

**INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA CENTRO DE
CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL PÓS GRADUAÇÃO EM CITOLOGIA CLÍNICA**

HELLEN PICOLO DA CUNHA

A IMPORTÂNCIA DA VACINA HPV PARA A SAÚDE PÚBLICA

RECIFE

2017

HELLEN PICOLO DA CUNHA

A IMPORTÂNCIA DA VACINA HPV PARA A SAÚDE PÚBLICA

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de capacitação Educacional, como exigência do curso de Pós Graduação Lato Sensu em Citologia Clínica.

Orientador: Esp Danilo Pontes de Oliveira Barros.

RECIFE

2017

HELLEN PICOLO DA CUNHA

A IMPORTÂNCIA DA VACINA HPV PARA A SAÚDE PÚBLICA BRASILEIRA

Monografia para obtenção do título de Especialista em citologia clínica.

Recife, _____ de _____ de 2017

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus familiares pelo apoio que sempre me deram no decorrer do curso e compreensão pela minha ausência em alguns fins de semana em confraternização familiar.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado coragem e saúde para superar as dificuldades ao longo do caminho.

A minha família e amigos, todo meu amor, por sempre estarem ao meu lado, me apoiando nas horas de cansaço e desânimo, me incentivando e encorajando a nunca desistir dos meus sonhos.

Aos professores pelo conhecimento passado, orientação e paciência.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Colposcopia com alterações e atipias.

Figura 2 – HPV em órgão genital masculino.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância

Sanitária FDA – Food and Drug Administration

HPV – Papilomavírus Humano

HSIL – Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau

INCA - Instituto Nacional do Câncer.

LSIL – Lesão intra-epitelial escamosa de baixo

grau MS – Ministério da Saúde MSD –

MerckSharpDohme

NIC – Neoplasia intra-epitelial cervical

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNI- Programa Nacional de Imunização

SIL – Lesão intra-epitelial escamosa

VLP – Vírus Like Particles

RESUMO

O papiloma vírus humano (HPV) é responsável pelo maior número de casos de câncer de colo uterino, que tem como causa necessária o vírus; sendo uma das principais causas de morte em mulheres por câncer. São conhecidos mais de 200 tipos de HPV e estes podem apresentar risco baixo ou alto em relação ao desenvolvimento de câncer. Eles podem ser diferenciados também em cutâneos, quando atingem as mãos e os pés através do desenvolvimento de verrugas; e mucosos, quando atingem as vias respiratórias, boca, garganta e região anogenital. Vale ressaltar que é fundamental a realização periódica do exame Papanicolau e a vacinação. O objetivo desta pesquisa foi discutir a vacina do HPV como um avanço tecnológico para a saúde pública brasileira, foi efetuada uma pesquisa nas bases de referências bibliográficas BDENF, LILACS e MEDLINE. Com o intuito de rastrear artigos que abordem o avanço tecnológico da vacina contra o papiloma vírus humano e o estudo a respeito do vírus. Sabendo que a maneira mais eficaz e com melhor custo-benefício para controlar uma doença infecciosa é o desenvolvimento de vacinas, duas profiláticas foram desenvolvidas e aprovadas no Brasil, uma bivalente e outra quadrivalente. Essa revisão de literatura se propõe a apresentar as características do vírus HPV, os tipos de vacinas presentes no mercado, suas indicações e contraindicações, seus efeitos adversos, sua eficácia, seus títulos de anticorpos (GMT) e seu custo-efetividade.

Palavras-chave Papiloma vírus humano, Vacina HPV, Saúde pública, Neoplasias do colo do útero.

ABSTRACT

The human papilloma virus (HPV) is responsible for the largest number of cases of cervical cancer, which has the necessary cause of the virus; Being one of the main causes of death in women by cancer. More than 200 types of HPV are known and these can present low or high risk with regard to the development of cancer. They can also be differentiated into cutaneous, when they reach the hands and feet through the development of warts; And mucous membranes, when they reach the airways, mouth, throat and anogenital region. It is important to note that it is essential to perform periodic Pap smears and vaccination. The objective of this research was to show the HPV vaccine as a technological advance for Brazilian public health, a research was carried out in the bases of bibliographic references BDENF, LILACS and MEDLINE. In order to track articles that address the technological advancement of the human papilloma virus vaccine and the study of the virus. Knowing that the most effective and cost-effective way to control an infectious disease is the development of vaccines, two prophylactics have been developed and approved in Brazil, one bivalent and the other quadrivalent. This literature review proposes to present the characteristics of the HPV virus, the types of vaccines present in the market, their indications and contraindications, their adverse effects, their efficacy, their antibody titers (GMT) and their cost-effectiveness.

