

Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática

HPV Vaccine and the Prevention of Cervical Uterus Cancer: Subsidies to the Practice

Vacuna contra el HPV y la Prevención de Cáncer del Cuello Uterino: Subsidios para la Práctica

Alessandra Zanei Borsatto¹, Maria Luiza Bernardo Vidal², Renata Carla Nencetti Pereira Rocha³

Resumo

Introdução: Trata-se de um estudo de revisão de literatura com abordagem descritiva. **Objetivo:** Descrever os aspectos relativos à vacina quadrivalente, encontrados na literatura científica nacional e internacional, quanto à sua descrição química, indicações, esquema vacinal, apresentação e conservação, interação com outras vacinas, duração da proteção, proteção cruzada, segurança, contraindicações, imunogenicidade, reações adversas, eficácia e impacto epidemiológico e econômico. **Método:** Foi realizado um levantamento de produções nas bases de dados eletrônicas Lilacs e Medline, no período entre 2005 e 2009. Dos 70 documentos encontrados, 35 foram selecionados, pois agregavam informações sobre os diversos aspectos técnicos e práticos da vacina quadrivalente. De posse desses documentos, foi realizada leitura analítica com organização por temas e sua apresentação. **Resultados:** Entre as informações mais relevantes, se pode citar que está indicada para mulheres entre 9 e 26 anos, antes da iniciação sexual, sendo administrada em três doses; possui eficácia comprovada contra os sorotipos nela presentes, sendo altamente imunogênica e com garantia de proteção por cinco anos; é segura, não havendo risco de infecção com a sua administração e com efeitos adversos locais leves a moderados. **Conclusão:** O trabalho demonstrou que há importantes lacunas do conhecimento sobre a vacina que ainda necessitam ser esclarecidas.

Palavras-chave: Literatura de Revisão como Assunto; Prevenção de Câncer de Colo Uterino; Vacinas contra Papillomavirus

¹Residência em Enfermagem Oncológica pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA). Enfermeira do Hospital do Câncer IV/INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* alessandraborsatto@gmail.com

²Mestre em Ciência pelo INCA. Enfermeira da Educação Continuada do Hospital do Câncer II/INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* mvidal@inca.gov.br

³Residência em Enfermagem Oncológica pelo INCA. Enfermeira do Hospital do Câncer IV/INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* rnencetti@yahoo.com.br

Endereço para correspondência: Alessandra Zanei Borsatto. Rua Uruguai, 380 - Bloco D – apto. 807 – Tijuca. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP: 20510-052.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é um problema de saúde pública, principalmente nos países mais pobres. Mundialmente, essa doença foi responsável por aproximadamente 260 mil mortes em 2005, sendo 80% delas nos países em desenvolvimento¹.

Cerca de 500 mil casos novos são diagnosticados anualmente no mundo, com disparidades importantes entre as nações. A incidência é duas vezes maior nos países menos desenvolvidos, se comparada à dos mais desenvolvidos. Essa diferença também é verificada em relação à sobrevida, já que, nos países mais pobres, o diagnóstico é realizado na maioria das vezes em estádios avançados².

No Brasil, é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, perdendo apenas para o câncer de mama, com uma estimativa de 18.430 casos para 2011. Seu risco estimado é de 18 casos a cada 100 mil mulheres².

Sabe-se que o vírus do papiloma humano (HPV), de transmissão sexual, está relacionado com o desenvolvimento de aproximadamente 98% dos casos dessa neoplasia. É condição necessária, apesar de não suficiente para o seu surgimento³.

Existem aproximadamente 200 tipos de HPV⁴, podendo ser classificados como de alto, intermediário e baixo risco para câncer cervical⁵. De todos eles, 40 podem afetar a mucosa genital, sendo que 15 possuem potencial oncogênico⁵.

Entre os sorotipos de alto risco, os 16 e 18 são responsáveis por 70% de todos os cânceres cervicais e, entre os de baixo risco, os 6 e 11 são os que mais se relacionam com os condilomas genitais¹.

O câncer do colo do útero tem seu controle baseado na análise microscópica de alterações no esfregaço cervical (exame de *Papanicolaou*), que permite detectar precocemente as lesões precursoras ou o próprio câncer.

Nos países onde esse exame está disponível para a maior parte da população feminina, houve redução da incidência e mortalidade por essa doença³.

No Brasil, os últimos dados divulgados pelo Ministério da Saúde demonstram as disparidades de cobertura do exame de *Papanicolaou* entre as capitais do país. As taxas variam de 69,3% a 95,6% entre as mulheres de 25 a 59 anos que realizaram a citologia oncológica alguma vez na vida e nos últimos três anos⁶.

Pensando em prevenção, as vacinas profiláticas contra o HPV trouxeram a possibilidade de ações em nível primário, já que até então a prevenção só ocorria em nível secundário.

