Como a classificação de Papanicolaou se preocupava pouco com os aspectos histológicos das lesões, novas nomenclaturas surgiram, com maior atenção a este significado. Desta maneira, o termo "Displasia", foi introduzido por Reagan e cols. em 1953, levando em consideração alterações histológicas correspondentes, identificando displasias leves, moderadas e severas. Essas referem-se à classe III da



classificação de Papanicolaou, correlacionando, também, a Classe IV com carcinomas escamosos *in situ*. A Classe V continuou a indicar carcinoma invasor, e, pela primeira vez, as alterações celulares foram enfatizadas, devido à ação do vírus HPV, relatando-se a coilocitose (INCA, 2006).

Posteriormente, Richart e Barron (1967) estabeleceram o conceito de neoplasia intra-epitelial Cervical (NIC) subdividida em três graus, que se mantém para os diagnósticos histológicos. De acordo com essa classificação NIC 1, corresponde a displasia leve, NIC 2 – displasia moderada e NIC 3 – displasia severa e carcinoma *in situ* (Figura 4) (INCA, 2006).

De 1988 a 2001 se estabeleceu a classificação citológica mais atual que é o Sistema de Bethesda, Maryland, Estados Unidos. Essa classificação incorporou vários conceitos e conhecimentos adquiridos, como o diagnóstico citológico que deve ser diferenciado para as células escamosas e glandulares; inclusão do diagnóstico citomorfológico sugestivo da infecção por HPV, devido às fortes evidências do envolvimento desse vírus na carcinogênese dessas lesões, dividindo-as em lesões intra-epiteliais de baixo (LSIL) e alto grau (HSIL), ressaltando o conceito de evolução para neoplasia invasora, e a introdução da análise da qualidade do esfregaço (INCA, 2006).

A alta velocidade de proliferação das células infectadas já não mais restrita às camadas inferiores do epitélio, a perda de polaridade e maturação das células com perturbação da arquitetura tecidual, assim como a perda da capacidade de completar o ciclo produtivo do vírus, diferenciam as lesões de baixo grau como a NIC 1, das lesões de alto grau (NIC 2 e 3) e câncer provocados por HPVs de alto risco oncogênico.

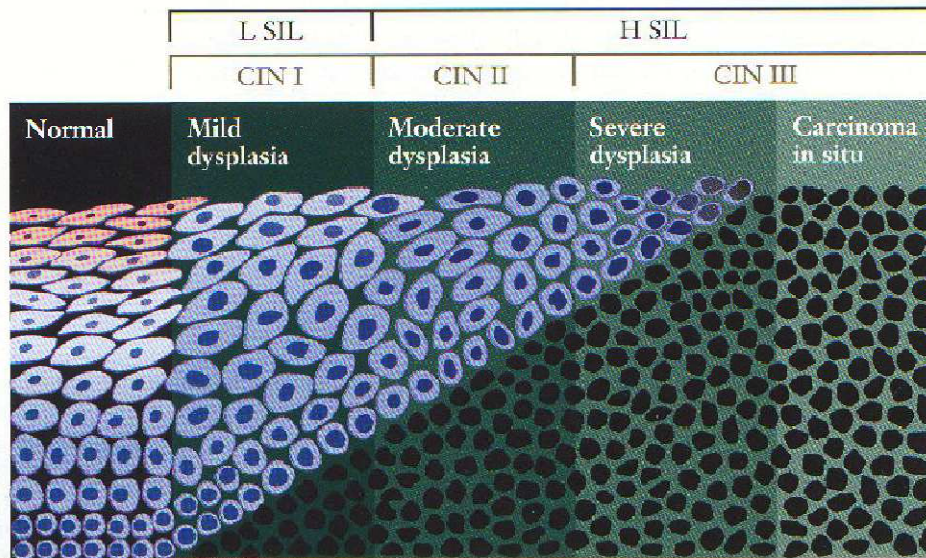


Figura 4 – Tipos de classificação citológica.

