

Impacto da vacina contra HPV na incidência de lesões pré-neoplásicas

Impact of HPV vaccine on the incidence of pre-neoplastic injuries

Impacto de la vacuna contra el HPV en la incidencia de lesiones preneoplásicas

Roberta Cíntia Sousa Coelho¹, Cecília Miranda Gonçalves¹, Letícia Soares Damasceno¹, Ana Luísa de Cássia Magalhães Ferreira¹, Laryssa Vieira Gonçalves¹, Tarsila de Paiva Ribeiro¹, José Helvécio Kalil Souza¹, Andrezza Vilaça Belo Lopes².

RESUMO

Objetivo: Apresentar trabalhos científicos que mostram o impacto da vacinação quadrivalente contra o HPV na queda da incidência do câncer cervical; como forma de ratificar a importância da prevenção primária em um dos principais problemas de saúde pública na saúde da mulher. **Revisão bibliográfica:** O câncer de colo uterino é responsável por um número expressivo de mortes de mulheres de diversas faixas etárias em diferentes lugares do mundo. Sua ocorrência tem sido amplamente associada à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), que ocasiona uma taxa de replicação celular desmedida com evolução tumoral. Entretanto, com o advento das vacinas para alguns genótipos do HPV, o número de casos de câncer cervical associado a essa infecção tem reduzido drasticamente, principalmente, nos países em desenvolvimento. As vacinas atualmente disponíveis no mundo compreendem a bivalente, a quadrivalente e nonavalente. No Brasil, após a inclusão da vacinação contra o HPV no Programa Nacional de Imunização, em 2014, houve redução dos casos de câncer cervical diagnosticados. **Considerações finais:** Os trabalhos apresentados levam à conclusão de que a vacinação contra o HPV é eficaz em reduzir a incidência das lesões pré-neoplásicas relacionadas ao câncer de colo uterino; o que contribui para a diminuição de morbimortalidade das mulheres vacinadas.

Palavras-chave: *Papillomaviridae*, Neoplasias do Colo do Útero, Vacinação em Massa.

ABSTRACT

Objective: To present scientific works that show the impact of quadrivalent vaccination against HPV in the decrease in the incidence of cervical cancer; as a way of ratifying the importance of primary prevention in one of the main public health problems in women's health. **Bibliographic review:** Cervical cancer is responsible for a significant number of deaths in women of different age groups in different parts of the world. Its occurrence has been widely associated with Human Papillomavirus (HPV) infection, which causes an excessive rate of cell replication with tumor evolution. However, with the advent of vaccines for some HPV genotypes, the number of cases of cervical cancer associated with this infection has drastically reduced, especially in developing countries. The vaccines currently available in the world comprise bivalent, quadrivalent and nonavalent. In Brazil, after the inclusion of HPV vaccination in the National Immunization Program in 2014, there was a reduction in the number of diagnosed cervical cancer cases. **Final considerations:** The works presented lead to the conclusion that vaccination against HPV is effective in reducing the incidence of pre-neoplastic lesions related to cervical cancer; which contributes to the reduction of morbidity and mortality of previously vaccinated women.

Keywords: *Papillomaviridae*, Uterine Cervical Neoplasms, Mass Vaccination.

¹ Faculdade de Minas (FAMINAS - BH), Belo Horizonte - MG.

² Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina (UFMG), Belo Horizonte – MG.

RESUMEN

Objetivo: Apresentar trabalhos científicos que demonstram o impacto da vacinação tetravalente contra o VPH na diminuição da incidência do câncer de colo uterino; como uma forma de ratificar a importância da prevenção primária em um dos principais problemas de saúde pública na saúde da mulher. **Reseña bibliográfica:** O câncer de colo uterino é responsável por um número significativo de mortes em mulheres de diferentes grupos de idade em diferentes partes do mundo. Sua aparição se associou amplamente com a infecção por o Vírus do Papiloma Humano (VPH), que provoca uma taxa excessiva de replicação celular com a evolução do tumor. Sem embargo, com o advenimento de vacinas para alguns genótipos de VPH, o número de casos de câncer de colo uterino associado a esta infecção se reduziu drasticamente, especialmente em países em vias de desenvolvimento. As vacinas atualmente disponíveis no mundo compreendem bivalentes, tetravalentes e nonavalentes. No Brasil, depois da inclusão da vacinação contra o VPH no Programa Nacional de Imunizações em 2014, houve uma redução no número de casos de câncer de colo uterino diagnosticados. **Consideraciones finales:** Os trabalhos apresentados permitem concluir que a vacinação contra o VPH é eficaz para reduzir a incidência de lesões preneoplásicas relacionadas com o câncer de colo uterino; o que contribui para a redução da morbimortalidade de mulheres previamente vacinadas.

