

VACINA CONTRA O HPV:

avaliando as contradições da indicação e posologia atual

Sarah Pereira ALVARENGA¹

Carolina Paraguassu HIRATA¹

Virgínia Rezende Mayrink MAGALHÃES¹

Luciana Nascimento ATAÍDE¹

Suzany Salomão REZENDE¹

José Helvécio KALIL²

1 Alunas do curso de Graduação em Medicina da Faculdade Faminas - Unidade Belo Horizonte

2 Professor Mestre em Ginecologia e Obstetrícia (UFMG), Doutor em Reprodução Humana (UFMG), Especialista em Oncologia Ginecológica e Biodireito

Autora correspondente: Sarah Pereira Alvarenga

Rua: Hermilo Alves, 400 casa. Bairro: Santa Teresa CEP: 31010-070 Belo Horizonte, Minas Gerais – Brasil
E-mail: sarahalvarenga610@hotmail.com

Recebido em: 16/12/2015 - Aprovado em: 17/07/2016 - Disponibilizado em: 18/12/2016

RESUMO

Na atualidade, a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) é considerada a doença sexualmente transmissível (DST) mais prevalente em todo o mundo. Dados demonstram que uma em cada dez pessoas está infectada pelo HPV. Essa infecção é responsável por mais de 98% dos tumores de colo de útero, sendo fator etiológico para o câncer de colo de útero, doença que mata 231.000 mulheres por ano, mundialmente. Dessa forma, faz-se necessária a prevenção da infecção pelo HPV. A vacina quadrivalente contra o HPV mostra-se muito eficaz nesse propósito. Ela confere proteção contra os sorotipos oncogênicos 16 e 18, presentes em mais de 70% dos casos de câncer de colo de útero, além de também oferecer proteção contra os sorotipos não oncogênicos 6 e 11. Devido ao impacto da infecção pelo HPV na saúde pública, o presente artigo tentará buscar qual a real indicação para a vacina contra o HPV, e qual a posologia ideal.

Palavras Chave: Vacina contra HPV. Câncer de colo de útero. Papiloma Vírus Humano. Proteção contra câncer de colo de útero. Doenças sexualmente transmissíveis (DST).

HPV VACCINE:

evaluating the contradictions of the actual indication and dosage

ABSTRACT

Nowadays, Human Papillomavirus (HPV) infection is considered the most prevalent sexual transmissible disease (STD) throughout the world. Data shows that one of ten people are infected by HPV. This infection is responsible for more than 98% of cervical tumor, being an etiological factor for cervical cancer, disease that kills 231.000 women per year, worldwide. Therefore, the prevention of HPV infection makes itself necessary. The tetravalent HPV vaccine shows a high effectiveness in this purpose. It provides protection against oncogenic serotypes 16 and 18, found in more than 70% of cervical cancer, and it also provides protection against the not oncogenic serotypes 6 and 11. Due the impact of the HPV infection in public health, the present article will approach what is the real indication for the HPV vaccine and what is the ideal dosage.

Keywords: HPV vaccine. Cervical cancer. Human papillomavirus. Cervical cancer protection. Sexual transmissible disease (STD).

Introdução

O Papiloma Vírus Humano (HPV), pertencente à família dos *Papovaviridae*, é o vírus capaz de infectar a pele ou as mucosas do ser humano. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), existem mais de 100 tipos diferentes de HPV, sendo que cerca de 40 tipos podem infectar o trato ano-genital. Desses, pelo menos 13 tipos são considerados oncogênicos, apresentando maior risco ou probabilidade de provocar infecções persistentes e estar associados a lesões precursoras.

Ainda de acordo com o INCA, dentre os HPVs de alto risco oncogênico, os tipos virais 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero. Já os HPV 6 e 11, encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos, são considerados não oncogênicos.

Atualmente, a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) é considerada a doença sexualmente transmissível (DST) mais prevalente em todo o mundo (ZARDO et al., 2014). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma em cada dez pessoas está infectada pelo HPV.

