

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

YASMYN LEITE MIRANDA

**A VACINA DO HPV COMO UM AVANÇO TECNOLÓGICO NA SAÚDE PÚBLICA
BRASILEIRA**

**RECIFE
2015**

YASMYN LEITE MIRANDA

**A VACINA DO HPV COMO UM AVANÇO TECNOLÓGICO NA SAÚDE PÚBLICA
BRASILEIRA**

Monografia apresentada ao Centro de
Capacitação Educacional como
exigência do curso de Pós-graduação
Lato Sensu em Citologia Clínica.

Orientador: MSc. Bruno de Almeida Andrade

RECIFE

2015

YASMYN LEITE MIRANDA

**A VACINA DO HPV COMO UM AVANÇO TECNOLÓGICO NA SAÚDE PÚBLICA
BRASILEIRA**

Monografia apresentada ao Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica. Recife, 2015

EXAMINADOR

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

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.

RESUMO

O Papilomavírus Humano (HPV) é o causador do segundo tipo mais comum de câncer no Brasil, o câncer de colo de útero. O exame citológico é a forma preventiva mais difundida no Sistema Único de Saúde (SUS), que recentemente incorporou a vacinação quadrivalente como nova estratégia preventiva para garotas que ainda não iniciaram a atividade sexual entre 9 e 13 anos. A vacina quadrivalente garante proteção contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 que são mais frequentemente identificados em casos de carcinoma. A vacina permite imunização sem que haja contato com o vírus através da produção de *Virus Like Particles* (VLP) que são estruturas muito semelhantes ao HPV propriamente dito. O objetivo deste estudo é avaliar a vacinação como um avanço tecnológico na saúde pública, através de uma revisão literária de artigos que abordam o tema da vacinação apontando seu mecanismo de ação, os desafios para vacinação e sua distribuição no território nacional. Além disso, são apontados nesse trabalho os aspectos clínicos da citologia do câncer cervical. É possível concluir que a vacina pode ser considerada um avanço tecnológico na saúde pública brasileira. Porém, ainda apresenta dificuldades do ponto de vista de esclarecimento da população sobre os benefícios da vacinação.

Palavras chave: HPV, vacinação, saúde pública.

ABSTRACT

The Human Papilloma Virus (HPV) is the causative the second most common type of cancer in Brazil, cancer of the cervix. The cytological examination is the most widespread preventive manner in the Unified Health System (SUS), which recently entered the quadrivalent vaccination as a preventive strategy for new girls who have not started sexual activity between 9 and 13 years. The quadrivalent vaccine provides protection against subtypes 6, 11, 16 and 18 which are most frequently identified in cases of cancer. The vaccine allows immunization without contact with the virus by producing Virus Like Particles (VLP) that are very similar to HPV structures itself. The objective of this study is to evaluate vaccination as a technological breakthrough in public health, through a literature review of articles that discuss the topic of vaccination pointing its mechanism of action, the challenges for vaccination and distribution in the country. Also, they are named in this work the clinical aspects of cervical cancer cytology. It was concluded that the vaccine can be considered a technological breakthrough in the Brazilian public health. However, still presents difficulties clearing point of view of the population about the benefits of vaccination

Keywords: HPV, Vaccination, Public health.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Estudos de curto, médio e longo prazo para a avaliação das vacinas.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPTGIC - Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

E – Região proximal

FDA – Food and Drug Administration

HPV – Papilomavírus Humano

HSIL – Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau

L – Região distal

LCR – Longa Região de Controle

LSIL – Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau

MS – Ministério da Saúde

MSD – MerckSharpDohme

NIC – Neoplasia intra-epitelial cervical

SIL – Lesão intra-epitelial escamosa

VLP – Vírus Like Particles

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO	10
2.1. Objetivo Geral	10
2.2. Objetivos Específicos	10
3. METODOLOGIA	11
3.1. Tipo de estudo	11
3.2. Coleta de dados	11
4. REVISÃO DE LITERATURA	12
4.1. O câncer de colo do útero	12
4.2. O que é o Papilomavírus humano (HPV)?	14
4.3. Mecanismo de ação do vírus	15
4.4. Alterações citológicas escamosas de baixo e alto grau	15
4.5 Farmacologia das vacinas profiláticas e terapêuticas contra o HPV	17
4.6 Distribuição da vacina no Brasil	18
4.7 Desafios encontrados para adesão à vacinação	20
5. CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS	22

1. INTRODUÇÃO

De acordo com Bragueto e Suzuki (2008) a infecção pelo Papilomavírus Humano (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 leve moderado ou grave em relação ao desenvolvimento de câncer. 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 do útero são os subtipos: 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66.

