

VACINA PROFILÁTICA PARA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO: DESAFIOS PARA SAÚDE PÚBLICA

PROPHYLACTIC VACCINE FOR THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS:
CHALLENGES FOR PUBLIC HEALTH

VACUNA PROFILÁCTICA PARA EL PAPILOMA VIRUS HUMANO:
DESAFÍOS PARA LA SALUD PÚBLICA

Gizete Cavalcante Pina De Almeida

Especialista em enfermagem do trabalho. gi_calmeida@hotmail.com

Cristiano Caveião, Enfermeiro,

Especialista em gestão de saúde e auditoria (UTP), Mestre em biotecnologia (Faculdades Pequeno Príncipe (FPP)), Doutorando em enfermagem (UFPR)

RESUMO

O Papiloma vírus Humano (HPV) é um conjunto de vírus responsáveis por provocar lesões cutâneas e mucosas em hospedeiros vertebrados, destacando-se como uma das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em maior prevalência no mundo. Esse tipo de vírus inclui-se entre os que possuem a capacidade de progressão à malignidade, tornando-se o principal fator causal para o desenvolvimento do câncer do colo de útero (CCU), destacando os HPVs 16 e 18 como principais oncológicos. Com o avanço dos estudos sobre esse tipo de vírus e a fim de desenvolver um método de prevenção primária eficiente contra a infecção por eles causada, desenvolveram-se vacinas profiláticas tendo como finalidade a redução da incidência do CCU em decorrência do HPV. Atualmente, são comercializadas no Brasil dois tipos de vacinas: a quadrivalente contra os HPVs 06, 11,16 e 18 e a bivalente 16 e 18, porém não implementadas no calendário básico de vacinal brasileiro, mesmo após a sua inserção no calendário de mais de 100 países. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sistematizada sobre as vacinas profiláticas contra os HPVs comercializadas no Brasil, e discutir os desafios da inserção dessas vacinas no Programa Nacional de Imunização (PNI). Com o presente estudo, foi possível concluir que as vacinas até hoje desenvolvidas serão importantes ferramentas contra CCU. Contudo, são inúmeras as divergências e questionamentos referidos pela classe científica em torno da sua inserção no PNI, da faixa etária de inserção e do intervalo entre doses.

Palavras-chave: Papiloma vírus humano. Câncer de Colo de Útero. Vacina. Prevenção.

ABSTRACT

The Human Papillomavirus (HPV) is a set of viruses responsible for causing skin and mucosal lesions in vertebrate hosts, and it is noteworthy for being as one of Sexually Transmitted Diseases (STD) in greater prevalence in the world . This type of virus is included among those with the ability of progression to malignancy, and it becomes the main causal factor for the development of cervical cancer, highlighting the HPV 16 and 18, as major cancer-causing. With the advancement of studies on this type of virus and in order to develop an efficient method for primary prevention of the infection caused by them, prophylactic vaccines were developed, aiming at reducing the incidence of cervical cancer due to HPV. Currently, two types of vaccines are marketed in Brazil: the quadrivalent one against HPV 06, 11,16 and 18 and the 16 and 18 bivalent, but not yet implemented on the Brazilian basic schedule vaccine , even after their inclusion in the calendar of more than 100 countries . In this context, the present study aimed to perform a systematic literature review on the HPV prophylactic vaccines marketed in Brazil, and discuss the challenges of inclusion of these vaccines in the National Immunization Program (PNI). With the present study, it could be concluded that the vaccines developed up today are important tools against cervical cancer. However, there are numerous discrepancies and questions raised by the scientific community around their insertion in the PNI, the age range and the interval between doses.

Key words: Human papillomavirus. Cervical cancer. Vaccine. Prevention.

RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH) es un conjunto de virus causantes de lesiones cutáneas y mucosas en hospedantes vertebrados, se destaca como una de las Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) en una mayor prevalencia en el mundo. Este tipo de virus está incluido entre aquellos que tienen la capacidad de progreso de malignidad, convirtiéndose así en el principal factor causal para el desarrollo del cáncer del cuello uterino (CCU), lo que pone de manifiesto el VPHs 16 y 18, como principales oncológicos. Con el avance de los estudios sobre este tipo de virus y con el objetivo de desarrollar un método de prevención primaria eficaz contra la infección causada por estos virus, fueron desarrolladas vacunas profilácticas con el fin de reducir la incidencia de la CCU por el VPH. Actualmente, se comercializan en el país dos tipos de vacunas: la vacuna tetravalente contra el VPH 06, 11,16 y 18 y la vacuna bivalente 16 y 18, pero no se llevó a cabo en el calendario básico de vacuna brasileña, incluso después de su inserción en el calendario de más de 100 países. En este contexto, el objetivo del presente estudio es realizar una revisión sistemática de la literatura sobre vacunas profilácticas contra el VPH comercializadas en Brasil, y para discutir los retos de la integración de estas vacunas en el Programa Nacional de Inmunización (PNI). Con el presente estudio, se puede concluir que las vacunas desarrolladas hasta hoy serán instrumentos importantes de la CCU. Sin embargo, hay muchas diferencias y cuestiones referidas por la clase científica en torno a su inserción en el PNI, del rango de edad de inserción y del intervalo entre dosis.

