

FACULDADE PATOS DE MINAS

BIOMEDICINA

LETÍCIA RIBEIRO RODRIGUES

**VACINA CONTRA O PAPILOMA VÍRUS
HUMANO E A PREVENÇÃO DO CÂNCER DE
COLO UTERINO**

PATOS DE MINAS

2014

LETÍCIA RIBEIRO RODRIGUES

**VACINA CONTRA O PAPILOMA VÍRUS
HUMANO E A PREVENÇÃO DO CÂNCER DE
COLO UTERINO**

Artigo apresentado a Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Graduação em Biomedicina

PATOS DE MINAS

2014

VACINA CONTRA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO E A PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO UTERINO

Letícia Ribeiro Rodrigues¹

Poliana Almeida Matos Barcelos²

RESUMO

O Papiloma vírus humano é uma doença sexualmente transmissível, podendo também ocorrer de mãe para feto, e por uso de fômites contaminados. Os tipos 16 e 18 predispõem a formação de lesões malignas, cepas 6 e 11 são considerados menos oncogênicas. A possibilidade de diminuir os índices de câncer de colo do útero com a utilização de vacinas profiláticas tem sido bastante utilizada, sabendo-se que existe uma forte associação, da infecção pelo vírus e predisposição e/ou elevação dos riscos de neoplasia cervical. A vacina estimula a produção de anticorpos contra o HPV, prevenindo a infecção, cada sorotipo necessita de uma estimulação diferente, por um antígeno diferente. Este artigo trata-se de uma revisão de literatura, e tem por objetivo descrever aspectos das vacinas contra o HPV, tais como, produção das vacinas, indicações, contra-indicações, população alvo, reações adversas, duração da proteção e eficácia.

Palavras- chave: Papiloma vírus humano, câncer de colo uterino, vacinas profiláticas.

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas-FPM. E-mail: collori2011@hotmail.com

² Graduada em Biomedicina pela FPM, especialista em _____. Professora do curso de Biomedicina da FPM.

Email:

1 INTRODUÇÃO

O Papiloma vírus humano, é um vírus de DNA universal, que pertence à família Papillomaviridae, existem mais de 200 sorotipos diferentes, que infectam homens e mulheres. A transmissão ocorre comumente por via sexual e fômites contaminados. O início da infecção, pode ser assintomática, passando a sintomática em algumas semanas, como aparecimento de verrugas genitais, que geralmente desaparece espontaneamente, sem necessidade de tratamento. (1, 2 e 3)

Os vírus da família Papillomaviridae são classificados de acordo com sua capacidade oncogênica, sendo considerado de baixo risco, risco intermediário e alto risco. Dentre eles 40 afetam mucosas e 15 apresentam potencial oncogênico. (4)

O câncer de colo uterino é o segundo mais comum em mulheres, depois do câncer de mama. Considerado um problema de saúde pública, principalmente em países subdesenvolvidos. O papiloma vírus humano tem apresentado um papel importante relacionado ao desenvolvimento do câncer de colo uterino, sendo os sorotipos 16 e 18 os mais oncogênicos, capazes de levar ao desenvolvimento de neoplasias. (5)

Pensando na prevenção, foram criadas vacinas profiláticas contra o Papiloma vírus humano. A vacinação é indicada para adolescentes, com idade de 9 a 13 anos, de preferência antes do contato sexual, sendo importante método preventivo auxiliando na diminuição de índices de casos de câncer do colo uterino, e, conseqüentemente na diminuição do número de óbitos relacionado ao mesmo. (6)

Dentre as vacinas, contra o Papiloma vírus humano, a bivalente imuniza contra os sorotipos 16 e 18 (Cervarix), e a tetravalente imuniza contra os tipos 6, 11, 16 e 18 (Gardasil), sendo administradas em três doses por via intramuscular. (7)

As vacinas contra o papiloma vírus humano estimulam a produção de anticorpos, e assim, imunizam contra a infecção. Devemos lembrar que a vacina não combate a infecção por HPV já instalada mais sim, é um método preventivo contra a infecção. (6)

O objetivo deste estudo é analisar os aspectos relativos à vacina, descrever sua eficácia, indicações e contra-indicações, formas de administração, possíveis reações adversas e tempo de duração da imunização.

METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico dos estudos mais recentes sobre o tema vacina contra o Papiloma vírus humano.

O método foi selecionar artigos fidedignos, pesquisa na área da saúde, biblioteca virtual (LILACS, SCIELO, PUBMED, INCA), metodologia científica e portais de informação, no período de 1988 a 2014, a pesquisa será realizada de fevereiro a novembro de 2014. Serão utilizadas as palavras chaves Papiloma vírus humano, vacinas profiláticas, câncer de colo uterino.

