



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**VACINAÇÃO PÚBLICA CONTRA O PAPILOMAVIRUS  
HUMANO NO BRASIL**

**JOSÉ GILMAR COSTA SANTOS**

**Aracaju – SE  
2018**

**JOSÉ GILMAR COSTA SANTOS**

**VACINAÇÃO PÚBLICA CONTRA O PAPILOMAVIRUS  
HUMANO NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Departamento de Medicina da Universidade  
Federal de Sergipe como requisito parcial à  
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

**Orientadora:**

Profa. PhD. Julia Maria Gonçalves Dias

**Aracaju – SE  
2018**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**VACINAÇÃO PÚBLICA CONTRA O PAPILOMAVIRUS  
HUMANO NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Departamento de Medicina da Universidade  
Federal de Sergipe como requisito parcial à  
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

---

Autor: José Gilmar Costa Santos

---

Orientadora: Profa. PhD. Julia Maria Gonçalves Dias

**Aracaju – SE  
2018**

JOSÉ GILMAR COSTA SANTOS

**VACINAÇÃO PÚBLICA CONTRA O PAPILOMAVIRUS  
HUMANO NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela banca examinadora como requisito parcial para a conclusão do curso de Bacharelado em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, sob a orientação da Profa. PhD. Julia Maria Gonçalves Dias.

APROVADO EM: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. PhD. Julia Maria Gonçalves Dias – UFS/Campus Aracaju  
Orientadora

---

Universidade Federal de Sergipe/Campus Aracaju  
Examinador

---

Universidade Federal de Sergipe/Campus Aracaju  
Examinador

ARACAJU – SE, \_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DE 2018

*A Deus primeiramente pela oportunidade da realização deste trabalho. Aos meus pais e irmãos pelo amor, carinho, compreensão e pela credibilidade a mim atribuída. Por torcerem e confiarem na minha vitória.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me conceder a vida, por me permitir mais uma vitória.

Agradeço à minha Orientadora, Professora PhD. Julia Maria Gonçalves Dias, pela paciência, compreensão e oportunidade de realização deste trabalho. Tenho muita consideração pelo seu trabalho, admiração e inspiração como pesquisadora.

À minha mãe, Margarida Maria Costa Santos, pelo amor incondicional ao qual conservo reciprocidade, pela dedicação e esforço sempre destinados ao meu sucesso.

Aos meus irmãos, em especial Maria Simone Costa Santos, por me fazerem compreender que mesmo com todas as adversidades da vida somos fortes o bastante para conseguirmos o que desejamos. Pelo carinho fraterno, amor e esforço inigualável, condições imprescindíveis para a realização dos meus sonhos.

A todos os meus sobrinhos pelo amor, carinho e amizade, por proporcionarem momentos de descontração, alegria, enfim, por tornarem a vida mais simples, fazendo instantes se tornarem eternidade.

Aos professores do Curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe que contribuíram para a minha formação profissional, pelos seus ensinamentos, experiências e contribuição para a formação de uma postura profissional com excelência.

Aos amigos Joventino Teodoro Moreira do Prado, Fernanda Ramos Monteiro, Talita Nunes Pedroso, Thayana Santos de Farias, Luana Maria Gomes da Silva, Rafael Rocha Araújo, Rebeca Yasmin Ribeiro Viera e Nalim Barreto Soares Sobrinho pelo apoio e confiança depositados.

Aos “Glebs” por serem o melhor grupo de internato e tornarem o estágio mais leve.

A todos que direta e indiretamente contribuíram para a construção deste trabalho e conclusão desde curso, a realização de um sonho.

*“Precisamos abrir nossa inteligência e enxergar as pessoas, os conflitos sociais e as dificuldades da vida sem medo, de maneira aberta e multifocal” (CURY, 2006).*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	08
<b>2. INFECÇÃO PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO</b> .....	10
2.1 Epidemiologia.....	10
2.2 Etiopatogenia .....	12
2.3 Fatores de Risco .....	15
2.4 Diagnóstico.....	16
2.5 Prevenção.....	20
2.5.1 Câncer Cervical e Vacinação Preventiva.....	21
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	27
<b>3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO</b> .....	33
<b>4. ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	37
Resumo .....	37
Abstract.....	38
Introdução.....	38
Vacina contra o Papilomavírus humano .....	40
HPV Quadrivalente – A vacina utilizada no Brasil.....	42
Segurança.....	44
Contraindicações .....	44
Efeitos adversos.....	45
População alvo.....	45
Esquema de vacinação.....	46
Ampliação da vacinação para o sexo masculino .....	47
Conclusões.....	48
Referências .....	48
<b>ANEXO – Aprovação do Artigo Científico</b> .....	52

## 1. INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um agente infeccioso sexualmente transmissível que acomete regiões cutaneomucosas, causando diferentes lesões e com potencial oncogênico importante. É uma das infecções de transmissão sexual mais frequentes no mundo, acometendo principalmente colo do útero, vulva, vagina, pênis, mucosa oral e laríngea, além da região anorretal (CASTRO-VÁSQUEZ, 2010; MARIANI, 2017). Está associado a quase todos os casos de câncer de colo uterino e 85% de neoplasias anorretais, além de 40% dos casos de câncer de vulva, 70% de vagina e 50% de pênis, 35% de orofaringe, 10% de laringe e 23% de boca (BRASIL, 2015).

A evolução lenta do câncer de colo de útero passa por fases pré-clínicas detectáveis e curáveis. Este tipo de câncer é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, chegando perto de 100% quando diagnosticado precocemente. Apesar do avanço nos conhecimentos, as taxas de morbimortalidade por câncer de colo de útero continuam altas em países em desenvolvimento, por ser uma patologia de evolução lenta, sem manifestação clínica no seu início e, principalmente por se tratar de uma infecção de transmissão sexual (INSINGA; DASBACH; ELBASHA, 2009; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010; PINTO; FUZII; QUARESMA, 2011). Dessa forma, rastrear o câncer do colo do útero previne a morbimortalidade, sendo importante buscar lesões cervicais precursoras (pré-neoplásicas) com potencial de evoluírem para um câncer invasivo (SASLOW et al., 2012).

Também é importante combater os fatores de risco e adotar medidas de prevenção, que vão desde evitar exposição sexual de risco até a utilização da vacina profilática (ROBERTS, 2017). Início precoce da atividade sexual e relacionamentos com múltiplos parceiros são fatores relevantes associados à carcinogênese cervical (PERLMAN et al., 2003; FREGA, 2003). Além disso, vários estudos têm demonstrado que a infecção por HPV é significativamente mais comum entre mulheres HIV-positivas (BRASIL, 2010; AVERBACH et al., 2010; MORAES; VITALLE, 2012). Além da via sexual de transmissão, o HPV também pode ser transmitido não sexualmente, como, por exemplo, a infecção perinatal pode acontecer através do líquido amniótico durante a gestação, bem como a exposição direta às lesões cervicais e genitais durante o parto (REIS; PAULA; CRUZ, 2012).

Com a introdução de programas de vacinação, as infecções adquiridas através do HPV e seus dramáticos desfechos traduzidos na forma de cânceres, sendo o tipo colo uterino como seu maior protótipo, encontram atualmente uma forma de prevenção a princípio segura e

eficaz (AZEVEDO; DIAS, 2016). O incentivo a informações, aconselhamento e educação continuada constituem estratégias para ampliar a aceitação da vacina a fim de sedimentar sua implantação e assegurar a eficácia na redução dos novos casos de câncer de colo do útero para o futuro (SORPRESO; KELLY, 2018). Além disso, é importante ressaltar que quando alcançarem a idade preconizada, mesmo mulheres vacinadas, devem realizar o exame preventivo, pois a vacina não previne todos os tipos oncogênicos de HPV. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o rastreamento do câncer de colo de útero através da realização do exame citopatológico em mulheres de 25 a 64 anos de idade (BRASIL, 2016a).

É inquestionável a importância da vacinação preventiva para a infecção pelo HPV, dado o seu potencial para produzir lesões e carcinomas cutaneomucosos. Dessa forma, este trabalho apresenta um artigo de revisão aprovado para publicação na Revista Médica de Minas Gerais sobre a vacinação pública contra o HPV no Brasil.

## 2. INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

### 2.1 Epidemiologia

O vírus HPV é considerado o agente infeccioso de transmissão sexual mais comum. Estima-se que o número de mulheres portadoras do DNA do vírus HPV em todo o mundo chega a 291 milhões, correspondendo a uma prevalência de 10,4% e cerca de 105 milhões de mulheres no mundo inteiro terá infecção pelo HPV 16 ou 18 pelo menos uma vez na vida (BURCHELL, 2006).

No ano de 2012, foi estimada a ocorrência de 527 mil novos casos de câncer de colo de útero, sendo que aproximadamente 70% dos diagnósticos acontecem em regiões menos desenvolvidas. A doença começa geralmente a partir dos 30 anos de idade, aumentando seu risco rapidamente até alcançar faixas etárias acima de 50 anos (INCA, 2016).

O reconhecimento de que o vírus HPV é o principal fator etiológico da neoplasia do colo de útero iniciou na década de 70, mas, as primeiras observações que associava as lesões verrugosas cutâneas ou mucosas com um agente infeccioso tiveram início na década de 20 (THOMISON, 2008). A depender de seu tipo, este vírus tem uma grande relação com lesões precursoras pré-malignas e com o câncer de colo de útero. O DNA-HPV é detectado em mais de 95% dos casos, sendo os tipos 16 e 18 responsáveis por mais de 70% do câncer cervical, e juntos com o HPV45 contribuem em 94% dos adenocarcinomas cervicais (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010; SANJOSE et al, 2010; BARBU; CRAITOIU; MARGARITESCU, 2012).

A infecção causada por HPV constitui um problema de saúde pública no Brasil e em diversos países. Anualmente, cerca de 5-15% das mulheres previamente sem o vírus HPV são infectadas com algum tipo de HPV de alto risco e aproximadamente 25% da incidência da infecção se concentram na faixa etária dos 15-19 anos (SELLORS, 2003).

Nos Estados Unidos, o câncer cervical representa, sozinho, 53,4% do número total de cânceres associados ao HPV entre mulheres e 32,7% de todos os cânceres associados ao HPV (AHMEDIN et al., 2012; REIS et al., 2013). Estima-se que essa neoplasia foi responsável pela morte de 265 mil mulheres em 2012, sendo que 87% dos óbitos ocorreram em países em desenvolvimento. Em 2013 o Brasil registrou 5.430 mortes por câncer de colo de útero em mulheres. Estima-se que tenham ocorrido 16.340 novos casos de câncer cervical no Brasil em 2016, com uma taxa de 15,85/100.000 mulheres (INCA, 2016).

No Brasil, estudo de seguimento feito com 3.463 jovens que iniciaram a vida sexual, utilizando testes de DNA de HPV de alto risco pelo método de Captura Híbrida, indicou que 17,3% tiveram positividade após iniciar a vida sexual, mostrando um perfil epidemiológico semelhante ao de outros países da América, com uma maior concentração de incidência no início da vida sexual (ROTELI-MARTINS, 2007). Outro estudo com a população brasileira registrou uma incidência de 14,3% de infecção genital por HPV de alto risco, sendo que destes, 77,8% eram lesões escamosas de alto grau e 100% dos casos de carcinoma (RAMA, 2008).

Existe carência de estudos sobre a prevalência nacional do HPV no Brasil. Esses estudos são importantes para avaliar o impacto da vacinação contra o HPV no futuro. Em conjunto com o Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre (RS), o Ministério da Saúde apresentou resultados preliminares de uma pesquisa realizada em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal. Trata-se do projeto POP-Brasil-Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV, que estimou a prevalência geral de HPV de 54,6%, com 38,4% de infecção pelo HPV de alto risco oncogênico. Neste estudo, a população foi composta por 5.812 mulheres e 1.774 homens com média de idade de 20,6 anos, a média de idade de início da atividade sexual foi de 15,3 anos, aproximadamente metade dos indivíduos (51,5%) referiram usar camisinha rotineiramente e apenas 41,1 % fizeram uso na última relação sexual. Comportamento sexual de risco foi observado em 83,4% da população, sendo que a média de parceiros sexuais no último ano foi de 2,2 e a média de parceiros nos últimos 5 anos de 7,5. Além disso, 16,1% dos jovens têm uma IST prévia ou apresentaram resultado positivo no teste rápido para HIV ou sífilis. Entre as cidades que concluíram o estudo, Salvador – Bahia apresentou a maior prevalência (71,9%) e Recife – Pernambuco, a menor (41,2%). O município de Aracaju – Sergipe apresentou prevalência de 54,6% (ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2017).

O vírus HPV encontra-se com maior prevalência nos países dos continentes mais pobres do mundo: África e América do Sul, incluindo o Brasil, e as taxas mais baixas encontram-se nos países da Europa e da Ásia Central. Esse quadro reflete também nas taxas de morbidade e mortalidade, uma vez que as medidas de combate à doença dependem também da implantação do programa de prevenção e controle da doença adotada em cada país, como pode se observar experiências bem sucedidas de países de terceiro mundo que conseguiram reduzir os casos da doença com a implantação política do programa de rastreamento e combate à doença (BRASIL, 2002).