Palabras clave: *Papillomaviridae*, Neoplasias del Cuello Uterino, Vacunación masiva.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero foi o quarto câncer mais frequente em mulheres de todo o mundo no ano de 2018, ocupando a mesma posição no que se refere à mortalidade no período mencionado (BRAY F, et al., 2018).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), ele é considerado o terceiro câncer que mais acomete as mulheres brasileiras, sendo responsável por cerca de 6.380 óbitos em 2017 (INCA, 2020). Sua ocorrência é vinculada em, aproximadamente 90% dos casos, a uma prévia infecção com alguns subtipos de papiloma vírus humano (HPV), agente epiteliotrópico que apresenta mais de 100 genótipos subdivididos em vírus de alto grau e de baixo grau (RABENHORST SHB, et al., 2013).

Esse vírus, quando em contato com mucosas, como a cervical, penetra nas células epiteliais podendo desencadear modificações morfofisiológicas que resultam na incapacidade de controle do ciclo celular e da taxa de proliferação celular. O potencial oncogênico do HPV varia com o genótipo, sendo os subtipos 16 e 18 de alto risco pela capacidade de inserir seu DNA ao material genético da célula hospedeira. Ademais, o maior potencial oncogênico dos subtipos supracitados está associado a expressão de proteínas virais. A proteína E6 leva à degradação do gene p53, que possui papel regulatório do ciclo celular, e a proteína E7 é responsável pela degradação da proteína celular do retinoblastoma (pRb). Assim, os subtipos de alto risco ocasionam proliferação celular exacerbada, imortalização celular, perda da regulação da diferenciação celular, suscetibilidade a metástase e escape da vigilância imunológica (SEHNAL B, et al., 2014; ATHANASIOU A, et al., 2020).

Entretanto, a frequência de casos de neoplasias uterinas relacionadas à infecção por HPV têm diminuído com a inclusão no Plano Nacional de Imunizações, do Ministério da Saúde, de vacinas contra este agente, as quais são sintetizadas utilizando-se técnicas de DNA recombinante em células de leveduras e insetos. Após a administração da vacina, o indivíduo produzirá anticorpos que, ao se ligarem às proteínas L1 do capsídeo viral, impedirão a penetração do vírus nas células humanas (ATHANASIOU A, et al., 2020). No momento, as vacinas disponíveis são a bivalente, a quadrivalente e a nonavalente (ainda submetida a estudos e em uso restrito de alguns países) (ATHANASIOU A, et al., 2020).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é apresentar dados da literatura científica que mostrem as modificações na incidência do câncer de colo uterino e da mortalidade relacionada a este, a partir da imunização preconizada em alguns países, visando ressaltar a importância deste tipo de prevenção primária.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O câncer de colo de útero é mais comum na população feminina de países subdesenvolvidos e/ou em desenvolvimento, correspondendo a cerca de 80% dos casos em todo o mundo (SICHERO L, et al., 2020). Cálculos estatísticos apontam para um crescimento de aproximadamente 78% da mortalidade por câncer cervical no período compreendido entre 2012 e 2030 (SICHERO L, et al., 2020).