Keywords: Human Papilloma Virus, HPV Vaccine, Public Health, Cervical Neoplasms

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVO	14
2.1. Objetivo Geral.....	14
2.2. Objetivos Específicos.....	14
3. METODOLOGIA	15
4. REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1. Alterações citológicas escamosas de baixo e alto grau	16
4.2. O Câncer de Colo do útero.....	18
4.3. Mecanismo de ação do vírus	19
4.4. Benefícios da vacina.....	20
4.5. Distribuição da vacina no Brasil.....	20
4.6. Indicações	21
4.7. Adesão da população a vacina	21
4.8. Farmacologia das vacinas profiláticas terapêuticas contra o HPV..	22
4.9. Contraindicações	23
5.0. Conservação e validade	23
5.1. Duração da proteção.....	24
5.2. Eventos adversos.....	24
5.3. Desafios encontrados para adesão à vacinação.....	25
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27

1.INTRODUÇÃO

Em 1933, O Papiloma Vírus Humano (HPV) foi isolado como o possível agente etiológico de verrugas em coelhos. Desde então, essa classe viral tem sido considerada como agentes infecciosos naturais, responsáveis pelo desenvolvimento de verrugas em diferentes grupos de mamíferos, inclusive o homem (CARDIAL; RICHTMANN, 2012).

A infecção pelo (HPV) representa para a saúde pública um desafio de grande proporção, já que afeta indivíduos em todo o mundo. São conhecidos mais de 200 tipos de HPV e estes podem apresentar risco baixo ou alto em relação ao desenvolvimento de câncer (BRAGUETO; SUZUKI, 2008).

Rabachini e Sichero (2012), definem os vírus do HPV como agentes de pequeno DNA que produzem infecções tanto no epitélio estratificado como na cavidade oral e trato anogenital. Existem diversos tipos de HPV e os que estão classificados como causadores de câncer de colo uterino são os subtipos: 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66. Pelo menos 13 tipos de HPV são considerados oncogênicos, apresentando maior risco ou probabilidade de provocar infecções persistentes e estar associados a lesões precursoras. Dentre os HPV de alto risco oncogênico, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo uterino. Já os HPV 6 e 11, encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos, são considerados com baixa probabilidade de causar neoplasia.

O HPV pode ficar no organismo durante anos sem a manifestação de sinais e sintomas. Em uma pequena porcentagem de pessoas, determinados tipos de HPV podem persistir durante um período mais longo, permitindo o desenvolvimento de alterações das células, que podem evoluir para as doenças relacionadas ao vírus. Essas alterações nas células podem causar verrugas genitais, lesão pré-maligna de câncer (também chamada de lesão precursora), vários tipos de cânceres, como os de colo do útero, vagina, vulva, ânus, pênis e orofaringe, bem como a Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR)(BRASIL, 2010).

A taxa de transmissibilidade depende tanto dos fatores virais quanto do hospedeiro, mas de uma forma geral, o risco de transmissão é de 65% para as lesões verrucosas e 25% para as lesões subclínicas. Assim, pode-se dizer que o HPV é o principal vírus relacionado as DST, em qualquer lugar do mundo. Como nas infecções latentes não

há expressão viral, estas infecções não são transmissíveis. Porém, a maioria das infecções é transitória. Na maioria das vezes, o sistema imune consegue combater de maneira eficiente esta infecção alcançando a cura, com eliminação completa do vírus, principalmente entre as pessoas mais jovens (NADAL; NADAL, 2008).

O HPV é um dos fatores necessários, para o desenvolvimento do câncer de colo uterino. O câncer uterino é caracterizado pela replicação desordenada do epitélio de revestimento do órgão, comprometendo o tecido subjacente (estroma) e podendo invadir estruturas e órgãos contíguos ou a distância. É uma doença de desenvolvimento lento, que pode cursar sem sintomas em fase inicial e evoluir para quadros de sangramento vaginal intermitente ou após a relação sexual, secreção vaginal anormal e dor abdominal associada com queixas urinárias ou intestinais nos casos mais avançados (CARVALHO; QUEIROZ, 2010).

As vacinas profiláticas contra o HPV trouxeram a possibilidade de ações em nível primário ou terapêuticos, já que até então a prevenção só ocorria em nível secundário. As vacinas contra o HPV podem ser profiláticas, limitando a infecção pelo vírus e as doenças dele decorrentes, quando induzem a regressão de lesões precursoras e a remissão do câncer (SOUSA; PINHEIRO; BARROSO, 2008).

Segundo Santana et al. (2008) a vacina terapêutica é produzida a partir de outras proteínas que têm sido propostas como antígenos vacinais, principalmente E6 e E7. Estas proteínas estão envolvidas no descontrole da proliferação e transformação celulares, induzindo a resposta celular do sistema imune, sensibilizando células imunocompetentes para combater à infecção viral.