Nos Estados Unidos, as taxas de câncer cervical foram marcadamente elevadas entre a maioria das mulheres que vivem em áreas de baixo nível socioeconômico. Em países onde não há extensos programas de esfregaço de Papanicolaou, o câncer cervical é altamente prevalente e é responsável por 10-25% de todos os cânceres em mulheres (MCLAUGHLIN-DRUBIN; MÜNGER, 2009; BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011; AHMEDIN et al., 2012).

A cada ano, cerca de 490.000 mulheres são diagnosticadas com HPV e 274.000 mulheres morrem de câncer invasivo do colo do útero induzido por tipos oncogênicos de HPV. No Brasil, estima-se que o câncer do colo uterino seja o terceiro mais comum na população feminina, sendo superado pelo câncer de pele não melanoma e pelo câncer de mama. Representa a segunda causa de óbito por câncer entre mulheres. Sem considerar os tumores da pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o mais incidente na região Norte (23,97/100 mil). Nas regiões Centro-Oeste (20,72/100 mil) e Nordeste (19,49/100 mil) ocupam a segunda posição mais frequente, na região Sudeste (11,13/100 mil), a terceira, e na região Sul (15,17/100 mil), a quarta posição (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010; INSINGA; DASBACH; ELBASHA, 2009; PINTO; FUZII; QUARESMA, 2011; INCA, 2016).

## **2.2 Etiopatogenia**

Existem mais de 200 tipos de papilomavírus descritos e se distinguem entre si na sequência do DNA. O vírus é relativamente pequeno, não envelopado, com 55nm de diâmetro. O seu genoma é uma molécula com DNA duplo e é encontrado no núcleo das células infectadas do colo uterino normal, onde partículas virais infectantes se replicam e podem ser isoladas. O HPV tem um genoma de DNA circular de 8000 nucleótidos dividido em duas regiões: a região de início, para a replicação viral, e a região tardia, para a produção da cápside viral. O DNA do HPV se integra aos cromossomos do hospedeiro no câncer cervical e esta integração parece ser aleatória, porque o genoma do vírus é integrado em locais distintos em diferentes cânceres. Isso leva a um acúmulo de danos no DNA do hospedeiro e ao desenvolvimento de células cancerosas durante um longo período de tempo (FURUMOTO; IRAHARA, 2002; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010; JIN et al., 2013).

Os HPVs de alto risco nas mucosas codificam três proteínas de transformação, E5, E6 e E7, sendo as principais reguladoras as oncoproteínas E6 e E7. Essas oncoproteínas virais,

E6 e E7, contribuem para a iniciação do tumor e também desempenham um papel importante na progressão maligna da lesão através da indução da instabilidade genômica e outros mecanismos. No processo de progressão maligna, as oncoproteínas E6 e E7 promovem, nas células da mucosa, a aquisição de potencial proliferativo ilimitado, fator de crescimento independente, evasão de apoptose e sensibilidade para sinais citostáticos, indução de propriedades invasivas e metastáticas e angiogênese sustentada (MCLAUGHLIN-DRUBIN; MÜNGER, 2009).

Os HPVs não são somente espécie-específicos, mas também apresentam um tropismo para epitélio escamoso. Um grande grupo de HPVs infecta epitélios da pele, ao passo que outro considerável grupo infecta epitélios da mucosa. A região da mucosa infectada por HPV está associada a uma variedade de doenças, que vão desde as verrugas genitais benignas aos carcinomas francos do colo do útero e região anogenital. O HPV pode causar verrugas genitais, câncer cervical, câncer na orofaringe, câncer anorretal, câncer vulvar, câncer vaginal, câncer no pênis e papilomatose respiratória recorrente, criando um considerável problema econômico e de saúde. As infecções por HPV de alto risco podem causar lesões intraepiteliais que são risco de progressão maligna, porém a maioria dessas infecções não resulta em lesões clinicamente aparentes, podendo aquelas que se desenvolvem espontaneamente regredirem com alta frequência. A integração de sequências de genoma de HPV a um cromossomo da célula hospedeira é um acontecimento frequente durante a progressão maligna (MCLAUGHLIN-DRUBIN; MÜNGER, 2009; JIN et al., 2013).

De acordo com o risco epidemiológico, o vírus pode ser classificado como de baixo e de alto risco. Os de baixo risco são geralmente encontrados em condilomas vulvogenitais e os de alto risco são associados ao câncer cervical. Foram classificados 15 tipos de vírus de alto risco, entre eles estão os tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, e 58, sendo que os tipos 26, 53 e 66 poderiam também ser considerados de provável alto risco. Os tipos de baixo risco são: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, e CP6108 – e os tipos 34, 57 e 83 – ainda não foram detectados em nenhuma das amostras e, portanto, foram considerados de risco indeterminado. A incidência de infecções por HPV de alto risco é mais elevada do que a de baixo risco. Muitas infecções são assintomáticas e transitórias, porém a infecção persistente com tipos oncogênicos de HPV é um sério problema de saúde, pois favorece o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e, posteriormente, da neoplasia (STEINBROOK, 2006; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010; ARAUJO et al., 2013; BRASIL, 2015).

Os tipos de HPV são considerados independentes (sem sinergia ou competição) no que diz respeito à transmissão, infecção, persistência e progressão da doença. Assim, qualquer combinação de várias infecções é possível, como também pode ocorrer uma reinfecção pelo mesmo tipo. Uma vez infectados com HPV6 ou HPV11, indivíduos têm uma probabilidade conjunta de desenvolver e ser diagnosticado com verrugas anogenitais ou resolver a infecção. Os indivíduos podem apresentar múltiplos episódios de verrugas anogenitais através da recorrência de uma infecção persistente, reinfecção após tratamento prévio de tipos de HPV ou infecção com um novo tipo de HPV (VELDE et al, 2012).

Dos tipos de HPV de alto risco, os tipos 16 e 18 são os mais encontrados nas biópsias de mulheres com carcinoma cervical de células escamosas e também nas biópsias de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. O HPV16 é mais comumente associado com carcinoma de células escamosas, enquanto o HPV18 é o tipo predominante encontrado nos adenocarcinomas e carcinomas neuroendócrinos. Os tipos de 16, 18, 31, 33 e 35 de HPV também podem causar câncer de orofaringe, sendo o tipo 16 o mais frequente. Curiosamente, as lesões intraepiteliais penianas são muito menos detectadas nos homens em comparação com as NICs em mulheres, mas elas podem evoluir para a progressão maligna e carcinoma de pênis (REDDOUT et al., 2007; MCLAUGHLIN-DRUBIN; MÜNGER, 2009; JIN et al., 2013).

Genomas do HPV são encontrados no núcleo das células infectadas do colo uterino normal, onde partículas virais infectantes podem ser isoladas. Em algumas lesões de baixo grau e, na maioria das lesões de alto grau e do câncer cervical, genomas do HPV são encontrados integrados aos cromossomos, sendo essa integração o ponto central da transformação celular oncogênica (VILLIERS, 2004). A integração do DNA do HPV desregula a expressão do E6 e E7, que interagem com genes supressores tumorais p53 e proteínas RB, respectivamente. Este processo prejudica a função do gene oncosupressor, com reparação do DNA, diminuição de apoptose, e eventual morte celular. As mutações cromossômicas causam modificações funcionais como perda de heterozigose e pró-oncogene, e ativação de mecanismos que permitem a indução da carcinogênese cervical (MUNGER, 2002; LETO et al., 2011).

O portador da infecção pelo HPV pode, dependendo de fatores intrínsecos e extrínsecos, desenvolver lesões (neoplasia intraepitelial) que levam, com a progressão, ao câncer de útero, vulva, vagina, pênis e ânus. Além disso, grande parte das pessoas que entram em contato com o HPV poderão nunca ter a infecção diagnosticada se não desenvolverem

lesões clínicas ou não realizarem testes laboratoriais (BRASIL, 2015). O papel dos parceiros sexuais de mulheres infectadas pelo HPV na progressão da doença ainda é desconhecido. No entanto, qualquer parceiro infectado pode ser responsável pela reinfecção à mulher, sendo importante que parceiros sexuais sejam investigados, pois são beneficiados com o exame e, eventualmente, podem transmitir a infecção para novas parceiras (ADILSON, 1997; BRASIL, 2006). De acordo com a recomendação das diretrizes sobre Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs), cada parceiro sexual de uma mulher infectada deve ser examinado, a fim de identificar, tratar e impedir a continuação da doença (KASPER, 2006; BRASIL, 2006).

### **2.3 Fatores de Risco**

Dos fatores de risco relacionados à infecção por HPV, o número de parceiros sexuais demonstra ser o mais importante. Portanto, faz-se necessário esclarecer a população sobre as formas de transmissão, diagnóstico, tratamento e formas de prevenção das infecções ocasionadas pelo HPV. Além disso, na maioria das populações, os picos de prevalência da infecção por HPV ocorrem poucos anos após a idade média de iniciação sexual (HAUSEN, 1991; ALBERO et al., 2012; SASLOW et al., 2012; REIS et al., 2013).

Aspectos sócio-demográficos, comportamentais, sexuais, contraceptivos, reprodutivos e/ou clínicos tornam a mulher mais susceptível a outros fatores mais diretamente envolvidos na carcinogênese cervical, tais como inflamação local e infecção por HPV. Estudos epidemiológicos mostraram que, em mulheres citologicamente normais, a infecção por HPV precede o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas do colo do útero. Atualmente, são considerados aspectos importantes para o incremento da vulnerabilidade feminina à ocorrência de altos índices de morte por câncer de colo no Brasil, aspectos socioculturais e político-econômicos, com destaque para a escolaridade, acesso aos serviços de prevenção e manejo do câncer cervical, hábitos de vida, bem como os diferentes grupos etários e sua região de residência (FURUMOTO; IRAHARA, 2002; PINTO; FUZII; QUARESMA, 2011).

A saúde da mulher, hoje no Brasil, é um tema que abrange vários aspectos que tangem direta ou indiretamente as dimensões social, educacional e das políticas públicas de saúde, além da vulnerabilidade biológica pela diferença anatômica (Zona de Transformação). A alta prevalência da infecção pelo HPV entre adolescentes e mulheres jovens pode ser explicada por ser este o grupo etário no qual se inicia a vida sexual, sendo característica a maior frequência de atividade sexual, rotatividade de parceiros e procura por parceiros novos, uso

irregular de métodos contraceptivos de barreira e fragilidade da cérvice uterina no início da vida sexual, além dos traços psicossociais desse grupo etário, que normalmente não procura os serviços de saúde com a mesma regularidade que as mulheres mais velhas para fins preventivos (MOSCICKI et al., 2008).

O maior conhecimento, por parte da mulher, sobre as formas de aquisição, fatores de risco e frequência da infecção por HPV em grupos etários e populacionais distintos pode, provavelmente, contribuir para que ela tenha maior percepção em relação ao seu risco de desenvolver lesões pré-neoplásicas cervicais e, conseqüentemente, influenciar a sua adesão permanente aos exames de colpocitologia e/ou estimular modificações de comportamentos e estilos de vida considerados de risco para o HPV (PINTO; FUZII; QUARESMA, 2011).

História de doença venérea constitui um dos fatores de risco para a infecção pelo HPV. O tabagismo é um cofator, onde altos riscos de displasia a partir da infecção pelo HPV são encontrados em grandes fumantes. Além disso, a infecção pelo HIV, principalmente quando existe uma baixa contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, aumenta a frequência de displasia de alto grau e provavelmente diminui o intervalo entre a infecção pelo HPV e o surgimento da doença invasiva (LONGO et al., 2013).

A compreensão da patogênese viral pela população é de grande importância para dinamizar as prevenções primárias e secundárias, gerando um novo enfoque na área da educação em saúde com ênfase no cuidado da saúde das populações humanas. A transmissão sexual, incluindo as formas anal e oral, é considerada a principal forma de transmissão do HPV e possui relação direta com o número de parceiros sexuais, entretanto, existem outras formas de transmissão do HPV, como através de fômites e a contaminação vertical durante o parto, esteja a infecção ativa ou latente (REIS et al., 2013).

## **2.4 Diagnóstico**

O objetivo fundamental do rastreio do câncer do colo do útero é prevenir a morbidade e mortalidade por este câncer. A estratégia ideal de triagem deve identificar, de forma eficiente e com precisão, aquelas lesões cervicais precursoras (pré-neoplásicas) que possam evoluir para cânceres invasivos e evitar a detecção e o tratamento desnecessário de infecção transitória por HPV e suas lesões benignas associadas que não são destinadas a tornarem-se cancerosas (SASLOW et al., 2012).