2 PAPILOMA VÍRUS HUMANO

2.1 Origens do Papiloma vírus humano

Há 2.000 anos já havia lesões relacionadas a verrugas por contato sexual. (8)

Anos mais tarde, com avanço da tecnologia e descobrimento da microscopia eletrônica, estudos realizados na Universidade de Yale, em 1949, sobre verrugas genitais (condilomas) ligaram o aparecimento destas lesões à infecção pelo papiloma vírus humano. (9)

Em 1954, após os soldados voltarem da guerra da Coréia, para suas casas, manterem relações sexuais com suas esposas, as mesmas desenvolverão lesões cutâneas em um período de 4 a 6 semanas após o reencontro. No mesmo período em que eles também apresentavam lesões penianas. O que confirmou a presença destas lesões após a exposição ao agente de transmissão papiloma vírus humano. (8)

A verdadeira história sobre a etiologia do papiloma vírus humano, não é muito clara, porém é evidente que sua transmissão seja por via sexual.(9)

2.2 Características do vírus

Pertence a família Papovaviridae , o HPV é um vírus não envelopado que possui 8.000 pares de bases do tipo dupla hélice de DNA, com diâmetro de 45 a 55 nm , e mais de 130 sorotipos distintos. São classificados em alto e baixo risco. Dentre os mais comuns de alto risco são (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,51 a 59, 66,68 e 70) e os de baixo risco (HPV 6, 11, 12, 13, 15, 32, 34, 40, 42, 43, 44,53 e 54). (10)

Os tipos 16 e 18 são os causadores de mais de 70% dos casos de câncer do colo do uterino. Além disso, o câncer cervical é o segundo mais comum em mulheres, depois do câncer de mama. (11)

A estrutura do vírus pode ser dividida em Região regulatória contracorrente, RRCC, responsável pela replicação e expressão genética. Região precoce (E1 e E2) replicação e transcrição viral que inibe E6 e E7 que é responsável pelas alterações dos genomas E5 e E4 que facilita a liberação de novas partículas virais. Região tardia (L1 e L2) que codifica as proteínas do capsídeo viral. (8)

A infecção por HPV de alto risco (os sorotipos 16 e 18 considerados mais agressivos) predispõem a complicações podendo progredir para câncer de colo uterino, os de baixo risco (6 e 11) são mais relacionados a verrugas genitais. (12)

Podem também serem classificados de acordo com sua patogenia: infectam as mucosas e tecidos cutâneos. O HPV que infecta o tecido cutâneo é considerado o condiloma benigno, atingindo principalmente a pele das mãos e pés, e são representados pelos sorotipos 1, 2, 3,4 e 10. Os tipos 6 e 11 ,acometem mucosas causando infecções nas genitálias, mucosas e laringe. (13)

2.3 Vias de Transmissão

A infecção por papiloma vírus humano ocorre por contato sexual, podendo ocorrer após uma única relação desprotegida com parceiro infectado. (14)

Em homens portadores do vírus, cerca de 40% pode progredir e causar câncer peniano, porém a maioria dos homens infectados é assintomática. Relações sexuais homossexuais a principal causa da infecção, e sua progressão para condilomas anais. (15)

É provável que o HPV possa ser transmitido via compartilhamento de fômites, como toalhas, roupas íntimas e instrumentos ginecológicos não esterilizados. Não se sabe ainda por quanto tempo o vírus resiste fora do organismo, assim essa forma de transmissão pode ocorrer por curto período de tempo após o uso do fômite contaminado por outra pessoa. (1)

A transmissão do vírus pode ocorrer durante a gestação, ou na hora do parto, uma vez que o vírus pode ser encontrado no líquido amniótico, placenta e cordão umbilical. (16)

2.4 Diagnóstico

A cada dia, estudo para o desenvolvimento de metodologias diagnósticas eficazes são desenvolvidas visando melhores técnicas com maior sensibilidade e especificidade. Alguns profissionais utilizam o exame visual, com ácido acético, para o pré-diagnóstico, uma vez que a infecção por HPV mostra-se de cor esbranquiçada. (17)

O exame clínico é o principal exame para detectar a infecção, devendo ocorrer um conjunto de exames de rastreamento citológico, colposcópico e histopatológico. Porém estes exames só podem comprovar alterações causadas pelo vírus, não sendo capazes de identificar o DNA do papiloma vírus humano. Exames genéticos são capazes de verificar diferentes tipos de vírus mesmo na ausência de alterações morfológicas celulares. (8)

O exame Papanicolaou é um exame preventivo comum, para detectar a alteração causada pelo vírus nas células cervicais. É realizado em mulheres com idade entre 26 a 65 anos, com vida sexual ativa, deve comumente ser realizado anualmente como método de prevenção do câncer cervical. (18)

O teste de hibridização molecular é a técnica mais sensível para o diagnóstico do HPV, porém a técnica molecular de maior utilização é o PCR (Reação em cadeia de polimerase), também considerado sensível e específico, com pequena margem de erro, resultados bastante confiáveis. (17)

2.5 Sintomas

Conhecido também como condiloma acuminado ou verrugas genitais, apresentam nódulos ou pápulas por HPV (semelhantes à couve-flor). (20)

A maioria das infecções se manifesta de forma assintomática e são auto-resolutivas, e regressam espontaneamente, sendo necessário o exame citológico ou biópsia para sua confirmação. Em infecções crônicas podem causar alterações morfológicas celulares e levar ao câncer de colo uterino. (12)

A infecção pode se manifestar de duas formas: clínica e subclínica:

As lesões clínicas são verrugas, denominadas condilomas acuminados, popularmente conhecido como “crista de galo”. Que podem ser visualizadas na

vulva, vagina, colo do útero, região pubiana e ânus. No homem podem aparecer lesões no pênis, bolsa escrotal, região pubiana e anus. Condilomas também podem atingir boca e garganta de ambos os sexos. (12)

Lesões subclínicas não são visíveis a olho nu. Quando as lesões acometem o colo do útero são chamadas de lesões intra-epiteliais primeiramente de baixo grau, porém se não tratadas podem evoluir para lesões epiteliais de alto grau, podendo levar a neoplasias cervicais. (18)