A vacina profilática também estimula a resposta humoral, baseada no contato com “partículas semelhantes ao vírus” ou virus-like particles (VLP), que se caracterizam com morfologia semelhante ao vírus sem, contudo, conter o DNA viral, responsável pelos danos da infecção por esse agente. O capsídeo dos papilomavírus contém duas proteínas, a L1 e a L2. A expressão dessas proteínas gera os VLP, que são a principal fonte de antígenos empregadas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas profiláticas. Esses anticorpos induzidos pela vacina são liberados na mucosa genital, impedindo o quadro infeccioso precocemente (NASCIMENTO, 2010).

Segundo Zardo et al (2014) o Ministério da Saúde adquiriu a vacina quadrivalente papilomavírus humano (recombinante) composta pelos tipos HPV 6, 11, 16 e 18. A produção nacional da vacina HPV será resultado da parceria para transferência de

tecnologia entre o laboratório público Instituto Butantan e o laboratório privado Merck Sharp Dohme (MSD), detentor da tecnologia.

2 OBJETIVOS:

2.1 Objetivo Geral

- Discutir a vacina do HPV como um avanço tecnológico para a saúde pública brasileira

2.2 Objetivos Específicos

- Destacar o panorama nacional da vacina do HPV;
- Descrever a vacina do HPV do ponto de vista farmacológico;
- Identificar as dificuldades para a adesão da vacina pela população brasileira.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, do tipo pesquisa bibliográfica. A pesquisa exploratória buscou, em primeiro lugar, aproximar-se do tema e procurou criar maior conhecimento acerca do fato ou fenômeno. E a pesquisa bibliográfica é aquela que faz uso total ou parcial de materiais escritos e/ou gravados eletronicamente, os quais possuem informações já elaboradas e aplicadas por outras pessoas. Para realização do estudo foram utilizados artigos científicos na base de dados do Google, SCIELO e LILACS. Livros de citologia clínica: Sistema Bethesda de Citopatologia Cervicovaginal e Citologia Clínica Cérvico-Vaginal, além de consultas em sites do Ministério da Saúde. A Busca foi realizada desde o mês de dezembro de 2015 e os artigos selecionados tiveram como critérios de inclusão: Artigos que abordavam o tema proposto; artigos em língua portuguesa e Artigos publicados entre os anos de 2006-2016. E como critérios de exclusão: Os artigos publicados antes de 2006 e os que não abordavam o tema pesquisado.

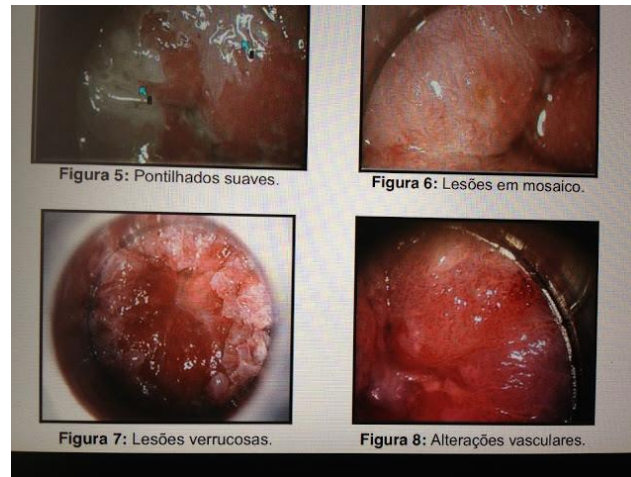
4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Alterações citológicas escamosas de baixo e alto grau

Segundo Munhoz et al. (2012) muitas mudanças na cérvix antecedem desenvolvimento do carcinoma cervical, especialmente na zona de transformação, denominada junção escamocolunar, região onde se encontra a ectocérvix com a endocérvix.

De acordo com Braqueto e Suzuki (2008) os esfregaços com atipias de células glandulares representam apenas pequena porcentagem dos diagnósticos citológicos, cerca de 0,1 a 1,8%. Além do mais comparada com a neoplasia cervical escamosa, a neoplasia glandular cervical é bem menos frequente, embora muitos autores tenham demonstrado aumento da incidência de adenocarcinoma *in situ* e de adenocarcinoma invasor. Este aumento aparente das lesões glandulares pode ser devido ao aumento da detecção das formas pré-invasoras, pela maior divulgação da necessidade de coleta de material endocervical quando da realização da colpocitologia oncológica e, por outro lado, pela diminuição na incidência do carcinoma escamoso do colo, o que gera um aumento proporcional das lesões glandulares.

Como se observa na figura 1 as alterações subclínicas em colo uterino são identificadas na Colposcopia como manchas espessadas e de cor branca. A depender do grau de comprometimento do tecido podem ser chamadas de Lesões Intra-epiteliais de Baixo Grau/Neoplasia Intra-epitelial grau I (NIC I), que refletem apenas a presença do vírus, e de Lesões Intra-epiteliais de Alto Grau/Neoplasia Intra-epitelial graus II ou III (NIC II ou III), que são as verdadeiras lesões precursoras do câncer do colo do útero e que devem ter seu diagnóstico confirmado por biópsia (MULLER; MAZIERO, 2010).