A infecção por HPV é diagnosticada através dos dados da história, exame físico e exames complementares com a pesquisa direta do vírus ou indiretamente através das alterações provocadas pela infecção nas células e no tecido. A progressão maligna das lesões precursoras associadas ao HPV de alto risco é muitas vezes um processo lento e surgem anos a décadas após a infecção original, assim proporciona uma estendida janela de oportunidade para a detecção das lesões antes de desenvolverem carcinomas invasivos e uma chance única para a prevenção e tratamento (DÔRES et al., 2005; MCLAUGHLIN-DRUBIN; MÜNGER, 2009).

O diagnóstico morfológico das infecções por HPV é amplamente utilizado tanto em esfregaços celulares (citologia) quanto em cortes de tecido (histopatologia). A presença de coilocitos indica uma infecção produzida pelo HPV. O diagnóstico de lesões induzidas pela infecção por HPV é baseado nas alterações citológicas e histopatológicas compatíveis com coilocitose, ou seja, presença de largos e redondos vacúolos perinucleares em células localizadas em qualquer camada do epitélio estratificado, embora mais dificilmente encontrada no epitélio basal e parabasal (NICOLAU, 2002; ROSENBLATT et al., 2004).

A colpocitologia oncótica (Papanicolaou) estuda as células descamadas, esfoliadas, no conteúdo cérvico-vaginal e visa identificar as alterações celulares que precedem o processo neoplásico e o próprio câncer cervical, porém não detecta o vírus. O esfregaço de Papanicolaou é um procedimento simples e bem aceito, que permite exame citológico dessas células cervicais esfoliadas (BRITO, 2007; MCLAUGHLIN-DRUBIN; MÜNGER, 2009). A triagem por citologia (Papanicolaou) tem sido muito bem sucedida na redução da incidência do câncer e mortalidade nos países onde o rastreio de boa qualidade está disponível (JARIENE et al., 2012). A citologia pode ser coletada de maneira convencional ou em meio líquido. Na coleta de citologia em meio líquido, células esfoliadas do colo do útero são transferidas para um líquido fixador e processadas em laboratório (DERCHAIN; LONGATTO FILHO; SYRJANEN, 2005; SASLOW et al., 2012).

No mundo, a prevalência dos tipos de HPV 16 e 18 em mulheres com achados citológicos normais varia de 32% a 33%, e são os tipos mais frequentes nos casos de infecção persistente e progressão da lesão para câncer cervical. O rastreio do câncer do colo do útero diminuiu com sucesso a incidência de câncer cervical e mortalidade. A redução na mortalidade em virtude do rastreio por colpocitologia é devido a um aumento na detecção de câncer cervical invasivo em estágios iniciais, quando se tem alta taxa de sobrevida, e a uma

deteção e tratamento de lesões pré-neoplásicas, o que reduz a incidência global de câncer invasivo (JARIENE et al., 2012).

De acordo com as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento de Câncer do Colo do Útero, o exame citopatológico é o método de rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras. Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos. O início da coleta deve ser aos 25 anos de idade para as mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual, e o rastreamento antes dos 25 anos deve ser evitado. Os exames periódicos devem seguir até os 64 anos de idade e, naquelas mulheres sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva, interrompidos quando essas mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Para mulheres com mais 64 anos de idade e que nunca se submeteram ao exame citopatológico, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os exames forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais (INCA, 2016).

Não se recomenda que o rastreio do câncer do colo do útero comece antes dos 25 anos de idade, independente da idade de iniciação sexual ou outros fatores de risco, pois é uma afecção rara nessa faixa etária e a citologia não altera sua incidência. Rastrear adolescentes leva a uma avaliação desnecessária e ao tratamento de lesões cervicais pré-invasivas que têm uma alta probabilidade de regredir espontaneamente e que terá um significativo potencial para se tornar câncer invasivo após muitos anos de evolução. O foco deve ser a vacinação universal de adolescentes contra a infecção pelo HPV. Mesmo sem o rastreio do câncer do colo do útero, é fundamental que as adolescentes continuem a ter acesso a cuidados de saúde adequados, incluindo avaliação de riscos à saúde, planejamento familiar, contracepção e aconselhamento sobre prevenção, triagem e tratamento de infecções sexualmente transmissíveis (MOSCICKI et al., 2010; SASLOW et al., 2012).

O principal método para detectar Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) induzida por HPV, as células anormais na superfície do colo do útero, é a colposcopia, que é realizada através de um colposcópio, o que aumenta o poder de visão do médico, permitindo identificar lesões em vulva, vagina, colo do útero e região anal (FUCHS et al., 2007). Os resultados colposcópicos podem ser classificados em: achados normais, de baixo grau, de alto grau, queratose, erosão, inflamação, pólipos, condiloma, zona de transformação não visualizada (JARIENE et al., 2012).

As falhas encontradas na colposcopia se devem, em geral, à falta de qualificação dos profissionais. Por isso, é fortemente recomendado que a colposcopia seja realizada por médicos que possuam habilitação específica na aplicação dessa técnica. A associação da colposcopia, da citologia oncótica e da histologia constitui o chamado “tripé diagnóstico” que permite realizar o diagnóstico das lesões neoplásicas e pré-neoplásicas em mais de 90% das vezes. Isto é importante já que isoladamente a colposcopia, bem como a citologia apresentam alta sensibilidade, porém baixa especificidade (FEBRASGO, 2010).

A colposcopia com biópsia dirigida é descrita como o método de referência ou “padrão de excelência” para o diagnóstico de lesões pré-neoplásicas do colo uterino. Alguns fatores podem influenciar na acurácia do método, dentre eles o tamanho e a gravidade da lesão, a idade das pacientes, o número de biópsias realizado e a variabilidade da interpretação citológica e histológica (REIS et al., 1999).

A biópsia deverá ser efetuada após a avaliação dos resultados colposcópicos (biópsia direta). Assim, quando a colposcopia não pode ser realizada ou devidamente avaliada, a biópsia pode ser feita em áreas sem lesões cervicais ou áreas menos afetadas. No entanto, a biópsia é recomendada para todas as mulheres com alterações citológicas de alto grau, mesmo com colposcopia inconclusiva (JARIENE et al., 2012).

Os resultados da biópsia podem ser classificados da seguinte forma: achados normais, endocervicite, NIC I, NIC I-II, NIC II, NIC II-III, NIC III, carcinoma in situ, pólipos e câncer cervical (carcinoma de células escamosas ou adenocarcinoma). As lesões intraepiteliais escamosas se caracterizam por alterações de maturação e anomalias nucleares em diversos níveis do epitélio. Essas lesões são divididas em três graus segundo a extensão e gravidade. A NIC I é a displasia confinada ao terço inferior do epitélio; a NIC II é a displasia que afeta os dois terços inferiores do epitélio, e a NIC III é uma lesão escamosa na qual as anomalias nucleares afetam mais de dois terços da espessura do epitélio (FEBRASGO, 2010).

Os métodos biológicos permitem identificar a presença do vírus. Para tal finalidade, deve-se utilizar testes de biologia molecular (DÔRES et al., 2005). Para a prevenção e detecção precoce do câncer do colo do útero, é importante não só detectar mudanças cervicais intraepiteliais, mas também identificar a presença de HPV de alto risco e seu tipo. O vírus HPV pode ser detectado no colo do útero através de métodos biológicos, como PCR (Reação da Polimerase em Cadeia), captura híbrida, hibridização in situ e imunohistoquímica. A PCR consiste na amplificação de segmentos específicos do DNA viral do HPV, seguida da hibridização. A Captura Híbrida detecta sequências específicas de DNA do HPV, através da

análise de células esfoliadas do colo uterino, identificando as células que estão alteradas, presentes em lesões pré-cancerígenas e na doença propriamente dita, com base na modificação da estrutura arquitetural (NONNENMACHER et al., 2002; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010; JARIENE et al., 2012).

O teste de HPV usa o mesmo tipo de amostra cervical que é usada no teste de esfregaço cervical. No entanto, em vez de colocar as células cervicais em uma lâmina de vidro, como é feito na citologia, elas são colocadas em um frasco de líquido de conservação. Esse teste aumenta a sensibilidade para detecção de NIC III em comparação com a citologia, apesar da baixa especificidade. Além disso, esse teste não deve ser utilizado sozinho para rastreio. O teste para HPV é tipicamente feito usando a amplificação molecular automatizada ou técnicas de hibridização. Ele mede a presença de 13 tipos de HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, e 68). As amostras positivas constituem aquelas que atingiram ou excedem o limiar de 1,0 pg/mL de DNA de HPV (KOK et al., 2012; SASLOW et al., 2012).

## **2.5 Prevenção**

Para a prevenção do câncer de colo do útero, é muito importante a mulher realizar o exame Papanicolaou periodicamente, pois esse permite o diagnóstico precoce de lesões pré-neoplásicas. O HPV é considerado o agente causal do carcinoma da cérvix uterina, um dos tumores com maior potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente. No Brasil, através das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, o Ministério da Saúde recomenda que mulheres de 25 a 64 anos de idade que têm ou já tiveram atividade sexual realizem o exame citopatológico a cada três anos, após dois primeiros exames realizados com o intervalo de um ano com resultados negativos (BRASIL, 2016a). Além disso, deve-se estimular o uso de preservativos nas relações sexuais e a redução no número de parceiros. Pensando em prevenção, as vacinas profiláticas contra o HPV trouxeram a possibilidade de ações em nível primário, já que até então a prevenção só ocorria em nível secundário (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011; REIS et al., 2013). Assim como a vacinação contra o HPV, a manutenção da higiene pessoal também constitui medida preventiva (BRASIL, 2015).

Com o uso de preservativo nas relações sexuais, diminui-se o risco de desenvolvimento de condiloma acuminado e de lesões de alto grau no colo uterino. No

entanto, mesmo com esse método preventivo, se houver infecção na vulva, na região pubiana, perineal e perianal ou no escroto, o HPV poderá ser transmitido. O preservativo feminino cobre também a vulva, evitando mais eficazmente a transmissão desde que seja utilizado desde o início da relação sexual (BRASIL, 2015).

Deve-se incluir também a circuncisão em homens, que deve ser considerada como uma intervenção preventiva adicional susceptível de reduzir a carga de doenças associadas ao HPV em homens e mulheres, especialmente entre os países em que os programas de vacinação contra HPV e a triagem para câncer cervical não estão disponíveis. O mecanismo pelo qual a circuncisão pode proteger contra a infecção por HPV é incerto. Nos homens não circuncidados, o prepúcio é puxado para trás durante a relação sexual, e a superfície da mucosa interior do prepúcio é exposta às secreções vaginais e cervicais. Assim, a remoção do prepúcio pode minimizar a possibilidade de entrada viral, tanto com a redução da área da superfície mucosa vulnerável ao HPV quanto com a redução da possibilidade de trauma da mucosa durante a relação sexual (CASTELLSAGUE et al., 2002; ALBERO et al., 2012). Idealmente, a circuncisão deve ser um processo conduzido antes da exposição potencial ao HPV através do contato sexual. No entanto, essa recomendação deve ser consistente com outros fatores, como a cultura e as necessidades específicas de diferentes populações (ALBERO et al., 2012).

### 2.5.1 Câncer Cervical e Vacinação Preventiva

A maioria da população não tem um conhecimento prévio sobre o HPV, assim, fica evidente que são necessárias mais metodologias de prevenção e promoção da saúde, sobretudo na saúde da mulher, devido à infecção por HPV ser uma DST e um fator adicional para progressão do carcinoma da cérvix uterina. As recomendações de vacinação contra HPV para adolescentes são prevenir as infecções persistentes e a ocorrência de verrugas anogenitais, as quais começam na idade adulta jovem, e prevenir o câncer cervical, vaginal, vulvar e anorretal que ocorrem mais tarde na vida (REIS et al., 2013; AHMEDIN et al., 2012). É importante reforçar a necessidade da aplicação da vacina na pré-adolescência e adolescência, uma vez que a vacina não é terapêutica e também não beneficia mulheres que já estejam com a infecção ou lesões (MUNOZ et al., 2008; ARAUJO et al., 2013; BRASIL, 2013).

Muitos países desenvolvidos já decidiram introduzir a vacina contra o HPV em seus programas de imunização regulares. No entanto, apenas alguns países em desenvolvimento, nos quais o câncer de colo do útero constitui um significativo problema de saúde pública, já fizeram tal decisão (OMS, 2000; PINEROS et al., 2010).

Entre homens e mulheres com mais de 18 anos de idade, menos da metade (40,1%) conhece o que é HPV, e os fatores associados a esse conhecimento são: ser do sexo feminino, ter nível de escolaridade médio ou superior, utilizar o serviço de saúde particular, ter ouvido ou visto alguma campanha sobre HPV e saber da existência da vacina contra o HPV. Existe grande déficit de conhecimento sobre o HPV e pouca qualificação do que se sabe, favorecendo ações com risco potencial à saúde, inclusive do parceiro (ABREU et al., 2018).