O HPV é fator etiológico para câncer cervical, sendo responsável por mais de 98% dos tumores de colo de útero (LINHARES; VILLA, 2006). De acordo com estatísticas mundiais, aproximadamente 20% dos indivíduos saudáveis estão infectados com HPV,

sendo que desse total, 40% são mulheres sexualmente ativas. As estimativas também apontam que a cada ano, 500.000 novos casos de câncer de colo de útero surgem no mundo, dos quais 231.000 culminam em óbito (ROSA et al., 2009). Estudos epidemiológicos e experimentais durante os últimos 15 anos demonstraram que a aquisição da infecção cervical pelo HPV é o principal precursor de uma série de eventos que levam ao câncer de colo de útero.

Em março de 2014, a vacina HPV quadrivalente, que confere proteção contra HPV 6, 11, 16 e 18, foi incluída no Calendário Nacional de Vacinação do SUS, tendo como população-alvo as meninas de 11 a 13 anos de idade. Já em 2015, a oferta da vacina foi ampliada para as meninas na faixa etária de 9 a 13 anos de idade. Apesar do aumento na faixa etária, grande parte da população continua sem se beneficiar da vacina, é o caso de mulheres não virgens e o sexo masculino. Já foram feitos diversos estudos mostrando benefícios na vacinação desses grupos, no entanto, eles continuam excluídos das campanhas de vacinação.

O Ministério da Saúde adota o esquema vacinal estendido, composto por três doses, administra-se a primeira dose, a segunda dose é dada após 6 meses e a terceira dose é dada após 60 meses (5 anos). Entretanto, já existem pesquisas que mostram

que apenas duas doses já são suficientes para conferir a mesma imunidade encontrada em meninas que tomaram as três doses da vacina, além de uma possível dose única sugerida por um estudo (SCHILLER; LOWY, 2014).

Dessa forma, é importante discutir sob quais condições a vacina pode se tornar um mecanismo eficaz de prevenção, quais são as vantagens da imunização para cada público alvo e quantas doses são necessárias para garantir uma imunização eficaz.

Objetivos

Objetivos gerais

O presente trabalho tem como objetivos avaliar qual a correta posologia da vacina contra HPV e para qual público ela está mais indicada.

Objetivos específicos

Comparar a visão de diferentes estudiosos em relação ao número de doses ideais para se atingir a imunidade esperada.

Analisar qual é o público alvo ideal para se conseguir a imunização da população.

Expor através de dados, qual é o intervalo de doses entre as vacinas mais recomendado.

Metodologia

Para a realização do presente trabalho foram feitas revisões em artigos científicos do

SciELO, PubMed, Cochrane, Ministério da Saúde e em outros materiais publicados na internet. Foram fatores de inclusão artigos em português e inglês, do ano de 2006 – 2015. Foram fatores de exclusão estudos muito restritos a determinadas populações, com abordagem superficial em relação ao tema, sem comparação entre as faixas etárias e dosagens.

Desenvolvimento

De acordo com Zardo et al. (2014), a população masculina é a principal responsável pela transmissão do vírus para as mulheres, que ocorre de forma sexual. Dessa forma, a infecção pode ocorrer em mulheres sexualmente ativas em qualquer idade, embora seu pico de incidência seja antes dos 25 anos de idade. Entretanto, estudos demonstraram que mulheres com idade superior a 50 anos apresentam grandes chances de portar o vírus e, dessa forma, desenvolver uma neoplasia relacionada ao HPV. Dados demonstram ainda que mulheres nessa faixa etária apresentam maior predisposição para o desenvolvimento de lesões de alto risco, quando comparadas as mais jovens.

Devido ao impacto da infecção do HPV na saúde mundial, houve uma necessidade de se produzir uma vacina que combatesse os tipos virais mais prevalentes no câncer cervical (HPV 16 e 18). Para se

ampliar o espectro a ser atingido pela ação preventiva da vacina, foram incorporadas proteínas dos vírus dos tipos 6 e 11, relacionados à prevalência dos condilomas acuminados (CHAVES, 2012).

