



Cobertura vacinal da população contra o HPV frente à inserção da vacina nonavalente ao cenário nacional: uma nova realidade a ser incorporada

Population vaccination coverage against HPV against the insertion of the nonavalent vaccine in the national scenario: a new reality to be incorporated

Diógenes William De Paula, Enzo Castro Lima, Pâmela Toso Meira

1 INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é uma das infecções mais prevalentes no planeta e todos homens e mulheres terão contato com o vírus ao longo da vida¹. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, cerca de 72 mil mulheres foram diagnosticadas com câncer de colo uterino e quase 34 mil morreram pela doença no continente americano². No que tange ao cenário nacional, a OMS estima que haja de 9 a 10 milhões de infectados pelo HPV e que a cada ano surgem 700 mil novos casos. Este DNA vírus de cadeia dupla infecta o epitélio escamoso e pode induzir a formação de uma grande variedade de lesões cutaneomucosas, sobretudo na região anogenital, de modo que a persistência da infecção por alguns tipos de HPV pode evoluir para o câncer do colo uterino e peniano³. A infecção pelo HPV assume importância pública na saúde brasileira frente aos desafios impostos para o controle e prevenção deste tipo de infecção, sendo a vacinação uma das principais estratégias para diminuir a prevalência de neoplasias causadas pelo HPV.

2 OBJETIVO

Realizar uma busca na literatura sobre a atual situação epidemiológica e cobertura vacinal do papilomavírus humano (HPV) no Brasil (BR), frente ao Programa Nacional de Imunização (PNI) e a recente aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de uma nova vacina, que amplia a cobertura contra os subtipos virais do HPV.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, desenvolvida com base em diretrizes e manuais disponibilizados pelo Ministério da Saúde (BR) e artigos publicados no período de 2005 a 2021 nas bases eletrônicas: Portal Capes, PubMed, *Scientific Electronic Library Online* - SciELO e Google Acadêmico, empregando os descritores: papilomavírus-humano, cobertura de vacinação, esquemas de imunização, Condiloma Acuminado, verrugas, saúde pública e seus respectivos sinônimos, nos idiomas português e inglês. Foram incluídos apenas artigos publicados que tratassem do tema e estivessem disponíveis na forma



online. Foram excluídos artigos fora do período proposto, que não tratassem sobre o tema, não disponíveis de forma online e artigos repetidos encontrados em diferentes bases de dados.

4 DESENVOLVIMENTO

O HPV é um DNA vírus de cadeia dupla, não encapsulado, membro da família *Papillomaviridae*. A principal forma de transmissão do HPV é a atividade sexual de qualquer tipo, podendo ocorrer, inclusive, a deposição do vírus nos dedos por contato genital e a autoinoculação. Atualmente, identificam-se mais de 200 tipos de HPV, dos quais aproximadamente 40 acometem o trato anogenital³.

Classificam-se os tipos de HPV que infectam o trato anogenital de acordo com seu potencial de risco oncogênico, de modo que os tipos que pertencem ao grupo de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81) ocorrem, frequentemente, em lesões benignas e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau. Por outro lado, os tipos de HPV do grupo de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) ou oncogênicos estão frequentemente associados a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e aos carcinomas⁴.

Na maioria das pessoas, a infecção pelo HPV não produz qualquer manifestação clínica ou subclínica. O período de latência pode variar de meses a anos, sendo o tempo médio entre a infecção por HPV de alto risco e o desenvolvimento do câncer cervical de, aproximadamente, 10 a 20 anos. Contudo, esse período varia de acordo com o tipo, a carga, a capacidade de persistência do vírus e o estado imunológico do hospedeiro⁵.