Um elemento determinante para a cobertura da vacina contra HPV é a aceitabilidade que esta tem na população, o que gira em torno do conhecimento geral que se tem sobre a utilidade das vacinas, de características socioeconômicas e educativas da população, da abordagem sobre educação sexual, da idade de vacinação e do custo da vacina. A eficácia total da vacina em termos de saúde pública ainda não está bem estabelecida, já que a vacina não substitui os programas de rastreamento (WIESNER et al., 2010; BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011). Estudos que avaliem a eficácia da vacinação contra o HPV sobre a incidência e mortalidade por câncer de colo uterino são escassos, sendo necessários estudos de seguimento das populações com tempo suficiente para conhecer o real impacto da vacinação na prevenção de câncer invasivo (ARAUJO et al., 2013).

As vacinas contra HPV são tão seguras quanto às outras vacinas profiláticas comuns, pois não contêm o DNA viral. Elas contêm partículas semelhantes a vírus, ou seja, cápsides virais que não contêm DNA. As vacinas consistem em partículas vírus-like (VLP) do papilomavírus sem DNA e estruturas virais infectantes. Na fabricação das vacinas, o gene viral L1 que codifica a VLP de cada tipo viral é incorporado ao genoma de uma levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) ou ao genoma de células de insetos usando tecnologia de DNA recombinante, com posterior cultura e purificação das partículas semelhantes a vírus produzidas. A VLP é um produto protéico, uma partícula não infecciosa que é idêntica em forma e tamanho ao vírus adsorvida no adjuvante sulfato de hidroxifosfato (STEINBROOK, 2006; BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011; JIN et al., 2013).

Vírions do papilomavírus não são adequados para vacinas porque contêm um genoma oncogênico infectante. Assim, a maioria das vacinas é elaborada a partir das cápsulas protéicas vazias com tecnologia recombinante, isto é, vírus cujo genoma deriva-se da

combinação dos genomas de duas ou mais cepas virais diferentes. Elas são capazes de induzir a produção de anticorpos contra os tipos específicos de HPV que estejam contidos na vacina. Essas partículas recombinantes semelhantes a vírus são morfologicamente indistinguíveis dos autênticos vírions de HPV e contêm o mesmo tipo de antígenos específicos presentes nos vírions autênticos, logo, elas são altamente eficazes em induzir uma série de respostas imune humoral, sem risco de infecção ou carcinogênese (FURUMOTO; IRAHARA, 2002; NADAL; NADAL, 2008; SIMÕES, 2010; BAYAS; COSTAS; MUÑOZ, 2008; JIN et al., 2013).

Existem dois tipos de vacinas desenvolvidas e registradas disponíveis para utilização: bivalente e quadrivalente. A vacina bivalente protege contra os tipos virais 16 e 18, enquanto a quadrivalente protege contra os tipos 6, 11, 16 e 18. A vacina quadrivalente previne lesões genitais pré-cancerosas de colo do útero, de vulva e de vagina em mulheres, e anorretal em ambos os sexos, relacionadas aos HPVs 16 e 18, e verrugas anogenitais em mulheres e homens, relacionadas aos HPVs 6 e 11, enquanto a vacina bivalente previne lesões genitais pré-cancerosas do colo do útero em mulheres, relacionadas aos HPVs 16 e 18. Assim, a vacina quadrivalente oferece uma proteção adicional para condilomas anogenitais que estão associados à infecção pelo HPV 6 e HPV 11 (ARAÚJO et al., 2013; BRASIL, 2013). Além disso, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), são vacinas que possuem indicações para faixas etárias distintas. Diferentemente da vacina quadrivalente, indicada para mulheres e homens entre 9 e 26 anos de idade, a vacina bivalente é indicada para mulheres a partir de 9 anos, sem restrição de idade (BRASIL, 2013). Recentemente, uma terceira vacina foi aprovada pelo órgão americano responsável pela regulamentação de alimentos e drogas, o *Food and Drug Administration* (FDA). Trata-se da vacina nonavalente, que acrescenta à quadrivalente prevenção contra os tipos de HPV 31, 33, 45, 52, e 58 (AZEVEDO; DIAS, 2016).

Apesar da vacinação contra HPV 16 e 18 ser altamente eficaz na prevenção de NIC II e NIC III entre as mulheres que não tenham sido anteriormente expostas a estes tipos de HPV, a triagem habitual para rastreamento do câncer cervical não deve ser alterada após a vacinação. Em populações vacinadas é plausível que as mulheres protegidas pela vacinação possam ter um rastreamento menos intensivo e também iniciá-lo numa idade mais avançada, já que provavelmente vai experimentar um menor risco de câncer do colo do útero no futuro. No entanto, cerca de 30% dos casos de câncer do colo do útero continua a ocorrer, porque a primeira geração de vacinas cobre apenas HPV 16 e HPV 18. Como o Comitê Consultivo para Práticas de Imunização recomenda que a vacinação inclua mulheres até a idade de 26 anos, muitas podem

ser vacinadas após a infecção por HPV já ocorrida, quando a eficácia declina (SASLOW et al., 2012).

A vacina contra a infecção pelo HPV funciona como um meio de prevenção à primo-infecção, à infecção persistente e ao câncer de colo de útero somente para os indivíduos que previamente não tiveram contato com o vírus, preferencialmente antes de iniciar a vida sexual, com idade entre 09 e 26 anos, visto que a infecção geralmente ocorre logo após o início da vida sexual. A vacinação contra HPV também é recomendada para mulheres com idade entre 13 a 26 anos e homens com idade entre 13 a 21 anos que não foram vacinados anteriormente, além de homens com idade entre 22 a 26 anos que também podem receber a vacina. A administração da vacina contra HPV leva em consideração a idade recomendada nos folhetos dos fabricantes em vez de a idade ótima a partir da perspectiva da saúde pública. Nessa faixa etária, os mais altos níveis de anticorpos foram encontrados após a vacinação e meninas que não tenham sido infectadas por nenhum dos quatro sorotipos presentes na vacina terão maiores benefícios. Nas mulheres entre 09 e 15 anos, a vacina é altamente imunogênica (NADAL; NADAL, 2008; PINEROS et al., 2010; BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011; AHMEDIN et al., 2012).

As vacinas contra o HPV têm uma eficácia superior a 95%, em prevenção de displasia cervical e verrugas genitais que são causadas pelos tipos de HPV contidos nas vacinas. Com a vacina quadrivalente espera-se uma redução na incidência cumulativa de verrugas anogenitais (VELDE et al., 2012).

A introdução da vacina quadrivalente nos programas de imunização é uma estratégia recente, utilizada em alguns países a partir da aprovação pelo FDA, em junho de 2006. No Brasil, a ANVISA aprovou a sua comercialização. Atualmente, essa vacina faz parte do Calendário Nacional de Vacinação no Brasil, sendo utilizada em duas doses por mulheres de 9 a 14 anos de idade, com intervalo de seis meses entre uma dose e outra. Adolescentes com 14 anos de idade podem iniciar o esquema vacinal desde que o completarem até os 15 anos de idade, respeitando o intervalo mínimo de seis meses entre as doses. Existe também o esquema de três doses (zero, dois e seis meses) para mulheres entre 9 e 26 anos de idade vivendo com HIV/AIDS (BRASIL, 2016b).

A partir de 2017, a população do sexo masculino foi incluída nas estratégias de vacinação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) para prevenir cânceres de pênis e verrugas genitais e por serem transmissores do HPV para as suas parceiras. No primeiro ano de introdução da vacina quadrivalente para meninos, foi disponibilizada inicialmente para a

faixa etária de 12 a 13 anos em duas doses, com intervalo de seis meses entre uma dose e outra, ampliando-se a vacinação para meninos entre 11 e 14 anos de idade ainda em 2017. Até 2020, essa faixa etária será gradativamente ampliada para meninos a partir de 9 anos de idade. Também existe o esquema de três doses (zero, dois e seis meses) para os meninos e homens vivendo com HIV/AIDS entre 9 e 26 anos de idade (BRASIL, 2016b; BRASIL, 2018).

Além da população feminina e masculina de nove a 26 anos de idade vivendo com HIV/Aids, também foram contemplados como grupos prioritários, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea e pacientes oncológicos, mantendo-se o mesmo público para o ano de 2018. Em 2018, a vacina continuou a ser oferecida para meninas a partir de 9 anos e meninos a partir de 11 anos com possibilidade de completarem o esquema até os 15 anos, 11 meses e 29 dias de idade. Quanto à cobertura vacinal acumulada da vacina contra o HPV em 2017, nas meninas entre nove a 14 anos de idade, foi de 82,6% para a primeira dose e de 52,8% para a segunda dose, sendo que algumas meninas completaram o esquema vacinal após os 15 anos de idade. Nos meninos entre 12 e 13 anos de idade, a cobertura vacinal com a primeira dose foi de 43,8% (BRASIL, 2018).

Além disso, o combate ao câncer cervical deve ser feito, ainda, por meio de detecção de lesões precursoras e seu devido tratamento e seguimento clínico. As vacinas contra HPV evitam infecção, mas não alteram a história natural da doença em indivíduos já infectados por um tipo de HPV. A vacina está contra-indicada para gestantes pela possível teratogenicidade, na vigência de afecções febris, com hipersensibilidade conhecida ao levedo, com prévia reação alérgica grave à vacina ou que tenham distúrbios hemorrágicos. Pode ser administrada em mulheres imunossuprimidas, pois elas possuem maior risco de adquirir a infecção, porém não há evidência de eficácia nesse grupo (NADAL; NADAL, 2008; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010; BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011; VELDE et al., 2012; JIN et al., 2013). Existe também a possibilidade de não aceitação da vacina por falta de conhecimento dos pais de adolescentes, pois a maioria dos pais de adolescentes não têm conhecimento suficiente sobre a vacina e afirmam que ela poderia estimular a promiscuidade, sendo poucos os pais que consideram a vacina uma tecnologia inovadora, promissora e capaz de proteger contra uma infecção sexualmente transmissível (WIESNER et al, 2010; AHMEDIN et al., 2012).

Sem a vacina, a contaminação pelo HPV só pode ser totalmente evitada com abstinência sexual completa para todas as práticas sexuais. A vacina contra HPV não previne

a infecção por outras DSTs e sua introdução não elimina a necessidade de rastreio para câncer cervical. O exame de Papanicolaou continua sendo essencial para detectar câncer e alterações pré-cancerosas causadas por outros tipos de HPV, bem como qualquer câncer em mulheres que não foram vacinadas ou que já se infectaram com o HPV (STEINBROOK, 2006; NADAL; NADAL, 2008).

## REFERÊNCIAS

ADILSON, P. **Urologia: diagnóstico por imagem**. São Paulo: Sarvier, 1997.

AHMEDIN, J., et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2009, Featuring the Burden and Trends in Human Papillomavirus (HPV)–Associated Cancers and HPV Vaccination Coverage Levels. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, Atlanta, 2012.

ALBERO, G.; CASTELLSAGUE, X.; GIULIANO, A.R.; BOSCH, F.X. Male Circumcision and Genital Human Papillomavirus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Sexually Transmitted Diseases Association**, v. 39, n. 2, 2012.

ARAUJO, S.C.F. et al. Eficácia das vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo papilomavírus em mulheres: revisão sistemática e metanálise. **Cad Saúde Pública**, 29 Sup: S33-S44, 2013.

ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO. **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil): Resultados preliminares – Associação Hospitalar Moinhos de Vento – Porto Alegre**, 2017.

AVERBACH, S.H.; GRAVITT, P.E.; NOWAK, R.G., et al. The association between cervical human papillomavirus infection and HIV acquisition among women in Zimbabwe. **AIDS**, v. 24, n. 7, p. 1035-1042, 2010.

AZEVEDO, D.S; DIAS, J.M.G. A prevenção da infecção pelo HPV e o câncer cervical. **Femina**, v.44, n.2, p. 12-19, 2016.

BARBU, I.; CRĂIȚOIU, S; MĂRGĂRITESCU, C. Cervical adenocarcinoma: a retrospective clinicopathologic study of 16 cases. **Rom J Morphol Embryol**, v. 53, n.3, p.615-24, 2012.

BAYAS, J.M.; COSTAS, L.; MUÑOZ, A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy and side effects. **Ginecol Oncol**. v. 110, n. 3, p. 11-4, 2008.

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**. Rio de Janeiro, v. 57, n. 1, Jan. 2011.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. 2010. [citado 25 fev 2018]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-2010>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Instituto Nacional do Câncer. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero**. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Norma Informativa N 311, de**

**2016/CGPNI/DEVIT/SVS/MS** – Mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano de 2017. Brasília (DF): MS, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavirus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – Vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada)**. Brasília (DF): MS, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Guia Prático sobre o HPV – Perguntas e Respostas**. Brasília (DF): MS, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Manual de Bolso das Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Brasília (DF): MS, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Brasília (DF): MS, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde (Conprev). Instituto Nacional do Câncer. **Viva Mulher: Programa Nacional de Controle do Câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002.