Palabras-clave: Papiloma virus humano. Cáncer de Cuello de Útero. Vacuna. Prevención.

INTRODUÇÃO

A sexualidade vem sendo assunto abordado na maioria das discussões, principalmente quando se fala em saúde. O número de pessoas que desenvolvem morbidades sexualmente transmissíveis torna-se cada vez maior. Algumas delas, inclusive, são consideradas problemas na saúde pública em todo o mundo.

A atenção básica de saúde é designada como a porta de entrada do atendimento na saúde brasileira. Segundo o Ministério da Saúde (Brasil, 2006, p. 7), “cabe a esse nível de atenção o papel de informar a população quanto às ações de prevenção de doenças e de promoção à saúde, assisti-la de forma contínua e resolutiva”, Entre seus desígnios, estão incluídas a prevenção e a assistência preventiva ao usuário, utilizando-o como um agente em defesa da sua própria vida.

A atenção integral a esse grupo de agravos necessita não apenas da implementação de ações básicas de prevenção e assistência, mas também o fortalecimento da integração entre os diferentes níveis de atenção à saúde existentes no município/região, cuja resolubilidade varia de acordo com os recursos financeiros, técnicos, humanos e de infraestrutura do serviço (BRASIL, 2006, p.10).

A vulnerabilidade às doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) são tratadas como aspecto importante na adoção de estratégias de promoção à saúde, em contextos que envolvem questões de gênero, idade, condição socioeconômica entre outros, com ações desenvolvidas na rotina da atenção prestada ao usuário e da comunidade (BRASIL, 2006).

Dessa forma, as estratégias que envolvam o manejo das DSTs na atenção básica necessitam de amplas ações e estruturas que possibilitem o acolhimento, o diagnóstico precoce, a assistência e, quando necessário, o encaminhamento de seus portadores às unidades de referência (BRASIL, 2006).

Dentre tantas doenças transmissíveis sexualmente, aquelas causadas pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) destacam-se como a mais comum em todo o mundo. Uma de suas características que mais a atenção é a possibilidade dessa infecção

Gizete Cavalcante Pina De Almeida e Cristiano Caveião, Enfermeiro
evoluir silenciosamente para outros estágios que possam causar o câncer do colo do útero (CCU). (QUEIROZ, PESSOA e SOUZA, 2005; NONNENMACHER et al, 2002).

No Brasil, o Papanicolau é um dos meios preventivos do rastreamento do CCU, sendo o exame que possui maior efetividade e eficácia. Sendo considerada a principal ferramenta atualmente para a prevenção do CCU, é um exame utilizado em todo o mundo. Porém, é necessário agregar outros tipos de ações para que haja efetividade e sucesso nas práticas realizadas. Entre elas, destaca-se a educação em saúde como a de maior relevância.

No intuito de elucidar os conhecimentos sobre o CCU e a importância da realização do exame preventivo ofertado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no programa de saúde da mulher, pode-se verificar a descoberta da vacina contra o HPV como o mais novo método de prevenção dessa morbidade.

Hoje, no mundo, a vacina profilática contra o HPV ainda é bastante polêmica, pois alguns fatores em relação à vacina ainda precisam ser elucidados, principalmente a relação custo-efetividade. Também é necessário ressaltar os fatores imunológicos e psicossociais diante de sua inserção, devido à sua importância como método preventivo contra a infecção do HPV e que é uma das causas de incidência do CCU.

Nesse contexto, procurou-se identificar o que a literatura revela sobre o tema e ressaltar sua relevância para a saúde pública, além de refletir sobre os desafios diante da implementação da vacina no calendário básico do país.

Para atingir o objetivo, realizou-se uma pesquisa exploratória descritiva, por meio de revisão literária. Para tanto, foram pesquisadas publicações que correspondiam aos seguintes critérios: artigo de pesquisa em periódico nacional e internacional, indexados em bases de dados informatizados; livros pertinentes ao tema e publicados no período de 2000 a 2013.

Após a busca e seleção das publicações que atendiam aos critérios de inclusão, foram realizadas leituras iniciais, a fim de extrair os pontos centrais. Em uma segunda leitura, buscou-se extrair as similaridades e divergências dos estudos. Para cada artigo foi realizado um fichamento, a fim de organizar os dados. Os dados extraídos foram agrupados em categorias ou áreas temáticas de modo a se obter uma análise a respeito dos artigos consultados.

DESENVOLVIMENTO

Os papilomas vírus (PVs) pertencem à família dos *Papillomaviridae*, e são classificados de acordo com a espécie do hospedeiro infectado, o local da contaminação e as patologias a eles associados, haja vista que sua perversão é do tipo espécie-específica e epiteliotrópicos, na qual o vírus consegue infectar diferentes tipos de hospedeiros vertebrados. São classificados pela homologia da principal proteína codificadora estrutural dos vírus, a L1, no processo de sequência de leitura aberta (SANTOS; ROMANO; WIGG, 2008, CAVALCANTI; CARESTIATO, 2006).