O câncer de colo de útero ou câncer cervical é causado por infecção persistente de alguns subtipos oncogênicos do HPV, especialmente HPV-16 e HPV-18. Atualmente, considera-se que a infecção por HPV seja preditiva para a ocorrência de câncer de colo do útero, estando presente em 99% das pacientes diagnosticadas⁶. Na maioria dos casos, a infecção pelo HPV regride espontaneamente após 6 meses a 2 anos. Entretanto, nos casos em que a doença persiste e é causada por um tipo oncogênico pode ocorrer o desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e em seguida câncer cervical invasivo. Além de aspectos associados ao vírus, fatores de risco como tabagismo, múltiplos parceiros sexuais, iniciação sexual precoce e uso de contraceptivos orais também podem influenciar na persistência da infecção⁷.

Segundo o INCA, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, o câncer de colo de útero é o terceiro mais incidente entre as mulheres, com estimativa de 17.010 novos casos para o ano de 2023⁸. A doença pode ser assintomática inicialmente e com progressão lenta, porém, em casos mais avançados pode haver sangramento vaginal intermitente, dor abdominal e secreção vaginal anormal. Dessa forma, o rastreamento é uma estratégia para detecção de tumor em fase inicial, com maior probabilidade de tratamento eficaz. O método de rastreamento do câncer de colo de útero no país é o exame citopatológico,



disponível na rede pública e indicado para mulheres entre 25 e 64 anos que já iniciaram a vida sexual, sendo recomendada a repetição do exame a cada três anos após dois exames sem alteração consecutivos em um intervalo de um ano, segundo recomendação da OMS. Se no exame preventivo forem detectadas células anormais é necessário realização de biópsia⁷.

Se constatado lesões indicativas de câncer, o tipo de tratamento irá depender do estadiamento da doença, do tamanho do tumor, da idade da paciente e do desejo ou não de ter filhos, podendo ser realizado cirurgia, quimioterapia e radioterapia⁷.

No Brasil existem três vacinas licenciadas para imunização contra o HPV. A vacina Bivalente - HPV2, que cobre os subtipos virais 16 e 18, foi licenciada em 2007 e comercializada pela última vez no ano de 2021. Atualmente, duas vacinas encontram-se disponíveis, sendo elas a vacina Quadrivalente - HPV4, licenciada em 2006, que abrange os subtipos virais 6, 11, 16 e 18, além da recém aprovada vacina Nonavalente - HPV9 pela ANVISA em março de 2023⁶.

A vacina HPV quadrivalente foi incorporada no Programa Nacional de Imunização (PNI) brasileiro, em 2014, de forma gratuita. Desde então, a inclusão das populações-alvo passou por ampliações graduais até atingir, atualmente, crianças e adolescentes de 9 a 14 anos contemplando ambos os sexos. O objetivo do PNI é atingir cobertura vacinal da primeira e da segunda dose de pelo menos 80%⁹.

Moro et al. (2017) analisaram a cobertura vacinal contra o HPV no Brasil em 2014 e encontraram valores bastante discrepantes entre as doses, estados e municípios. Entre os 5565 municípios brasileiros, 1776 (32%) atingiram a meta de cobertura em ambas as doses. Na primeira fase da campanha de vacinação contra o HPV, o número de municípios que atingiram a meta de 80% foi de 4866, já na segunda dose este número passou para 1810, uma redução de 62%. Desse modo, os autores concluíram que a campanha de vacinação do HPV não atingiu as metas preconizadas nas duas doses em 60% dos municípios brasileiros, demonstrando fragilidades na cobertura vacinal da população adolescente¹⁰.

A vacina HPV9 (Gardasil 9V) foi aprovada e licenciada em 2014 pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos e posteriormente em outros países, como Canadá e Austrália⁶. No Brasil, foi licenciada em 2017 e passou a ser disponibilizada na rede privada em março de 2023. Na nova formulação, além dos 4 tipos de HPV incluídos na vacina 4V, ainda contempla mais 5 subtipos oncogênicos. Os novos subtipos incluídos são: 31, 33, 45, 52 e 58. Trata-se de uma vacina recombinante com proteínas L1 equivalentes aos 9 tipos de HPV, não contendo DNA viral e, portanto, sendo impossibilitada de infectar as células¹¹.