A vacina profilática, disponível na forma bivalente (empresa GlaxoSmith Kline, com nome comercial Cervarix) confere proteção contra os sorotipos oncogênicos, o HPV16 e HPV18 e a quadrivalente (empresa Merck Sharp e Dohme, com nome comercial Gardasil) além de conferir a proteção da vacina bivalente, também confere proteção contra os sorotipos causadores de lesões, o HPV6 e HPV11. Ambas determinam 100% de proteção contra a infecção causada pelos sorotipos específicos do HPV e impedem o aparecimento de neoplasias intraepiteliais de alto grau por pelo menos cinco anos após a administração (NADAL; MANZIONE, 2006). É esperado que com o uso disseminado da vacina, 70% dos cânceres de colo de útero sejam evitados.

Há uma nova vacina contra o HPV em desenvolvimento, a 9-valente, ela servirá para o desenvolvimento da imunidade contra os tipos virais: 6,11,16,18,31,33,45,52,58. Essa nova vacina se encontra em estudo nos Estados Unidos (LUXEMBOURG et al. 2015).

No Brasil, o Ministério da Saúde adota o esquema de vacinação estendido, aplicando-

se três doses aos 0, 6 e 60 meses. Essa metodologia tem intuito de funcionar como reforço, permitindo um efeito protetor prolongado contra a doença (BRASIL, 2014). As vacinas, quando administradas em mulheres pré-adolescentes e adolescentes antes do início da atividade sexual, mostram maior efetividade. É importante ressaltar que a vacina não protege o indivíduo contra todos os tipos virais, ficando restrita apenas aos tipos 6,11,16,18. A proteção absoluta só é obtida com a abstinência total de todas as práticas sexuais. Como não há controle contra as outras cepas, é necessário o acompanhamento pelo exame preventivo (Papanicolaou) continuamente.

Discussão

A infecção pelo HPV é um problema de saúde pública mundial a qual deve ser obrigatória a sua prevenção devido aos altos índices de lesões pré-cancerosas e cancerosas.

Segundo Nadal (2008), a vacina quadrivalente deve ser usada preferencialmente em mulheres que não iniciaram a atividade sexual devido ao fato de não terem contato com o vírus HPV, garantido eficácia máxima.

Outra pesquisa já mostra que em mulheres não infectadas com alguns tipos de HPV, em idade entre 24-45 anos, foi observada eficácia na vacinação contra o HPV com a quadrivalente (MUÑOZ et al., 2009). Nesse estudo em curso, que tem como

características ser multicêntrico, paralelo, randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, o objetivo é testar a eficácia da vacina quadrivalente. No estudo, foi levado em consideração o risco permanente de aquisição da infecção por HPV. Por esse motivo, os pesquisadores selecionaram mulheres sem histórico de verrugas genitais ou doenças do colo do útero, inscritas a partir de centros comunitários de saúde, centros de saúde, acadêmicas e prestadoras de cuidados de saúde primários.

Por outro lado, Joura et al. (2012) realizaram um estudo retrospectivo, com mulheres em idade entre 15 e 26 anos. Chegaram à conclusão que o uso da vacina quadrivalente em mulheres com história pregressa de tratamento cirúrgico relacionado ao HPV reduziu significativamente a incidência do desenvolvimento de novas patologias relacionadas à infecção pelo vírus. Essa redução inclui doenças de alto grau. O estudo duplo-cego foi realizado com 17 622 mulheres, das quais 2.054 fizeram cirurgia cervical ou foram diagnosticados com verrugas genitais, neoplasia intraepitelial vulvar ou neoplasia intraepitelial vaginal. A seleção dessas mulheres foi feita em centros de cuidados primários e universidade ou centros de saúde hospitalares associados em 24 países e territórios em todo o mundo. Cada uma recebeu três doses da vacina ou placebo, no intervalo de 2 meses entre a primeira e a segunda dose, e a última, com 6 meses.