A estimativa da incidência de câncer de colo de útero no Brasil no triênio (2020-2022), indica um aumento de 49.770 casos (INCA, 2020). Para o ano de 2022, havia uma estimativa de 16.710 novos casos, sendo que 16% (2.680) e 32,3% (5.400) ocorreriam nas regiões Sul e Sudeste, respectivamente; 7,8% (1.320) na região Centro-Oeste; 31,4% (5.250) na região Nordeste e 12,3 (2.060) na região Norte (INCA, 2022). Atualmente, o carcinoma do colo do útero é o primeiro em incidência na região Norte, o segundo mais incidente nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, quarto na região Sul e quinto na região Sudeste (INCA, 2021).

A infecção pelo vírus do HPV é um fator indispensável, mas não isolado para o câncer de colo uterino, visto que é necessária uma infecção recorrente por subtipo oncogênico do vírus (CARVALHO KF, et al., 2019). Grande parte das infecções pelo HPV é eliminada por meio da ação do sistema imune do hospedeiro entre 1 a 2 anos após a exposição ao vírus. Entretanto, o comportamento celular induzido pela presença do vírus depende do genótipo viral, da ativação de proteínas virais com capacidade de alterar o ciclo celular e da idade da paciente (SCHIFFMAN M, et al., 2007). A infecção pelo vírus do HPV e sua evolução ocorrem de forma insidiosa, ao longo de décadas. Sua progressão pode ser caracterizada em quatro etapas: (a) Contato com o vírus HPV. No epitélio do colo uterino os vírus então, deslocam-se para a camada basal. (b) Persistência viral, decorrente de um período de reatividade após um estado latente. (c) Período de progressão das alterações cervicais pré-neoplásicas (displasia). (d) Alterações cito e histológicas compatíveis com câncer cervical invasivo (SCHIFFMAN M, et al., 2007).

O processo de modificação celular epitelial origina as lesões subclínicas, subdivididas, com base na citologia em lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) ou lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL). As lesões de baixo grau são histologicamente identificadas pelo acometimento apenas do terço inferior do epitélio e com poucas figuras de mitose em suas células. Já as lesões de alto grau podem acometer dois terços do epitélio (NIC II) ou toda a extensão do epitélio (NIC III), com aumento mais expressivo do volume celular, várias figuras de mitose e de atipias celulares (SANTANA EA, et al., 2008; SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2004).

Mesmo na presença de alterações cito e histológicas cervicais pela infecção por subtipos de HPV, ocorrerá produção de uma baixa resposta imune adaptativa, com pequena produção de anticorpos incapazes de oferecer uma proteção eficaz a todas as mulheres, tornando necessário a terapia vacinal como proteção primária desta população (ATHANASIOU A, et al., 2020).

A vacina contra o HPV é produzida por estratégias biotecnológicas que utilizam partículas semelhantes ao vírus chamadas de VLP (da sigla em inglês, partículas vírus like), em que genes virais, como o gene L1, que codifica as "partículas vírus like", são incorporados a cultura de células de insetos ou ao material genético de leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*). Posteriormente, as moléculas de VLP produzidas são isoladas, complexadas com sulfato de hidroxifosfato e disponibilizadas para administração (BRAY F, et al., 2018; ATHANASIOU A, et al., 2020; CARVALHO KF, et al., 2019; CALUMBY RJN, et al., 2020; ZARDO GP, et al., 2014).

Atualmente existem disponíveis três tipos de vacinas diferenciadas pelos subtipos de derivados virais presentes: bivalente, quadrivalente e nonavalente. No Brasil, apenas a bivalente (Cervarix®) e a quadrivalente (Gardasil®) são licenciadas e comercializadas. A primeira objetiva conferir a imunidade apenas para os subtipos oncogênicos de HPV 16 e 18, responsáveis por cerca de 70 % de todos os casos de câncer cervical. Foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2009 e é indicada para mulheres a partir de 9 anos, sem restrição de idade. Seu esquema de vacinação compreende três doses, sendo a segunda e terceira doses administradas no período entre um e seis meses após a dose inicial (CALUMBY RJN, et al., 2020).