Segundo a World Health Organization (2015) o câncer cervical é o quarto tipo e câncer mais frequente em mulheres. Em 2012 foram registradas 266.000 mortes e 528.000 novos casos. O índice de novos diagnósticos é bem maior em regiões menos desenvolvidas, com um índice de 12% de todos os cânceres femininos. De todos os casos de cancro do colo de útero 99% são causados pelo Papilomavírus Humano. Além do câncer de colo de útero, o HPV pode causar verrugas anogenitais, câncer de cabeça e pescoço afetando homens e mulheres. O Guia do HPV publicado em 2013 estima que nove a dez milhões de pessoas no Brasil sejam portadoras do vírus. Estima-se que 17 a cada 100.000 mulheres, no Brasil, podem contrair câncer de colo de útero pelo vírus do HPV. A região Norte apresenta maior incidência com 24/100 mil, a região Nordeste está em segundo lugar com 18/100 mil e a região Sul a última com 14/100 mil.

Rodrigues (2011) destaca em seu estudo que através do panorama bem definido e da progressão neoplásica causada pelo HPV amplamente estudada, se viu a necessidade de criar uma nova estratégia terapêutica, profilática e de detecção precoce. Diante desse cenário, a vacina contra o Papiloma Virus Humano foi lançada. A Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC) publicou em 2012 recomendações para a vacinação contra o HPV e destaca que as vacinas tem ampla eficácia contra os subtipos 16, 18 para a vacina GSK, e os subtipos 6, 11, 16, 18 para a vacina MSD. Conforme Zardo et al. (2013) a vacina quadrivalente contra o HPV foi aprovada em 2006 pela FDA (Food and Drug Administration) e no mesmo ano a ANVISA liberou sua comercialização.

2. OBJETIVOS:

Com a finalidade de aprofundamento dos estudos sobre o tema abordado, o presente trabalho teve como objetivos.

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar 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;
- Avaliar a vacina do HPV do ponto de vista farmacológico;
- Expor as dificuldades para a adesão da vacina pela população brasileira.

3. METODOLOGIA

Estudo de revisão de literatura baseado em artigos, livros e revistas.

3.1 *Tipo de Estudo*

Estudo descritivo através de revisão sistemática permitindo formar um novo estudo que responde as inquietações descritas nos objetivos.

3.2 *Coleta de Dados*

Para realização do estudo foram utilizados artigos científicos na base de dados Google acadêmico e Scielo. Livros de citologia clínica sendo estes, Sistema Bethesda de Citopatologia Cervicovaginal e Citologia Clínica Cérvico-Vaginal. Além de consulta ao site do Ministério da Saúde.

A busca foi realizada no mês de Janeiro de 2015 e os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- Artigos que abordavam o tema proposto
- Artigos em língua portuguesa
- Artigos entre os anos de 2001 a 2014

Foram excluídos os artigos publicados antes do ano de 2001 e artigos que não abordavam o tema desejado. A leitura do material realizou-se no período de Fevereiro a Junho de 2015.

4. REVISÃO DE LITERATURA

Esta seção busca fundamentar o tema proposto, através de literatura científica relevante.

4.1 O câncer de colo do útero

O carcinoma de colo uterino é apontado como a segunda neoplasia mais dominante na população feminina, mundialmente responsável por cerca de 250.000 mortes anuais (BRINGHENTI et al., 2010). De acordo com Bezerra et al. (2005), no Brasil, esta neoplasia fica em segundo lugar, só perdendo para o câncer de mama. Conforme Novaes (2008) o câncer de colo do útero é considerado um importante problema de saúde pública, principalmente em regiões menos favorecidas, mesmo com a facilidade de acesso as formas de detecção precoce, como o exame papanicolau proposto há mais de 50 anos. Esse exame consiste no estudo das células esfoliadas da parte externa (ectocérvice) e interna (endocérvice) do colo do útero e é, hoje em dia, o meio mais utilizado na rede de atenção básica à saúde por ser indolor, barato, eficaz e podendo ser realizado em qualquer lugar por um profissional instruído (BEZERRA et al., 2005).