Fonte: <http://o.quizlet.com/i/XJDzoPkwCFWr8NK0ZuiHQw.jpg>. Acesso em 09/05/13

#### 4.4 EPIDEMIOLOGIA

O câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres, com aproximadamente 530 mil novos casos por ano no mundo, sendo responsável pelo óbito de 275 mil mulheres por ano. Em 2009, esta neoplasia representou a terceira causa de morte por câncer em mulheres com 5.063 óbitos, representando uma taxa bruta de mortalidade de 5,18 óbitos para cada 100 mil mulheres.

A estimativa para 2012 foi de 17.540 novos casos e de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) ocorrerá uma elevação da estimativa do câncer do colo do útero em torno de 320.000 casos em 2015 e 435.000 em 2030.

No Brasil, o câncer do colo do útero se destaca como o mais incidente na região Norte, com 24 casos por 100.000 mulheres. Nas regiões Centro-Oeste e Nordeste ocupa a segunda posição, com taxas de 28/100 mil e 18/100 mil, respectivamente, o terceiro mais incidente é a região Sudeste (16/100 mil) e o quarta colocada é a região Sul (14/100 mil) (Figura 5) (INCA, 2012).

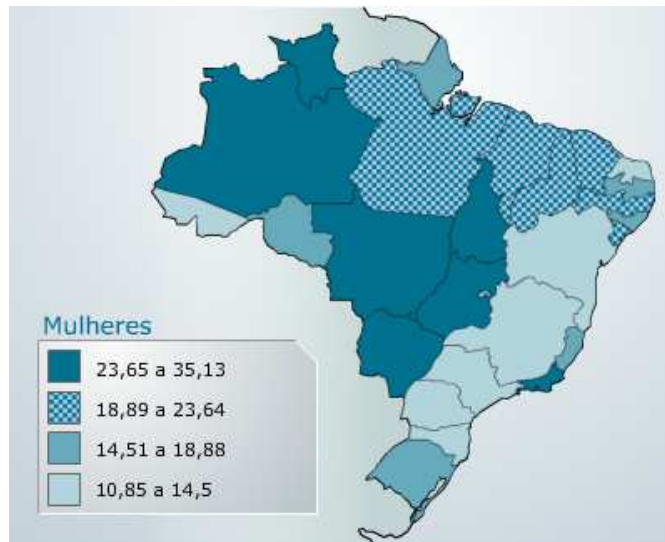


Figura 5 – Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres estimadas para o ano de 2012, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna do colo do útero). Fonte: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012>. Acesso em 10/05/13.

#### 4.5 DIAGNÓSTICO

Os métodos morfológicos para o diagnóstico da infecção pelo HPV se iniciam pelo exame clínico, colposcopia, histológico e citologia oncótica.

Os exames adotados como rotina para detecção precoce de câncer são realizados através de esfregaços corados pelo método de Papanicolaou (citologia oncótica). As lesões provenientes da infecção pelo HPV geralmente promovem alterações morfológicas características que são detectáveis na citologia cérvico-vaginais e biópsias.

O exame citopatológico periódico vem sendo utilizado para prevenção do câncer do colo uterino e tem sido a melhor estratégia de Saúde Pública para a detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, sendo muito útil na identificação de alterações citomorfológicas nucleares e citoplasmáticas relacionadas ao HPV (KANESHIMA, 2005).

Existe a necessidade em aumentar a sensibilidade dos métodos convencionais para identificar infecções pelo HPV e aproximar aos obtidos em amostras histopatológicas e nos métodos diagnósticos mais

sensíveis e específicos, tais como a detecção do DNA viral por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

Novos critérios morfológicos foram introduzidos e denominados não clássicos ou secundários para o diagnóstico citológico de HPV em adição aos critérios morfológicos ditos clássicos, ou seja, coilocitose e disqueratose. (KANESHIMA, 2005).