A vacina nonavalente é indicada para homens e mulheres entre 9 e 45 anos, sendo administrada em dois esquemas: 2 doses com intervalo de 6 meses entre elas para meninos e meninas de 9 a 14 anos e 3 doses com intervalo de 2 e 6 meses para pessoas com idade acima de 14 anos. Para imunodeprimidos de 9 a 45 anos o esquema indicado em bula é 3 doses com intervalo de 2 e 6 meses¹¹.



Para aqueles que já foram vacinados com a vacina HPV4 e desejarem ser revacinados as recomendações são⁶:

- De 9 a 14 anos com uma dose de V4: 2 doses de HPV9 com intervalo de 6 meses entre elas e após 6 meses da V4
- De 9 a 14 anos com duas doses de V4: 2 doses de HPV9 com intervalo de 6 meses entre elas e após 12 meses da última dose de V4.
- de 15 a 45 anos com uma dose de V4: 3 doses com intervalo de 2 e 6 meses entre elas e após 2 meses da V4
- de 15 a 45 anos com duas doses de V4: 3 doses com intervalo de 2 e 6 meses entre elas e após 3 meses da última dose de V4
- de 15 a 45 anos com três doses de V4: 3 doses com intervalo de 2 e 6 meses entre elas e após 12 meses após a última dose de V4

Uma revisão sistemática Cochrane publicada em 2019 avaliou as diferentes vacinas para o HPV em esquemas e dosagens distintas. O estudo concluiu que semelhante à vacina 4V, a 9V apresentou resultados de eficácia, perfil de segurança e imunogenicidade em relação a desfechos clínicos, em populações selecionadas¹¹. Todavia, apesar da similaridade observada entre as vacinas (4V e 9V), demonstrou-se que através da contemplação de outros 5 subtipos de HPV (31-33-45-52-58), a HPV9 mostrou-se superior não somente em relação à prevenção do Câncer de colo uterino invasivo, como também de lesões precursoras de câncer de colo de útero (Adenocarcinoma in situ, Neoplasia intraepitelial cervical graus 2 e 3 - NIC 2 e NIC 3), câncer vulvar (Neoplasia Intraepitelial vulvar graus 2 e 3 - NIV 2 e NIV 3), câncer vaginal (Neoplasia intraepitelial Vaginal graus 2 e 3 - NIVA 2 e 3), câncer anal (Neoplasia intraepitelial anal graus 2 e 3 - NIA 2 e 3), peniano (Neoplasia Intraepitelial Prostática graus 2 e 3 - NIP 2 e 3) e prevenção do câncer de orofaringe¹².

Os efeitos adversos foram ligeiramente maiores nos vacinados com a 9V¹². A Sociedade Brasileira de Imunologia (SBIM) recomenda o uso preferencial da vacina nonavalente, assim como a revacinação daqueles previamente vacinados pela 4V ou 2V sempre que possível, visando aumentar a proteção contra os tipos de HPV incluídos na nova formulação⁶.

A liberação de uma nova vacina no cenário nacional ainda mais abrangente é um enorme passo para atingir o objetivo de eliminar o câncer de colo de útero globalmente até 2030, conforme chamado da OMS no ano de 2020. Nesse ínterim, a disponibilidade inicial da vacina nonavalente, somente em clínicas privadas, impossibilita que toda a população brasileira, especialmente, as classes sociais de baixo poder aquisitivo, tenham acesso a este imunizante de maneira imediata, visto que os altos preços cobrados dificultam a aquisição. De qualquer forma, cabe ao Ministério da Saúde intensificar a cobertura vacinal contra o HPV no país, mantendo a disponibilidade da vacina quadrivalente na rede pública e reforçando a