FONTE: Ministério da Saúde, 2008.

Segundo Santana et al. (2008) o vírus do HPV só se estabelece na epiderme se infectar células metabolicamente ativas, como células da camada basal, que estão em desenvolvimento e em um hospedeiro favorável. Inicialmente a infecção afeta as células basais, pois é através de pequenas lesões no tecido ou durante o processo de metaplasia de células escamosas na zona de transformação, quando as células basais são expostas. Então, quando o vírus do HPV contagia as células-alvo e permanece escondido ou inicia o seu processo de replicação no núcleo causando consequentemente a síntese e liberação de partículas virais infectantes.

Figura 2 – HPV em órgão genital masculino



FONTE: Instituto Nacional do Câncer, 2006

Como se observa na figura 2 o condiloma acuminado manifesta-se como lesão verrucosa, com superfície granulosa, frequentemente múltipla, da cor da pele, eritematosa

ou hiperpigmentada e as menores aspecto de pápula, placa ou ainda filiformes (MUNHOZ et al., 2012).

Como descrito por Novaes (2008) a maior diferença histológica é que o condiloma é francamente papilar, enquanto a forma subclínica é plana ou micropapilar. No homem, essa forma da infecção pode se apresentar como epitélio acetobranco, máculas acetobranças e pápulas acetobranças vistas à peniscopia.

A sua transmissão só ocorre por contato da pele ou sexual com um indivíduo que tenha a infecção, ressaltando que os tipos virais são sítios específicos. O vírus quando contamina uma célula, pode permanecer em estado latente por anos, como também apresentar manifestações clínicas ou subclínicas (FEDRIZZI et al., 2008).

A infecção por HPV no homem requer diagnóstico em casos oligossintomáticos e assintomáticos, pois o envolvimento deste nos potenciais oncogênicos nas lesões assintomáticas tem demonstrado HPV positivos em alto índice. Além do mais apesar da importância dada às mulheres quando se trata do HPV, devido ao desfecho feminino (câncer de colo de útero), os homens também merecem atenção, devido ao papel fundamental na disseminação do HPV, além de poderem, também, apresentar e desenvolver lesões anogenitais (MUNHOZ et al., 2012).

4.2 O Câncer de Colo do útero

As neoplasias constituem-se um grupo vasto e heterogêneo de doenças, que se caracterizam pelo crescimento anormal e pela capacidade de disseminação pelos demais tecidos do organismo. Ocorrendo modificações na função de genes responsáveis pela proliferação, diferenciação e morte celular. Essas mutações podem ser herdadas ou adquiridas por processos considerados endógenos ou pela exposição a fatores ambientais (SCHWARTSMANN; MARTELETE, 2006).

O HPV é um vírus da família *Papillomaviridae*, formado por dupla fita de DNA circular não envelopado. Ele é um agente infeccioso, sexualmente transmissível, que atinge o sistema genital e se manifesta, em alguns tipos, através de lesões conhecidas como verrugas genitais (SOUSA; PINHEIRO; BARROSO, 2008).

Apesar dos avanços do Sistema Único de Saúde- SUS, no Brasil as neoplasias ainda se constituem a 4º causa de morte entre as mulheres brasileiras. Sendo que o câncer de colo do útero torna-se mais evidente na faixa etária de 20 a 29 anos, aumentando rapidamente o risco, atingindo pico entre 45 a 49 anos de idade. A sobrevida média

estimada em cinco anos é cerca de 51 a 66% em países desenvolvidos, enquanto que nos países em desenvolvimento esta média cai para 41% em virtude de os casos serem diagnosticados em estádios avançados da doença. A média mundial é de 49% (INCA, 2012).

Bezerra et al. (2006) relatam em sua pesquisa que o câncer de colo uterino é considerado um importante problema de saúde pública, principalmente em regiões menos favorecidas, mesmo com a facilidade de acesso às formas de detecção precoce, como o exame Papanicolau proposto há mais de 60 anos. Relata ainda que esse tipo de câncer se origina tanto do epitélio escamoso da ectocérvice como do epitélio escamoso colunar do canal cervical. O carcinoma epidermóide representa 90% dos casos, e adenocarcinoma, 10%.

Para Roma et al. (2008) os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer uterino é a infecção por HPV, alta paridade, multiplicidade de parceiros sexuais e promiscuidade sexual, baixo nível socioeconômico, iniciação sexual precoce e tabagismo explicam o aumento do número de pacientes cada vez mais jovens.

O câncer ainda é visto como sinônimo de morte e como uma doença que não se deve mostrar, devido a estigma que se encontra arraigada às pessoas. O diagnóstico da doença confere ao indivíduo discriminação e rejeição da sociedade, interferindo em seu convívio familiar e até mesmo nas tarefas produtivas, o indivíduo precisa enfrentar não somente a doença, mais descrédito da sociedade. Dessa forma, o desamparo social leva as pessoas ao medo e sofrimento, manifestado ao longo do tratamento (OLIVEIRA; PINTO, 2007).