BRITO, C.M.S. Sentimentos e expectativas das mulheres acerca da citologia oncológica. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 60, n.4, p. 387-90, July/Aug. 2007.

BURCHELL, N.A. et al. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. **Vaccine**. v.24, n. 3, p. 52-61, 2006.

CASTELLSAGUE, X.; BOSCH, F.X.; MUNOZ, N., et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. **N Engl J Med**, v. 346, p. 1105-1112, 2002.

CASTRO-VÁSQUEZ, M. C.; ARELLANO-GÁLVEZ, M. C. Acceso a La información de mujeres con VPH, displasia y câncer cervical in situ. **Salud Pública de México**, Cuernavaca, v. 52, p. 207-212, 2010.

DERCHAIN, S.F.M.; LONGATTO FILHO, A.; SYRJANEN, K.J. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, July 2005.

DÔRES, G.B., et al. HPV infection detected by hybrid capture II: correlation with morphological findings. **J Bras Doenças Sex Transm**, v. 17, n. 4, p. 255-8, 2005.

FEBRASGO. **Manual de Orientação em Trato Genital Inferior e Colposcopia**, p.159, 2010.

FREGA, A. et al. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. **Cancer Lett.**, v. 196, n. 2, p. 127-134, 2003.

FUCHS, K., et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2. in adolescent and young women. **J Pediatr Adolesc Gynecol.**, v. 20, n. 5, p. 269-274, Nov. 2007.

FURUMOTO, H.; IRAHARA, M. Human Papilloma Virus (HPV) and cervical cancer. **The Journal of Medical Investigation**, Tokushima, Japan, v. 49, Jul. 2002.

HAUSEN, H. Zur. Human papillomavirus in the pathogenesis of anogenital cancer. **Virology**, v. 184, p. 9-13, 1991.

INCA. **Instituto Nacional de Câncer**. Estatísticas do Câncer: Incidência. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Síntese de resultados e comentários: Câncer do colo do útero. [citado 23 mar 2018]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>

INSINGA, R.P.; DASBACH, E.J.; ELBASHA, E.A. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. **BMC Infect Dis**, v. 29, n. 7, p. 9-119, 2009.

JARIENE, K.; VAITKIENE, D.; BARTUSEVICIUS, A.; TVARIJONAVICIENE, E.; MINKAUSKIENE, M.; NADISAUSKIENE, R.; KRUMINIS, V.; KLIUCINSKAS, M. Prevalence of Human Papillomavirus Types 16, 18, and 45 in Women With Cervical Intraepithelial Changes: Associations With Colposcopic and Histological Findings. **Medicina (Kaunas)**, v. 48, n. 1, p. 22-30, January, 2012.

JIN, X.W.; LIPOLD, L.; SIKON, A.; ROME, E. Human papillomavirus vaccine: Safe, effective, underused. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**. Cleveland, v. 80, n. 1, Jan. 2013.

KASPER, D.L. et al. **Harrison medicina interna**. Tradução de Sandra Barreto de Carvalho. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda., 2006.

KOK, M.C.M.I.; ROSMALEN, J.; DILLNER, J.; ARBYN, M.; SASIENI, P.; IFTNER, T.; BALLEGOIJEN, M. Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. **British Medical Journal**, v. 344, March 2012.

LETO, M.G.P. et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **An Bras Dermatol**, v.86, n.2, p. 306-17, 2011.

LONGO, I. et al. **Medicina interna de Harrison**. 18ª edição. Porto Alegre: Mc Graw Hill, 2013. 3610p.

MARIANI, L. et al. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. *Int J Gynecol Obstet*, p. 1–8, 2017.

MCLAUGHLIN-DRUBIN, M.E.; MÜNGER, K. Oncogenic Activities of Human Papillomaviruses. **Virus Res.** Boston, v. 143, n. 2, Aug. 2009.

MORAES, S.P.; VITALLE, M.S.S. Direitos sexuais e reprodutivos na adolescência. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 58, n. 1, Feb. 2012.

MOSCICKI, A.B.; SHIBOSKI, S.; HILLS, N.K.; POWELL, K.J.; JAY, N.; HANSON, E.N., et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. **Lancet**; v. 364, n. 9446, p. 1678–83, 2008.

MUNGER, K.; HOWLEY, P. M. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. **Virus Res.**, v. 89, n. 2, p. 213-28, 2002.

MUNOZ, N. et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. **Vaccine.** 26 Suppl 11:L96-107, 2008.

NADAL, L.R.M.; NADAL, S.R. Indicações da Vacina Contra o Papilomavirus Humano. **Rev Bras Coloproct.**, São Paulo, v. 28, n. 1, Jan./Mar. 2008.

NAKAGAWA, J.T.T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, v. 63, n. 2, abr. 2010.

NICOLAU, S.M. Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento. **Projeto Diretrizes.** Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, p. 8, 2002.

NONNENMACHER, B.; BREITENBACH, V.; VILLA, L.L.; PROLLA, J.C.; BOZZETTI, M.C. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. **Rev. Saude Publica**, v. 36, p. 95-100, 2002.

OMS. Organização Mundial de Saúde. World Health Organization/Western Pacific Regional Office. **Assessing new vaccines for national immunization programmes. A framework to assist decision makers.** Geneva: World Health Organization, 2000.

PERLMAN, S. E.; LUBIANCA, J. N.; KAHN, J. A. Characteristics of a group of adolescents undergoing loop electrical excision procedure (LEEP). **J Pediatr Adolesc Gynecol.**, v. 16, n. 1, p. 15-20, 2003.

PINEROS, M., et al. HPV vaccine introduction at the local level in a developing country: attitudes and criteria among key actors. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 5, May 2010.

PINTO, D.S.; FUZII, H.T.; QUARESMA, J.A.S. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, Apr. 2011.

RAMA, C.H. et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Rev Saúde Pública**, v. 42, n. 1, p.123:30, 2008.

REDDOUT, N.; CHRISTENSEN, T.; BUNNELL, A.; JENSEN, D.; JOHNSON, D.; O'MALLEY, S.; KINGSLEY, K. High risk HPV types 18 and 16 are potent modulators of oral squamous cell carcinoma phenotypes in vitro. **Infectious Agents and Cancer**. Las Vegas, USA, 2007.

REIS, A.A.S., et al. Papilomavírus humano e saúde pública: prevenção ao carcinoma de cérvix uterina. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 2013.

REIS, A.F.F.; SILVA, R.J.O.; CAMARGO, M.J.; SILVEIRA, C.M.G. Validade da Citologia e da Biópsia Orientada pela Colposcopia no Diagnóstico do Carcinoma Cervical Pré-Clínico. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 21, n.4, p.193-200, 1999.

ROBERTS, J.R.; SIEKAS, L.L.; KAZ, A.M. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. **World J Gastrointest Oncol**, v.9, n.2, p. 50-61, 2017.

ROSENBLATT, C.; LUCON, A.M.; PEREYRA, E.A.; PINOTTI, J.A.; ARAP, S.; RUIZ, C.A. HPV prevalence among partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 84, n. 2, p. 156-61, Feb 2004.

REIS, AAS; PAULA, LB.; CRUZ, AD. Infecção genital assintomática pelo papilomavírus humano (HPV) em gestantes: risco da transmissão vertical. **Estudos**, Goiânia, 339, n. 2, p. 175-181, abr./jun. 2012.

ROTELI-MARTINS C. M. et al. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n.11, p. 580-587, 2007.

SORPRESO, ICE; KELLY, PJ. HPV vacina: conhecer e aceitar para assegurar a eficácia. **J Hum Growth Dev.**, v. 28, n. 1, p. 5-8, 2018.

SANJOSÉ, S.; QUINT, W.C.; ALEMANY, L.; GERAETS, D.T.; KLAUSTERMEIER, J.E.; LLOVERAS, B., et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. **Lancet Oncol**, v.11, p.1048–56, 2010.

SASLOW, D.; SOLOMON, D.; LAWSON, H.W.; KILLACKEY, M.; KULASINGAM, S.L.; CAIN, J.; GARCIA, F.A.R.; MORIARTY, A.T.; WAXMAN, A.G.; WILBUR, D.C.; WENTZENSEN, N.; DOWNS, L.S.; SPITZER, M.; MOSCICKI, A.B.; FRANCO, E.L.; STOLER, M.H.; SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P.E.; MYERS, E.R. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. **CA Cancer J Clin.**, v. 62, n. 3, p. 147-172, May/June 2012.

SELLORS, J. W. et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. **JAMC**, v. 168, n. 4, p.168-74, 2003.

SIMÕES, C.B. Vacinas contra o HPV: Uma visão crítica. **Diagn. Tratamento**, São Paulo, v. 15, n. 2, 2010.

STEINBROOK, R. The potential of Human Papillomavirus Vaccines. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 11, Mar. 2006.

THOMISON, J.; THOMAS, L. K.; SHROYER, K. R. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. **Human Pathology**, v. 39, p. 154-66, 2008.

VELDE, N.; BOILY, M.C.; DROLET, M.; FRANCO, E.L.; MAYRAND, M.H.; KLIEWER, E.V.; COUTLÉE, F.; LAPRISE, J.F.; MALAGÓN, T.; BRISSON, M. Population-Level Impact of the Bivalent, Quadrivalent, and Nonavalent Human Papillomavirus Vaccines: A Model-Based Analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 22, Nov., 2012.

VILLIERS, E. M. et al. Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, p. 17-27, 2004.

WIESNER, C., et al. Aceptabilidad de la vacuna contra el Virus Papiloma Humano en padres de adolescentes, en Colombia. **Rev. Salud Pública**, Bogotá, v. 12, n. 6, Dec. 2010.

### 3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO



Os manuscritos para publicação nas seções “Artigo Original”, “Artigo de Revisão”, “Atualização Terapêutica”, “Educação Médica” e “História da Medicina” devem ter até 16 laudas (1500 caracteres sem espaço), incluindo as referências que devem limitar-se até 30 e excluindo ilustrações. Os artigos das seções “Relato de Caso”, “Comentários ou Ponto de Vista” devem ter até 8 laudas, incluindo ilustrações e referências que devem limitar-se até 15. A Seção de “Imagem” deve ter até 3 laudas, incluindo a figura e as referências que devem limitar-se até 5; Carta aos editores: Recomenda-se o tamanho máximo de 4000 caracteres (com espaço), Para os comunicados das instituições mantenedoras recomenda-se o tamanho máximo de 8000 caracteres (com espaço). A RMMG reserva-se o direito de recusar artigos acima desses limites.

Para os trabalhos resultados de pesquisas envolvendo seres humanos, deverá ser encaminhada uma cópia do parecer de aprovação emitido pelo Comitê de Ética reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), segundo as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde - CNS/466/2012, e para os manuscritos que envolveram apoio financeiro, este deve estar explícito claramente no texto e declarados na carta de submissão a ausência de qualquer interesse pessoal, comercial, acadêmico, político ou financeiro na publicação do mesmo.

Os manuscritos são submetidos por meio do SGP-Sistema de Gestão de Periódicos, no site da RMMG [www.rmmg.org](http://www.rmmg.org) inserindo o original e suas respectivas ilustrações, anexos e apêndices; Parecer do Comitê de Ética, quando houver; e carta de submissão do manuscrito (Copyright), indicando a sua originalidade, a não submissão a outras revistas, as

responsabilidades de autoria, a transferência dos direitos autorais para a revista em caso de aceitação e declaração de que não foi omitido qualquer ligação ou acordo de financiamento entre o(s) autor(es) e companhias que possam ter interesse na publicação do artigo. O Copyright deverá ser assinado por todo(s) autor(es) digitalizado (arquivo pdf) e inserido no SGP.

Os manuscritos devem ter a seguinte estrutura e ordem:

- Nome(s) completo do(s) autor(es) acompanhado(s) de sua(s) respectivas(s) afiliação(ções), indicação da instituição onde o trabalho foi realizado, autor correspondente: nome e endereço eletrônico;

Obs. A instituição deverá ser indicada com até 3 níveis hierárquicos – do maior para o menor, e a indicação cidade, estado e país.

Ex.:

Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia. Belo Horizonte, MG – Brasil.

- Título em português e inglês;
- Indicação da seção na qual o trabalho deverá ser publicado;
- Palavras-chave e Keywords (três a dez), de acordo com Descritores em Ciências da Saúde-DECS da BIREME/OPAS/OMS versão do Medical Subject Headings (MeSH) do PUBMED) da National Library of Medicine, (<http://decs.bvs.br/>);
- Resumo (em formato semi-estruturado para os artigos originais) do trabalho em português, sem exceder o limite de 250 palavras. O resumo no formato semi-estruturado deverá ser adotado para os artigos da categoria “artigos originais”, compreendendo, obrigatoriamente, as seguintes partes, cada uma das quais devidamente indicada pelo subtítulo respectivo: Introdução; Objetivos; Métodos; Resultados; Conclusões.
- Abstract (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo para aquela língua;
- TEXTO estruturado de acordo com a tipologia do trabalho:
  - Artigo Original: Introdução e literatura, Material ou Casuística, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões;
  - Artigos de Revisão: Introdução, revisão da literatura, discussão ou comentários, conclusão;
  - Atualização Terapêutica: Introdução, revisão da literatura, discussão ou comentários, conclusão;
  - Relato de Caso: Introdução, descrição do caso, discussão, conclusão;

- Educação Médica: Introdução, desenvolvimento livre, conclusão;
- História da Medicina: Introdução, desenvolvimento livre; conclusão;
- Comentários, Ponto de Vista: Introdução, desenvolvimento livre; conclusão;
- Imagem: Apresentação da imagem, breve descrição e discussão do registro.

