

## PROFILAXIA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO CAUSADO POR HPV

**Jaine Ferreira Cardoso**

Graduanda em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS

**João Martins Filho**

Graduando em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS

**Paloma da Silva Barbosa Santa Cruz Ibonez**

Graduanda em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS

**Catarina Akiko Miyamoto**

Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS, Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP, Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University

### RESUMO

A infecção pelo papilomavirus humano (HPV), também denominada condiloma acuminado, é considerada um problema de saúde pública devido à sua alta incidência e altas taxas de morbidade e mortalidade. É uma das principais causas do surgimento de cânceres de colo de útero em jovens, em países subdesenvolvidos e em pleno desenvolvimento. Existem subtipos de HPV de baixo- e de alto risco. Os primeiros (subtipos 6, 11, 42, 43 e 44) estão associados aos condilomas na forma de lesões intraepiteliais e os últimos (subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 e 70), a cânceres de colo de útero. Uma das medidas de prevenção primária deste tipo de câncer é a vacinação contra o HPV em pré-adolescentes, adolescentes e jovens adultos. Atualmente, existem dois tipos de vacinas contra o HPV, a bivalente (Cervarix – imuniza contra os subtipos 16 e 18) e a quadrivalente (Gardasil – imuniza contra os subtipos 6, 11, 16 e 18). Os subtipos 16 e 18 são os mais comuns em verrugas genitais e câncer de colo de útero. O objetivo deste trabalho é descrever a vacina quadrivalente, e discutir a importância da imunização preventiva. A metodologia utilizada para tanto foi através de revisão bibliográfica de artigos científicos nacionais. Os dados de literatura mostram que a eficácia de imunização da vacina quadrivalente é de 100% em meninas de 9-13 anos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Vírus HPV; Câncer/Neoplasia do colo de útero; Prevenção; Imunização.

### INTRODUÇÃO

Ao longo da história das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), a crítica e o preconceito sempre estiveram presentes sobre os portadores das mesmas, a ponto de interferir negativamente em uma série de situações como no psíquico social e familiar (DIÓGENES *et al.*, 2006).

A ocorrência de infecções de origem viral está aumentando significativamente em todo o mundo. Dentre essas, destaca-se a causada pelo

Papilomavírus Humano (HPV), também denominada condiloma acuminado. A mesma, transmitida pelo ato sexual sem prevenção, é comum em pré-adolescente, adolescentes e mulheres jovens (DIÓGENES *et al.*, 2006).

Mundialmente, o índice de predominância da infecção por HPV é alta em países subdesenvolvidos e nos que estão em pleno desenvolvimento. Um dos fatores do elevado índice é a falta de campanhas preventivas, direcionadas ao público jovem, sobre os possíveis riscos de infecção devido à falta do uso de meios preventivos (DIÓGENES *et al.*, 2006). A infecção por HPV é considerada um problema de saúde pública devido à sua alta incidência e altas taxas de morbidade e mortalidade (SAIWORI *et al.*, 2005).

Existem subtipos de HPV de baixo risco (associados com condilomas na forma de lesões intraepiteliais (LIE)) e outros de alto risco (associados com cânceres de colo de útero) de carcinogênese. Dentre os primeiros, incluem-se os subtipos 6, 11, 42, 43 e 44; dentre os que são de alto risco, incluem-se 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 e 70 (DE MELO *et al.*, 2012).

As infecções por HPV podem ocorrer de forma latente ou produtiva (ativa) (FERRARO *et al.*, 2011). As infecções latentes são assintomáticas, no entanto, passam a se manifestar devido à depressão do sistema imunológico (ALMEIDA, 2011). As infecções produtivas, por outro lado, têm várias formas de manifestações, desde lesão única a múltiplas lesões. Estas podem ser localizadas ou difusas e de tamanho variável (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Entre as medidas de prevenção primária do câncer cervical por HPV incluem-se: (i) abstinência sexual completa, (ii) medidas educativas que enfatizam mudanças no comportamento de risco para DSTs, e (iii) recentemente, imunização através da vacinas contra determinados tipos do HPV (NOVAES *et al.*, 2012).

A vacinação preventiva deve ser realizada antes da infecção pelo HPV para que o sistema imune reconheça e evite a infecção viral antes da entrada do vírus na célula (BRAGAGNOLO *et al.*, 2014).