2.6 Tratamento

O objetivo principal do tratamento não é a eliminação do vírus, e sim usar medicamentos capazes de destruir a lesão provocada por ele. Quem combate o vírus no organismo é o sistema imunológico do paciente. Em pacientes assintomáticos não se faz necessário o tratamento, uma vez que o mesmo consiste em tratar os sintomas. (8)

Os tratamentos são variados e vão de pomadas: como ácido tricloroacético, o Fluorouracil, e podofilina, porém, este último não pode ser utilizado em mucosas, quando os condilomas já se encontram em estágio avançado recomenda-se excisão cirúrgica da lesão rapidamente. (21)

O método de eletro cauterização remove as lesões, rapidamente, porém são muito dolorosos, geralmente usados em pacientes infectados por HPV em período gestacional. (22)

É importante saber que como o HPV é uma doença sexualmente transmissível, sendo necessário o tratamento do parceiro sexual do portador da infecção. (19)

3 CO-FATORES DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO NA ONCOGÊNESE CERVICAL

3.1 Câncer

O câncer é denominado por um conjunto de mais de 100 diferentes doenças, com características de desenvolvimento celular apresentando mutações e acometem vários tecidos e órgãos, podem ser considerados benignos caracterizados por uma massa localizada, de instalação e multiplicação lenta, semelhantes às células originais, que não geram risco de morte. (23)

O câncer é causado por mutações no DNA, ocorridas por perdas, ganhos ou rearranjos, resultantes da interação genética e fatores ambientais. Que modificam células normais em oncogênicas que se proliferam anormalmente, resultando na formação de massas celulares densas ou tumorais. (24)

Há alguns agentes oncogênicos essenciais para o surgimento de tumores, como fatores ambientais (radiação UV), infecções por vírus (hepatite C, papiloma vírus humano, etc.), agentes químicos (ex.: ácido carbônico do fumo, radicais livres) e também por mutações espontâneas. (25)

O câncer é então resultante do desenvolvimento de células mutantes acumuladas em um processo denominado de expansão monoclonal, originando-se a partir de uma célula normal, que, acumulou mutações após sucessivas divisões celulares na evolução clonal. (26)

Alguns hábitos, como a ingestão de alimentos ricos em fibras, evitar alimentos gordurosos, e a prática de exercícios físicos, tem papel fundamental na prevenção ao desenvolvimento câncer. (24)

3.2 Câncer do colo útero

O câncer do colo do útero é a segunda neoplasia (crescimento celular anormal e descontrolado de células) mais freqüente em mulheres depois do câncer de mama, tornando-se um problema de saúde pública no Brasil. Acomete em sua maioria mulheres de 30 a 54 anos, e de nível socioeconômico baixo. A média de sobrevivência é de 49% em países desenvolvidos e nos subdesenvolvidos. (27)

O seu desenvolvimento é lento, inicia-se com lesões precursoras, que evoluem para um processo evasivo, em um período aproximado de 20 anos, em alguns casos à evolução pode ser mais rápida. Este período longo permite que o diagnóstico seja precoce, melhorando o prognóstico da paciente. (28)

O que diferencia o câncer de colo uterino das demais neoplasias é o fato do seu desenvolvimento ocorrer após lesões pré-malignas, o que o torna um processo lento. Essas alterações podem ser observadas no exame citológico de Papanicolaou, e podem ser classificadas em NIC I, II e III (de acordo com o grau de invasão tecidual). (29)

A NIC I se caracteriza por lesões leves, as células atípicas apresentam um terço inferior do epitélio, e os outros dois terços estão normais, NIC II, displasia moderada, células atípicas ocupam a metade inferior do epitélio, mais acentuadas na porção inferior e NIC III, caracterizada por displasia acentuada e carcinoma in situ: atingem toda a espessura do epitélio. (30)

Importante ressaltar que 90% dos cânceres cervicais evoluem a partir de lesões NIC, mais nem toda NIC leva a um processo invasivo, e o tratamento é de acordo com o grau da lesão. Cerca de 16% e 34% se desenvolve para lesões pré-malignas NIC I e II, e 22% para NIC III.(31)

Alguns fatores contribuem para o desenvolvimento do câncer cervical, e são chamados de fatores oncogênicos, tais como, tabagismo, múltiplos parceiros sexuais, multiparidade, anticoncepcionais, micro-organismos e vírus como o papiloma vírus humano. O diagnóstico precoce é muito importante para prognóstico favorável, e o exame de Papanicolaou considerado ótima opção de escolha possibilitando a visualização de alterações celulares e diagnóstico de lesões com menor grau de invasão, melhorando o prognóstico final da paciente. (29)

3.3 Diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais

A colpocitologia ou exame de Papanicolaou pode ser realizado por coleta em meio líquido ou convencional. Quando feita em meio líquido, é necessário que se transfira as células esfoliativas colo do útero para um recipiente contendo um meio fixador, especificar qual sistema usado e a forma de processamento. O método de colpocitologia em meio líquido, tem um custo maior do que o convencional, porém, é considerado mais eficaz que a metodologia convencional, reduzindo o índice de amostra insatisfatória. (30)

A qualidade da amostra deve ser observada, para a avaliação de amostras insatisfatórias e necessidade de nova coleta, amostras satisfatórias, classificadas dentro dos limites de normalidade, podem apresentar alterações benignas ou reparativas, não neoplásicas. (31)