• **Agradecimentos** (opcional);

• **Referências** (de acordo com os “*Uniform Requirements for Manuscripts (URM)*” do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* – Estilo Vancouver, disponível em:

português: <<http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html>>

espanhol: <<http://www.enfermeriaencardiologia.com/formacion/vancouver.htm>>

inglês: <[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)>;

• **Ilustrações:** Tabelas e Figuras (conforme orientações do sistema de submissão SGP)

Para efeito de normalização adota-se o “*Uniform Requirements for Manuscripts (URM)*” do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*- Estilo Vancouver - disponível em: <<http://www.icmje.org/>>, em português: <[http://www.icmje.org/recommendations/translations/portuguese\\_1999.pdf](http://www.icmje.org/recommendations/translations/portuguese_1999.pdf)>

As referências citadas no texto são numeradas consecutivamente, na ordem em que são mencionadas pela primeira vez, mediante número arábico, sobrescrito, após a pontuação, quando for o caso, correspondendo às referências listadas no final do artigo, sem parênteses.

As referências devem ser apresentadas de acordo com as normas “Citing Medicine: the NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers, 2007, disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>>; versão em português disponível em: <<http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html#pseis>>.

Os títulos das revistas são abreviados de acordo com o “Journals Database” do PUBMED, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals> ou no Portal de Revistas Científicas da BVS, BIREME/OPAS/OMS, disponível em: <http://portal.revistas.bvs.br/?lang=pt>

As abreviaturas dos títulos só têm ponto após a última palavra. Exs. Rev Med Minas Gerais.; N Engl J Med.;

As ilustrações são denominadas: TABELA (tabelas e quadros) e FIGURA (fotografias, gráficos e outras ilustrações). Dentro de cada categoria deverão ser numeradas sequencialmente durante o texto. Exemplo: (Tabela 1, Figura 1). Cada ilustração deve ter um título e a fonte de onde foi extraída. Cabeçalhos e legendas devem ser suficientemente claros

e compreensíveis sem necessidade de consulta ao texto. As referências às ilustrações no texto deverão ser mencionadas entre parênteses, indicando a categoria e o número da tabela ou figura. Ex: (Tabela 1, Figura 1). As fotografias deverão ser enviadas conforme as instruções do sistema e não devem ser incorporadas no editor de texto; podem ser em cores e deverão estar no formato JPG, em alta resolução (300 dpi) e medir, no mínimo, 10cm de largura (para uma coluna) e 20cm de largura (para duas colunas). Devem ser nomeadas, possuir legendas e indicação de sua localização no texto.

As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico decimal (metro, quilo, litro) ou seus múltiplos e submúltiplos. As temperaturas em graus Celsius. Os valores de pressão arterial em milímetros de mercúrio. Abreviaturas e símbolos devem obedecer padrões internacionais. Ao empregar pela primeira vez uma abreviatura, esta deve ser precedida do termo ou expressão completos, salvo se se tratar de uma unidade de medida comum.

Lista de checagem: recomenda-se que os autores utilizem a lista de checagem abaixo para certificarem-se de que toda a documentação está sendo enviada:

- Copyright - carta de submissão assinada (assinatura digital) por todos os autores;
- Declaração Conflito de interesses;
- Declaração de aprovação de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- Autores e afiliações;
- Resumo em português e palavras chaves;
- Abstract e Keywords;
- Texto (com citações numeradas por ordem de aparecimento indicadas por algarismos arábicos);
- Referências no estilo Vancouver numeradas em ordem de aparecimento das citações no texto;
- Ilustrações numeradas por tipo e ordem de aparecimento;

Os manuscritos devem ser enviados para: < [www.rmmg.org](http://www.rmmg.org) >

Submissão de Manuscritos

<<http://www.sgponline.com.br/rmmg/sgp/?idioma=Portugu%EAAs>>

#### 4. ARTIGO CIENTÍFICO

##### VACINAÇÃO PÚBLICA CONTRA O PAPILOMAVIRUS HUMANO NO BRASIL

##### VACCINATION PUBLIC AGAINST HUMAN PAPILOMAVIRUS IN BRAZIL

Artigo de Revisão

José Gilmar Costa Santos<sup>1</sup>; Julia Maria Gonçalves Dias<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Medicina – Aracaju – Sergipe – Brasil.

#### RESUMO

A infecção pelo papilomavirus humano (HPV) está associada a diversas lesões cutaneomucosas, como câncer de colo de útero, vagina, vulva, ânus, laringe, orofaringe e verrugas genitais, sendo o carcinoma invasivo do colo uterino o seu principal desfecho. Estratégias de prevenção da infecção pelo HPV configuram metodologias importantes para reduzir os índices de morbimortalidade associados ao HPV. Desde 2014, o Brasil incorporou a vacinação contra o vírus em seu programa nacional de imunizações, sendo um avanço relevante em políticas públicas. Existem três tipos de vacinas aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*) – bivalente, quadrivalente e nonavalente. A vacina quadrivalente mostrou-se segura e apresentou resultados favoráveis na prevenção de lesões associadas aos sorotipos presentes em sua composição, que são os HPVs 6, 11, 16 e 18. Os tipos 16 e 18 são os mais frequentes em lesões pela infecção por HPV, sendo detectados na maioria dos casos de câncer do colo do útero. O Brasil utiliza a vacina quadrivalente para meninas de 09 a 14 anos de idade e, incorporados em 2017 à população alvo da cobertura vacinal, meninos de 12 a 13 anos de idade também devem ser vacinados. A inserção da vacina quadrivalente no calendário nacional de vacinação marca uma estratégia de prevenção importante contra a infecção persistente e doenças causadas pelos tipos virais específicos da vacina, porém, isso reforça a necessidade de estudos de seguimento populacional para possibilitar o conhecimento do seu verdadeiro impacto para a saúde pública nacional.

Palavras-chave: Papillomaviridae; Saúde pública; Vacinas.

## ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) infection is associated with several cutaneomucous lesions, such as cervical cancer, vagina, vulva, anus, larynx, oropharynx and genital warts, and invasive cervical carcinoma is its main outcome. Strategies for the prevention of HPV infection configure important methodologies to reduce the morbidity and mortality rates associated with HPV. Since 2014, Brazil has incorporated vaccination against the virus into its national immunization program, being a relevant advance in public policies. There are three types of FDA (*Food and Drug Administration*)-approved vaccines - bivalent, quadrivalent, and nonvalent. The quadrivalent vaccine was safe and presented favorable results in the prevention of lesions associated with the serotypes present in its composition, which are HPVs 6, 11, 16 and 18. Types 16 and 18 are the most frequent in lesions due to HPV infection, being detected in the majority of cases of cancer of the cervix. Brazil uses the quadrivalent vaccine for girls from 9 to 14 years of age and, in 2017, the target population of the vaccination coverage, boys from 12 to 13 years of age should also be vaccinated. Insertion of the quadrivalent vaccine into the national vaccination schedule marks a major prevention strategy against persistent infection and diseases caused by the specific vaccine types, but this reinforces the need for population-based follow-up studies to national public health.

Keywords: Papillomaviridae; Public health; Vaccines.

Autor de Correspondência: José Gilmar Costa Santos. Instituição: Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. E-mail: jgilmanu@hotmail.com.

Fonte de financiamento: Não.

Conflito de interesses: Não.

Data de Submissão: sábado, 2 de setembro de 2017.

Decisão final: segunda-feira, 18 de junho de 2018.

## INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus pequeno, não envelopado e com DNA duplo, sendo o agente infeccioso com transmissão sexual mais comum do mundo.<sup>1</sup> De acordo com o seu potencial oncogênico, os vírus são classificados de alto e baixo risco. HPVs de alto risco codificam proteínas de transformação (E5, E6 e E7), sendo E6 e E7 oncoproteínas

intimamente envolvidas com o desenvolvimento de tumores e progressão maligna de lesões.<sup>2</sup> Chega a 291 milhões o número de mulheres infectadas com HPV no mundo inteiro, e cerca de 105 milhões de mulheres terá infecção pelos sorotipos oncogênicos HPV 16 ou 18 pelo menos uma vez na vida.<sup>3</sup>

A infecção pelo HPV acontece em epitélios da pele e da mucosa, associada ao desenvolvimento de diversas lesões benignas e malignas, podendo causar manifestações clínicas como câncer de colo de útero, vagina, vulva, ânus, laringe, orofaringe e verrugas genitais.<sup>1,2</sup> Quando se trata de câncer de colo do útero, quase 100% dos casos estão associados à presença da infecção pelo HPV. Em estudo de prevalência realizado nos Estados Unidos com 2.670 pacientes, o DNA do HPV foi encontrado em 90,6% dos casos de câncer do colo uterino, 91,1% do anal, 75% do vaginal, 70,1% do orofaríngeo, 68,8% do vulvar, 63,3% de pênis, 32% da cavidade oral e 20,9% dos cânceres laríngeos, assim como em 98,8% do câncer cervical in situ. Nesse mesmo estudo, o HPV16 foi o tipo mais frequente em todos os cânceres.<sup>4</sup>

A persistência da infecção pelo HPV, tabagismo e imunossupressão favorecem o surgimento do carcinoma invasivo no colo uterino. Esse tipo de câncer apresenta um alto potencial de prevenção e cura, desde que tenha diagnóstico precoce. Seu rastreamento é de grande importância para a prevenção de morbimortalidade, sendo recomendado no Brasil através do exame citopatológico em mulheres de 25 a 64 anos de idade. Pela alta incidência e mortalidade, o câncer do colo do útero é considerado um problema econômico e de saúde pública global, com as maiores prevalências para países menos desenvolvidos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma em cada dez pessoas apresenta a infecção pelo HPV.<sup>5</sup> No mundo, em 2012, um total de 527 mil novos casos foi diagnosticado e ocorreram 265 óbitos de mulheres por câncer de colo uterino. No Brasil, em 2013, ocorreram 5.430 mortes de mulheres por câncer de colo de útero. Ainda, estima-se que tenham ocorrido no país 16.340 casos novos em 2016.<sup>3</sup>

Diante desse contexto, percebe-se a importância da introdução de estratégias de prevenção da infecção pelo HPV. Além disso, as manifestações clínicas causadas pelo HPV, com destaque para o câncer de colo do útero, são consideradas doenças imunopreveníveis. Os programas de vacinação ganham importância inquestionável na prevenção primária contra o HPV.<sup>6</sup>

Diversos países já introduziram a vacinação preventiva para infecção pelo HPV em seus programas de imunização. A cobertura da vacinação depende de aceitabilidade e

conhecimento da população sobre o uso de vacinas, aspectos socioeconômicos e educativos da população, abordagem sobre educação sexual, idade de vacinação e do custo da vacina.<sup>6,7</sup>

No Brasil, desde março de 2014 o Ministério da Saúde oferece gratuitamente a vacinação contra o HPV. Assim, é recente a introdução da vacina no país por meio do programa nacional de imunizações (PNI), sendo um avanço para a saúde pública, objetivando reduzir a incidência de câncer cervical e proporcionando qualidade de vida. Dessa forma, estudos são necessários para avaliar o impacto da vacinação pública contra o HPV no Brasil, sendo importante conhecer o impacto dessa estratégia de prevenção na redução dos índices de morbimortalidade por câncer do colo do útero.<sup>8</sup>

## VACINA CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O impacto da infecção pelo HPV na saúde mundial foi determinante para o desenvolvimento de vacinas para combater os tipos mais prevalentes do vírus. É superior a 95% a eficácia das vacinas contra o HPV para prevenir displasia cervical e verrugas genitais causados pelo tipo de HPV presente nessas vacinas. No entanto, a vacina não modifica a história natural da doença em indivíduos que já foram previamente infectados, sendo importante a detecção de lesões precursoras e prevenção de desfechos graves.<sup>9</sup>

A pré-adolescência e a adolescência são as melhores fases da vida para o uso da vacina contra o HPV, prevenindo infecções persistentes e verrugas anogenitais, que geralmente iniciam na idade adulta jovem, e prevenir o câncer cervical, vaginal, vulvar e anal, que ocorrem mais tardiamente.<sup>5,10</sup> Além disso, existe maior produção de anticorpos contra os HPVs da vacina, inclusive maior do que quando em vigência de uma infecção natural, e a vacina não é terapêutica e não beneficia mulheres já infectadas e com lesões. Quando se trata de prevenção contra o HPV, não existe apenas uma estratégia, pois além da vacinação, é importante a detecção precoce de infecção, o uso de preservativos e ações educativas.<sup>8,11</sup>