De acordo com Girianelli et al. (2004), mesmo o exame citopatológico sendo o método mais conhecido mundialmente para seu rastreamento e de suas lesões precursoras, pode ser comprometido por ser vulnerável a erros de coleta, de preparação de lâmina e a subjetividade na interpretação de resultados. Zardo et al. (2014) destacam que atualmente a infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) é conhecida como a doença sexualmente transmissível com maior domínio em todo mundo. Estima-se que o HPV está relacionado com cerca de 98% dos casos de neoplasia cervical (BORSATTO et al., 2011).

Conforme Bringhenti et al (2010) o HPV é primordial na carcinogênese, estando presente em 99,7% dos casos mundiais de carcinoma cervical, sendo conhecido como o agente causal evidente de condilomas, neoplasias intraepiteliais e carcinomas cervicais. O estudo realizado por Neto (2008) mostra que a maioria dos casos de neoplasia cervical é causada por infecção persistente com tipos de alto risco do HPV. As infecções por esse tipo de vírus são comuns e oscilam entre 20 a 40% de acordo com idade e estado imune. A maioria dessas infecções retrocede espontaneamente com o tempo. A infecção perseverante pelo HPV,

principalmente por seus tipos de alto risco oncogênicos, está relacionada à evolução da doença (BRAGUETO; SUZUKI, 2008).

De acordo com Fedrizzi et al. (2008), em razão da infecção por HPV oncogênico ser uma causa necessária, ela não se mostra suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical, admitindo-se que outros fatores, em conjunto com o vírus, modulem o risco de transição da infecção cervical para malignidade. Compreende-se em tais fatores a suscetibilidade individual, estado imunológico e nutricional, hormônios endógenos e exógenos, tabagismo, multiparidade, infecções por outros agentes sexualmente transmissíveis, características virais como tipo de HPV, infecções concomitantes por mais de um tipo viral, carga e integração viral.

Nakagawa et al. (2010) destacam que a primeira associação do HPV com o câncer de colo de útero foi feita pelo patologista George Papanicolau, que permitiu o reconhecimento de alterações celulares pré-malignas, em 1949.

Posteriormente os estudos feitos por Harold Zur Hausen, um infectologista alemão, feitos na década de 70 associaram o comportamento sexual das pacientes com a presença de um agente etiológico que seria transmitido na relação sexual. Convencido que o HPV era o agente causal do câncer de colo uterino, procurou-se apoio de companhias farmacêuticas para o desenvolvimento de vacinas (HAMMES et al., 2008). Diversos estudos epidemiológicos, clínico-patológicos e moleculares confirmaram o papel do HPV na patogênese do câncer cervical e em suas lesões precursoras (SOUZA et al., 2001).

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 regredem em até um ano, e do restante, cerca de 90% em dois anos.

Segundo Rama et al (2006) o desenvolvimento do câncer do colo do útero se divide em três fases. Uma primeira quando infecção por HPV está presente, sem nenhuma outra manifestação detectável; a segunda quando as alterações morfológicas das células do epitélio do colo uterino, que caracterizavam lesões intra-epiteliais aparecem; e a terceira com a presença de lesão invadindo a membrana basal do epitélio, caracterizando o carcinoma invasor, fase esta irreversível e que se não tratada levará a óbito.

De acordo com Rama et al. (2008) é comum a infecção por HPV acometer jovens no início da atividade sexual, um fenômeno transitório em cerca de 80% dos casos. A ocorrência do HPV em adolescentes foi mostrada em muitos outros estudos, apresentando uma incidência de 27%; destas, 28,5% apresentam na genotipagem molecular material genético viral de alto risco oncogênico (CIRINO et al., 2010).

4.2 O que é o Papilomavírus Humano (HPV)?

Conforme Queiroz et al. (2005) o Papilomavírus Humano do grupo Papilomavírus, membro da família *Papovaviridae* é um vírus não cultivável que predispõe lesões na pele ou em mucosas. Como descrito por Rabachini e Sichero no livro de citologia clínica cérvico-vaginal (2012) o Vírus do HPV é pequeno, com um capsídio icosaédrico composto de 72 capsômeros pentaméricos, não envelopados, de aproximadamente 50 nm de diâmetro e que engloba uma molécula de DNA fita dupla e circular, em torno de 8.000 pb, associado a proteínas semelhantes a histonas.