O exame citológico de Papanicolaou consiste na análise de amostras da ectocérvice e endocérvice, retiradas por raspagem, com espátula, escovas cervicais do colo do útero. É um exame muito comum, porém não são capazes de diagnosticar o papiloma vírus humano, somente as alterações celulares causadas por ele. Em mulheres jovens sexualmente ativas, este exame deve ser feito uma vez, quando dois exames consecutivos, é considerado normal, o exame pode ser repetido apenas uma vez a cada três anos. (31)

As atipias celulares devem ser observadas com muita atenção, e incluem: atipias de baixo grau, lesões de alto grau, carcinoma, adeno carcinoma e atipias de significado indeterminado. A relação do papiloma vírus humano com essas anormalidades no exame citológico é muito forte, estudos de coorte afirmam que mulheres infectadas pelo sorotipo 16, possuem risco aumentado de desenvolvimento ou lesões pré cancerígenas não portadores da infecção(32)

3.4 Tratamentos do câncer de colo uterino

Atualmente é grande o número de tratamentos contra o HPV e suas alterações e método de escolha é feita de acordo com parecer médico e o grau da lesão. O método de cauterização elétrica, a laser, crioterapia, excisão de zona de transformação, conização com bisturi a frio, são indicados quando se trata de NIC I. Em lesões dos tipos NIC II ou III, e o método de escolha é a retirada total do tumor. (33)

A recidiva é um fator que deve ser observado e administrado de forma incorreta de tratamento, doença multifocal ou persistência do papiloma vírus humano. A infecção por HPV pode ser eliminada após o tratamento de NICII ou III, porem em alguns casos a infecção pode predispor o tratamento. (33)

3.5 Relações do Papiloma Vírus Humano com o desenvolvimento do câncer cervical

Em 1949 o patologista George Papanicolau (criador do método de coloração papanicolauo) descobriu o exame citológico que pode ser utilizado para detectar o vírus do papiloma vírus humano, e do câncer de colo do uterino. Este exame poderia identificar alterações celulares malignas. Na década de 70 o conhecimento sobre a metodologia de coloração foi considerado como um avanço diagnóstico. (34)

Na década de 90, com o avanço da tecnologia molecular, foi possível relacionar os casos de carcinoma cervical, DNA do vírus HPV, sendo raros casos de carcinoma sem a presença do pelo papiloma vírus humano. (35)

A carcinogênese do vírus HPV, envolve presença de mudanças genéticas, que ativam a proto-oncogênese e inativa os genes supressores. Para cada passagem do ciclo do vírus existe um gene relacionado, e alguns desses genes podem levar a supressão de genes controle de desenvolvimento tumoral, propiciando o aparecimento de células malignas (cancerosas) que não mais respondem aos genes supressores tumorais. (35)

Quando em associação a fatores oncogenicos, físicos ou genéticos, possui a capacidade de alterar o controle do ciclo celular e sua diferenciação, podendo acelerar a multiplicação celular e favorecer a formação de células tumorais. (36)

O genoma do HPV é dividido em oito partes, sendo seis expressões precocemente (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e duas expressão tardiamente (L1 e

L2). As proteínas E5, E6 e E7 são responsáveis pela transformação celular, ativando genes ligados à oncogênese. Essas oncoproteínas interferem no processo de proliferação e diferenciação celular, desordenando o ciclo celular. (37)

Os genomas do vírus do HPV são encontrados no núcleo e células neoplásicas do colo do útero, ligados junto aos cromossomos. Esta ligação entre o DNA e o HPV, a expressão E6 e E7, que passam a interagir com as proteínas p53 e pRb, proteínas ligadas à supressão tumoral, prejudicam a função onco-supressora da célula responsável pelo apoptose celular, que começam a produzir células incapazes de mover, (38)

A proteína E6 do HPV se associa a proteína p53, impedindo o efeito supressor da proteína no ciclo celular. (37)

O gene E7 do HPV se liga as proteínas do pRb, provocando uma transformação, imortalização e posterior a formação de neoplasia. (39)

Dentre os sorotipos do papiloma vírus humanos, os 16 e 18 são de caráter oncogênico, classificados como de alto risco. (40)

Podemos considerar o HPV fator relacionado à formação de neoplasias, como diversos fatores oncogênicos, tais como, álcool, tabagismo, radiação ultravioleta. Outros E6 e E7 interagem com proteínas responsáveis pelo controle celular, transformando e imortalizando a célula, gerando uma lesão, possivelmente um câncer. (38)

4 VACINA CONTRA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO-HPV

4.1 Aspectos Gerais

Merk Sharp e Dohme, em 1996 começaram produção dos protótipos da vacina contra o papiloma vírus humano do sorotipo 16. No ano 2000, estudos foram focalizados para a produção de uma vacina, a qual tivesse única e ação preventiva contra os tipos de mais agressivos, papilloma virus humano(6, 11, 16 e 18). (39)

Foram avaliadas 20.541 mulheres em 33 diferentes países, de faixa etária entre 16 e 26 anos, onde o Brasil teve uma grande importância na realização destes estudos, por ter incluído 3.400 mulheres. A eficácia da vacina foi avaliada em quatro estudos. (40)

Os objetivos desses estudos não estavam apenas para criar vacinas capazes de prevenir mulheres antes da infecção pelo papiloma vírus humano, mais também rastrear as que já haviam tido contato com o vírus. (40)