Trata-se de uma estratégia recente, utilizada em alguns países a partir da aprovação, em junho de 2006, da vacina quadrivalente pelo *Food and Drug Administration* (FDA), órgão americano responsável pela regulamentação de alimentos e drogas.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a sua comercialização. Contudo, estudos de prevalência dos sorotipos virais estão em andamento para avaliar a sua incorporação no Programa Nacional de Imunizações².

Devido à relevância do tema, o objetivo desse estudo é descrever os aspectos relativos à vacina quadrivalente, encontrados na literatura científica nacional e internacional, quanto à sua descrição química, indicações, esquema vacinal, apresentação e conservação, interação com outras vacinas, duração da proteção, proteção cruzada, segurança, contraindicações, imunogenicidade, reações adversas, eficácia e impacto epidemiológico e econômico.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão de literatura com abordagem descritiva, utilizando as bases de dados Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), com os seguintes descritores de assunto: *câncer/neoplasia; vacina; HPV*. Para cada um desses, foram selecionados os descritores padronizados que se relacionavam ao tema.

Foram utilizados os operadores booleanos *or* entre os descritores padronizados e *and* entre os descritores de assunto. Inicialmente a pesquisa foi realizada na base de dados Lilacs e, a partir do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), os termos foram traduzidos para posterior inserção no PubMed que fez a busca na base Medline.

O recorte temporal foi de cinco anos, recuperando documentos a partir de 2005, ano anterior à aprovação da vacina nos Estados Unidos da América. Publicações anteriores possuem informações já defasadas a respeito do tema que é bastante recente.

Foram encontrados 70 documentos disponíveis na íntegra em meio eletrônico; e, após leitura, 35 foram selecionados: dez na base Lilacs e 25 na Medline.

Os critérios de inclusão foram: trabalhos que versassem sobre a vacina quadrivalente nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram excluídos os artigos que não possuísem informação relevante para atingir o objetivo deste artigo.

Os 35 artigos selecionados foram alvo de leitura analítica com posterior organização e apresentação por temas, limitando-se à vacina profilática quadrivalente, já aprovada para uso em seres humanos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ASPECTOS GERAIS

As vacinas contra o HPV podem ser profiláticas, limitando a infecção pelo vírus e as doenças dele

decorrentes, sendo consideradas um instrumento de prevenção primária ou terapêutica, quando induzem a regressão de lesões precursoras e a remissão do câncer⁷.

As vacinas profiláticas possuem estudos em fase mais avançada, sendo utilizadas em seres humanos. Atualmente estão disponíveis dois tipos: a bivalente, Cervarix®, que cobre os sorotipos virais 16 e 18 e a quadrivalente, Gardasil®, que cobre os tipos 6, 11, 16 e 18⁸. Para os outros sorotipos não existe profilaxia⁷.

Ambas as vacinas são produzidas a partir da proteína L1 do capsídeo viral por tecnologia de DNA recombinante⁹ resultando em *virus-like particles* (VLP), partículas semelhantes aos vírus, mas que não possuem DNA e, portanto, não são infectantes¹⁰. São capazes de induzir a produção de anticorpos contra os tipos específicos de HPV contidos na vacina⁹.

A vacina quadrivalente está licenciada pelo FDA e pela Agência Europeia para a Avaliação de Produtos Medicinais (EMA) desde 2006, sendo utilizada em mais de 80 países¹¹. A bivalente ainda não foi licenciada, estando em fase final de testes clínicos¹².

DESCRIÇÃO QUÍMICA

A vacina quadrivalente contém VLPs da proteína L1 dos HPVs 6, 11, 16 e 18¹². O gene que codifica a proteína L1 de cada tipo é expresso na levedura *Saccharomyces cerevisiae*. O produto proteico é uma partícula não infecciosa, o VLP, que é idêntica em forma e tamanho ao vírus e adsorvida no adjuvante sulfato de hidroxifosfato. Cada 0,5 ml da vacina contém 20µg da proteína HPV6L1, 40 µg da proteína HPV11L1, 20 µg da proteína HPV18L1 e 20 µg HPV16L1, entre outros adjuvantes como sódio, cloreto de L-histidina, polisorbato 80, borato de sódio e água para injeção. O produto não contém conservantes ou antibióticos, e as embalagens são livres de látex¹³.

INDICAÇÕES

A vacina quadrivalente foi aprovada pelo FDA para mulheres entre 9 e 26 anos⁴, recomendando que a vacinação ocorra entre os 11 e 12 anos, podendo ser ampliada entre 9 e 26 anos, idealmente antes da primeira relação sexual¹².