Houve uma redução de 64,9% no risco de qualquer doença de alto grau subsequente do colo do útero e 35,2% de redução de risco para verrugas genitais, neoplasia intraepitelial vulvar ou neoplasia intraepitelial vaginal. Por fim, houve também redução de 46,2% de incidência de qualquer doença relacionada com o HPV.

Com relação à dosagem de vacinas, segundo Godim et al. (2015), concluíram que não há diferença na eficácia da imunização de ambas as dosagens, apesar de que o Ministério da Saúde argumente que a terceira dose é para reforço, permitindo um efeito protetor prolongado contra a doença. Além disso, administrar duas doses seria mais vantajoso para o governo, devido ao menor gasto com vacinas. Dessa forma, haveria uma maior possibilidade de cobertura do público feminino e, inclusive, buscar a incorporação do masculino.

Leung et al. (2015), chegaram à conclusão que, para a vacina bivalente, há flexibilidade de administração da segunda dose em torno de 5 a 13 meses após a primeira dose e 18 meses para a vacina quadrivalente. A imunogenicidade conferida pelas vacinas foi avaliada por ELISA. O estudo foi realizado em 21 locais, distribuídos na França, em Hong Kong, em Cingapura e na Suécia, buscando analisar, além da questão do intervalo de idade de melhor eficácia de utilização da vacina, analisar também a quantidade de doses eficaz em ambas as

vacinas: bivalente e quadrivalente, e o intervalo ideal entre elas. O uso de apenas 2 doses de ambas vacinas contra o HPV foi aprovado para meninas em vários países da Europa, América Latina, África e Ásia.

Em contrapartida, foi sugerido por Schiller e Lowy (2014), a partir de descobertas em estudos com o HPV, a possibilidade de desenvolver vacinas eficazes de dose única. Os pesquisadores defendem a utilização de antígenos semelhantes a vírus e a inclusão deles em ensaios clínicos.

Em relação aos homens, estima-se que a vacinação possa reduzir até 10% das consultas clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DST), pois a mulher geralmente é contaminada por homens com incluído no programa de vacinação do SUS, entretanto isso não impede que esse público procure o serviço particular para a sua imunização.

Sendo assim, a vacinação contra o HPV é essencial para diminuir a morbimortalidade das doenças relacionadas ao vírus. Porém, não pode-se descartar a necessidade de realizar exames periódicos para rastreamento do câncer anogenital, pois a vacina quadrivalente não confere imunidade para todos os tipos de vírus HPV. Logo, o Papanicolaou e uso de preservativos ajudam conjuntamente com a vacina para diminuição das afecções genitais, uma vez que o vírus pode ser transmitido mesmo por atividades sexuais sem penetração.

lesões penianas. Logo, isso justificaria a indicação da vacina para o sexo masculino (NADAL; NADAL, 2008). Isso porque, de acordo com o INCA, teoricamente, se os homens fossem vacinados contra o HPV, as mulheres estariam protegidas através da imunidade indireta ou de rebanho, pois, como anteriormente mencionado, o vírus é sexualmente transmissível. Entretanto, estudos que avaliaram o custo-benefício das vacinas para a prevenção do câncer do colo do útero através de modelos matemáticos, mostraram que um programa de vacinação de homens e mulheres não é custo-efetivo quando comparado com a vacinação exclusiva de mulheres. Dessa forma, o homem não foi

Conclusão

Os estudos analisados mostraram que a vacina quadrivalente contra o HPV pode ser administrada em dose dupla sem prejudicar sua eficácia, num intervalo de até 18 meses entre as doses. Não há limites de idade para sua administração. Deve-se observar se o paciente teve contato ou não com o vírus e com quais tipos virais ele já foi exposto, uma vez que os benefícios permanecem, embora variem de acordo com o histórico de cada paciente.