A vacina quadrivalente para o HPV teve sua aprovação pelo FDA em 2006, e já é utilizada em 133 países. No Brasil, o Programa Nacional de Imunização (PNI) incorporou essa vacina ao calendário nacional de vacinação em 2014, com aplicação nas adolescentes entre 9 e 13 anos de idade, de forma articulada nas unidades de saúde e nas escolas públicas e privadas (SANTOS JGC e DIAS JMG, 2018). Ela é indicada para prevenção de infecção causadas pelos subtipos de HPV não oncogênicos (6 e 11) e oncogênicos (16 e 18). Ensaio clínico de fase III com a quadrivalente demonstraram uma eficácia de 95% contra infecções persistentes por HPV dos subtipos 16 e 18, bem como com lesões associadas à NIC de alto grau (INCA, 2020; MCLAUGHLIN-DRUBIN ME e MÜNGER K, 2009).

No ano de 2017, a vacinação contra o HPV no Brasil passou a ser indicada também para o sexo masculino, sendo o primeiro país da América Latina a adotar tal prática. Tal medida objetivava reduzir tanto a transmissão do vírus para mulheres, como também reduzir a incidência de diversos cânceres decorrentes da infecção pelo HPV que acometem ambos os sexos, como câncer de boca, ânus e orofaringe (SANTOS JGC e DIAS JMG, 2018; ZARDO GP, et al., 2014).

Atualmente, no Brasil, o protocolo de vacinação descrito pelo SUS, para a vacina quadrivalente, preconiza a administração em meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos, em duas doses com intervalo de 6 meses (RIBEIRO DV, 2019). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) indica a administração da vacina quadrivalente para mulheres e homens entre 9 e 26 anos de idade, porém indivíduos acima de 15 anos não tem direito à imunização pelo SUS (MS, 2013). Devem ser vacinadas também mulheres entre 9 e 26 anos de idade vivendo com HIV/Aids (SANTOS JGC e DIAS JMG, 2018). Após os 15 anos de idade, o esquema vacinal compreende 3 doses com intervalos de 2 e 4 meses entre elas.

É importante destacar, que após a introdução dessa vacina, os países com programas de alta cobertura vacinal, como Estados Unidos, puderam observar em cerca de seis anos, uma diminuição da ocorrência de casos de alterações cervicais relacionadas com os subtipos de vírus cobertos pela vacina, sendo essa diminuição maior (64%) nas mulheres pertencentes à faixa etária entre 14 e 19 anos, devido a maior cobertura vacinal nessa faixa etária, do que naquelas que possuíam entre 20 e 24 anos (34%) (MARKOWITZ LE, et al., 2017).

A partir de 2014 foi introduzida uma terceira vacina no mercado internacional: a nonavalente (Gardasil-9®), que abrange os genótipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (ATHANASIOU A, et al., 2020; CALUMBY RJN, et al., 2020; RIBEIRO DV, 2019). Estudos de avaliação de sua eficácia mostram que não existe diferença entre a eficácia da vacina nonavalente e a quadrivalente contra infecções persistente e lesões relacionadas aos subtipos de HPV 6, 11, 16 e 18; porém há uma possibilidade de cobertura adicional em torno de 8 a 18%, quando considerados os demais subtipos de HPV de alto risco (31, 33, 45, 52 e 58) (LOPALCO PL, 2017). Entretanto, houve um aumento dos efeitos adversos, principalmente os relacionados ao local de inoculação da vacina, devido a maior quantidade de antígenos presentes na mesma (JOURA EA, et al., 2015; VESIKARI T, et al., 2015).

No Brasil, no ano de 2020, a primeira dose da vacina de HPV foi aplicada em 70% das meninas de 9 a 15 anos e em aproximadamente 40% dos meninos de 11 a 14 anos, sendo que a meta era de 80%. Os índices foram ainda piores para a segunda dose, sendo de 40% e 30% no sexo feminino e masculino, respectivamente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2020). Os efeitos adversos relacionados à vacinação podem ser divididos em locais ou sistêmicos. A maioria dos indivíduos desenvolve a forma local e cursa com: reação de dor, edema e eritema no local da vacina. Já aqueles que desenvolvem efeitos adversos sistêmicos, cursam com febre, náusea, diarreia, cefaleia, vômito, vertigem, mialgia, odontalgia, infecção do trato urinário, adinamia, artralgia, privação de sono e congestão nasal (BORSATTO AZ, et al., 2011). Os efeitos citados correspondem a 94% dos efeitos adversos e são considerados não graves. Entretanto, 6% foram considerados graves, compreendendo ocorrência de Síndrome de Guillain-Barré, choque anafilático e dano ao sistema nervoso central (ZARDO GP, et al., 2014).