Essa recomendação baseia-se nos seguintes dados: a vacina administrada em meninas jovens mostrou 100% de eficácia sem nenhum evento adverso sério reportado¹⁴; nessa faixa etária, os mais altos níveis de anticorpos foram encontrados após a vacinação; meninas que não tenham sido infectadas por nenhum dos quatro sorotipos presentes na vacina terão maiores benefícios; há alta probabilidade da aquisição da infecção pelo HPV logo após o primeiro contato sexual¹⁴.

A Sociedade de Ginecologia Oncológica dos Estados Unidos recomenda ainda⁵:

- a vacinação pode ser realizada entre os 9 e 26 anos, mesmo com exame de *Papanicolaou* anormal, com verrugas genitais e teste de presença viral positivo, pois protegerá contra os outros tipos de HPV presentes na vacina e que a paciente não tenha adquirido;
- pode ser administrada em mulheres imunossuprimidas, pois elas possuem maior risco de adquirir a infecção. Contudo, não há evidência de eficácia nesse grupo.

ESQUEMA VACINAL E ADMINISTRAÇÃO

A vacina quadrivalente é preparada de maneira estéril para injeção intramuscular de 0,5 ml no seguinte esquema: mês 0; 2; 6. Esse é o esquema vacinal padrão, porém já estão definidos os intervalos mínimos. Entre a primeira e segunda dose, o intervalo mínimo é de um mês; entre a segunda e terceira, três meses. Em caso de administração de dose menor do que a recomendada, a dose correta deve ser readministrada¹⁰.

Caso a vacinação seja interrompida, o esquema não deve ser reiniciado. Se a série for interrompida após a primeira dose, a segunda deve ser administrada assim que possível e o intervalo entre a segunda e terceira doses pode ser reduzido para três meses. Se apenas a terceira dose estiver atrasada, deve ser administrada assim que possível¹⁰.

Foi testada para administração no músculo deltoide e vasto lateral¹⁵. Nesses sítios, a vacina alcança os vasos linfáticos locais, ocorrendo produção de anticorpos neutralizantes em grande quantidade⁷. A eficácia de absorção em outros músculos não foi determinada¹⁵ e, portanto, não devem ser utilizados na administração.

Recomenda-se a observação durante 15 minutos após a administração por risco de síncope, principalmente em adolescentes e adultos jovens⁸.

APRESENTAÇÃO E CONSERVAÇÃO

A vacina quadrivalente é uma suspensão branca, turva e líquida, podendo ser apresentada na forma de frasco de dose única com 0,5 ml ou já na seringa tipo *Luer Lock* com o mesmo volume. Deve ser refrigerada entre 2 e 8 °C, não podendo ser congelada. Deve ser homogeneizada antes da administração¹⁵.

ADMINISTRAÇÃO SIMULTÂNEA COM OUTRAS VACINAS

A vacinação simultânea com a vacina contra hepatite B pode ser realizada, desde que sítios e seringas diferentes sejam utilizadas¹⁰, pois não há diferença na resposta imune para nenhum dos imunobiológicos¹.

Já no caso das vacinas contra difteria, tétano, coqueluche e antimeningocócica, a administração concomitante não deve ser realizada até que os estudos sejam concluídos¹.

DURAÇÃO DA PROTEÇÃO

A duração da imunidade após a vacinação e a titulação mínima de anticorpos protetores para evitar a doença ainda não estão claras¹⁰.

Após a terceira dose, os títulos de anticorpos caem por dois anos até atingir um platô, apesar de a quantidade de anticorpos produzidos por estímulo vacinal ser maior do que por infecção natural¹⁶.

Estudos só confirmaram proteção por cinco anos. Um seguimento de 15 anos nos sujeitos vacinados na Europa irá prover informações essenciais sobre a durabilidade da proteção¹⁶.

PROTEÇÃO CRUZADA

Inicialmente a vacina protege contra os tipos de HPV nela presentes. Contudo, pode haver proteção cruzada pela similaridade genética entre alguns sorotipos³. A vacina quadrivalente parece proporcionar proteção cruzada parcial (em torno de 59%) contra os sorotipos 31 e 45¹⁷. Apesar de esses dados ainda não estarem confirmados, também há indícios de proteção cruzada contra os tipos 33, 52 e 58. Os ensaios de fase III em curso sugerem uma proteção parcial contra dez sorotipos não incluídos na vacina, inclusive os já mencionados¹⁸.

SEGURANÇA

As unidades produzidas por engenharia genética, os VLPs, são unidades proteicas, sem material genético e, portanto, não infecciosas. Possuem perfil de segurança similar a outras vacinas como tétano ou hepatite B¹⁸. A recombinação genética é considerada uma técnica que envolve altos padrões de segurança, e os estudos clínicos de fases II e III comprovaram esse dado⁹.

A porcentagem de segurança é próxima aos 100% na prevenção de lesões pré-cancerosas do colo do útero, vulva e vagina e para os condilomas genitais⁴.