O objetivo deste trabalho é descrever e discutir a patogenicidade do HPV, incluindo sinais e sintomas. Além disso, pretende-se discutir a campanha de imunização lançada pelo SUS.

## 1 METODOLOGIA

A metodologia adotada neste trabalho é a pesquisa bibliográfica, através de levantamento de artigos científicos da literatura nacional e, em banco de dados de sítios especializados relacionados ao tema. Os levantamentos dos estudos referentes ao tema escolhido priorizaram o período de 2006 a 2014. Foram selecionados documentos que agregavam informações sobre os meios de infecção do vírus HPV, os danos causados pelos mesmos, assim como os aspectos técnicos e práticos da vacina quadrivalente. Posteriormente, foi realizada leitura analítica de forma organizada por temas de interesse dos autores em busca de elucidar e esclarecer as metas em questão.

## 2 RESULTADOS

### 2.1 Vacinas Recombinantes Contra HPV

As tecnologias para o desenvolvimento de vacinas são consideradas prioritárias para a saúde da população (BRATS, 2011). Atualmente, existem no mercado dois tipos de vacinas desenvolvidas contra o HPV, a bivalente (Cervarix – Laboratório GSK) e a quadrivalente (Gardasil – Laboratório MSD). A vacina Cervarix imuniza contra os subtipos 16 e 18 do HPV, enquanto a Gardasil, contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 (os mais comuns em verrugas genitais e câncer de colo de útero). (NETO, 2008).

Ambas as vacinas são produzidas pela tecnologia do DNA recombinante, na qual se utiliza o gene da proteína L1 do capsídeo viral para a síntese de partículas semelhantes aos vírus (VLP, vírus-like particles). Estas não possuem DNA, portanto, não são infectantes. São, entretanto, capazes de induzir o sistema imunológico a produzir anticorpos contra a isoforma da proteína L1 específica do HPV contido na vacina (BORSATTO *et al.*, 2011).

Ambas foram submetidas a ensaios clínicos multicêntricos internacionais de fase III, antes de ser lançada no mercado. Mulheres de todos os continentes, com importante participação das brasileiras, e exceção das africanas foram incluídas nos ensaios. Nestes, metade das participantes recebeu placebo e a outra metade, a vacina. Os resultados mostraram que as vacinas eram seguras, toleradas e altamente imunogênicas (LINHARES & VILLA, 2014). As respostas imunológicas

disparadas pelas duas vacinas foram muito elevadas, com títulos de anticorpos mais de uma centena de vezes superiores àqueles observados em mulheres da mesma faixa etária naturalmente exposta a diferentes subtipos de HPV (LINHARES & VILLA, 2014).

As duas vacinas desenvolvidas apresentaram eficácia elevada tanto na prevenção de infecção persistente por HPV 16 ou 18, quanto na prevenção de neoplasia intra-epitelial cervical NIC II e III (NETO, 2008). Houve um controle de 90-100% das infecções causadas pelos subtipos de HPV incluídos nas respectivas vacinas, além prevenir de 95-100% das lesões causadas por esses vírus (LINHARES & VILLA, 2014).

Sabe-se até o momento, que as vacinas mantêm proteção imunológica por cinco anos, há, entretanto estudos em andamento para verificação de sua durabilidade por uma década (BORSATTO *et al.*, 2011).

## **2.2 Esquema de Imunização**

O protocolo de imunização utilizado para as duas vacinas (bivalente e quadrivalente) é de três doses. A dose inicial e a segunda devem distanciar-se seis meses, e a terceira deve ser aplicada cinco anos após a primeira (NETO, 2008, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

A vacina quadrivalente é apresentada na forma de suspensão branca, embalada em frasco de dose única (0,5 mL) ou em seringa tipo Luer Lock com o mesmo volume. Deve ser armazenada entre 2-8 °C e não pode ser congelada. Antes do uso, o frasco deve ser homogeneizado (BORSATTO *et al.*, 2011).

Conforme instruções do fornecedor (Laboratório MSD), a vacinação simultânea contra HPV e hepatite B pode ser realizada desde que sejam utilizados locais de administração e seringas diferentes, uma vez que não interferência nas respostas imunológicas dos dois antígenos em questão. A vacinação concomitante contra HPV, difteria, tétano, coqueluche e meningococos não deve ser realizada até que os estudos sejam concluídos (BORSATTO *et al.*, 2011).