De acordo com Fedrizzi et al (2008) avalia-se que pelo menos 50% dos indivíduos sexualmente ativos irão adquirir algum tipo de HPV, e que 80% da população feminina terá contato com algum tipo de HPV até os 50 anos de idade. Na maioria dos indivíduos, as infecções por HPV são assintomáticas e transitórias; 70% das infecções novas regridem em até um ano, e do restante, cerca de 90% em dois anos.

4.3 Mecanismo de ação do vírus

Segundo Nascimento (2010) o vírus do HPV só se estabelece na epiderme se infectar células metabolicamente ativas, como células da camada basal, que estão em desenvolvimento e em um hospedeiro favorável. Inicialmente a infecção afeta as células

basais, por pequenas lesões no tecido ou durante o processo de metaplasia de células escamosas na zona de transformação, quando as células basais são expostas. Então, quando o vírus do HPV contagia as células-alvo e permanece escondido ou inicia o seu processo de replicação no núcleo causando conseqüentemente a síntese e liberação de partículas virais infectantes.

4.4 Benefícios da vacina

Sabe-se que o HPV é um grande problema de saúde pública e um dos meios de enfrentamento utilizado é a introdução da vacinação, por ser um método eficaz e de relevante custo benefício (NOVAES, 2008).

Limberger et al. (2012), afirmam que a vacina é um importante aliado, não só no combate ao HPV, como também impede a formação das lesões decorrentes do vírus e assim previne o câncer de colo de útero.

Segundo Borsatto et al. (2011), um grande ganho da vacina contra o HPV foi a sua inserção na atenção básica, possibilitando assim ações em nível primário, pois anteriormente as ações ocorriam prioritariamente após a contaminação do vírus.

A vacinação é uma ferramenta de prevenção primária e não substitui o rastreamento do câncer do colo de útero em mulheres na faixa etária entre 25 e 64 anos. Assim, as meninas vacinadas só terão recomendação para o rastreamento quando alcançarem a faixa etária preconizada para o exame Papanicolau e já tiverem vida sexual ativa (BRASIL, 2010).

Potencial para impedir milhões de novos casos de infecções e cancro. Uma vez que algumas mulheres não pegam o câncer causado por um HPV, a vacina também evita mortes desnecessárias (SOUSA; PINHEIRO; BARROSO, 2008).

Para Roma et al. (2008) os possíveis efeitos secundários são geralmente considerados seguros, e os perigos raros. As vacinas podem ser aplicadas tanto em pacientes imunodeprimidos quanto em mulheres que estão amamentando, pois é composta de partículas semelhante ao vírus, e não propriamente pelo vírus.

O ideal é recebê-la antes do início da vida sexual. Quem não é mais virgem também pode ter benefícios. Mesmo que a pessoa tenha sido infectada por um dos tipos de HPV, a vacina quadrivalente pode protegê-la de outros três tipos. Ainda que o câncer de pênis seja raro, os rapazes também podem ser vacinados. Isso ajuda a quebrar a cadeia de transmissão (CARDIAL; RICHTMANN, 2012).

4.5 Distribuição da vacina no Brasil

A vacina contra o HPV no Brasil de acordo com o Ministério da Saúde foi inserida no Calendário Nacional de Vacinação em 2013 com a vacina do tipo quadrivalente. Sua produção é realizada pelo Instituto Butantan através da transferência de tecnologia cedida pelo laboratório MerckSharpDohme (MSD). Para inserção do esquema vacinal no Brasil foram considerados os descontos relacionados ao custo benefício, a incidência da doença e mortalidade no país causado pelo HPV, a sobrevivência das pacientes após o diagnóstico de câncer. Foram avaliados ainda o acesso ao diagnóstico e tratamento da doença, o custo da vacina e a idade para início da vacinação (CARDIAL; RICHTMANN, 2012).

O Ministério da Saúde (MS) adota o seguinte esquema de vacinação: vacinação estendida, ou seja, esquema composto por três doses que devem ser administradas com 0, 6 e 60 meses. A justificativa para isso é que o maior intervalo entre as doses garante um maior título de anticorpos. Além disso, o intervalo de doses permite que a campanha de vacinação seja realizada concomitantemente com outras campanhas de vacinação garantindo maior adesão do paciente (MULLER; MAZIERO, 2010).

Em 2012 o Ministério da Saúde ampliou a faixa etária para tratamento vacinal na intenção de formar a primeira geração livre de contrair o câncer de colo de útero. Esse grupo por apresentar imunodeficiência é o mais propenso a desenvolver o câncer de colo de útero (CARDIAL; RICHTMANN, 2012).