Inicialmente, as vacinas nas formas bivalente (bHPV - Cervarix<sup>®</sup>) e quadrivalente (qHPV - Gardasil<sup>®</sup>) foram desenvolvidas para a prevenção da infecção pelo HPV, sendo ambas licenciadas e comercializadas no Brasil. A vacina bivalente foi aprovada em 2009 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória americana, garantindo proteção contra os tipos virais 16 e 18, enquanto a quadrivalente foi aprovada pelo FDA em 2006 e previne infecção dos tipos 6, 11, 16 e 18.<sup>8,11</sup> Essas duas vacinas já foram utilizadas com sucesso.<sup>12</sup> Ambas protegem contra os sorotipos específicos e impedem surgimento de neoplasias intraepiteliais de alto grau por pelo menos cinco anos após a administração.<sup>13</sup> Mais

recentemente, em dezembro de 2014, o FDA aprovou uma terceira vacina desenvolvida a partir da quadrivalente, a nonavalente (9vHPV – Gardasil-9®), que incorpora proteção contra os tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58.<sup>12</sup>

A vacina bivalente previne lesões genitais pré-cancerosas do colo do útero em mulheres, relacionadas aos HPVs 16 e 18. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), está indicada para mulheres a partir de 9 anos, sem restrição de idade.<sup>11</sup> Mesmo sendo considerada eficaz, assim como a quadrivalente, para prevenir NIC II e NIC III (NIC – neoplasia intraepitelial cervical) em mulheres que não tiveram contato com o HPV, não deve ser modificado o rastreamento para o câncer de colo do útero após a vacinação. Isso porque ainda pode ocorrer cerca de 30% dos casos de carcinoma invasivo do colo uterino associado a outros tipos de HPV, que não recebem cobertura da vacinação contra os tipos 16 e 18 do HPV.<sup>14</sup>

Com a proteção adicional contra os tipos HPV6 e HPV11, a vacina quadrivalente previne também verrugas anogenitais em mulheres e homens, relacionadas aos HPVs 6 e 11, além das lesões genitais pré-cancerosas de colo do útero, de vulva e de vagina em mulheres, e anal em ambos os sexos, relacionadas aos HPVs 16 e 18.<sup>8,11</sup> A ANVISA indica a vacina quadrivalente para mulheres e homens entre 9 e 26 anos de idade.<sup>11</sup> Para garantir a eficácia máxima, a vacina quadrivalente deve ser preferencialmente utilizada em mulheres que não iniciaram a atividade sexual por ainda não terem contato com o HPV.<sup>15</sup> Se o esquema vacinal for seguido corretamente, a vacina quadrivalente apresenta 98% de eficácia. Já foi observada eficácia da vacina quadrivalente também em mulheres entre 24 e 45 anos de idade não infectadas pelo vírus.<sup>16</sup>

Entre dezembro de 2014 e junho de 2015, foi concedida autorização para a introdução da vacina nonavalente no mercado dos Estados Unidos e Europa. Essa vacina apresenta um perfil de segurança compatível com a quadrivalente e a cobertura adicional oferecida pela vacina nonavalente pode prevenir uma proporção significativa de cânceres associados ao HPV, variando entre 8% e 18%, dependendo da distribuição local de tipos de HPV de alto risco na população. No entanto, ainda não se conhece o verdadeiro impacto da utilização da vacina nonavalente em comparação com o uso das vacinas bivalente e quadrivalente, já que existem muitas variáveis envolvidas, como a duração da proteção, a proteção cruzada e o efeito de rebanho.<sup>12</sup>

A vacina nonavalente foi alvo de estudos recentes e aprovada pelo FDA, servindo para promover imunidade contra os tipos virais 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, e 58.<sup>17</sup> Estudo

realizado nos Estados Unidos aponta que apenas uma pequena redução adicional seria alcançada pela utilização da vacina nonavalente no país, uma vez que as vacinas atuais reduzirão a maioria dos cânceres associados ao HPV.<sup>4</sup>

Ainda não foi possível uma comparação direta em termos de proteção entre a vacina bivalente e a nonavalente. Não existe diferença entre a eficácia da vacina nonavalente e a quadrivalente contra infecções persistentes e lesões associadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18. Mas quando são considerados os tipos virais adicionais (31, 33, 45, 52, e 58), a eficácia da vacina nonavalente apresenta-se muito superior, próxima de 100%. No entanto, o uso da vacina nonavalente traz muito mais efeitos adversos quando comparada à quadrivalente, principalmente o inchaço local. Em resumo, a eficácia esperada da vacina nonavalente é comparável àquela observada até agora para a vacina quadrivalente, mas ampliando-se aos tipos 31, 33, 45, 52, e 58 de HPV.<sup>12</sup> De acordo com Chesson e colaboradores (2016), um programa de vacinação para ambos os sexos com a vacina nonavalente pode melhorar os resultados de saúde e oferecer economia de custos, sendo mais favorável em relação a custo-efetividade.<sup>18</sup>

#### HPV QUADRIVALENTE – A VACINA UTILIZADA NO BRASIL

Campanhas de imunização coletiva constituem política pública com grande êxito no Brasil. Em 2014, o PNI incorporou a vacina contra o HPV ao calendário nacional de vacinação com o objetivo de prevenir o câncer de colo do útero associado à infecção pelo vírus. Até março de 2014, a vacina estava disponível apenas em laboratórios privados e com alto custo (R\$300 por dose). Assim, a introdução da vacina à carteira nacional de vacinação representa uma ampliação de direitos, já que passou a ser oferecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), tendo a primeira campanha de vacinação dia 01 de março de 2014.<sup>19</sup>

Seguindo um movimento internacional de imunização para prevenção de câncer de colo uterino, o Ministério da Saúde implementou uma política pública de prevenção do HPV através da utilização da vacina quadrivalente recombinante Gardasil<sup>®</sup>, do Laboratório Merck Sharp & Dohme. É recente o uso da vacina quadrivalente nos programas de imunização, utilizada em alguns países a partir da aprovação pelo FDA, em junho de 2006.<sup>20</sup> A vacina quadrivalente foi aprovada no Brasil, com aplicação nas adolescentes entre 9 e 13 anos de idade, de forma articulada nas unidades básicas de saúde e escolas públicas e privadas.<sup>21</sup>

Trata-se de uma vacina segura e já aprovada em 133 países. É produzida através da combinação dos genomas das cepas virais específicas, sendo capaz de induzir a produção de títulos elevados de anticorpos séricos contra os tipos virais específicos contidos na vacina. Os antígenos da vacina são partículas semelhantes a vírus (VLP) derivadas da proteína de superfície L1 dos tipos do vírus específicos (6, 11, 16 e 18). As VLPs não são patogênicas e não podem infectar células, uma vez que não têm genoma viral. Elas são morfologicamente indistinguíveis dos vírions de HPV (que não são adequados para vacinas por conterem um genoma oncogênico infectante) e contêm o mesmo tipo de antígenos específicos presentes nos vírions autênticos. Isso torna a vacina altamente eficaz em induzir uma série de respostas imune humoral, sem risco de infecção ou carcinogênese.<sup>1,15</sup>

Na composição da vacina quadrivalente existem: 20 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 6, 40 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 11; 40 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 16, 20 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 18, além dos excipientes: adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (225 microgramas de Al), cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis.<sup>22</sup>

Os anticorpos séricos de imunoglobulina G contra os sorotipos presentes na vacina quadrivalente do HPV são secretados na secreção cérvico-vaginal e em exsudatos das microabrasões no epitélio. Assim, os anticorpos presentes no ponto de entrada viral garantem a neutralização do vírus antes que se liguem e infectem os queratinócitos basais.<sup>23</sup> Os anticorpos produzidos com a vacinação se mantêm em níveis elevados pelo menos cinco anos após a vacinação, inclusive acima de níveis observados em uma infecção natural pelo HPV. Durante um período de cinco anos de acompanhamento, demonstrou-se proteção de longa duração, com redução de 96% da incidência de infecção persistente e doença pelos tipos virais incluídos na vacina.<sup>24</sup>

Existem evidências robustas da eficácia da vacina para prevenir casos de câncer do colo do útero. Ensaio clínico de fase III da vacina quadrivalente (Gardasil<sup>®</sup>) demonstraram uma eficácia de 95% contra infecções persistentes por HPV16/18 e lesões associadas de NIC de alto grau.<sup>25,26</sup> A vacina quadrivalente do HPV forneceu a proteção sustentada contra as lesões do baixo grau atribuíveis aos tipos do HPV da vacina (6, 11, 16, e 18) e uma redução substancial na carga destas doenças através de 42 meses do seguimento.<sup>26</sup> Mulheres jovens que não haviam sido previamente infectadas com HPV16 ou HPV18 apresentaram uma ocorrência significativamente menor de NIC de alto grau relacionada com HPV16 ou HPV18 quando comparadas a mulheres não vacinadas.<sup>25</sup>

Mesmo com a segurança da vacinação sendo apontada por estudos diversos, para alcançar a cobertura vacinal proposta pelo Ministério da Saúde desde o início da introdução da vacina quadrivalente, que é vacinar pelo menos 80% da população-alvo, alguns desafios ainda permanecem. Entre eles, a possibilidade de não aceitação da vacina por falta de conhecimento dos pais de adolescentes, que não conhecem o suficiente sobre a vacina e acreditam que pode estimular a promiscuidade. São poucos os pais que consideram a vacina uma tecnologia inovadora, promissora e capaz de proteger contra uma infecção sexualmente transmissível.<sup>7,10</sup> Para maior efetividade, essa vacina deve ser administrada antes do início da atividade sexual. Ela não protege o indivíduo contra todos os tipos virais, estando restrita apenas aos sorotipos de HPV 6, 11, 16 e 18. A não proteção a outros tipos de cepas virais com o uso da vacina quadrivalente contra o HPV torna de grande valia o acompanhamento contínuo pelo exame preventivo (Papanicolaou). Proteção absoluta seria alcançada apenas com abstinência de todo tipo de prática sexual.<sup>5</sup>

## SEGURANÇA

De maneira geral, as vacinas profiláticas para a infecção pelo HPV apresentam segurança em sua utilização da mesma forma que as outras vacinas profiláticas comuns, pois não contém o DNA viral, mas sim partículas semelhantes a vírus, que são cápsides virais sem DNA. Elas consistem em partículas vírus-like (VLP) do papilomavírus sem DNA e estruturas virais infectantes. Para a sua produção, o gene viral L1, que codifica a VLP de cada tipo viral (VLPs para os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18), é incorporado ao genoma de uma levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) ou de células de insetos usando tecnologia de DNA recombinante. Posteriormente, faz-se a cultura e purificação das partículas VLP produzidas, que são um produto protéico, não infeccioso e idêntico em forma e tamanho ao vírus. Têm como adjuvante sulfato de hidroxifosfato e é recomendada para uso intramuscular.<sup>1,6</sup>

Até o momento, de acordo com os dados disponíveis na literatura, a vacina quadrivalente contra o HPV constitui uma estratégia de prevenção segura, sendo aprovada em mais de 130 países.<sup>27</sup>

## CONTRAINDICAÇÕES

A vacina quadrivalente do HPV apresenta algumas contraindicações para a sua utilização. Está contraindicada para gestantes pela possível teratogenicidade, e caso a mulher engravide após o início da série de vacinação, a conclusão do esquema deve ser adiada até o

término da gestação. Também é contraindicada na vigência de afecções febris, em caso de hipersensibilidade conhecida ao levedo, com prévia reação alérgica grave à vacina ou que tenham distúrbios hemorrágicos. Pode ser administrada em mulheres imunossuprimidas, pois elas possuem maior risco de adquirir a infecção, porém não há evidência de eficácia nesse grupo.<sup>1,6,9,15</sup>

## EFEITOS ADVERSOS

A vacina quadrivalente do HPV é considerada segura e bem tolerada, mas assim como outras vacinas apresenta efeitos adversos. Com baixa frequência, podem ocorrer reações adversas após a administração da vacina quadrivalente contra o HPV, sendo as reações mais comuns após a vacinação febre e reações locais, que envolvem dor, vermelhidão e edema no local da aplicação. Existe também a possibilidade da ocorrência de mialgia e cefaléia. Reações como artralgia, cefaléia, urticária, gastroenterite e tontura também podem ocorrer, mas raramente estão presentes.<sup>28</sup>

## POPULAÇÃO ALVO

A inclusão da vacina quadrivalente em março de 2014 no calendário nacional de vacinação do SUS, conferindo proteção contra HPV 6, 11, 16 e 18, teve como população-alvo as meninas de 11 a 13 anos de idade. Em 2015, houve ampliação dessa oferta para as meninas na faixa etária de 9 a 13 anos de idade. No entanto, apesar da ampliação, parte da população ainda não se beneficiava, como é o caso de mulheres não virgens e o sexo masculino, mesmo com a existência de estudos mostrando benefícios na vacinação desses grupos.<sup>5</sup>