## **2.3 Vacina Quadrivalente – Gardasil (Laboratório MSD)**

A vacina quadrivalente contra o HPV foi aprovada pelo órgão governamental americano “Food and Drug Administration” (FDA) para ser aplicada em mulheres de

9-26 anos de idade. No entanto, a recomendação é que a vacinação ocorra em pré-adolescentes na faixa etária de 11-12 anos, podendo ser ampliada a 9-26 anos, antes da primeira atividade sexual (BORSATTO *et al.*, 2011).

Estudos de imunização, em meninas de 9-13 anos de idade, demonstraram que a eficácia de Gardasil é de 100%, com presença de altos títulos de anticorpos séricos e sem ocorrência de efeitos adversos graves (BORSATTO *et al.*, 2011). Meninas que não tenham sido infectadas por nenhum dos quatro sorotipos (6, 11, 16 e 18) presentes na vacina terão maiores benefícios, uma vez que a probabilidade de infecção pelos mesmos é alta, logo após o primeiro contato sexual (BORSATTO *et al.*, 2011). Esta vacina pode também conferir proteção cruzada devido às similaridades genéticas entre alguns sorotipos. Isto parece acontecer contra os sorotipos 31 e 45 (proteção parcial em torno de 59%) (BORSATTO *et al.*, 2011).

Entre os efeitos adversos mais comuns relacionados à essa vacina incluem-se cefaleia, fadiga e mialgia, embora distúrbios gastrintestinais, prurido e febre também tenham sido relatados (em aproximadamente 15% das mulheres). Quanto aos efeitos adversos graves (broncoespasmo, hipertensão, gastroenterite e dificuldade de movimentação das articulações) ou mortes, não houve diferença na frequência entre os dois grupos (controle e vacina). Nenhuma das mortes foi relacionada ao uso de Gardasil (BRATS, 2011).

#### **2.4 Medidas Profiláticas Adotadas pelo Governo Brasileiro**

A vacina aplicada no Brasil é a quadrivalente, recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Esta protege o indivíduo contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 de HPV. Os subtipos 6 e 11 são os responsáveis pelo aparecimento dos condilomas acuminados, verrugas conhecidas popularmente como cristas-de-galo, nos genitais masculinos e femininos. Os subtipos 16 e 18 são responsáveis pelo câncer de colo de útero (Ministério da Saúde, 2014).

Em 2014, o Ministério da Saúde incluiu a vacinação, contra HPV no Calendário Nacional de Vacinação, de pré-adolescentes com idade entre 11-13 anos, fornecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A meta para 2015 é a vacinação dos pré-adolescentes entre 9-11 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Deste modo, quatro faixas etárias serão beneficiadas, possibilitando a imunização da população-alvo (9 a 13 anos).

Em 2014, os pré-adolescentes (11-13 anos de idade) estão recebendo as duas primeiras doses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Segundo o secretário de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, Jarbas Barbosa:

A vacina não elimina a necessidade do uso de preservativo e da realização do exame papanicolaou. Mesmo protegendo contra a maior proporção dos cânceres, não protege 100%. Essas meninas estarão mais protegidas, mas, continuarão realizando o rastreamento [do vírus] com o exame preventivo. (BRASIL, 2014)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários países já aprovaram o uso da vacina quadrivalente para a imunização do público alvo (9-26 anos de idade) contra HPV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). No Brasil, o panorama não é diferente, uma vez que esta medida está em vigor desde o mês de março de 2014 pelo SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Destarte, o benefício oferecido pela imunização contra o HPV é muito significativo quando comparado com algumas possíveis reações adversas apresentadas pela vacina quadrivalente. As sequelas causadas por infecções de HPV podem ser até irreparáveis, como no caso de câncer de colo de útero.

Os profissionais da saúde deveriam proferir campanhas educativas, orientando os pré-adolescentes, adolescentes e jovens sobre a prevenção contra DSTs, em especial à infecção pelo vírus HPV, uma vez que há um número significativo de morbidade e até mesmo de mortalidade entre os infectados por esse vírus.

## REFERÊNCIAS

AYRESI A. R. G.; SILVAI G. A. **Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil**: Revisão sistemática. 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003489102010000500023&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003489102010000500023&script=sci_arttext)>. Acesso em: 30 set. 2014.

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** 2011; 57(1): 67-74. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_57/v01/pdf/10\\_revisao\\_de\\_literatura\\_vacina\\_hpv\\_prevencao\\_colo\\_uterio\\_subsidios.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_57/v01/pdf/10_revisao_de_literatura_vacina_hpv_prevencao_colo_uterio_subsidios.pdf)>. Acesso em: 30 set. 2014.