Pela forma de transmissão do HPV via sexual ser semelhante à principal via de transmissão do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV), torna-se válido ressaltar como a infecção mútua por esses

microrganismos potencializa os efeitos deletérios. Por se tratar de infecções virais, é necessário que a resposta desencadeada pela imunidade adquirida seja predominantemente Th1 (GUIMARÃES MVMB, et al., 2011). No entanto, na coinfeção com o HIV, os níveis de IL-10 encontram-se elevados, sendo esta, uma citocina desencadeadora da resposta Th2 e inibidora da resposta Th1, impossibilitando a ativação dos linfócitos TCD8+ e das células natural killer (GUIMARÃES MVMB, et al., 2011).

Foi possível então inferir que o HIV pode agravar o quadro de lesão pré-neoplásica desencadeado pelo HPV, através da manipulação da resposta imune do hospedeiro e menor eficiência na eliminação do vírus HPV (SCHIFFMAN M, et al., 2007; GUIMARÃES MVMB, et al., 2011), o que ressalta a importância da vacinação dos pacientes que possuem HIV e Aids, visto que possuem maior risco de complicações posteriores à exposição e infecção pelo HPV, podendo desenvolver cânceres mais agressivos (GILIO AE, 2009).

A terapia vacinal contra o HPV tem sido alvo de diferentes estudos no intuito de avaliar sua eficácia e a melhor estratégia de vacinação. No que diz respeito ao número de doses administradas e seus intervalos, Brotherton JM, et al. (2019) avaliaram a eficácia da vacina quadrivalente contra o HPV, em relação ao número de doses aplicadas, contra a ocorrência de Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 ou pior (NIC2+) em mais de 250.000 mulheres australianas ao longo de 7 anos de acompanhamento.

Os resultados mostraram uma equivalência de efeito protetor entre os diferentes esquemas de doses (1 duas ou 3 doses) analisados pela titulação de anticorpos semelhante entre os grupos. Tal resultado pode, ser uma estratégia para ampliar a cobertura vacinal em todo mundo e aumentar a adesão pelos pacientes resistentes a vacinas que necessitam de doses de reforço.

Outro questionamento sobre a eficácia vacinal, diz respeito à idade ideal de vacinação. Um estudo de coorte realizado na Suécia avaliou o impacto da vacinação no Valor Preditivo Positivo (VPP) da citologia para NIC2+. As mulheres do estudo foram subdivididas em 3 grupos: não vacinadas, vacinadas entre 17 e 22 anos de idade e vacinadas antes dos 17 anos de idade. Os resultados mostraram uma diminuição do VPP para NIC2+ da citologia nos grupos de mulheres vacinadas. Outra importante constatação foi de que a queda do valor preditivo positivo foi mais expressiva no grupo de mulheres vacinadas em idade mais precoce (8% de diminuição do VPP nas vacinadas entre 17 e 22 anos e 17% nas vacinadas antes de 17 anos) (LEI J, et al., 2020).

Um estudo publicado por Herweijer E, et al. (2016) objetivou quantificar o efeito da vacinação quadrivalente contra o HPV para NIC2+ em uma coorte de 51.333.691 mulheres com idade entre 13 e 29 anos. Os resultados mostraram eficácia de vacinação inversamente proporcional à idade da vacinação (75% nas mulheres que se vacinaram antes dos 17 anos; 46% para as que se vacinaram entre 17 e 19 anos e 22% para as que se vacinaram entre 20 e 29 anos).

Houve também uma redução dos casos de NIC2+ em mulheres que iniciaram a vacinação 2 anos ou mais antes do diagnóstico, porém a incidência de lesões de alto grau não diminuiu nas participantes vacinadas em intervalo menor que 2 anos do referido diagnóstico, reforçando a hipótese de que a vacina atua como prevenção primária da infecção pelo HPV e não da evolução das lesões já causadas.