O genoma do HPV possui 8000 pares baseadas que se dividem em: Região distal (L), contendo dois genes –L1 e L2 – que codificam as cápsulas das proteínas virais e; uma região proximal (E) que codifica as proteínas envolvidas na replicação viral e controle de transcrição denominadas E1 e E2, e dos principais genes que transformam em E6, E7 e E5; e, por último, entre as regiões E e L, encontra-se uma longa região de controle (LCR), vinculada a vários locais que contêm fatores de transcrição nucleares e virais e divulgador sequências (NAKAGAWA et al., 2010). Como mostram Braguetto e Susuki (2008) mais de 200 tipos diferentes de HPV já foram relatados em vários estudos, porém, somente os tipos de alto risco estão relacionados a tumores malignos. Os subtipos de alto risco (principalmente os tipos 16, 18, 31, 33, 45 e 58) têm maior possibilidade de persistir e evoluir para lesões pré-cancerígenas e tumores genitais; e especificamente o HPV do tipo 16 é três vezes mais frequente no câncer do epitélio escamoso.

4.3 Mecanismo de ação do vírus

Segundo Primo et al. (2004) 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 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 (SANTANA et al., 2008).

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 (PRIMO et al., 2004). O vírus quando contamina uma célula, pode permanecer em estado latente por anos, como também apresentar manifestações clínicas ou subclínicas (FEDRIZZI et al., 2008). Como mostra Santana et al. (2008) o DNA do vírus HPV e os seus genes conseguem controlar o ciclo celular do hospedeiro para favorecer a sua replicação e persistência.

4.4 Alterações citológicas escamosas de baixo e alto grau

Segundo Munhoz et al. (2012) muitas mudanças na cérvix antecedem o desenvolvimento do carcinoma cervical, especialmente na zona de transformação, denominada junção escamocolunar, região onde se encontra a ectocérvice com a endocérvice. Esta região é altamente sensível à infecção pelo HPV. Como descrito por Solomon e Nayar (2005) a lesão intra-epitelial escamosa (SIL) engloba as anormalidades não invasivas, cervicais, escamosas, epiteliais associadas ao papilomavírus humano (HPV), que varia desde alterações celulares associadas a infecção transitória, até alterações celulares anormais que representam precursores de alto grau para um câncer escamoso invasivo. No sistema Bethesda, esse espectro se divide nas categorias de baixo grau (LSIL) e de alto grau (HSIL). As lesões de baixo grau abrangem as alterações chamadas de diversas maneiras de “efeito citopático do HPV” (Coilocitose) e uma displasia leve ou neoplasia intra-epitelial cervical (NIC 1). As lesões de alto grau abrangem displasia moderada a grave e carcinoma in-situ ou NIC 2 e 3.

Como ressalta Fernandes et al. (2004) de acordo com a anatomia patológica, as NIC são caracterizadas por diversos graus de anormalidades na diferenciação e maturação celular do epitélio cervical. Em sua classificação mostra que as NIC podem ser divididas em NIC I, NICII e NICIII. Como NIC I, compreende as alterações celulares restritas ao terço inferior do epitélio cervical. Na NIC II, as alterações chegam até o terço médio do epitélio cervical. Na NIC III mostra que as alterações celulares ocupam o terço superior do epitélio cervical. Sendo descritas como lesões de alto grau, as lesões com NIC II e III.

O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos preconizou o uso de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau para citologia com HPV e/ou neoplasia intraepitelial grau I (NIC I) e de lesão intraepitelial escamosa de alto grau para neoplasias intraepiteliais graus II e III (NIC II e NIC III) com objetivo de garantir uma terminologia uniforme do diagnóstico colpocitológico.