BRATS. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Câncer de colo de útero a vacina para prevenção do hpv e o desafio para a melhora da qualidade do rastreamento do Brasil. 2011. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/86bc4b8044ae52a99609b66b0d9f14d3/C%C3%82NCER+DE+COLO+DE+%C3%9ATERO+Sem+logo.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 30 set. 2014.

MELO, A. U. C. de, et al. Papilomavírus humano como fator de risco para o carcinoma bucal e de orofaringe. Revista Brasileira. Cir. Cabeça Pescoço. vol. 41, nº 4, p. 207-211. 2012. Disponível em: <<http://www.sbccc.org.br/wp-content/uploads/2014/11/REVISTA-SBCCP-41-4-artigo-12.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2014.

DIÓGENES M. A. R., VARELA Z. M. V. e G. T. BARROSO. Estimativa de infectante e infectado. **Revista da Escola de Enfermagem da USP USP**. 2002, 36(4):376-85. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v36n4/v36n4a11>>. Acesso em: 26 set. 2014.

DIÓGENES M.A.R., VARELA Z.M.V., BARROSO G.T. Papillomavirus humano: repercussão na saúde da mulher no contexto familiar. Porto Alegre (RS). **Revista Gaúcha de Enfermagem**. 2006, p. 266-73.

FERRARO C. T. L. et al. **Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas**. 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442011000400010&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442011000400010&script=sci_arttext)>. Acesso em: 10 out. 2014.

LINHARES, A. C., VILLA L. L. Vacinas contra rotavírus e papilomavírus humano (HPV). Jornal de pediatria. 2014. Disponível em. <[http://www.jped.com.br/conteudo/06-82-S25/port\\_print.htm](http://www.jped.com.br/conteudo/06-82-S25/port_print.htm)>. Acesso em: 10 out. 2014.

MERCK SHARP & DOHME. **Linhas de Vacinação**. 2014. Disponível em: <<http://www.gardasil.com.br/assets/vacinas/GEN-07-BR-509-C.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Guia de Bolso. 7º edição 2008 Disponível em: <<http://pt.scribd.com/doc/71336555/guia-bolso-7-edicao-web>>. Acesso em: 10 out. 2014.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde amplia faixa etária da vacina contra HPV. 2014. Disponível em:<<https://ams.petrobras.com.br/.../ministerio-da-saude-amplia-faixa-etaria>>. Acesso em: 10 out. 2014.

NETO, J. E. A vacina contra o papilomavírus humano. Comentário sobre o artigo do Dr. Juan Gérvás. Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. volume.41, nº 4, p. 207-211. 2008. Disponível em: <<http://sbccc.netpoint.com.br/ojs/index.php/revistabrasccp/article/viewFile/661/515>>. Acesso: 01 out. 2014.

Novaes H. M. D., et al. **Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do**

Brasil. Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP. 2012. Disponível em: < <http://portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/leitura/Arquivo.cfm?anexo=287&est=81>>. Acesso em: 01 out. 2014.

PONTES, G. D., FERNANDES V. R. H. **Câncer de colo de útero**. Disponível em: <[http://www.unifil.br/portal/arquivos/publicacoes/paginas/2014/4/658\\_1145\\_publicpg.pdf](http://www.unifil.br/portal/arquivos/publicacoes/paginas/2014/4/658_1145_publicpg.pdf)>. Acesso: 29 set. 2014.

Reis R. K., Gir E. **Caracterização da Produção científica sobre doenças sexualmente transmissíveis e HIV/AIDS**. Publicados em periódicos de enfermagem do Brasil. USP 2002. p. 36(4):376-85. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v36n4/v36n4a11>> Acesso em: 26 set. 2014.

SAIWORI, J. S. et al. **Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV, quato aos fatores de risco para câncer de colo uterino**. J Bras Doenças Sex Transm 17(2): 143-148, 2005. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br//revista17-2-2005/10perfil%20de%20mulheres.pdf>>. Acesso em: 26 set. 2014.

UNAS - SUS. Universidade Aberta do SUS. Tire suas dúvidas sobre a vacina contra o HPV. 2014. Disponível em: <<http://www.unasus.gov.br/noticia/tire-suas-duvidas-sobre-vacina-contr-o-hpv>>. Acesso em: 26 set. 2014.