Os critérios não clássicos são representados pela visualização, em lâmina, de células com multinucleação, cariorrexe (cromatina condensada periféricamente após o desaparecimento do limite nuclear), células fantasmas (com clareamento citoplasmático), células em fibra, células gigantes, células parabasais coilocitóticas, condensação de filamentos, escamas anucleadas, grânulos querato-hialinos, halo perinuclear, núcleo em borrão, núcleo em fibra, núcleo hipercromático e queratinização. Nos exames considerados não clássicos, pelo menos quatro ou mais destes critérios foram observados (IRIE et al, 2001).

O termo coilocitose foi utilizado pela primeira vez por Koss e Durfee (1956) para halos característicos presentes nas lesões celulares. O coilócito é caracterizado por alteração em células escamosas intermediárias maduras contendo um, dois ou mais núcleos discarióticos (forma e tamanho alterados). Ocorre uma grande cavidade ou área clara que circunda o núcleo proeminente, com bordas bem definidas e a zona periférica frequentemente apresenta-se em borrão (JORDÃO et al., 2002).

A Disqueratose ocorre em células espalhadas ou em grupos tridimensionais que demonstram pleomorfismo celular (formas caudadas ou alongadas) e/ou aumento de tamanho e atipia nuclear (JORDÃO et al., 2002).

#### 4.6 PROFILAXIA PELO MÉTODO CONVENCIONAL E UTILIZAÇÃO DA VACINAÇÃO

#### 4.6.1 Método convencional

O teste de Papanicolaou foi utilizado no rastreamento de carcinoma do colo uterino e proporcionou uma redução significativa nas taxas de incidência e nos índices de mortalidade por câncer nos países desenvolvidos. A doença progride entre 10 e 20 anos (em média), a detecção precoce das lesões permite o tratamento e a cura na grande maioria dos casos (BRICKS, 2007; TÚLIO et al., 2007).

Esse método consegue detectar de forma precisa e com baixos custos até 90% dos cânceres cervicais, inclusive antes da manifestação dos sintomas. Porém nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a doença permanece como um grave problema de saúde pública constituindo uma importante causa de morte em mulheres, o que torna essencial a busca de novas estratégias para prevenir a doença (INCA, 2012).

#### 4.6.2 Vacinação

A primeira vacina contra o HPV foi lançada em 2006, essa medida proporcionou uma nova geração de mulheres a se proteger contra os cânceres do colo do útero, vaginal e vulvar, bem como as verrugas genitais (YAZIGI, 2007).

Em 2009, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou nos Estados Unidos a vacina quadrivalente para prevenção de verrugas genitais em meninos e homens, de 9 a 26 anos.

A [Agência Nacional de Vigilância Sanitária](#) (ANVISA) em 2011 ampliou a indicação para homens no Brasil. As vacinas preventivas regulamentadas para uso da população em diversos países, inclusive o Brasil, são:

- a vacina bivalente Cervarix® produzida pela Glaxo Smith Kline (Rixensart, Bélgica) que atua contra os vírus 16 e 18, é indicada para mulheres de 10 a 19 anos;

- a vacina tetravalente ou quadrivalente Gardasil® (*guardian of squamous intraepithelial lesion*) da Merck Sharp & Dohme (New Jersey, Estados Unidos), desenvolvida para prevenir infecções pelos tipos virais mais comuns, responsáveis pelas verrugas genitais (HPV 6 e 11) e pelo câncer do colo do útero (HPV 16 e 18). É recomendada para mulheres de 9 a 26 anos e ambas devem ser administradas em três doses por via intramuscular (NADAL; MANZIONE, 2006; DERCHAIN; SARIAN, 2007; SILVA et al., 2009; SIMÕES, 2010).

As vacinas contra o HPV são compostas pela proteína capsídeo L1 do HPV que se auto-reproduz em partículas virus-like (VLP) quando expressa em sistemas recombinantes induzem forte resposta humoral com anticorpos neutralizadores.