As vacinas podem ser profiláticas, quando consideradas uma prevenção primária, ou terapêutica, quando agem, diminuindo lesões já instaladas que o papiloma vírus humano causou até o momento, regredindo o índice de uma progressão para um câncer de colo uterino. No momento estão disponíveis dois tipos de vacinas: a bivalente, Cervarix, que imuniza contra os sorotipos 16 e 18 e a quadrivalente, Gardasil, que cobre os tipos 6,11,16 e 18.(41)

A vacinação preventiva no Brasil o índice de morte de mulheres por câncer de colo de útero em até 65%. Deverá reduzir, portanto o rastreio por meio de Papanicolaou continua, pois é considerado como método preventivo, muito eficaz para o diagnóstico da infecção pelo papiloma vírus humano. Em conjunto os métodos preventivos de vacinação e preventivo de papanicolaou, acreditasse que em conjunto a utilização desses dois juntos poderia alcançar índices de 100% (42)

4.3 Produção das Vacinas

Não é possível produzir vacinas contra o papiloma vírus humano pelo emprego de vírus mortos ou atenuados. As vacinas são produzidas a partir da proteína L1 do capsídeo viral por tecnologia de DNA recombinante, que resulta em vírus-like particles (VLP), que são partículas muito semelhantes ao do vírus, porém como não possuem DNA, não são infectantes. (43)

As VLPs são estruturas tridimensionais vazias, antígenos puros, de alta imunogenicidade, sem material genético do vírus e não tem capacidade de infecção, replicação e capacidade oncogênica. (44)

A vacina funciona produzindo anticorpos neutralizantes contra proteínas do vírus L1 e L2, para cada tipo específico de papiloma vírus humano contido na vacina. A proteção é dependente quantidade de anticorpos produzidos no organismo de cada pessoa pele e pela persistência dos mesmos durante algum tempo. (44)

4.3 Vacinas profiláticas e preventivas

Existem dois tipos de vacinas disponíveis hoje contra o papiloma vírus humano. A Gardasil (guardian of squamous intraepithelial lesion) e a Cervarix (cervical +Rixenxart). A Gardasil é uma vacina recombinante quadrivalente que

previne contra os sorotipos 6, 11, 16 e 18. Cada 0,5 ml da vacina contém 20 µg da proteína HPV 6L1, 40 µg da proteína HPV 11L1, 20 µg da proteína HPV 18L1 e 20 µg de HPV 16L1, juntamente com sódio, cloreto de L-histidina, polisorbato 80, borato de sódio e água. Produto livre de conservantes e látex. (46)

As partículas são sintetizadas por meio de um fungo (*Saccharomyces cerevisiae*) que é facilmente encontrado em levedo ou levedura de cerveja, ele é absorvido 225 µg de sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo, que estimula e aumenta a resposta humoral. A vacina é administrada em três doses intramuscular (no músculo deltóide) nos meses 0, 2 e 6.(46)

A Cervarix é uma vacina recombinante bivalente, que protege contra os tipos 16 e 18. Sendo importante na prevenção de neoplasias. Cada dose desta vacina possuem 0,5 ml, divididos em 20 µg da proteína L1 HPV16, e 20 µg da proteína L1 HPV18. Essas partículas são as células de insetos (*Spodoptera frugiperda*). A vacina é administradas em três doses intramusculares, 0,1 e 6 meses.(47)

A vacina estimula a produção de anticorpos, com a finalidade de neutralizar, vírus HPV, subsequente imunizar contra o mesmo. As vacinas Terapêuticas auxiliam na diminuição de lesões já existentes, assim, ajudando no processo de regressão das lesões, diminuindo as possibilidades de aparecimento de tumor. (47, 48)

4.4 Eventos Adversos e Eficácia

Os eventos adversos podem se apresentar de forma sistêmica ou local. Os sintomas locais mais frequentes são dor, rubor, eritema. Os sintomas sistêmicos apresentam-se geralmente com febre, insônia, tontura, vômito e congestão nasal. Existem relatos de morte causados pela formação de coágulos sanguíneos, que ocorrem durante os estudos, porém, sem relação direta com a vacina. (49)

A vacinação preventiva contra doenças de origem viral é uma das medidas profiláticas que apresentam melhores resultados. A efetividade das vacinas é mais bem verificada quando administrada em mulheres que ainda não começaram a vida sexual.

A vacina bivalente mostrou 91,6% de eficácia, e a vacina quadrivalente que responde contra os tipos ontogênicos mostrou 100% de eficiência. (50)

A vacina foi considerada 100% eficaz através dos estudos FUTURE (female united to unilaterally reduce endo/ectocervical disease study group), que foi realizado com 5.455 mulheres entre 16 e 24 anos. Apresenta alto índice efetivo de idade na prevenção de lesões intra-epiteliais vaginais, vulvares, e

diminuição do desenvolvimento e evolução de lesões NIC I para NIC II ou NIC III. (50, 51)

Pacientes imunodeprimidos HIV- positivos tem maior chance de desenvolvimento câncer oral, anogenital, associados ao papiloma vírus humano. A eficácia da vacina em imunodeprimidos diminui a incidência de tumores nos mesmo. (52)

A vacina terapêutica melhora a imunidade celular e humoral, e evita a replicação do vírus e impede novas infecções. (53)