Como descrito por Solomon e Nayar (2005) as alterações de células escamosas associadas a infecção pelo HPV compreendem “displasia leve” e “NIC 1” como sendo lesões intra-epiteliais de baixo grau (LSIL). Como descrito por Munhoz et al. (2012) como características citológicas, são observadas células com citoplasma de contorno bem definido e abundante, isoladas ou em lâminas, com aumento nuclear maior ou igual a 3 vezes, ao se comparar com um núcleo de célula intermediária normal ou neutrófilo. Apresentam em alguns casos binucleação ou multinucleação e contorno nuclear liso ou levemente irregular. A cromatina finamente granular é distribuída uniformemente pelo núcleo, podendo estar ligeiramente condensada conferindo ao núcleo leve hiperchromatismo. A figura que representa o efeito citopático do vírus é o coilócito, que, por sua definição, é uma célula madura com grande halo perinuclear, de contornos acentuados, com periferia do citoplasma apresentando orla densa.

A lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) compreende NIC II e NIC III, que ocorrem em células menores e menos “maduras” do que as células na LSIL. As características citológicas incluem a apresentação de citoplasma denso arredondado, ovalado ou irregular em células isoladas, dispostas em lâminas ou agrupamentos sinciciais. O aumento da relação núcleo/citoplasma, além da variação no formato e no tamanho nuclear, apresentando cromatina fina ou grosseira, confere ao núcleo hiperchromatismo e núcleos pequenos. A membrana nuclear é irregular e espessada (MUNHOZ et al., 2012).

O carcinoma invasor de células escamosas é definido como neoplasia epitelial maligna do colo uterino que rompe a membrana basal, infiltra o estroma adjacente e tem capacidade de

metástase. No carcinoma queratinizante o esfregaço apresenta muitas células neoplásicas sem formas, pleomórficas, com núcleo grande ou picnótico, irregulares, e hipercrômicos exibindo citoplasma eosinofílico/queratinizado bem definido. É comum a presença de pérolas córneas e notável variação do tamanho e das formas celulares. Estão presentes células em fibra, isoladas ou em agrupamentos, além de células em girino. O carcinoma de células escamosas não ceratinizantes as células ocorrem isoladas ou em agregados sinciciais com bordas mal definidas, as células são menores do que as da HSIL, mas apresentam a maioria das características da HSIL. Os núcleos apresentam uma distribuição acentuadamente irregular de cromatina grosseiramente agrupada. Uma diátese tumoral, que consiste em detritos necróticos e sangue antigo, está geralmente presente. Pode apresentar macronúcleolos proeminentes e citoplasma basofílico (SOLOMON; NAYAR, 2005).

4.5 Farmacologia das vacinas profiláticas e terapêuticas contra o HPV

Segundo Zardo et al. (2014) 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. De acordo com Derchan e Sarian (2007) 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. A estrutura formada não contém DNA garantindo que não há risco de infecção e aumentando a facilidade de cultivo dessas partículas sejam em insetos ou bactéria e fungos.

Bragueto e Suzuki (2008) destacam que 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 Giraldo et al. (2010) destaca que estas 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. A vacina Cevaxix bivalente presente no mercado possui VLP's L1 dos tipos 16 18 e previnem as neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau NIC II E NIC III (SIMÕES, 2010).

Conforme Rodrigues (2011), a vacina quadrivalente é competente em prevenir neoplasia causada pelos subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. De acordo com Simões (2010) 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. Estudo feito por Linhares e Villa (2006) 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.

4.6 Distribuição da vacina no Brasil

A Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo publicou em 2014 que a vacina quadrivalente foi adquirida pelo Ministério da Saúde para campanha de vacinação em todo Brasil, e destaca que as tradicionais características de vacinação por inativação ou atenuação não funcionam contra o HPV mostrando que a recombinação genética das partículas virais se apresenta como melhor alternativa.

A vacina apresenta indicação para mulheres que ainda não possuem vida sexual ativa, porém, Derchan e Sarian (2008) destacam em seu estudo que apesar da comprovação de imunidade e segurança da vacina em meninos entre 9 e 15 anos, faltam dados que a respeito da sua recomendação em homens de todas as idades e por isso a vacina não é indicada para o

sexo masculino. Considerando que a mulher em grande maioria das vezes é contaminada por homens com lesões penianas causadas pelo HPV, a vacinação para eles poderia reduzir os casos de doenças sexualmente transmissíveis.

Apesar dos benefícios à saúde relacionados à vacinação, esta não é indicada para todas as mulheres. A Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia adverte que mulheres grávidas não devem receber a vacina até que estudos mais complexos comprovem sua segurança.