4.6 Indicações

A vacina quadrivalente foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para mulheres entre 9 e 26 anos, recomendando que a vacinação ocorra entre os 11 e 12 anos, podendo ser ampliada entre 9 e 26 anos, idealmente antes da primeira relação sexual. Essa recomendação baseia-se nos seguintes dados: a vacina administrada em meninas jovens mostrou 100% de eficácia sem nenhum evento adverso sério reportado; nessa faixa etária, os mais altos níveis de anticorpos foram encontrados após a vacinação; meninas que não tenham sido infectadas por nenhum dos quatro sorotipos presentes na vacina terão maiores benefícios; há alta probabilidade da aquisição da infecção pelo HPV logo após o primeiro contato sexual (NOVAES, 2008).

4.7 Adesão da população a vacina

Adesão da população a vacina Munhoz et al (2012), relatam que a ideia da vacinação precocemente ao contato com o vírus não tem uma boa aceitação pelos pais e nem pelos médicos pediatras. Os autores ressaltam também as dificuldades das pessoas que não têm acesso aos serviços públicos de saúde, como a quantidade de doses e a falta de conhecimento sobre a vacina a respeito da sua efetividade.

4.8 Farmacologia das vacinas profiláticas e terapêuticas contra o HPV

Segundo Carvalho e Queiroz (2010) a vacina profilática estimula a resposta humoral do organismo, ou seja, em contato com as partículas semelhantes ao HPV ocorre o processo de neutralização pelos anticorpos e esse processo gera uma memória. Ao longo da vida quando ocorrer o contato real com o DNA do Papilomavírus Humano os anticorpos neutralizam a ação deste antígeno. As partículas semelhantes ao vírus denominadas vírus-like particles (VLP) foram criadas a partir da combinação de duas proteínas chamadas L1 e L2. Essas partículas unidas formam uma estrutura muito semelhante aos virions do HPV, se tornando uma estratégia útil diante da dificuldade de se obter virions do Papilomavírus Humano.

Existem dois tipos de vacinas contra o HPV a terapêutica e profilática. A terapêutica estimula a resposta imune sensibilizando as células do sistema imunológico para atuar contra a infecção viral. Para produzir estas vacinas é preciso de peptídeos recombinantes, DNA de plasmídeos ou células dendríticas. Apesar dos crescentes estudos a vacina terapêutica não tem apresentado resultados muito eficazes. Em relação a vacina profilática são de 3 tipos: monovalente, bivalente e quadrivalente. As vacinas monovalentes para os subtipos 11, 16, e 18 vem sendo estudadas e mostrando eficácia, porém existem vários tipos de HPV causadores de doenças a combinação de partículas semelhantes aos vírus que ocorre nas vacinas multivalentes apresentam um benefício maior. A vacina bivalente é produzida através da combinação das VLP 16 e 18 que são expressas em células do inseto *Trichoplusia ni*. A vacina tem se mostrado competente em todos os ensaios clínicos realizados com eficácia de mais de cinco anos de soropositividade. (CARDIAL; RICHTMANN, 2012).

Conforme Muller e Maziero (2010), a vacina quadrivalente é competente em prevenir neoplasia causada pelos subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Uma das vacinas quadrivalentes Gardasil possui as VLP's L1 purificadas a partir de dois genes do HPV 16 e 18 mais dois genes do HPV 6 e 11. Dessa forma previne as lesões genitais que são pré-cancerosas, o câncer cervical e as verrugas genitais. O estudo ainda apontou a prospectiva de imunização de 60 a 80% de todas as crianças no mundo em 10 anos. O público infantil é o alvo principal da vacina porque o Papilomavírus Humano é sexualmente transmissível e a vacina então deve ser administrada antes da primeira relação sexual. Isso ocorre porque a vacina se baseia nas partículas virais que são semelhantes ao vírus original em caso de contato com o vírus e administração da vacina profilática após a relação sexual não apresentaria eficácia porque os anticorpos precisariam de memória para o vírus propriamente dito

4.9 Contraindicações

A vacina HPV é contraindicada e, portanto, não deve ser administrada nas adolescentes: Com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da vacina, com história de hipersensibilidade imediata grave a levedura; ou, que desenvolveram sintomas indicativos de hipersensibilidade grave após receber uma dose da vacina HPV. A vacina não é indicada em gestantes, uma vez que não há estudos conclusivos em mulheres grávidas até o presente momento. Se a menina engravidar após o início do esquema vacinal, as doses subsequentes deverão ser adiadas até o período pós-parto. Caso a vacina seja administrada inadvertidamente durante a gravidez, nenhuma intervenção adicional é necessária, somente o acompanhamento pré-natal adequado (NASCIMENTO, 2010).