4.5 População-Alvo e contra-indicações

A população alvo são meninas adolescentes, com idades entre 9 e 13 anos , sendo importante sua administração antes da iniciação da vida sexual. Mulheres de 14 a 26 anos, também podem ser vacinadas, para prevenção contra os quatro sorotipos considerados mais oncogenicos contidos na vacina. O mesmo ocorre com já infectadas por outros subtipos do papiloma vírus humano, mesmo que o exame citológico de Papanicolaou apresente anormalidades, prevenções de infecções futuras por tipos de HPV contidos na vacina, porem a vacinação não pode ser confundida como forma terapêutica e sim preventiva contra o HPV. (54)

Mulheres de mais idade que ainda não tiveram relações sexuais, também podem se beneficiar com a administração da vacina, já que provavelmente não estão infectadas como vírus. (55)

Reações alérgicas levedura *Saccharomyces cerevisiae*. Em indivíduos já infectados pelo vírus, não há nenhuma relação q st não pod receb

CONCLUSÃO

As vacinas profiláticas protegem contra a infecção causada pelo Papiloma vírus humano HPV, e impedem o aparecimento de neoplasias cervicais. A vacina imuniza contra os sorotipos 6, 11, 16 e 18, responsáveis pelo aparecimento de condilomas genitais, e progressão para o câncer cervical.

É preciso que façam a conscientização das pessoas pela importância do uso de preservativos, e o a realização do exame citológico de Papanicolaou, para que o diagnóstico da infecção seja tratado antes de disseminar.

Vale ressaltar que a vacina não irá proteger contra infecções já existentes. A vacina tem mostrado maior efetividade quando administradas em adolescentes entre 9 e 13 anos.

Por meios de estudos sobre a eficácia e segurança, já foram aprovada a vacina no Sistema Único de Saúde (SUS), já estão disponibilizando, gratuitamente, e também nas escolas públicas e privadas. A imunização por meio da vacina sem dúvidas é o melhor meio de prevenção para o Papiloma vírus humano, estando já acessível para a população Brasileira, assim passando mais orientações de como evitar a infecção pelo vírus HPV, e diminuir os números de infecção e óbitos de mulheres infectadas.

ABSTRACT

The human papilloma virus is a sexually transmitted disease, your infection can be through sexual contact, from mother to fetus, and by fomites. The tipos16 and 18 are capable of causing malignant lesions, strains 6 and 11 are less oncogenic. A great opportunity to reduce the rates of cervical cancer with the use of prophylactic vaccines against human papilloma virus, because of the strong association of virus infection with progression to cervical neoplasia. The vaccine acts by stimulating the production of antibodies and thus preventing per specific serotype contained in the vaccine. This article comes up a literature review, with the aim to describe aspects of vaccines, such as, production of vaccines, indications, contraindications, target population, adverse reactions, duration of protection and efficacy.

Key word: Human papillomavirus, cervical cancer, prophylactic vaccines and their effectiveness.

REFERÊNCIAS

- 1- MOLLERS et al. BMC Public Health: **Equity in human papilloma virus Vaccination uptake?**: Sexual behavior, Knowledge and demographics in a cross-sectional study in (un) vaccinated girls in the Netherlands, 2014. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2458114/288>>. Acesso em 17 Ago 2014.
- 2- ILLAN et al, BMC Medical: **Ethical considerations os universal vaccination against human papilloma virus**, 2014. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1472-6939/29>>. Acesso em 07 Ago 2014.
- 3- OSMAM ORTASHI et al. **Asian Pacific Journal of cancer Prevetion, Acceptabiity of human Papilloma virus vaccination among women in**

the united arab emirates, V. 15, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP>>. Acesso em 05 Jul 2014.

4- MC DONALD et al. **Distribution of human papillomavirus genotypes among HIV-positive and HIV-negative women in Cape Town, South Africa**. March 2014/volume4/Article48. Disponível em : <http://www.biomedcentral.com>>. Acesso em 08 Ago 2014.

5 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals**[monograph on the internet]. Geneva (Switzerland): WHO;2007.[cited 2009 set 15]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07_05_eng.pdf> Acesso em: 10 Jul 2014.

6- HUNG et al. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther*.2008.April;8(4):421-439.doi:10.1517/1412598.4.421. Disponível em: <http://biomedcentral.com>> Acesso em : 15 Set 2014.

7-REITER et al. HPV Vaccine and Adolescent Males. *Vaccine*.2011 August 5.29(34): 5595-5602.doi: 10.1016/j.vaccine.2011.06.020. Acesso em 19 Set 2014.

8- MORTOZA G Jet al, Infecção pelo HPV: manual para concursos/TEGO,4. Ed. **Ginecologia & Obstetrícia**, SOGIMIG.

9- CAMPO S. **Ginecologia/mulher**. HPV-papiloma vírus, 2003. Disponível em: <http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/747>>. Acesso em 09 Ago 2014.

10- WANG S.X et al. **Potential anti-HPV and Related cancer agents from marine resources**:Na overview.*Mar. Drugs* 2014,12,2019-2035;doi:10.3390/md12042019. Disponível em: www.pubmed.com>. Acesso em 08 ago. 2014.

11- ILLANA P.N,AZNAR J,DOMINGO J.D,Ethical considerations of universal vaccination against human papillomavirus,*BMC Medical Ethics* 2014.Disponível em : <http://www.biomedcentral.com/1472-6939/15/29>>. Acesso em 11 jul 2014.