Os HPVs diferenciam-se por uma denominação numérica, conforme a ordem de sua identificação. Os estudos de diferenciação possibilitaram a evolução taxonômica de acordo com a sequência nucleotídica do DNA viral, possibilitando a evolução dos estudos sobre os vírus. (DE VILLIERS, *et al.*, 2004 *apud* CAVALCANTI; CARESTIATO, 2006). Esses são divididos de acordo com os locais passíveis de infecção, podendo ser do tipo mucoso e cutâneo. A infecção pode surgir na pele, na mucosa oral, na faringe, no trato respiratório e no trato ano genital, gerando lesões clínicas, subclínicas ou latentes (CAVALCANTI e CARESTIATO, 2006).

A transmissão sexual representa a via clássica de contaminação do HPV e a contaminação por meio de superfície contaminada parece existir devido ao fato do vírus ser relativamente resistente à água. Possivelmente, condilomas genitais externos podem ser contraídos por auto ou hetero-inoculação de vírions de HPV, das verrugas comuns da pele e de verrugas genitais ou durante o parto, por contato do feto com o trato genital contaminado, ou no ante parto por meio da placenta (VERONESI e FOCASSIA, 2004).

Os HPVs vêm sendo citados desde a antiguidade grega e romana, período esse no qual eram apontados como uma doença relacionada ao homossexualismo, sendo citados como manifestação da sífilis e da gonorreia. Somente em 1949 sua etiologia viral foi descoberta em estudos realizados em microscopia eletrônica, mas foi em 1954 que pesquisadores associaram as suas características sintomáticas com a transmissão por via sexual. Isso disseminou um interesse maior no estudo desses

Gizete Cavalcante Pina De Almeida e Cristiano Caveião, Enfermeiro
vírus e possibilitou a identificações de seus tipos, subtipos e características (CAVALCANTI e CARESTIATO, 2006).

A partir do contágio, o vírus pode desaparecer. Pode ser vencido pelas defesas do nosso corpo, ou pode permanecer presente por um longo período (forma latente), porém sem causar lesões. A permanência do vírus latente explica a recidiva no tempo de presença do HPV nos tecidos. No entanto, não se sabe quanto tempo o vírus pode permanecer sob essa forma (VERONESI e FOCASSIA, 2004).

Uma das características peculiares do HPV é o fato da infecção provocada por esse vírus ser diferente de outras doenças virais. A infecção pelo HPV não provoca viremia e, dessa forma, a resposta imunológica ao HPV é insuficiente para que ocorra uma proteção imunológica inata. Isso não confere ao sistema imunológico a capacidade de reconhecimento para respostas a futuras infecções pelos mesmos vírus (SCHWARZ, 2009).

Sendo assim, o único meio para que o nosso organismo possa apresentar algum tipo de resposta imune ao HPV é a utilização de meios para a indução da resposta imunológica adquirida. Tal é o caso do uso de vacinas que já vêm sendo utilizadas, especialmente aquelas que possuem maior capacidade oncogênica.

As prevenções contra as infecções variam de acordo com os tipos de vírus e suas manifestações. As infecções cutâneas (pele) são transmitidas pelo contato direto com a lesão. Já a ocorrência da infecção papilomatose respiratória, de acordo com Santos, Romano e Wigg (2008) pode ocorrer no momento do nascimento, quando o feto entra em contato com canal vaginal da mãe infectada ou no contato ano genital durante a relação sexual.

Os métodos de controle não são específicos para as diferentes infecções causadas pelos HPVs, mas o uso do preservativo durante a relação sexual é o mais relevante e eficaz na prevenção contra as formas de contaminação (SANTOS, ROMANO e WIGG, 2008).

Outros meios de prevenção que ainda não faz parte do SUS, mas que são comercializados no Brasil, são as vacinas profiláticas contra os HPVs 6,11,16 e 18 e serão abordadas posteriormente.

Os métodos de tratamentos para as infecções são meramente paliativos, pois ainda não existe cura para infecções causadas pelos HPVs. Basicamente,

Revista Saúde e Desenvolvimento | vol.5 n.3 | jan/jun 2014

VACINA PROFILÁTICA PARA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO: DESAFIOS PARA SAÚDE PÚBLICA

consistem na remoção das células infectadas e na continuação com exames, para detecção das recidivas, quando são aplicados os mesmos procedimentos (NADAL e MANZONE, 2010).

As infecções genitais causadas por esses vírus estão diretamente ligadas ao número de parceiros sexuais e à idade. A prevalência das infecções é maior em mulheres, ao passo que nos homens ainda é pouco estudada. Estima-se que cerca de 75% da população sexualmente ativa entre em contato com um ou mais tipos de HPV durante sua vida (VERONESI e FOCASSIA, 2004).