Atualmente, o Ministério da Saúde oferece a vacina quadrivalente para meninas de 9 a 14 anos de idade. Adolescentes com 14 anos de idade podem iniciar o esquema vacinal desde que o completem até os 15 anos de idade. Também devem ser vacinadas as mulheres entre 9 e 26 anos de idade vivendo com HIV/Aids. Mudança importante ocorreu nas estratégias de vacinação do PNI para o ano de 2017, com a ampliação da vacina quadrivalente contra HPV para a população do sexo masculino, sendo que neste primeiro ano a vacina será disponibilizada para a faixa etária de 12 a 13 anos, com a programação de que até 2020 essa faixa etária será ampliada e meninos a partir de 9 anos de idade também serão vacinados. Meninos e homens vivendo com HIV/Aids entre 9 e 26 anos de idade também devem ser vacinados, segundo a atualização do Ministério da Saúde.<sup>20</sup>

Vacinar indivíduos que convivem com HIV/Aids é fundamental, uma vez que possuem maior incidência e gravidade de câncer, estão mais sujeitos ao HPV, amplia a expectativa de vida dessas pessoas, que apresentam sobrevida menor por câncer em adulto, além de ajudar a reverter a tendência crescente de câncer de ânus em adultos com Aids, quando comparado com a população geral.<sup>27</sup>

## ESQUEMA DE VACINAÇÃO

Quando introduzida no calendário nacional de vacinação do SUS, a vacina HPV quadrivalente foi adotada pelo Ministério da Saúde através de esquema vacinal estendido, sendo utilizada através de três doses, com administração da segunda dose após seis meses da aplicação da primeira, e a terceira dose administrada 60 meses (5 anos) após o uso da segunda. Estudos revelaram que apenas duas doses já são suficientes e apresentam a mesma eficácia, conferindo a mesma imunidade encontrada em meninas que tomaram as três doses da vacina.<sup>29</sup>

Além disso, administrar duas doses traz vantagens para o governo, reduzindo o gasto com vacinas e possibilitando maior cobertura do público feminino, além da inclusão do sexo masculino.<sup>5</sup> Nesse contexto, com a redução de três para duas doses no esquema vacinal das meninas em 2016 e o quantitativo de vacinas mantido, o que mantém o mesmo investimento do Ministério da Saúde, possibilitou-se a vacinação dos meninos, incluídos no calendário nacional de vacinação em 2017.<sup>27</sup>

Dessa forma, atualmente, a vacina quadrivalente contra o HPV faz parte do calendário nacional de vacinação do SUS, sendo utilizada em duas doses por mulheres de 9 a 14 anos de idade, com intervalo de seis meses entre uma dose e outra. Respeitando o intervalo mínimo de seis meses entre as duas doses, as adolescentes com 14 anos de idade podem iniciar o esquema vacinal, devendo completá-lo até 15 anos de idade. Existe o esquema de três doses (zero, dois e seis meses) para mulheres entre 9 e 26 anos de idade vivendo com HIV/Aids. Em 2017, a população do sexo masculino também foi incluída nas estratégias de vacinação do PNI, sendo oferecido também o esquema de três doses (zero, dois e seis meses) para os meninos e homens vivendo com HIV/Aids entre 9 e 26 anos de idade. Neste primeiro ano de introdução da vacina quadrivalente para meninos, será disponibilizada para a faixa etária de 12 a 13 anos em duas doses, com intervalo de seis meses entre uma dose e outra. Até 2020, essa faixa etária será gradativamente ampliada para meninos a partir de 9 anos de idade (9 a

10 anos), sendo vacinados meninos de 11 a 12 anos em 2018 e de 10 a 11 anos em 2019, mantendo-se o número de duas doses e o intervalo de seis meses entre elas.<sup>20</sup>

### AMPLIAÇÃO DA VACINAÇÃO PARA O SEXO MASCULINO

Alguns aspectos justificam a indicação da vacina quadrivalente contra o HPV para o sexo masculino. Estima-se que a vacinação dos homens reduza até 10% das consultas clínicas de infecções sexualmente transmissíveis, tendo como justificativa o fato de a mulher geralmente ser contaminada por homens com lesões penianas.<sup>15</sup> De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), homens vacinados contra o HPV podem proteger as mulheres através da imunidade indireta ou de rebanho.<sup>5</sup> Além disso, os homens são os principais responsáveis pela transmissão do HPV para as mulheres sexualmente ativas em qualquer idade, mesmo o pico de incidência sendo antes dos 25 anos.<sup>30</sup>

O Brasil é o primeiro país da América Latina e o sétimo do mundo a adotar a vacinação para meninos no PNI, tendo a meta de cobertura vacinal de pelo menos 80%. Estados Unidos, Austrália, Áustria, Israel, Porto Rico e Panamá já inseriram a vacina para meninos em seus programas de imunizações.<sup>27</sup>

O ano de 2017 marca a introdução da vacina quadrivalente contra o HPV para o sexo masculino no Brasil, objetivando aumentar a proteção das mulheres, reduzindo a incidência de câncer do colo do útero e vulva, prevenir cânceres de pênis, ânus, prevenir casos de cânceres de boca e orofaringe, e verrugas genitais, em ambos os sexos.<sup>20</sup> Cânceres de boca e orofaringe ocupam o 6º lugar entre os mais comuns do mundo, tendo anualmente 400 mil casos e 230 mil óbitos, com um aumento do número de casos em homens sendo de duas a três vezes maior que em mulheres, e sendo a infecção pelo HPV associada ao seu desenvolvimento, principalmente os tipos 16 e 18. No Brasil, foram estimados para 2016 11.140 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 4.350 em mulheres, o que confere um risco estimado de novos casos de 11,27/100 mil homens e de 4,21/100 mil mulheres.<sup>3</sup>

Diante de todo o exposto, a inserção da vacina quadrivalente contra o HPV no calendário nacional de vacinação do SUS representa um avanço em termos de saúde pública para o Brasil. Ao mesmo tempo, estudos de seguimento da população são necessários para o conhecimento do verdadeiro impacto dessa estratégia de prevenção contra infecções pelo HPV através da avaliação epidemiológica das lesões diretamente relacionadas ao vírus, como é o caso do câncer do colo do útero.

## CONCLUSÕES

Altas taxas de morbimortalidade associadas à infecção pelo HPV são apresentadas todos os anos. O vírus acomete diversos sítios anatômicos e é responsável por várias lesões benignas e malignas. Entre as principais lesões pela infecção com HPV está o câncer de colo do útero, que acomete um quantitativo significativo de mulheres todos anos no mundo inteiro, com maior prevalência para o países em desenvolvimento.

O impacto causado pela infecção por HPV foi importante para o estudo e desenvolvimento de vacinas contra o vírus, o que foi possível graças à melhor compreensão sobre aspectos da infecção. Foram desenvolvidos três tipos de vacinas licenciadas pelo FDA: bivalente, quadrivalente, nonavalente. Diversos países adotaram a política de vacinação em seus programas de imunização com o objetivo de reduzir os números de casos de lesões causadas pelo HPV, principalmente o carcinoma invasivo do colo uterino.

Desde 2014 o Brasil utiliza a vacina quadrivalente no PNI. Inicialmente, apenas as meninas recebiam gratuitamente a vacina através do SUS. Em 2017, considerando a importância epidemiológica da infecção pelo HPV no homem, os meninos passaram a receber a vacina. Isso constitui um avanço nacional em termos de saúde pública, com a expectativa de redução não apenas dos casos de cânceres cervicais, mas também da redução de outras neoplasias importantes, como é o caso do câncer da cavidade oral, que tem prevalências aumentadas para o sexo masculino. É importante que sejam realizados estudos de seguimento para fornecer dados sobre o real impacto da política de vacinação contra o HPV no Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. Jin XW, Lipold L, Sikon A, Rome E. Human papillomavirus vaccine: safe, effective, underused. *Cleve Clin J Med*. 2013;80(1):49-60.
2. McLaughlin-Drubin ME, Münger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus Res*. 2009;143(2):195-208.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA (BR). Estatísticas do câncer: incidência. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Síntese de resultados e comentários: câncer do colo do útero. [citado 01 set 2017]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
4. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, *et al*. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines.

- infection detected by hybrid capture II: correlation with morphological findings. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):1-12.
5. Alvarenga SR, Hirata CP, Magalhães VRM, Ataíde LN, Rezende SS, Kalil JH. Vacina contra o HPV: avaliando as contraindicações da indicação e posologia. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde.* 2016;14(2):395-402.
  6. Borsatto AZ, Vidal MLB, Rocha RCNP. Vacina contra o HPV e a prevenção do câncer do colo do útero: subsídios para a prática. *Rev Bras Cancerol.* 2011;57(1):67-74.
  7. Wiesner C, Piñeros M, Trujillo LM, Cortés C, Ardila J, *et al.* Aceptabilidad de la vacuna contra el virus papiloma humano en padres de adolescentes, en Colombia. *Rev Salud Pública.* 2010;12(6):961-973.
  8. Araujo SCF, Caetano R, Braga JU, Silva JVC. Eficácia das vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo papilomavírus em mulheres: revisão sistemática e metanálise. *Cad Saúde Pública.* 2013; 29 Suppl: 33-44.
  9. Velde N, Boily MC, Drolet M, Franco EL, Mayrand MH, Kliwer EV, *et al.* Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(22):1712-1723.
  10. Ahmedin J, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)–associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:175-201.
  11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Guia Prático sobre o HPV – Perguntas e Respostas. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
  12. Lopalco PL. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. *Drug Design, Development and Therapy.* 2017; 11:35-44.
  13. Nadal SR, Manzione CR. Vacinas contra o papilomavirus humano. *Rev Bras Coloproct.* 2006;26(3):337-340.
  14. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, *et al.* American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):147-172.
  15. Nadal LRM, Nadal SR. Indicações da vacina contra o papilomavirus humano. *Rev Bras Coloproct.* 2008; 28(1):124-126.

16. Muñoz N, Manalastas RJr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonog J, Ault K, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1949-1957.
17. Luxembourg A, Moreira Jr ED, Samakoses R, Kim KH, Sun X, Maansson R, *et al.* Phase III, randomized controlled trial in girls 9-15 years old to evaluate lot consistency of a novel nine-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(6):1306-1312.
18. Chesson HW, Markowitz LE, Hariri S, Ekwueme DU, Saraiya M, *et al.* The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: estimates from a simplified transmission model. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;12(6):1363–1372.
19. Quevedo JP, Inácio M, Wiczorkiewicz AM, Invernizzi N. A política de vacinação contra o HPV no Brasil: a comunicação pública oficial e midiática face à emergência de controvérsias. *R Tecnol Soc*. 2016;12(24):1-26.
20. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Norma Informativa N 311, de 2016/CGPNI/DEVIT/SVS/MS – Mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
21. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa de Nacional de Imunizações. Informe técnico da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16, 18 (recombinante). Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
22. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação Geral do Programa de Nacional de Imunizações. Informe técnico sobre a vacina contra o papilomavírus humano (HPV). Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
23. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1: 16-22.
24. Villa LL, Costa LR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, *et al.* High sustained efficacy of a profilactic quadrivalent human papilomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459-1466.

25. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915-1927.
26. The Future I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled Trial. *BMJ*. 2010;341(3493):1-27.
27. Secretaria de Estado da Saúde (ES). Governo do Estado do Espírito Santo. Programa Estadual de Imunizações. Calendário nacional de vacinação: mudanças para 2017. Espírito Santo: Secretaria de Estado da Saúde, 2016.
28. Gilio AE. Manual de Imunizações: Centro de Imunizações Hospital Israelita Albert Einstein. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro (BR): Elsevier, 2009.
29. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, *et al*. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(17):1793-1802.
30. Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, Franco CAGS, Molina GVM, Melo GN, *et al*. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2014;19(9):3799-3808.

## ANEXO - Aprovação do Artigo Científico

Artigo aprovado - Revista Médica de Minas Gerais

JOSE GILMAR COSTA SANTOS (jgildudu@gmail.com)

2 meses atrás

---



REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS

Ilmo(a) Sr.(a) Prof(a), Dr(a) JOSE GILMAR COSTA SANTOS

Número do artigo: 58

Categoria: Artigos de Revisão

Informamos que o artigo **VACINAÇÃO PÚBLICA CONTRA O PAPILOMAVIRUS HUMANO NO BRASIL** encaminhado ao Corpo Científico recebeu parecer favorável para publicação na Revista Médica de Minas Gerais em espaço e data a serem definidos.

Agradecemos pela escolha de nossa editora para o envio de seu trabalho, ressaltando que nos sentiremos honrados em receber outros artigos para futuras publicações.

Aprovado.