5.0 Conservação e validade

Limberger et al. (2012) descreverem que a conservação da vacina nas diversas instâncias da Rede de Frio deve prever o tempo de armazenamento e temperatura, variáveis determinantes para a promoção de operações seguras na cadeia de frio. O controle da temperatura é fator fundamental para o acondicionamento, a logística e o monitoramento dos imunobiológico, e deve ser realizado por meio de instrumentos de medição de temperatura adequados. A vacina deve ser conservada em temperaturas entre

+2° e +8°C. O PNI recomenda a substituição das caixas térmicas de poliestireno expandido, utilizadas nas atividades de rotina e extramuros, por caixas de poliuretano. Esta mudança justifica-se em razão da sua maior resistência, durabilidade e facilidade de higienização.

5.1 Duração da proteção

A duração da imunidade após a vacinação e a titulação mínima de anticorpos protetores para evitar a doença ainda não estão claras. Após a terceira dose, os títulos de anticorpos caem por dois anos até atingir um platô, apesar da quantidade de anticorpos produzidos por estímulo vacinal ser maior do que por infecção natural (MULLER; MAZIERO, 2010).

Estudos só confirmaram proteção por cinco anos. Um seguimento de 15 anos nos sujeitos vacinados na Europa irá prover informações essenciais sobre a durabilidade da proteção (CARVALHO; QUEIROZ, 2010).

5.2 Eventos adversos

Os eventos adversos decorrentes da vacinação podem ser classificados em locais ou sistêmicos. Na maioria dos indivíduos, houve uma boa tolerância e os efeitos adversos mais relatados foram os locais. Esses eventos foram 6% a 8% mais frequentes do que os produzidos pelo placebo, e a maioria deles (94%) foi de intensidade leve ou moderada. Os mais comuns foram: reação no local de aplicação com dor, edema e eritema. Em relação aos efeitos sistêmicos, não houve diferença na frequência entre os que receberam a vacina ou o placebo. Os mais observados foram febres, náusea, diarreia, vômito, tontura, mialgia, dor de dente, infecção de trato respiratório, indisposição, artalgia, insônia e congestão nasal, todos de intensidade leve ou moderada. Óbitos, Síndrome de Guillain-Barré, formação de coágulos sanguíneos e outros sintomas graves ocorreram durante o estudo, mas não houve nenhuma relação direta com a vacina.

5.3 Desafios encontrados para adesão à vacinação

Cardial e Richtmann (2012) analisaram o conhecimento e atitude de usuários do SUS em relação ao HPV e sua vacina. O estudo apontou que menos de 9% dos participantes da pesquisa conheciam as vacinas contra o HPV. Dos 538 entrevistados sete pessoas afirmaram que a decisão de vacinar os filhos cabe a eles próprios. Duas pessoas alegaram que não se vacinariam por essa estratégia ainda ser nova. Os resultados mostram que o número de pessoas que apresentava conhecimento sobre a vacina é muito abaixo do ideal evidenciando a necessidade de medidas educativas para garantir informação adequada sobre o vírus e sobre a técnica de prevenção. A informação deve estar sempre de modo acessível às diferentes classes sociais.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vacina contra o HPV se mostra como um avanço tecnológico para a saúde pública, porém ainda precisa de melhorias. A campanha de vacinação mostra-se insuficiente, em muitos casos, devido a uma série de restrições e recomendações, mostrando que a falta de orientação e esclarecimento para a população de todas as classes sociais sobre a imunização se tornou uma barreira, impedindo que fosse feita a vacinação de forma eficaz, para que assim fosse possível observar e realizar novos estudos que comprovassem os benefícios da vacinação em larga escala.

O vírus HPV é facilmente transmitido, sendo necessária proteção. A vacina é uma proteção primária importante, mas que não dispensa o uso de preservativos (que protege também contra outras DSTs e contra a gravidez indesejada) e o acompanhamento ginecológico de rotina.

Contudo, percebe-se que há um grande desafio no processo de aceitação e entendimento da população quanto à importância da vacina. Fazem-se necessárias assim, ações de cunho educativo para maior adesão da comunidade.

É preciso também que haja campanhas que incentivem a classe masculina a procurar assistência médica adequada, pois é evidente a preocupação com um diagnóstico preciso dessa infecção, principalmente por que esta causa mudanças de hábitos sexuais e constrangimento. Quando o homem apresenta uma lesão verrucosa visível, o diagnóstico é mais fácil, porém nos casos de lesões subclínicas a situação já é mais difícil. Desse modo percebe-se a importância de transmitir ao homem esses conhecimentos a fim de orientá-lo na realização do autoexame, para constatar a presença de alguma verruga na região genital, para que desta forma os índices mostrados sejam baixados de maneira significativa.

REFERÊNCIAS

BEZERRA, S. J. S, GONÇALVES, P.C, FRANCO, E. S, PINHEIRO, A. K. B. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. **Jornal Brasileiro de Doença Sexualmente Transmissíveis**. v.17, n.2, p.143-148, 2006.