12- MOLLERS M, LUBBES K, SPOEELTRAK.S,et al. **Equity in human papilloma virus vaccination uptake?:sexual behaviour,Knowledge and demographics in a cross-sectional study in 9un) vaccinated girls in the Netherlands**, 2014.Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/288>>. Acesso em: 18 ago 2014.

- 13- SOUTO R, FALHARI J.P.B, CRUZ A.D .O papilloma vírus humano: um fator relacionado com formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2005;51(2):155-160. Disponível em : http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v02/pdf/revisao2.pdf. Acesso em 8 ago 2014.
- 14- Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia.**Papiloma vírus humano(HPV) diagnostic e tratamento**, 2002.Disponível em: http://projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/079.pdf. Acesso em: 12 set 2014.
- 15- SANCHES E.B. Prevenção do HPV: utilização da vacina dos serviços de saúde. **Revista Saúde e Pesquisa**, vol.3,nº2,p.254-261,maio/agosto.2010.
- 16- SUMMERSGILL K.F, SMITHEM, LEVY B.T,ALLEN J.M et al. **Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents**. Oral surg oral med oral pathol oral radiolendond, 2001; 91:62-9.Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S180886942010000100013&script=sci_ar_text&tlng=en>. Acesso em: 09 jul 2014.
- 17- BRAGNOLO A.L,ELI D, HAAS P. **Papiloma vírus humano (HPV)**.RBAC,vol.12(2):91-96, 2010.Disponível em : <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=558425&indexSear>>. Acesso em : 5 jul 2014.
- 18- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). - **HPV e câncerperguntas mais frequentes**, 2013. Disponível em: <www.inca.gov.br/imprensa.asp?op=cv&id=2687>. Acesso em 20 ago 2014.
- 19- WALBOOMERS J. M et al. Human papillo in false negative archival cervical smears:implications for screening for cervical cancer . **J Clin Pathol** 2005; 48:728-32. Disponível em :<http://www.bibliomed.com.br/diretrizes/pdf/papilomavirus.pdf>. Acesso em: 4 set 2014.
- 20- Mosciki A.B. Impact of HPV infection in adolescente populations.**J AdolHealth**.2005;37s3-s9.
- 21- Munoz N,Bosh F.X,Sanjose S, Herrero R,Castellsangue X,Shan K.V,et al. Epidemiologic classification of human Papillomavirus Types associated with cervical câncer .**N Engl J Med** ,2003;348:518-27.Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3868114/>. Acesso em: 7 set 2014.

22- INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA). **O que é o câncer?** Perguntas frequentes. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322. Acesso em 27 de setembro de 2014.

23- GUEMBAROVSKI R.L.; CÓLLUS I.M.S. **Câncer:** uma doença genética. Departamento de biologia Geral-CCB, Universidade de Londrina. 03.01,4-7(2008). Disponível em: <www.sbg.org.br>. Acesso em 17 de setembro de 2014.

24- NAOUM, P.C. **Imunologia do câncer.** Academia de ciência e tecnologia de são José do rio preto, SP. 2013. Disponível em: <[http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/imunocancer.pdf](http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/imunologia/imunocancer.pdf)>. Acesso em: 14 jul 2014.

25- GUIMARÃES, D.P. FERREIRA, C.G. Direções da pesquisa translacional em oncologia IN: Ferreira, C.G. Rocha, J.C.C. (Org). **Oncologia Molecular.** São Paulo: Editora Atheneu, 2004. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicacoes/Cancer_Familiar_fim.pdf>. Acesso em: 22 ago 2014.

26-MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de atenção à saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Coordenação de Prevenção e vigilância de câncer.** Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ), 2007. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_incidencia_cancer_2008.pdf>. Acesso em: 6 ago 2014.

27- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Programa Nacional do Controle do Câncer do Colo de Útero.** O Programa Viva Mulher: informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas. Rio de Janeiro: INCA, 2002. Acesso em, 13 de setembro de 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/prevencao/programas/viva_mulher>. Acesso em: 14 out 2014.

28- KIEIHUES P, ELIAS C. **Colposcopiae tratamento da neoplasia intraepitelial cervical.** Manual para principiantes [citado 2008 fev 15]. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=2>. Acesso em: 3 set 2014.

29- ALVES, V.A. et al **Comparison of manual and automated methods of liquid-based cytology.** A morphologic study. Acta Cytol. 2004; 48(2): 187-93. Disponível em: Alves VA, BIBBO M, SCHMITH FC, MILANEZI F, LONGATTO

FILHO A. **Comparison of manual and automated methods of liquid-based cytology.** A morphologic study. *Acta Cytol.* 2004; 48(2): 187-93

30- DERCHAIN S F M, FILHO A L, SYRJANEN K J. e **Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento.** *Rev Bras Ginecol Obster*, 2005;27(7):425-33. Disponível em : <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v27n7/a10v27n7.pdf>>. Acesso em: 2 out 2014.

31- CASARIN M. R, PICCOLI J. C. E. **Educação em saúde para prevenção do câncer de colo do útero.** *Ciências e saúde coletiva*, 16(9): 3925-3932 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.org/pdf/csc/v16n9/a29v16n9.pdf>>. Acesso em: 5 out 2014.

32-SOTO-WRIGHT V, SAMUELSON R, MCLELLAN R. **Current management of low-gradesquamous intraepithelial lesion, high-grade squamous epithelial lesion, and atypicalglandular cells.** *Clin Obstet Gynecol.* 2005; 48(1): 147-59. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15725867>>. Acesso em:5 nov 2014.