O esquema de vacinação deve ser interrompido em casos de gravidez durante o processo. Não se recomenda a troca de uma vacina por outra e não é recomendado usar os dois tipos de vacinas. Pessoas que apresentam reações de hipersensibilidade sistêmica grave não devem continuar com o esquema vacinal.

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.

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. A vacinação estendida também permite atingir dois grupos etários que são as meninas de 10 a 11 anos e de 11 a 13 anos. 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.

Após a vacinação o MS realizará estudos de acompanhamento em curto, médio e longo prazo. Para avaliar o impacto da estratégia bem como dificuldades que podem ser superadas na nova estratégia os estudos se apresentam a seguinte forma:

QUADRO 1. Estudos de curto, médio e longo prazo para avaliação das vacinas.

Prazo (anos após a introdução)	Avaliação primária	Avaliação complementar
Curto (5-10 anos)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalência de genótipos HPV em adolescentes sexualmente ativos • Avaliação da adesão à vacinação contra o vírus do HPV 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalência de verrugas genitais
Médio (10-15 anos)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalência de lesões pré-cancerosas (com ajuste por cobertura de rastreamento) • Prevalência de genótipos de HPV em lesões precursoras 	<ul style="list-style-type: none"> • Cobertura de rastreamento • Positividade das provas de rastreamento
Longo (≥ 20 anos)	<ul style="list-style-type: none"> • Incidência/mortalidade de câncer do colo uterino • Prevalência de genótipos de HPV em câncer invasor 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidência de outros cânceres por HPV • Cobertura de rastreamento • Seguimento de mulheres com provas positivas de rastreamento

Fonte: Ministério da Saúde (2013)

Em 2015 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. Como medida de inclusão 33,5 mil mulheres de 9 a 26 anos de idade portadoras do vírus HIV também receberiam a vacina. Esse grupo por apresentar imunodeficiência é o mais propenso a desenvolver o câncer de colo de útero.

4.7 Desafios encontrados para adesão à vacinação

Estudo feito por Osis et al. (2013) analisou 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.

5. CONCLUSÃO

Como mostra o estudo, o câncer de colo uterino ainda é responsável por um grande número de mortes em todo mundo, mesmo com a facilidade de acesso a exames que podem detectar de forma precoce essa doença. Sabendo-se que o Papilomavírus Humano – HPV – é o agente causador de lesões precursoras deste câncer, diversos estudos foram realizados para que as vacinas fossem produzidas contra os principais tipos oncogênicos, para imunização da população.

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.

REFERÊNCIAS

Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, ABPTGIC. Recomendações da ABPTGIC para vacinação contra o HPV. **Revista Brasileira de Patologia Trato Genital Inferior**. V.2, n.2, p. 97 – 100, 2012.

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 Doenças Sexualmente Transmissíveis**. V. 17, n. 2, p. 143-148, 2005.

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, n. 1, p. 67-74, 2011.

BRAGUETO,T; SUZUKI, L.E. Vacinas contra o Papilomavírus Humano – HPV. **News Lab**. Ed. 87, 2008.

BRINGHENTI, M.E.Z; DOZZA, T.G; MARTINS, T.R; BAZZO, M.L. Prevenção do câncer cervical: Associação da citologia oncológica a novas técnicas de biologia molecular na detecção do papilomavírus humano (HPV). **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. V. 22, n. 3, p.135-140, 2010.

CIRINO, F.M.S.B; NICHATA, L.Y.I; BORGES, A.L.V. Conhecimento, atitude e práticas na prevenção do câncer de colo uterino e HPV em adolescentes. **Escola Anna Nery Revista Enfermagem**. v. 14, n. 1, p. 126- 134, 2010.

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

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.

FERNANDES, A.P.M; GONÇALVES, M.A.G; SIMÕES, R.T; QUINTANA, S.M; DUARTE,G; DONALDI, E.A. Influência da infecção pelo HIV-1 sobre a presença do HPV em lesões do colo uterino. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. v. 16, n. 1, p. 21-25, 2004

GIRALDO, P.C; SILVA, M.J.P.M.A; FEDRIZZI, E.N; GONÇALVES, A.K.S; AMARAL, R.L.G; JUNIOR, J.E; FIGUEIREDO, I.V. Prevenção da infecção por HPV e lesões associadas com o uso de vacinas. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. v. 20, n. 2, p. 132-140, 2008.