Adicionalmente um estudo de coorte realizado em meninas na faixa de 14 a 19 anos na Finlândia, também comprovou a eficácia protetora da vacina contra NIC3+. Neste trabalho observou-se que 10 pacientes pertencentes ao grupo de mulheres não vacinadas desenvolveram carcinoma invasivo HPV dependente, dos quais 8 com sítio cervical (LUOSTARINEN T, et al., 2018).

Como resultado, houve uma redução em 58% na ocorrência de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 (NIC2) no grupo das mulheres vacinadas. Comparando os grupos imunizados divididos por idade, houve redução de 39% da lesão mencionada nas mulheres que receberam as doses da vacina antes dos 17 anos (LEI J, et al., 2020). Uma das possíveis justificativas para a diminuição da eficácia da vacina em mulheres acima de 30 anos é justamente a maior possibilidade de exposição prévia ao HPV, reafirmando a obtenção de melhores resultados com a vacinação antes do início da atividade sexual (ARBYN M, et al., 2018).

Vários trabalhos buscaram avaliar a eficácia da ativação da resposta imune humoral da vacina contra o HPV. Um estudo, duplo-cego, randomizado, multicêntrico, realizado na África Subsaariana, propôs avaliar a taxa e titulação de anticorpos contra o HPV de genótipos 16 e 18, em mulheres soronegativas para HIV subdivididas em duas faixas etárias: a primeira entre 10 e 14 anos e a segunda entre 15 e 25 anos.

A vacina aplicada possuía em sua composição hidróxido de alumínio, com o objetivo de aumentar sua eficácia, sendo administrada em um esquema de três doses (0, 1 e 6 meses). Os resultados mostraram que, no sétimo mês após a vacinação, 100% das mulheres soronegativas antes da vacinação se tornaram soropositivas para anticorpos anti-HPV16 e 18. A titulação de anticorpos produzidos manteve-se até a avaliação após 12 meses de vacinação. Foi observado que a taxa de anticorpos foi cerca de 1,4 maior no grupo de meninas entre 10 e 14 anos em relação ao grupo de meninas de 15 a 25 (SOW OS, et al., 2013).

Outro estudo publicado em 2015 avaliou a permanência da resposta imune após 9 anos de vacinação com a vacina quadrivalente para o HPV; e comprovou que os títulos de anticorpos das participantes permaneceram estáveis ao longo dos anos. Neste trabalho, o subtipo HPV18 apresentou a menor taxa de soropositividade. Porém, os autores atribuem esse resultado às características do próprio estudo e não obrigatoriamente à eficácia da imunização (NYGÅRD M, et al., 2015).

O impacto vacinal na diminuição da incidência de câncer cervical apresenta correlação com o tempo decorrido desde a implantação desta medida profilática e com a cobertura populacional assistida; uma vez que países com distribuição gratuita da vacina e alta cobertura populacional se destacam na redução de casos de HPV (INCA, 2019). Estudos de modelos matemáticos apontam para a possibilidade de erradicação do câncer de colo de útero em um intervalo de 20 anos, dependendo da cobertura vacinal atingida (ATHANASIOU A, et al., 2020). A respeito da cobertura vacinal brasileira contra o HPV, as informações sobre as doses aplicadas de 2013 a 2017 foram obtidas a partir do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Os dados revelam que a porcentagem de regiões que alcançaram a cobertura vacinal adequada (pelo menos 80%) foi significativamente maior para a primeira dose da vacina que para a segunda. Houve grande sucesso no alcance da primeira dose, principalmente no público feminino de 14 anos em 2017 (MOURA LL, 2021).