Referências

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA. Recomendações da ABPTGIC para vacinação contra HPV. **Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior**, v. 2, n. 2, p. 97-100, 2012. Disponível em: <http://colposcopia.org.br/recomendacoes_vacinacao_contra_HPV18_11_12.pdf>. Acesso em: 19 out. 2015.
- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. HPV e cancer – Perguntas mais frequentes. Brasil, 2015. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2687>. Acesso em: 20 out. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Campanha Vacinação Contra o HPV. Brasil, 2015. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/hpv/>>. Acesso em: 19 out. 2015.
- INSTITUTO ONCOGUIA. Tipos de HPV de Alto Risco. Brasil, jan. 2013. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tipos-de-hpv-de-alto-risco/2575/488/>>. Acesso em: 18 out. 2015.
- JOURA et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. **BMJ**, v. 344, p. 1401, 2012. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=central&mf=675678&id=CN-00814411&lang=pt&dblang=&lib=COC#>>. Acesso em: 20 out. 2015.
- LINHARES, Alexandre C.; VILLA, Luisa Lina. Vacinas contra rotavírus e papilomavírus humano (HPV). **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 82, n. 3, jul. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572006000400004&lang=pt>. Acesso em: 20 out. 2015.
- LEUNG et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9–14 years: Results to month 12 from a randomized trial. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, Inglaterra, v. 11, n. 7, jun. 2015. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1050570>>. Acesso em: 21 out. 2015.
- LUXEMBOURG 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**, Inglaterra, v. 11, n. 6, p. 1306-1312, jun. 2015. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21645515.2015.1009819?journalCode=khvi20>>. Acesso em: 22 out. 2015.
- MUÃTOZ 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**, Londres, v. 373, n. 9679, p. 1949-1957, jun., 2009. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=central&mf=568992&id=CN00698320&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 20 out. 2015.
- NADAL, Luis Roberto Manzione; NADAL, Sidney Roberto. Indicações da vacina contra o papilomavírus humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, jan./mar. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-988020080010100019&lang=pt>. Acesso em: 20 out. 2015.

NADAL, Sidney Roberto; MANZIONE, Carmen Ruth. Vacina contra o papilomavirus humano. O que é preciso saber? **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, abr./jun. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802010000200018&lang=pt>. Acesso em: 20 out. 2015.

NADAL, Sidney Roberto; MANZIONE, Carmen Ruth. Vacinas contra o Papilomavirus humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 3, jul./set. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802006000300017&lang=pt>. Acesso em: 20 out. 2015

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. Após adesão do Brasil, 80% das adolescentes das Américas terão acesso à vacina contra o HPV. Brasil, mar. 2014. Disponível em: <<http://nacoesunidas.org/apos-adesao-do-brasil-80-das-adolescentes-das-america-terao-acesso-a-vacina-contr-o-hpv/>>. Acesso em: 20 out. 2015

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. Câncer de colo de útero causa 270 mil mortes no mundo por ano, afirma OMS. Brasil, dez. 2014. Disponível em:

<<http://nacoesunidas.org/cancer-de-colo-de-utero-causa-270-mil-mortes-no-mundo-por-ano-afirma-oms/>>. Acesso em: 19 out. 2015.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. Exame de rastreamento do vírus HPV pode salvar vidas na América Latina e Caribe. Brasil, mai. 2014. Disponível em: <<http://nacoesunidas.org/exame-de-rastreamento-do-virus-hpv-pode-salvar-vidas-na-america-latina-e-caribe/>>. Acesso em: 19 out. 2015.

ROSA et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, mai. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000500002&lang=pt>. Acesso em: 20 out. 2015.

SCHILLER, John T.; LOWY, Douglas R. Raising Expectations For Subunit Vaccine. **Oxford Journals**, Londres, nov. 2014. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2014/11/24/infdis.jiu648>>. Acesso em 05 nov. 2015.

ZARDO et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 9, set. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232014000903799&lang=pt>. Acesso em: 20 out. 2015.