Segundo Organização Mundial da Saúde (OMS), a taxa de prevalência da infecção por HPVs em mulheres com exames citológicos normais é de 14.1%. Para as formas invasivas de câncer cervical, os HPVs do tipo 16 e 18 estão associados há 70.7% das infecções, sendo ainda prevalentes outros tipos como os HPVs 35, 36, 31, 45, 58, 39, 51 e 52, considerados precursores de lesões câncer cervicais na população feminina do Brasil (WHO, 2010).

O CÂNCER DO COLO UTERINO E O PAPILOMAVÍRUS HUMANO

A palavra câncer é utilizada para representar um grupo de doenças causadas por anormalidade no processo de divisão celular, que culmina em mais de 100 patologias. De acordo com Brasil (2009, p.08) “inclui tumores malignos em diferentes localizações”, possuindo um grande impacto na saúde mundial devido às altas taxas de morbimortalidade, que com o crescente aumento da população, juntamente com o seu envelhecimento alcança magnitudes terríveis (BRASIL, 2009).

A estimativa que Instituto Nacional do Câncer (INCA) aponta para o ano de 2014 é que haja 190.520 novos casos de câncer em mulheres no Brasil, sendo 15.590 para casos novos de CCU. Este tipo de câncer ocupa o terceiro lugar como o de maior incidência cancerígena para o sexo feminino, perdendo somente para os tumores da mama feminina e do colón e reto, excetuando-se os canceres de pele não melanoma (SILVA, 2014).

Para a OMS, o câncer uterino ocupa o quarto lugar no ranking de acometimento da doença na população feminina em todo o mundo e também ocupa mesma posição das mortes causadas por tais morbidades, sendo mais comum nos países subdesenvolvidos (WHO, 2013).

Diante desse cenário, fica clara a necessidade de continuidade em investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para o controle do câncer, nos diferentes níveis de atuação, como: na promoção da saúde, na detecção precoce, na assistência aos pacientes, na vigilância, na formação de recursos humanos, na comunicação e mobilização social, na pesquisa e na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2009, p.25).

Os métodos de diagnósticos e classificações dos cânceres do trato genital feminino são compostos de diversas técnicas para a detecção de anomalias celulares. O método de rastreamento utilizado mundialmente é o Papanicolau ou citológico, mais conhecido como citologia.

Uma questão importante a ser ressaltada diz respeito à deficiência na prevenção e controle de câncer cervical na população. Embora o país tenha sido um dos primeiros a implantar o Papanicolau para detectar as lesões precursoras do câncer de colo de útero, ainda são poucas as mulheres que realizam o exame e menos ainda são aquelas que realizam o acompanhamento de acordo com o preconizado. Tal situação explica as altas taxas de incidência do câncer cervical no Brasil devido, principalmente, ao diagnóstico tardio das lesões (CAVALCANTI e CARESTIATO, 2006).

Foi a partir dos estudos citológicos realizados por Meisels *et al* (1976) *apud* Cavalcanti e Carestiano (2006) que se pode descrever as ligações existentes entre as alterações citomorfológicas displásicas, em exames Papanicolau e biópsias e a presença do vírus do HPV na cérvix uterina vinculado a essas alterações.

Pesquisadores puderam confirmar a presença DNA do HPV em 90% dos cânceres de cérvix ou ano genital. Os vírus com maior frequência foram dos tipos 16 e 18, o que evidencia o potencial oncogênico desses de papiloma vírus humano. (SANTOS; ROMANO e WIGG, 2008; LEVINSON e JAWETZ, 2005)

VACINA PROFILÁTICA PARA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO: DESAFIOS PARA SAÚDE PÚBLICA

Atualmente, 118 tipos de papiloma vírus foram identificados, entre os quais 100 são HPVs, aproximadamente. Desse total, 40 são transmitidos de forma sexual e 15 tipos são reconhecidos como possíveis causadores de neoplasias. Tais vírus possuem classificação de acordo com o seu grau de risco para alterações neoplásicas, podendo ser de alto ou baixo risco. (BRASIL, 2006)

Os de baixo risco estão vinculados às manifestações de lesões escamosas epiteliais de baixo grau e ao condiloma acuminado. Nadal e Manzone (2006) apontam os HPVs 6 e 11 como responsáveis por 90% dessas manifestações.

Entre os de alto risco, destacam-se os tipos 16, 18, 31, 33 e 45, como principais agentes de alterações pré-neoplásicas, lesões escamosas epiteliais de alto grau e ao carcinoma invasor de colo de útero (BRASIL, 2006 SCHWARZ, 2009, DERCHAIN; SARIAN, 2007). Para Schwarz (2009, p. 987), Santos, Oliveira e Wigg (2008), os do tipo 16 e 18 são os de maior prevalência e incidência e foram apontados por esses autores como os responsáveis por 70% dos cânceres do colo do útero.

Os fatores oncogênicos desses vírus estão ligados a dois de seus genes, E6 e E7, responsáveis pela produção de proteínas capazes de interferirem nas atividades de genes supressores de tumores em células normais. As proteínas *p53*, *p107* e o *Rb* (retinoblastoma) são fatores essenciais para desenvolvimento da malignidade. Porém, devido ao fato de pessoas com infecções por HPVs de alto risco não necessariamente desenvolverem a malignidade, pesquisadores afirmam que outros fatores estão ligados ao processo de diferenciação celular (SANTOS, OLIVEIRA e WIGG, 2008; CAVALCANTI e CARESTIATO, 2006).