BRAGUETO, T.; SUZUKI, L.E. Vacinas contra papilomavírus humano – HPV. **News Lab**. ed. 87, 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

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. *Rev. bras. cancerol*, p. 67-74, 2011.

CARDIAL, M. F. T.; RICHTMANN, R. **Perguntas e respostas – Infectologia e ginecologia**. Merck Sharp na Dhome. Editora Phoenix: São Paulo, 2012.

CARVALHO, M.C.M.; QUEIROZ, A.B.A. Lesões precursoras do câncer cervicouterino: evolução histórica e subsídios para consulta de enfermagem ginecológica. **Escola Anna Nery**, v.14, n.3, p.18-20, 2010.

FEDRIZZI, E.N; SCHLUP, C. G; MENEZES, M.E; OCAMPOS, M. 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.

GOLÇALVES, C.V. **Perdas de oportunidade na prevenção do câncer de colo uterino durante o pré-natal em município do Rio Grande do Sul, Brasil**. Ribeirão Preto, 2008.201p.Tese [Doutorado em Ciências Médicas] – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

INCA- Instituto Nacional do Câncer, 2012. Disponível em:<<http://www2.Inca.gov.br/wps/connect/inca/home>>.Acesso em 25 de Julho de 2016.

LIMBERGER, A; OLIVEIRA, C.F.; CORREA, M.P.; REUS, T.L.; ODA, J.M.M.; CARNEIRO, N.K.; WATANABE, M.A.E. Aspectos imunológicos da infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). **Rev Semina cienc. biol.**, v. 33, n. 1, p. 111-122, 2012.

MULLER, G.C.; MAZIERO, C. Alterações citológicas: uma revisão sobre a importância da Citologia Oncótica: **Unoesc & Ciência** – ACBS. v.3, p.113-120, 2010.

MUNHOZ, D; CARDEAL, L.B.S; MARIA-ENGLER, S.S. Carcinoma Escamoso e Atípias.In. CONSOLARO, M.E.L; MARIA-ENGLER, S.S, organizadoras. **Citopatologia Clínica Cérvico-Vaginal**. Primeira Edição. São Paulo: Roca; 2012. p. 143-190.

NADAL, M.R.M.; NADAL, S.R. Indicadores de vacina contra o papilomavírus humano. *Rev bras col.* v.28, n.1, p.124-126, 2008.

NASCIMENTO, L. C. **Representações sociais da prevenção do câncer cérvico-uterino elaboradas por mulheres.** Teresina.Universidade Federal do Piauí, Teresina, p.102, 2010.

NOVAES, H.M.D. A vacina contra o HPV e o câncer de colo de útero: desafios para a sua incorporação em sistemas de saúde. *Rev Bras Epide.* v. 11, n. 3, p. 524- 525, 2008.

OSIS, MJD; DUARTE, GA; DE SOUSA, MH. Conhecimento e atitude de usuários do SUS sobre o HPV e as vacinas disponíveis no Brasil. *Rev C&SC*, v. 48, n. 1, p. 123-133, 2014.

RAMA, C.H.; MARTINS, C.M.R.; DERCHAIN, S.F.M.; OLIVEIRA, E.Z.; ALDRIGHI, J.M. Detecção sorológica de anti- HPV e sua associação com os achados do Papanicolau em adolescentes e mulheres jovens. *Rev Assoc. Med.* v.52, n.1, p.43-47, 2006.

OLIVEIRA, M.M; PINTO, I.C. Percepção das usuárias sobre as ações de Prevenção do Colo do Útero na Estratégia Saúde da Família em uma Distrital de Saúde do Município de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant* . v.738, p.31-38, 2007.

RIBACHINI, T.; SICHERO, L. Biologia do HPV. In. CONSOLARO, M.E.L; MARIA – ENGLER, S.S, organizadoras. *Citologia clínica cérvico –vaginal.* Primeira Edição. São Paulo: Roca: 2012. P.95-104.

SANTANA, E.A; BISELLI, P.M; ALMEIDA, M.T.G; BERTELLI, E.C.P. Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção. *Rev Arq C & S.* v. 15, n. 4, p.199-204, 2008

SCHWARTSMANN, G.; MARTELETE, M. **Câncer.** In: DUCAN, B. et al. (Orgs). *Medicina Ambulatorial: Condutas de atenção primária baseadas em evidências.* 3 ed. Porto Alegre. Artmed, p.831-837, 2006.

SOUSA, L.B; PINHEIRO, A.K.B; BARROSO, M.G.T. Ser mulher portadora do HPV: Uma abordagem cultural. *Rev Esc Enferm.*v.42, n.4, p.737-743, 2008.

ZARDO, G.P.; FARAH, F.P.; MENDES, F.G.; FRANCO, G.A.G.S.; MOLINAG, V.M .; KUSMA, S.Z. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Rev Cien & Saúde Colet.* V.19, n.9, p.3799-3808, 2014