33-Zur Hausen. **Papillomaviruses in human cancers.** *Mol Carcinog* 1988; 1:147-50. Disponível em :<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-71672010000200021&script=sci_arttext>. Acesso em: 14 nov 2014.

34- Bosch FX, Munoz N. **The viral etiology of cervical cancer.** *Virus Research* 2002; 89: 183-90. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445658>>. Acesso em :2 ou set 2014.

35- Kisseljov FL. **Virus-associated human tumors: cervical carcinomas and papilloma viruses.** *Biochemistry.* 2000; 65(1): 68-77. Translated from *Biokhimiya*.2000; 65(1):79-91. Disponível em: 8 nov 2014.

36- NOVAES, L. C. G. et al. **Biologia Molecular dos papiloma vírus humanos e sua participaçãoNa carcinogênese.** *Revista de Saúde do Distrito Federal*, v. 3, n. 3/4, p. 29-36, jul./dez.2002.

37- LORINCZ C. **HPV.** 1ªed. Editora Revinter, Rio de Janeiro, 1997.

38- Burd EM. **Human Papillomavirus and Cervical Cancer.** *Clin Microbiol Rev* 2003;16(1):1-179.

39- **Vacina contra o HPV alcança 100% de eficácia.** *Estadão.com.* Folha online e Agencia EFE. Disponível em: <<http://www.cib.org.br/em-dia>>. phd. Acesso em 12 de Outubro 2014.

40- Derchain SFM, Sarian LOZ. **Vacinas profiláticas para o HPV.** *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; 29(6): 281-4.

41- LOWY DR, SCHILER JT. **Prophylactic human papillomavirus vaccines** *J Clin Invest*.2005; 116:1167-73. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000500002. Acesso em: 9 out 2014.

42-QUINT WG, HARMSEL WA, DOORN LJ. **Vaccination against human papillomavirus for the prevention of cervical cancer.** *Ned Tijdschr Geneeskd*, Jun 24; 150 (25): 1380-4 2006. Disponível em: <http://core.kmi.open.ac.uk/download/pdf/11480900.pdf>. Acesso em:12 out 2014.

43- BAYAS JM, COSTAS L, MUNOS A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy and side effects. **Ginecol Oncol**,2008; 1109(3 suppl2):11-4

44-CHEN CJ et al. Soroprevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in the general population in Taiwan:Implication for optimal age of human papillomavirus vaccination. **J.Clin Virol** Jan 5, 2007.Disponível em: http://www.newslab.com.br/ed_anteriores/87/art03.pdf. Acesso em:23 out 2014.

45-HERBERT J, COFFIN J. Reducing patient risk for human papillomavirus infection and cervical cancer .**J Am Osteopath Assoc** 2008; 108(2):65-70.Disponível em: <http://www.jaoa.osteopathic.org/content/108/2/65.full.pdf>. Acesso em: 9 out 2014.

46-KEAM SJ, HARPER DM. **Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine(recombinant, ASO4 adjuvant, absorbed) [Cervarix]**.*Drugs*.2008; 68(3):359-72.Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225769/>

41-NADAL, S.R; MANZIONE, C.R.Vacinas contra o papilomavirus humano. **Revista Brasileira colo Proctol**; Jul.-Set (30 337-340, 2006.Disponível em: http://www.newslab.com.br/ed_anteriores/87/art03.pdf

47-MC LEMORE, MR.Gardasil: introducing the new human papillomavirus vaccine. **ClinJ Oncol Nurs** 2006; 10 (5):559-60.Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17063609>. Acesso em: 22 jul 2014.

48-BOSCH FX, FRANCO EL et al. CHAPTER 30: **HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusion from a 2006 workshop of international experts.***Vaccine* Aug 21:24, 2006.Disponível em : <http://apps.szu.cz/svi/cejph/archiv/2008-sup-16-full.pdf>. Acesso em 1 jul 2014.

49-GARLAND SM, HERNANDEZ-AVILA M, WHEELER CM, PEREZ G, HARPER DM, LEODOLTER CM, et al. **Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to preventanogenital diseases.***N Engl J Med* 2007;356(19):1928-43.Disponível em : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494926>. Acesso em: 14 out 2014.

50-PALEFSKY JM, GILLISON ML, STRICKLER HD. **Chapter 16: HPV vaccinesin immunocompromised women and men.** *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S140-6.Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010198802006000300017&lang=pt>. Acesso em 5 jun 2014.

51- GREEN KL, GASTON K. **Development of a topical protein therapeutic for human papillomavirus and associated cancers.** BioDrugs. 2006; 20(4): 209-18. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010198802006000300017&lang=pt>. Acesso em 3 out 2014.

52-AN ADVISORY COMMITTEE. **Statement on humanpapillomavirus vaccine.**Canada Communicable Disease Report 2007; 33(2): 1-32. Disponível em: <http://immunize.ca/en/diseases-vaccines/hpv.aspx>>. Acesso em 9 jul 2014.

53-MARKOWITZ, L.E. et al. **Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of theadvisory committee on immunization practices (ACIP).**MMWR Recomm Rep 2007; 56:1-24. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr56e312a1.htm>. Acesso em: 7 out 2014.

54-Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. **Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases.** N Engl J Med 2007; 356:1928-43. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494926>>. Acesso em 14 de mai 2014.

55-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010; 59(20): 626-9. Disponível em:<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a4.htm>. Acesso em:15 maio 2014.