VACINAS PROFILÁTICAS CONTRA HPV

A produção de vacina tem sido bastante influenciada pelos avanços tecnológicos e científicos nas áreas da imunologia e biologia molecular, possibilitando a redução das doenças infecciosas na população. Além disso, há o interesse, por parte das instituições de fundos internacionais, em financiar a

Gizete Cavalcante Pina De Almeida e Cristiano Caveião, Enfermeiro
produção de vacinas para serem incorporadas nos sistemas de saúde (SCHATZMAYR, 2003; NOVAES, 2008).

A vacinação está classificada como prática primária para redução das doenças visto que seu principal objetivo é de prevenir o aparecimento do quadro agudo da doença no indivíduo, dando início a uma resposta imunológica. Isso possibilita a prevenção de reinfecções pelos vírus contidos nas vacinas por um longo período de tempo (SCHATZMAYR, 2003).

As vacinas profiláticas contra a infecção dos vírus HPVs são constituídas por duas proteínas virais, as chamadas L1 e L2. Em conjunto, geram estruturas semelhantes aos *virions*, estruturas essas que compõe a maioria das vacinas virais. Tais estruturas semelhantes aos vírus, mas sem a presença do DNA viral, foram denominadas *virus-like particles* (VLP) (DERCHAIN e SARIAN, 2007).

Estudos realizados com vacinas produzidas utilizando VLP HPV L1 demonstraram que a resposta imune, após a sua utilização, foi eficiente. Foram produzidos linfócitos B de memória e linfócitos T auxiliares, que desempenham papel importante na produção dos anticorpos neutralizantes, cujo papel no mecanismo de proteção das vacinas contra o HPV é fundamental. (SCHWARZ, 2009)

Atualmente, encontram-se no mercado vacinas profiláticas com duas configurações, a tetravalente HPV 6,11,16 e 18 (MERCK) e a bivalente HPV 16 e 18 (GSK), cujas características específicas são apresentadas na Tabela 1. Pesquisas ainda estão sendo realizadas para avaliar alguns aspectos ainda não esclarecidos sobre essas vacinas. Conforme os próprios pesquisadores, esses aspectos só serão elucidados com mais alguns anos de estudos (DERCHAIN e SARIAN, 2007; SCHWARZ, 2009).

VACINA PROFILÁTICA PARA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO: DESAFIOS
PARA SAÚDE PÚBLICA

Tabela 1 - Características específicas das vacinas profiláticas contra o HPV, Tetravalente 06/11/16/18 e Bivalente 16/18.

Vacina profilática contra o HPV	Composição	Dose administrada	Via de administração	Esquema de administração	Idade recomendada
Tetravalente	20 µg de HPV 6, 40 µg de HPV 11, 40 µg de HPV 16 e 20 µg de HPV 18 VLP em um adjuvante de 225 g de hidroxissulfato de alumínio	0,5 ml	Via Intramuscular	Mês 0,1,6	Mulheres de 10 aos 25 anos
Bivalente	20 µg de HPV 16 VLP e 20 µg de HPV 18 VLP num adjuvante de 500 µg de hidróxido de alumínio com 50 g de 3-deacilato monofosforil lipídio A (ASo4)	0,5 ml	Via Intramuscular	Mês 0,2,6	Mulheres de 09 aos 26 anos

FONTES: DERCHAIN e SARIAN, 2007; EMA, 2010.

O pico da resposta imune para as duas vacinas ocorre no mês 7. Estudos comparativos realizados entre as vacinas sugerem diferenças entre as repostas imunológicas induzidas por ambas. Porém, a importância clínica desta constatação é ainda desconhecida. É possível que esteja relacionada às diferenças de duração de proteção induzida pelas vacinas e, portanto, há necessidade de um maior acompanhamento para a conclusão dos estudos (SCHWARZ, 2009).

O estudo comparativo comprovou que mulheres sem resposta imunológica mediada por linfócitos B detectável antes da vacinação, apresentaram repostas mediadas por linfócitos B de memória contra os HPVs 16 e 18, após a utilização de ambas as vacinas. A participação de linfócitos T auxiliares na produção de anticorpos produziu respostas imunes importantes, desencadeando, assim, todo o processo de produção de anticorpos neutralizantes, conferindo uma duração prolongada induzidas pelas vacinas. Esse é um fator importante a ser analisado para a utilização da vacina em programas de saúde (SCHWARZ, 2009).

A proteção induzida pelas vacinas ainda é tema contraditório e de discussão no meio científico. São inúmeros os estudos que tentam evidenciar a imunidade prolongada induzida pela vacina, característica importante a ser considerada durante o processo de sua implementação na atenção básica de saúde e no programa imunização nacional. Para tanto, Cutts *et al*¹. (2007, p. 772) afirmam que “Estudos de acompanhamento estão previstas para ambas as vacinas para determinar a duração de anticorpos e proteção clínica entre as mulheres por meio de pelo menos 14 anos após a dose 3”.