Em 2014, 87% dos municípios brasileiros atingiram a meta preconizada na primeira dose, porém, apenas 32% deles atingiram a meta na segunda. Observa-se que há uma concentração de microrregiões com baixa cobertura vacinal na região Norte do Brasil, particularmente no estado do Amazonas e algumas áreas do Pará (MOURA LL, 2021). Alguns fatores têm sido associados à baixa cobertura vacinal de HPV, incluindo baixo nível educacional, baixa renda, residência em zona rural, pouco acesso à informação e aos serviços de saúde, barreiras por dogmas religiosos, falta de confiança quanto à eficácia e segurança da vacina e preocupações com eventos adversos. A descontinuidade da vacinação é reconhecida pelo PNI como um dos fatores comuns em outras vacinas, dificultando a proteção contra doenças preveníveis (MOURA LL, 2021).

Estudos também mostraram que o público adolescente não reconhece a importância da vacinação, e verificou-se uma deficiência no conhecimento sobre HPV, mesmo a iniciação da atividade sexual sendo cada vez mais precoce universalmente (LUVISARO BMO, 2018). Nesse contexto, a vacinação para os diferentes subtipos de HPV se estabeleceu de forma diversa nos países. Nos Estados Unidos, após a implantação da vacina em 2006, houve redução da prevalência da infecção em 94% em meninas entre 14 e 19 anos e em 34% em mulheres de 20 a 24 anos. Na Dinamarca, a vacina foi implementada no mesmo período, com queda na incidência das lesões cervicais de alto grau em meninas de 12 a 20 anos. Na Austrália, a vacina foi instituída em 2017, obtendo 46% de eficácia na prevenção de lesões de alto grau e 34% de eficácia em anormalidades cervicais em mulheres vacinadas com três doses.

No Brasil, a vacina foi implementada pelo Ministério da Saúde, em 2014. A nível mundial, aproximadamente 291 milhões de mulheres são portadoras do HPV, das quais 32% estão infectadas pelos tipos 16 e/ou 18, detectados em 70% dos casos de câncer que se desenvolvem a partir do HPV. Apenas a infecção pelo HPV já justifica a implantação da vacina, possibilitando menos procedimentos diagnósticos e terapêuticos relacionados às lesões pelo HPV, além de prevenir outras doenças, como o câncer anorretal, do pênis, da boca e laringe, ao abranger a população masculina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de colo de útero é uma doença cuja evolução depende, inicialmente de uma infecção viral sexualmente transmissível. Sendo assim, medidas de prevenção são amplamente estudadas afim de reduzir a evolução da infecção para as lesões cervicais potencialmente malignas. A vacinação contra HPV tem demonstrado ser uma estratégia capaz de reduzir a incidência das lesões intraepiteliais cervicais (NIC2+) de forma significativa. Contudo, seu impacto na diminuição da incidência deste câncer depende da cobertura vacinal na população, idade para início do esquema vacinal, número de doses administradas e exposição prévia aos subtipos virais oncogênicos. Sendo assim, estudos mostram uma boa eficácia no esquema de 2 ou 3 doses administradas preferencialmente antes da exposição aos subtipos virais e com início de vacinação antes dos 17 anos de idade.

REFERÊNCIAS

1. ALVARENGA SP, et al. Vacina contra o HPV: avaliando as contradições da indicação e posologia atual. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 2016; 14(2): 395-402.
2. ARBYN M, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018; (5).
3. ATHANASIOU A, et al. HPV vaccination and cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020; 65: 109-124.
4. BORSATTO AZ, et al. 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.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Guia Prático sobre o HPV - Perguntas e Respostas. 2013. Disponível em: http://drguilhermeleme.com.br/wp-content/uploads/2016/01/Guia_Pratico_HPV_Perguntas_e_Respostas.pdf. Acesso em 12 set. 2022.
6. BRAY F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018; 68(6): 394-424.
7. BROTHERTON JM, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: A national cohort analysis. *Papillomavirus Research*, 2019; 8: 100-177.
8. CALUMBY RJN, et al. Papiloma Vírus Humano (HPV) e neoplasia cervical: importância da vacinação / Human papillomavirus (HPV) and cervical neoplasia: importance of vaccination. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020; 3(2): 1610-1628.
9. CARVALHO KF, et al. A relação entre HPV e Câncer de Colo de Útero: um panorama a partir da produção bibliográfica da área. *Revista Saúde em Foco*, 2019; 11: 264-278.
10. GILIO AE. Manual de Imunizações: Centro de Imunizações Hospital Israelita Albert Einstein. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009; 80p.
11. GUIMARÃES MVMB, et al. Resposta imune ao HPV e as neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV: perfil de citocinas. *Femina*, 2011; 39(5): 275-280.
12. HERWEIJER E, et al. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study.
13. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). HPV, câncer de colo do útero e vacina: entenda a relação. 2014. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/hpv-cancer-de-colo-do-utero-e-vacina-entenda-relacao>. Acesso em: 12 set. 2022.
14. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Câncer de colo de útero. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude>. Acessado em: 17 de maio de 2020.
15. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Câncer de colo de útero. 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude>. Acessado em: 01 de setembro de 2022.
16. JOURA EA, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *The New England Journal of Medicine*, 2015; 372(8): 711-723.
17. LEI J, et al. Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study. *British Journal of Cancer*, 2020; 123: 155-160.
18. LOPALCO PL. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017; 11:35-44.