As partículas VLP são idênticas em forma e tamanho ao vírus e adsorvida no adjuvante sulfato de hidroxifosfato. Cada 0,5 ml da vacina contém 20 µg da proteína HPV6L1, 40 µg da proteína HPV11L1, 20 µg da proteína HPV18L1 e 20 µg HPV16L1, entre outros adjuvantes como sódio, cloreto de L-histidina, polisorbato 80, borato de sódio e água para injeção. O produto não contém conservantes ou antibióticos, e as embalagens são livres de látex (LINHARES; VILLA, 2006). O gene que codifica a proteína L1 de cada tipo é expresso na levedura *Saccharomyces cerevisiae*.

A injeção intramuscular da VLP resulta em resposta imune adaptativa eficaz para células T e B, que são capazes de neutralizar as infecções naturais subseqüentes. As VLP não são infecciosas e nem oncogênicas, uma vez que não possuem DNA, o que as torna inócuas (BRICKS, 2007; DERCHAIN; SARIAN, 2007; ROSA et al., 2009).

A presença das VLP estimula a produção de anticorpos neutralizantes específicos contra as proteínas do capsídeo viral (L1) que serão liberados através da mucosa genital, visando prevenir a infecção primária ou persistente, impedindo a instalação do processo infeccioso (SILVA et al., 2009, OLIVEIRA et al., 2012).

A eficácia das vacinas elaboradas com as proteínas E6 e E7 também vêm sendo pesquisadas em modelos animais. A vacina HPV16 L1 VLP mostrou alto índice de proteção contra a infecção persistente pelo HPV 16 e inibiu o aparecimento das NIC 2 e 3 durante um período de 3,5 anos após a imunização, a bivalente demonstrou eficácia entre 4 e 5 anos (SAMORSKI et al., 2006; LIN et al., 2006).

A vacina quadrivalente não interferiu no curso da doença pré-existente, mas o indivíduo ficou protegido das cepas as quais não teve contato e a vacina bivalente mostrou-se eficaz em mulheres com até 45 anos (SKINNER et al, 2008). Estas devem ser utilizadas o mais precocemente possível, de preferência antes das mulheres se tornarem sexualmente ativa, pois a contaminação por HPV ocorre concomitantemente ao início da atividade sexual, o que torna a utilização da vacina neste período potencialmente mais eficaz (NADAL; MANZIONE, 2006).

As mulheres (sexualmente ativas), ainda podem se beneficiar da vacinação, pois elas estarão protegidas contra outros tipos de HPV. Além do mais, pode ocorrer a reinfecção com o mesmo tipo de vírus em outros momentos da vida, já que o sistema imunológico não é muito eficaz.

A vacina oferece imunidade duradoura, protegendo as mulheres de uma nova contaminação (SILVA et al., 2009). Porém, para saber à duração da imunidade conferida, ainda é necessário um maior tempo de acompanhamento da população vacinada para o conhecimento da persistência da proteção (RAMBOUT et al., 2007).

#### 4.6.2.1 Esquema básico de vacinação

As vacinas, bivalente e tetravalente, consistem em três doses. Cada dose contém 0,5 mL e é administrada via intramuscular (deltóide e vasto lateral obtiveram melhores resultados quando avaliados).

A segunda dose deve ser administrada 1-2 meses após a primeira, e a terceira dose, de 3 - a 6 meses. Desta maneira a vacina deve alcançar os vasos linfáticos locais, ocorrendo produção de anticorpos neutralizantes em grande quantidade.

Nos casos de interrupção da vacinação o programa não deverá ser reiniciado, continua com as vacinas restantes respeitando os intervalos mínimos de 1 mês e 3 meses, entre a primeira e segunda e entre a segunda e terceira, respectivamente (MARKOWITZ et al., 2007; BORSATTO, 2011).