A importância da idade estabelecida para a administração da vacina é ratificada pelos pesquisadores como essencial para a melhor eficácia da vacina. Consideram que a fase a ser considerada de maior segurança seria a anterior a prática sexual, quando meninas a partir dos 9 anos já estariam aptas a serem vacinadas. Um estudo sobre HPV-013 confirma essa possibilidade pois a conversão foi de 100% em meninas dos 10 aos 14 anos, ou seja, foi superior às taxas de mulheres dos 15 aos 25 anos (SCHWARZ, 2009).

Como a incidência do CCU é mais prevalente em mulheres de meia idade, com idade superior a 40 anos, foram necessárias pesquisas que revelassem a eficácia

VACINA PROFILÁTICA PARA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO: DESAFIOS PARA SAÚDE PÚBLICA

da vacina para essa faixa etária, uma vez que Castellsagué *et al.* (2011) *apud* Limberger (2012) demonstra que a vacina tetravalente apresenta imunogenicidade e eficácia para mulheres entre 24 e 45 anos. Estudos realizados comprovaram a manutenção da resposta imunológica com soropositividade em mulheres entre 26 e 55 anos durante 24 meses. Porém, há necessidade de continuação da pesquisa para o acompanhamento da soropositividade e da segurança (SCHWARZ, 2009).

As vacinas contra o HPV até hoje desenvolvidas já foram licenciadas em mais de 100 países. Em alguns deles, programas de imunização para mulheres contra o HPV estão sendo implantados com o intuito de prevenção do câncer do colo de útero, lesões precursoras do câncer cervical e do condiloma acuminado em meninas e mulheres com idade entre aos 9 e 26 anos (PAAVONEN *et al.*, 2009; SCHWARZ, 2009; BMJ, 2010).

Segundo o BMJ (2010), o estudo realizado com a administração da vacina quadrivalente, seguindo os protocolos FUTURE I/II, corroborou a proteção induzida pela vacina contra o condiloma acuminado e as neoplasias de baixo grau do colo do útero e vulvovaginal relacionados com os HPVs dos tipos 6,11,16 e 18, por uma média de 4 anos.

No estudo realizado por Paavonen, *et al.* (2009), Limberger *et al.* (2012) *apud* Harper *et al.* (2006) demonstra que a vacina bivalente contra os HPV 16/18 mostrou-se relevante na proteção contra as lesões NIC2+, lesões persistentes, como também contra lesões causados por vírus não contidos na vacina, destacando os HPVs 31/33/45.

Simões (2010) posiciona-se contra a inserção da vacina sem as devidas confirmações científicas que consolidem a duração da eficácia da vacina. Segundo o autor, pode-se ainda esperar por um período de 5 anos e justifica a sua opinião, afirmando que “não há razões científicas que justifiquem a pressa por vacinar” (SIMÕES, 2010, p. 95), tendo em vista que são inúmeras as pesquisas nesse âmbito.

Ambas as vacinas apresentam perfis de segurança e de reatogenicidade semelhantes. Os sintomas apresentados foram dor no local da injeção; pirexia superior a 39°C, hiperemia ou edema superior a 50 mm; prurido em quatro ou mais áreas do corpo, sendo todos agudizados e com resoluções sem sequelas. Apesar

Gizete Cavalcante Pina De Almeida e Cristiano Caveião, Enfermeiro
disso, as duas vacinas foram bem toleradas e apresentaram um perfil de segurança favorável em todas as idades (SCHWARZ, 2009; PAAVONEN, et al, 2009).

Está em estudo outro tipo de vacina contra o HPV e que possui um maior intuito terapêutico: o de induzir a regressão da lesão pré- cancerígena e a remissão do câncer invasivo. São produzidos genes virais E6 e E7, devido ao seu envolvimento direto na malignidade desses vírus (NADAL e MANZIONE, 2006; LINHARES e VILLA, 2006).

ANÁLISE DOS RESULTADOS

Com a identificação definitiva dos vírus de maior incidência na população e dos maiores causadores do câncer, pode-se desenvolver vacina profilática como método de prevenção primária. Com isso, surgiram expectativas sobre o panorama do câncer do colo de útero em todo o mundo, pois sabe-se que os programas de detecção da doença são, ainda hoje, repletos de falhas. Para Novaes (2008, p.254), “a frustração quanto aos resultados insatisfatórios de controle de um câncer que do ponto de vista científico e técnico poderia ser prevenido é compartilhado por muitos”.

Esse é um dos aspectos mais favoráveis à introdução da vacina na saúde pública, pois este é um setor no qual são notórias as dificuldades encontradas para o desenvolvimento eficaz de prevenção, mesmo em países onde já esteja incorporado ao programa de saúde da mulher.