19. LUOSTARINEN T, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int. J. Cancer*, 2018; 142(10): 2186-2187.
20. LUVISARO BMO. DETERMINANTES E IMPACTO DA VACINA CONTRA O HPV NA MORTALIDADE POR CÂNCER DO COLO UTERINO NO BRASIL. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018. 83p.
21. MARKOWITZ, LE. et al. Prevalência de HPV após a introdução do programa de vacinação nos Estados Unidos. *Pediatrics*, 2016; 137(3): e20151968.
22. MCLAUGHLIN-DRUBIN ME, MÜNGER K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus res*, 2009; 143(2): 195-208.
23. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil, 2019; 120p.
24. MOURA LL, et al. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. *Revista Brasileira de Epidemiologia [online]*. 2021; v. 24.
25. NYGÅRD M, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin. Vaccine Immunol*, 2015; 22(8): 943-948.
26. OLUSOLA P, et al. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities. *Cells*, 2019; 8(6): 622.
27. RIBEIRO DV. O impacto da vacina contra o HPV no mundo: resultados iniciais e desafios. Universidade Federal de Santa Catarina, 2019; 31p.
28. SANTANA EA, et al. Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção. *Revista Arquivos de Ciências da Saúde*, 2008; 15(4): 199-204.
29. SANTOS JGC, DIAS JMG. Vacinação pública contra o papilomavirus humano no Brasil. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2018; (28): 1-7.
30. SCHIFFMAN M, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 2007; 370(9590): 890-907.
31. SEHNAL B, et al. Klinicka Onkologie: Casopis Ceske A Slovenske Onkologicke Spolecnosti. *Klin Onkol*, 2014; 27(4): 239-246.
32. SELLORS JW, SANKARANARAYANAN R. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: Manual para principiantes. França: Centro Internacional de Pesquisas sobre o Câncer, 2004; 145p.
33. SICHERO L, et al. The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge. *Braz J Med Biol Res*, 2020; 53(2).
34. SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES (SBIM). Coberturas vacinais no Brasil são baixas e heterogêneas, mostram informações do PNI. 2020. Disponível em : <https://sbim.org.br/noticias/1359-coberturas-vaciniais-no-brasil-sao-baixas-e-heterogeneas-mostram-informacoes-do-pni>. Acessado em: 03 de novembro de 2021.
35. SOW PS, et al. Safety and Immunogenicity of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized Trial in 10–25-Year-Old HIV-Seronegative African Girls and Young Women. *The Journal of Infectious Diseases*, 2013; 207(11): 1753-1763.
36. VESIKARI T, et al. Um estudo randomizado, duplo-cego, de fase III da imunogenicidade e segurança de uma vacina de partícula semelhante ao vírus do papilomavírus humano L1 (V503) versus Gardasil® em meninas de 9-15 anos de idade. *The Pediatric infectious disease journal*, 2015; 34(9): 992-998.
37. ZARDO GP, et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Cien Saúde Colet*, 2014; 19: 3799-3808.