A vacinação deve ser evitada na vigência de afecções febris, sendo postergada até a resolução do quadro. Há contra-indicação para indivíduos com antecedentes e hipersensibilidade ao levedo, uma vez que se comprovou risco mínimo de anafilaxia em pessoas com história de reação alérgica a *Saccharomyces cerevisiae* ou a qualquer outro componente do produto. Somado a isso, foi relatada síncope após vacinação, principalmente entre adolescentes e adultos jovens, sendo recomendada a observação durante 15 minutos após aplicação (MARKOWITZ, 2007).

O Sistema Único de Saúde (SUS) irá oferecer vacina contra o Papilomavírus humano (HPV) a partir de março de 2014 e fará a imunização em meninas de 10 e 11 anos de acordo com o Ministério da Saúde. Os investimentos federais são de R\$ 360,7 milhões na aquisição de 12 milhões de doses.

A vacina que estará disponível na rede pública é a quadrivalente e será produzida no Brasil por parcerias entre o Desenvolvimento Produtivo (PDP), o laboratório internacional (Merck) e o Instituto Butantan.

A oferta deverá passar de 12 milhões de doses para 6 milhões de doses por ano após o primeiro ano de imunização, uma vez que parte do público-alvo já estará imunizado.

Após o acordo entre Ministério da Saúde e os fabricantes da vacina - que atuarão em parceria tecnológica - está prevista a possibilidade de uso da versão nonavalente, que agregará outros cinco sorotipos (subtipos 31, 33, 45, 52 e 58) à vacina. Essa possibilidade



umentará a proteção para 90% dos sorotipos do HPV que causam câncer. A estratégia do governo contra o vírus será mista: a imunização ocorrerá tanto nas unidades de saúde quanto nas escolas.

Em 2012, foram investidos R\$ 72,6 milhões para a realização de 11 milhões de exames. Desses, 8,5 milhões foram na faixa prioritária (78% das mulheres) de 25 a 64 anos. Foram concretizadas 26.496 internações por câncer do colo do útero, com investimento de R\$ 25,2 milhões. A análise de custo-efetividade demonstrou resultados favoráveis à incorporação da vacina contra HPV. A economia que se faz utilizando a vacina fabricada através da parceria, já citada anteriormente, foi constatada quando foram verificados os valores do preço de venda: US\$ 13,79 por dose (cerca de R\$ 30,00) – mais baixo que o praticado pelo Fundo Rotatório/OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde). Portanto, este decréscimo dos custos no 1º ano acrescentará uma redução de 9% no valor da dose da vacina e em 5 anos o preço será 34% menor do que o preço da OPAS, com tecnologia transferida integralmente para o Brasil.

#### 4.7 TRATAMENTO

Não há um tratamento totalmente satisfatório. As verrugas genitais externas podem ser removidas por laser, crioterapia (congelamento) ou cirurgia com uso de anestésicos locais. Existem tratamentos com substâncias químicas, como o ácido tricloroacético, podofilina e seus derivados, que podem ser usados diretamente nas verrugas.

Além disso, há compostos que estimulam o sistema imune quando aplicados topicamente, com relativo sucesso no tratamento de verrugas genitais e anais. No entanto, as verrugas podem voltar várias vezes em até 50% dos casos, exigindo muitas aplicações, ao longo de semanas ou meses (AGOSTI; GOLDIE, 2007).

O tratamento do câncer cervical depende do estágio. Quando o câncer está restrito ao epitélio (carcinoma *in situ*), geralmente o médico é capaz de removê-lo totalmente, retirando parte do colo do útero com

um bisturi ou por excisão eletrocirúrgica (cirurgia de alta frequência). Esse procedimento preserva a capacidade da mulher de engravidar. Quando o câncer encontra-se em um estágio mais avançado, a histerectomia radical (cirurgia para a retirada do útero e das estruturas adjacentes) e a remoção dos linfonodos são necessárias.

## **5 CONCLUSÃO**

Vários estudos têm mostrado a importância em tentar combater, precocemente, a ação do HPV através de exames preventivos e, mais recentemente, com a utilização de vacinas bivalentes ou tetravalentes contra os vírus mais propensos a ocasionar lesões nas regiões genitais e até o câncer.