A introdução da vacina profilática dos vírus HPVs na saúde pública ainda é alvo de debates em todo mundo, mesmo após a sua implantação no calendário nacional de vacinação de vários países. Apesar de todas as questões relativas à imunogenicidade, efetividade e segurança das vacinas contra a infecção dos HPVs já terem sido ratificadas em diversas pesquisas realizadas por especialistas nacionais e internacionais, há outros aspectos que necessitam de um maior estudo para que ocorra a implantação efetiva da vacina. Ainda serão necessários alguns anos para

*VACINA PROFILÁTICA PARA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO: DESAFIOS
PARA SAÚDE PÚBLICA*

seja confirmada a sua eficácia contra o CCU (SIMÕES, 2010; SANCHES, 2010; DARDET, 2007).

Desta forma, em 2007 foi instituído no Brasil, pela Portaria N° 3.212, de 20 de Dezembro de 2007, um comitê composto de diversos órgãos da saúde. Em seu artigo 1º, institui-se o comitê permanente com a finalidade de acompanhar e monitorar a implementação de ações relativas à vacina contra papiloma vírus humano (HPV) e realizar o acompanhamento das recomendações contidas no relatório referente à sua incorporação no Brasil (BRASIL, 2007).

A questão-chave de todo esse processo vem a ser a não proteção vacinal contra os diversos tipos de HPVs que possuem incidência de morbidade elevadas, incluindo alguns tipos oncogênicos de representatividade relativa como os 31, 33, 45, 58. Isso significa que a proteção induzida pelos HPVs presentes na vacina não irá influenciar na contaminação por esses outros vírus e, conseqüentemente, torna-se importante a continuação do rastreamento do CCU.

Com a implantação em países como o Brasil onde o programa de rastreamento do CCU é pouco eficaz, a vacina teria como principal benefício a diminuição da mortalidade causada pelas doenças oriundas da infecção dos HPVs.

Entretanto, para Derchian e Sarian (2007), em países com programas de rastreamento efetivos, a finalidade da vacinação seria o de diminuir o número de resultados citológicos anormais. Se este objetivo for alcançado, o percentual de citologias positivas irá cair. Porém, vale ressaltar que a eficácia da vacinação dependerá do desejo do público em ser vacinado.

A vacinação está ligada à quebra do estigma das DSTs e a sua implantação deve ser concomitante a todo um projeto de educação em saúde que conscientize a população sobre o HPV. Os adolescentes devem ser público-alvo de tal projeto, pois eles representam a faixa etária de maior importância.

Falar em DSTs vincula-se à concepção que o jovem tem sobre a sexualidade e a educação sexual. Isso corrobora as inúmeras preocupações dos pesquisadores sobre as condutas necessárias a serem realizadas em conjunto com a introdução das vacinas, pois a prática sexual segura posterior à vacinação deve ser estimulada. Para

Gizete Cavalcante Pina De Almeida e Cristiano Caveião, Enfermeiro
os pesquisadores, a percepção dos jovens em relação à importância da prevenção deve ser a maior preocupação.

Por esse motivo, Sanches (2010, p. 259) ratifica a importância da educação em saúde para a implementação da vacina “com extensas medidas de conscientização e aceitabilidade, diminuição do estigma da infecção e ganho de confiabilidade para vacinar os adolescentes antes da sua iniciação sexual”. A eficácia da vacina só ocorrerá se o público-alvo dessas vacinas - os adolescentes não iniciados nas práticas sexuais – tiver uma orientação adequada.

CONCLUSÃO

O estudo possibilitou evidenciar a relevância da introdução da vacina contra o HPV no calendário básico de vacinação nacional. Foi importante analisar a complexidade dos estudos no campo da imunologia, de modo a compreender o motivo pelo qual grupos de cientistas se opõem à sua implementação.

Ao mesmo tempo, pode-se perceber evidências da relação entre implementação da vacina com quebra do estigma das DSTs. A introdução da vacina deve ser realizada em conjunto com um projeto de educação em saúde, de modo a aumentar a compreensão da população sobre o HPV, principalmente entre os adolescentes.

Reitera-se, finalmente, que a melhor forma de controlar o vírus do HPV é a prevenção. No entanto é oportuno registrar a importância da realização do exame Papanicolau e o uso de preservativo como opções prioritárias e que a vacina contra o HPV, mesmo sendo eficaz, não substituirá outros métodos de prevenção de câncer de colo de útero.

REFERÊNCIAS

BMJ. **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 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj>. (Published 20 July 2010). 341: c3493. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3493.long>>. Acesso em 24 nov. 2010

BRASIL, G.M. **PORTARIA N° 3.212, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2007.** Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt3212_20_12_2007.html> Acesso em: 10 de fev. 2014

BRASIL, M.S. **HIV/Aids, hepatites e outras DST.** Cadernos de Atenção Básica, n. 18. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: MS; 2006. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcad18.pdf>> Acesso em 03 jun. 2014.

BRASIL. M. S. **Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil.** Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>. Acesso em: 02 ago. 2010.

CAVALCANTI, S. M. B; CARESTIATO F. N. **Infecções Causadas Pelos Papilomavírus Humanos: atualização sobre aspectos virológicos, epidemiológicos e diagnósticos.** 2006. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br//revista18-1-2006/14.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2010.