eficácia da vacina HPV4 na prevenção do câncer do colo uterino, até que a vacina HPV9 esteja disponível gratuitamente. Além disso, é fundamental que as autoridades brasileiras, sociedades civil e médica desenvolvam ações com o objetivo de incluir a vacina nonavalente no Programa Nacional de Imunizações no menor tempo possível, a fim de atingir a meta de erradicação do câncer do colo uterino proposta pela OMS e possibilitar que todos os cidadãos tenham acesso ao imunizante.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O impacto causado pela infecção por HPV foi importante para o estudo e desenvolvimento de vacinas contra o vírus, o que foi possível graças à melhor compreensão sobre aspectos da infecção. Diante do panorama nacional - situação epidemiológica atual, fragilidades na cobertura vacinal da população adolescente - a infecção pelo HPV assume importância pública na saúde brasileira frente aos desafios impostos para o controle e prevenção deste tipo de infecção. Assim, a partir da recente ampliação e promoção de medidas profiláticas ao HPV, com a contemplação de mais 5 subtipos oncogênicos na nova formulação disponível desde março de 2023 na rede privada, cria-se grandes perspectivas na comunidade médica, além de trazer considerável benefício na qualidade de vida da população. Isso constitui um avanço nacional em termos de saúde pública, com a expectativa de redução não apenas dos casos de cânceres cervicais, mas também da redução de outras neoplasias importantes, bem como lesões associadas à infecção pelo papilomavírus humano.

Certo é que a vacina contra o HPV se constitui uma importante ferramenta no que tange à prevenção da infecção pelo papilomavírus humano e doenças associadas, no entanto sua administração não extingue a necessidade de realizar o exame fundamental para prevenção do câncer do colo do útero, o Papanicolau, uma vez que o câncer de colo do útero pode estar relacionado a outros tipos de HPV não contemplados pela vacinação.

REFERÊNCIAS

Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-BRASIL) - 2015-2017 / Associação Hospitalar Moinhos de Vento. – Porto Alegre, 2020. 89 p. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2020/estudo-epidemiologico-sobre-a-prevalencia-nacional-de-infeccao-pelo-papilomavirus-humano-pop-brasil-2015-2017>



Pan American Health Organization (PAHO). HPV e câncer do colo do útero. Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>.

Hans-Ulrich Bernard. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses, *Journal of Clinical Virology*, Volume 32, Supplement, 2005, Pages 1-6, ISSN 1386-6532, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.10.021>.

Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, Franco CA, Molina GV, Melo GN, Kusma SZ. Vacina como agente de imunização contra o HPV [Vaccines as an agent for immunization against HPV]. *Cien Saude Colet*. 2014 Sep;19(9):3799-808. Portuguese. doi: 10.1590/1413-81232014199.01532013. PMID: 25184585.

Carvalho NS, Silva RJCD, Val ICD, Bazzo ML, Silveira MFD. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV) [Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human papillomavirus (HPV) infection]. *Epidemiol Serv Saude*. 2021 Mar 15;30(spe1):e2020790. Portuguese, Spanish. doi: 10.1590/S1679-4974202100014.esp1. Erratum in: *Epidemiol Serv Saude*. 2021;30(spe1):e2021266. PMID: 33729414.

Nota Técnica Sociedade Brasileira de Imunizações (SBim) 15/03/2023. Atualização das vacinas HPV em uso no Brasil: introdução da nonavalente (HPV9). Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-vacina-hpv9-230322.pdf>

Instituto Nacional de Câncer. Câncer de colo do útero. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-utero>

Instituto Nacional de Câncer. Controle do Câncer de Colo do útero. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-do-colo-do-utero>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada) [Internet]. 2018 [Accessed on Mar. 15, 2023]. Available at: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/14/InformeT--cnico-HPV-MENINGITE.pdf>

Moura LL, Codeço CT, Luz PM. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: spatial and age cohort heterogeneity. *Rev Bras Epidemiol*. 2020 Dec 18;24:e210001. Portuguese, English. doi: 10.1590/1980-549720210001. PMID: 33331411.

Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garrity C, Lutje V, Riveros-Balta AX, Low N, Henschke N. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD013479. DOI: 10.1002/14651858.CD013479.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Informações sobre a vacinação contra HPV. 2023. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1621-informacoes-sobre-a-vacinacao-contra-hpv>



Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis – IST [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022. 211 p. : il. Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_atecao_integral_ist.pdf ISBN 978-65-5993-276-4