Vale ressaltar que apesar da vacinação ter se mostrado eficiente na prevenção do câncer do colo do útero, o exame Papanicolaou deve continuar em utilização na detecção do vírus, pois deve ser visto como um método seguro e acessível para a população de baixa renda, quando comparado a métodos mais sensíveis como a detecção do DNA viral por PCR.

A incorporação da vacina complementa as demais ações preventivas do câncer do colo do útero e, como é destinada a jovens antes de iniciar a atividade sexual, é uma forma de reduzir os custos que o governo teria no futuro.

## 6 REFERÊNCIAS

AGOSTI, J. M.; GOLDIE S. J. Introducing HPV vaccine in developing countries — key challenges and issues. **The New England Journal of Medicine**, v. 356, p.1908-1910, 2007.

BEZERRA, S. J. S. et al. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. **DST: Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 17, n. 2, p. 143-148, 2005.

BRICKS, L. F. Vacina HPV: nova perspectiva na prevenção de câncer. **Pediatria**, v. 29, n. 2, p. 154-156, 2007.

BORSATTO A. Z, VIDAL M. L. B, ROCHA R. C. N. P. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 57(1), p. 67-74, 2011.

COLLAÇO, L. M.; PINTO, A. P. Aspectos citológicos na coloração de Papanicolaou da associação de HPV com displasia e carcinoma de colo uterino. **Jornal Brasileiro de Ginecologia**, v.104(11/12), p. 419-421, 1994.

CONTI, F. S.;BORTOLIN, S.;KÜLKAMP, I. C. Educação e promoção à saúde: comportamento e conhecimento de adolescentes de colégio público e particular em relação ao Papilomavírus Humano. **DST: Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. v. 18, n. 1, p. 30-35, 2006.

CUTTS F. T. et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. **Bulletin of the World Health Organization**. n. 85, p. 719–726, 2007.

DIÓGENES M. A. R.; VARELA Z. M. V.; BARROSO G. T. Papillomavirus humano: repercussão na saúde da mulher no contexto familiar. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre (RS), v.27(2), p. 266-273, 2006.

DERCHAIN, S. F. M.; SARIAN, L. O. Z. Vacinas profiláticas para o HPV. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**, v. 29, n. 6, p. 281-284, 2007.

DOORBAR, J. The papillomavirus life cycle. **Journal of Clinical Virology**. 32S, p. 7–15, 2005.

FERRAZ, L. C. SANTOS, A. B. R., DISCACCIATI, M. G. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **Journal of the Health Sciences Institute**. v.30(2), p. 107-11, 2012.

FEBRASGO - Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento; 2002. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/arquivos/diretrizes/079.pdf>. Acesso em: 07 de maio de 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). INCA. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero, 2011. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes\\_rastreamento\\_cancer\\_colo\\_uterero.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterero.pdf)

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). INCA. Estimativa 2012. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uteru](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uteru)

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). INCA. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2006. Disponível: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Titulos/Nomenclatura\\_colo\\_d\\_o\\_uteru.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Titulos/Nomenclatura_colo_d_o_uteru.pdf).

IRIE, M. M.T. et al. Avaliação dos critérios morfológicos clássicos e não clássicos de HPV no diagnóstico colpo citológico. **Arquivos de ciências da saúde da UNIPAR**. v. 5(3), p. 259-266, 2001.

JORDÃO, A. V. et al. Importância da aplicação de critérios morfológicos não-clássicos para o diagnóstico citológico de papilomavírus humano. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 81-89, 2003

KANESHIMA; E. N. et al. Importância da aplicação de critérios morfológicos não-clássicos para o diagnóstico citopatológico de Papillomavirus humano (HPV) previamente detectado por PCR. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**. v 39 (1): p. 61-68, 2005.

KOSS, L.G.; DURFEE, G.R. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v, 63, p. 1245-1261, 1956.