CUTTS, F.T., et al. **Human papillomavirus and HPV vaccines: a review.** 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/85/9/06-038414.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2010.

DARDET, C. Á. **Razones para no decidir con prisas.** 2007. Disponível em: <http://www.elpais.com/articulo/salud/Razones/decidir/prisas/elpepusosal/20071106/elpepisa_9/Tes>. Acesso em 25 nov. 2010.

DERCHAIN, S. F. M.; SARIAN, L. O. Z. **Vacinas profiláticas para o HPV.** 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v29n6/a01v29n6.pdf>>. Acesso em: 02 set.2010.

EMA – Europe Medicine Agency. **Gardasil: vacina contra o papilomavírus humano [tipos 6, 11, 16, 18] (recombinante, adsorvida)**. 2010. Disponível em:< http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000703/WC500021146.pdf. Acesso em: 13 nov. 2010.

LIMBERGER, A.; OLIVEIRA, C. F.; CORREA, M. P.; REUS, T. L.; ODA, J. M. M.; CARNEIRO, N. K.; WATANABE, M. A. E. **Aspectos imunológicos da infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV)**. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 33, n. 1, p. 111-122, jan./jun. 2012. Disponível em: < www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/download/.../11075>. Acesso em 10 de Abr. 2014.

LEVINSON, W.; JAWETZ, E. **Microbiologia médica e imunologia**. Tradução de José Procópio M. Senna. 7ª Ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

LINHARES, A. C.; VILLA, L. L.. **Vacinas contra rotavírus e papilomavírus humano (HPV)**. 2006. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/jped/v82n3s0/v82n3sa04.pdf>>. Acesso em: 02 set. 2010.

NADAL, S.R; MANZIONE, C.R. **Vacinas Contra o Papilomavirus Humano**. 2006. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbc/v26n3/a17v26n3.pdf>>. Acesso em: 12 set.2010.

NADAL, S.R.; MANZIONE, C.R. **Vacina Contra o Papilomavirus Humano. O Que é Preciso Saber?** 2010. Disponível em:< http://www.sbcsp.org.br/pdfs/30_2/18.pdf>. Acesso em: 13 nov.2010.

NONNENMACHER, B., et al. **Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas**. 2002. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v36n1/8122.pdf>>. Acesso em: 03 ago. 2010.

NOVAES, H.M.D. **A vacina contra HPV e o câncer de colo de útero: desafios para a sua incorporação em sistemas de saúde**. 2008. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v11n3/21.pdf>>. Acesso em 25 out. 2010.

*VACINA PROFILÁTICA PARA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO: DESAFIOS
PARA SAÚDE PÚBLICA*

PAAVONEN, J, et al. **Eficácia da vacina de papilomavírus humano (HPV)-16/18 com adjuvante ASO₄ contra infecção cervical e pré- câncer causados por tipos oncogênicos (PATRICIA):** análise final de um estudo randomizado duplo – cego em mulheres jovens. Lancet, 2009.

QUEIROZ, D. T.; PESSOA, S. M. F.; SOUSA, R. A. **Infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV):** incertezas e desafios. 2005. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/ape/v18n2/a12v18n2.pdf>>. Acesso em: 02 ago. 2010.

SANTOS, N.O.S.; ROMANOS, M.T.V.; WIGG, M.D. **Introdução à virologia humana.** 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

SANCHES, E. B. **PREVENÇÃO DO HPV: A UTILIZAÇÃO DA VACINA NOS SERVIÇOS DE SAÚDE.** 2010. Disponível em:<<http://www.cesumar.br/pesquisa/periodicos/index.php/saudpesq/article/viewArticle/1257>>. Acesso em: 13 nov. 2010.

SCHWARZ, T.F. **Atualização clínica da vacina contra o papilomavírus humano -16/18 com adjuvante ASO₄ para o câncer do colo de útero,** Cervarix. Advances in teherapy. Volume 23, nº 1; 2009.

SCHATZMAYR, H. G. **Novas perspectivas em vacinas virais.** 2003. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a10v10s2.pdf>>. Acesso em: 22 out. 2010.

SIMÕES, C. B. **Vacinas contra o HPV: Uma visão crítica.** 2010. Disponível em:<<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2010/v15n2/a92-95.pdf>>. Acesso em 13 nov. 2010.

SILVA, I. N. C. J. A. G. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil.** Coordenação de Prevenção e Vigilância Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: <www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24012014.pdf>. Acesso em 10 de abr. 2014.

VERONESI, R.; FOCASSIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu; 2004.

WHO – World Health Organization/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). **Human Papillomavirus and Related Cancers in Brazil**. Summary Report. 2010. Disponível em: <http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/BRA.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2010.

WHO – World Health Organization. **Latest world cancer statistics Global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in breast cancers must be addressed**. 2013. Disponível em: <http://www.canalminassaude.com.br/noticia/oms-divulga-pesquisa-sobre-a-incidencia-de-cancer-no-mundo-e-faz-alerta-sobre-o-cancer-de-mama/>. Acesso em 10 de Fev. 2014.