GIRIANELLI, V.R; THULER, L.C.S; SZKLO, M; DONATO, A; ZARDO, L.M.G; LOZANA, J.A; NETO, O.F.A; CARVALHO, A.C.L; MATOS, J.H; FIGUEIREDO, V. Comparação do desempenho do teste de captura híbrida II para HPV, citologia em meio líquido e citologia convencional na detecção precoce do câncer do colo do útero e de duas lesões precursoras no Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 50, n. 3, p. 225-226, 2004.

HAMMES, L.S; NAUD, P.V; MATOS, J.C. Reconhecimento pela descoberta do papilomavírus humano (HPV). **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. v. 28, n. 3, p. 202-204, 2008.

LINHARES, A.C; VILLA, L.L. Vacinas contra rotavírus e papilomavírus humano (HPV). **Jornal de Pediatria**. v. 82, n. 3, p. 25-34, 2006.

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.

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

NETO, J.E. A vacina contra o papilomavírus humano. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 11, n. 3, p. 521-523, 2008.

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. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 11, n. 3, p. 524-525, 2008.

OSIS, M.J.D; DUARTE, G.A; SOUSA, M.H. Conhecimentos e atitudes de usuários do SUS sobre o HPV e as vacinas disponíveis no Brasil. **Revista Saúde Pública**. v. 48, n. 1, p. 123-133, 2014.

PRIMO, W.Q.S.P; PRIMO, G.R.P; CUNHA, F.M.P; GARRAFA, V. Estudo bioético da informação do diagnóstico do HPV em uma amostra de mulheres do Distrito Federal. **Revista Bioética**. v. 12, n. 2, p. 33-51, 2004.

QUEIROZ, D.T; PESSOA, S.M.F, SOUSA, R.A. Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) incertezas e desafios. **Acta Paulista de Enfermagem**. v.18, n. 2, p. 190-196, 2005.

RABACHINI,T; SICHERO,L. Biologia do HPV. In. CONSOLARO, M.E.L; MARIA-ENGLER, S.S, organizadoras. **Citopatologia Clínica Cérvico-Vaginal**. Primeira Edição. São Paulo: Roca; 2012. p. 95-104.

RAMA, C.H; MARTINS, C.M.R; DERCHAIN, S.F.M; OLIVEIRA, E.Z; ALDRIGHI, J.M. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do papanicolau em adolescentes e mulheres jovens. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 52, n. 1, p. 43-47, 2006.

RAMA, C.H; MARTINS, C.M.R; DERCHAIN, S.F.M; FILHO, A.L; GONTIJO, R.C; SARIAN, L.O.Z; SYRJANEN, K; ALDRIGHI, J.M. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Revista de Saúde Pública**. v. 42, n. 1, p. 123-130, 2008.

RODRIGUES, A.N. Vacinação anti-HPV – impactos muito além do câncer de colo uterino. **The New England Journal of Medicine**. V. 27, n.1, p. 1586-1585, 2011.

SANTANA, E.A; BISELLI, P.M; ALMEIDA, M.T.G; BERTELLI, E.C.P. Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção. **Revista Arquivos de Ciências da Saúde**. v. 15, n. 4, p. 199-204, 2008.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações.

Informe Técnico sobre a vacina papilomavírus humano (HPV) na atenção básica. **Ministério da Saúde**. p. 6-10, 2013.

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

SOUZA, N.S.T; MELO, V.H; CASTRO,M.L.F. Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres *HIV⁺*: acuidade da histopatologia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v.23, n.6, p. 355-361, 2001.

WRIGHT, T.C; GATSCHA, R.M; LUFF, R.D; PREY, M.U. Anormalidades Epiteliais: Escamosas. In. SOLOMON,D; NAYAR,R, editores. **Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal**. Segunda Edição. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 89-121.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human papillomavirus (HPV). **WHO**. Disponível em: < <http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/> > acesso em 28 de Junho de 2015

ZARDO, G.P; FARAH, F.P; MENDES, F.G; FRANCO, C.A.G.S; MOLINAG.V.M; KUSMA, S.Z. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência e Saúde Coletiva**. v. 19, n. 9, p.3799-3808, 2014.