LIN C. T. et al. A DNA vaccine encoding a codon-optimized human papillomavirus type 16 E6 gene enhances CTL response and anti-tumor activity. **Journal of Biomedical Science**. v.13(4),p. 481-488, 2006.

LINHARES A. C, VILLA L. L. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). **The Journal of Pediatrics**. v. 82, p. 25-34, 2006.

MARKOWITZ, L. E. et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). **MMWR Recommendations and Reports**. v. 56, p.1-24, 2007.

MCLEMORE, M. R. GARDASIL: introducing the new human papillomavirus vaccine. **Clinical Journal of Oncology Nursing**. v.0 (5), p. 559-560, 2006.

Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) – 2009 - acesso em: 07 de maio de 2013.

NADAL S. R; MANZIONE C. R. Vacinas contra o papiloma vírus humano. **Revista brasileira de Coloproctologia**, v.26, p. 337-340, 2006

NAKAGAWA, J. T. T; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 63(2), p. 307-311, 2010

OLIVEIRA, M. P.; PASSOS, D. A. C.; PEREIRA, C. M.; ALVES, V. F. A associação entre o vírus hpv e o desenvolvimento do carcinoma de colo uterino. **Revista de Biotecnologia & Ciência**. v. 2, n. 1, p.83-92, 2012.

QUEIROZ, A. M. A.; CANO, M. A.T; ZAIA, J. E. O papiloma vírus humano (HPV) em mulheres atendidas pelo SUS, na cidade de Patos de Minas – MG. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.39, n.2, p.151-157, 2007.

RAMBOUT L. et al. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. **Canadian Medical Association Journal**. v 28; p 469-479, 2007.

ROSA, M. I. et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 953-964, 2009.

RICHART, R. M., LERCH, V., AND BARRON, B. A. A time-lapse cinematographic study of normal human cervical epithelium, dysplasia, and carcinoma-in-situ in vitro. **Journal of the National Cancer Institute**. v. 39, p.571-577, 1967.

SAMORSKI, R.; GISSMANN, L.; OSEN, W. Codon optimized expression of HPV 16 E6 renders target cells susceptible to E6-specific CTL recognition. **Immunology Letter**. V.107(1), p. 41-49, 2006.

SILVA, M. J. P. M. A. et al. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. **Femina**, v. 37, n.10, 2009.

SILVA NETO, J. C. **Citologia do trato genital feminino**. Rio de Janeiro. Revinter, Cap. 7, p. 72-75, 2012.

SIMÕES, C. B. Vacinas contra o HPV: Uma visão crítica. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 15, n. 2, p. 92-95, 2010.

STANLEY, M. [Pathology and epidemiology of HPV infection in females.](#) **Gynecologic Oncology**. 2010

SKINNER S. R. et al. Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? **Medical Journal of Australia**.; v.188, p. 238-242, 2008.

TÚLIO, S. et al. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto

grau. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 1, p. 31-35, 2007.

WEAVER B. A. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. **The Journal of the American Osteopathic Association**. v. 106 (3) S.(1), p. 2-8, 2006

World Health Organization. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva (Switzerland): WHO; 2007. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf)

YAZIGI R, I.; RODRIGUES, T. A. Vacuna contra el vírus del papiloma humano (VPH). **Revista Médica Clínica las Condes**. v.18(4), p. 400-406, 2007.

**ANEXO**  
**DECLARAÇÃO**

Eu, **Flávia Fabianny Barbosa de Araújo**, portadora do documento de identidade RG 4056628, CPF nº 864158244-49, aluna regularmente matriculada no curso de Pós- Graduação em Citologia Clínica, do programa de *Lato Sensu* da Faculdade Boa Viagem, sob o nº CC112411 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

Sou a legítima autora da monografia cujo título é: “ UTILIZAÇÃO DE VACINAS CONTRA O HPV, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS; Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, \_\_\_\_/\_\_\_\_ de 2014.

---

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo funcionário da Secretaria da Pós- Graduação <i>Lato Sensu</i>
---