CONTRAINDICAÇÕES

A hipersensibilidade aos componentes da vacina, principalmente ao *Saccharomyces cerevisiae*, é uma contraindicação à vacinação¹¹, apesar de o risco de reação anafilática nessas pessoas ser pequeno¹⁰. Há um risco teórico de reação alérgica à vacina em pessoas com alergia ao fungo, contudo não foram documentadas reações adversas após a vacinação dessas pessoas¹⁹.

O uso em gestantes ainda está contraindicado, apesar de não haver indícios de teratogenicidade⁹; porém, caso a mulher engravide após o início da série de vacinação, a conclusão do esquema deve ser adiada até o término da gestação. Caso uma dose tenha sido administrada durante a gravidez, nenhuma intervenção é necessária¹⁹.

BASES IMUNOLÓGICAS E IMUNOGENICIDADE

A vacina contra o HPV gera uma resposta imunológica específica de memória baseada em anticorpos neutralizantes contra as proteínas do capsídeo viral⁴.

A persistência dos níveis de anticorpos a longo prazo ainda não está clara assim como o nível necessário para prevenir a infecção ou a doença. A duração real da proteção conferida só será confirmada quando a vacina for utilizada por vários anos¹⁸.

Estudos clínicos fases II e III randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, em homens e mulheres entre 9 e 15 anos, e mulheres entre 16 e 26 anos, não expostos aos subtipos de HPV presentes na vacina¹⁰, demonstraram que a vacina é altamente imunogênica, induzindo a produção de anticorpos genótipos-específicos em quantidade dez vezes maior do que a encontrada em infecção naturalmente adquirida num prazo de dois anos¹².

Nos ensaios, um mês após a terceira dose da vacina, quase 100% das mulheres entre 15 e 26 anos tiveram detectados no sangue anticorpos para cada sorotipo presente no imunobiológico. Esses estudos também demonstraram que a vacina quadrivalente induz melhor resposta em crianças entre 9 e 15 anos, quando comparadas a adultos jovens (16 a 23 anos)¹².

Nas mulheres entre 9 e 15 anos, a vacina é altamente imunogênica. Duas doses de Gardasil® em indivíduos nessa faixa etária produziu títulos de anticorpos equivalentes a três doses em mulheres entre 16 e 26 anos. Contudo, a sustentabilidade dessa resposta não foi avaliada²⁰.

Essas taxas de anticorpos foram detectadas após a vacinação independente do sexo, raça, país de origem, hábito tabagístico, índice de massa corporal²⁰, uso de contraceptivo oral ou administração concomitante com a vacina contra a hepatite B¹.

O nível mínimo de anticorpos necessários para proteger o indivíduo de uma infecção naturalmente adquirida ainda não é um dado conhecido. Essa informação é fundamental para a comparação com o nível de anticorpos produzidos por indução vacinal²¹.

Estudos de fase III estão em curso para determinar a duração dos níveis de anticorpos e a sua proteção¹, e seus dados parciais sugerem a necessidade de revacinação após cinco anos, estimulando a memória imunológica²¹.

Os efeitos da infecção pelo HIV, malnutrição grave ou infecção por malária ou helmintos sobre a resposta imune ainda não foram estudados¹. Também não está claro se a vacina quadrivalente irá impedir a infecção e suas consequências nos homens²¹.

EVENTOS ADVERSOS

Os eventos adversos decorrentes da vacinação podem ser classificados em locais ou sistêmicos. Na maioria dos

indivíduos, houve uma boa tolerância e os efeitos adversos mais relatados foram os locais¹⁸.

Esses eventos foram 6% a 8% mais frequentes do que os produzidos pelo placebo²⁰, e a maioria deles (94%) foi de intensidade leve ou moderada. Os mais comuns foram: reação no local de aplicação com dor, edema e eritema⁴.

Em relação aos efeitos sistêmicos, não houve diferença na frequência entre os que receberam a vacina ou o placebo²⁰. Os mais observados foram febre, náusea, diarreia, vômito, tontura, mialgia, dor de dente, infecção de trato respiratório, indisposição, artalgia, insônia e congestão nasal¹⁵, todos de intensidade leve ou moderada.

Óbitos, Síndrome de Guillain-Barré, formação de coágulos sanguíneos e outros sintomas graves ocorreram durante o estudo²², mas não houve nenhuma relação direta com a vacina¹⁹.

Durante o estudo, 2.832 mulheres (1.396 que receberam a vacina e 1.436 que receberam placebo) reportaram gravidez. A proporção de gestações com efeitos indesejáveis foi comparável em ambos os grupos¹⁴.

EFICÁCIA

Estudos duplo-cegos, randomizados e placebo-controle com mulheres têm sido conduzidos em diversos países da Europa, América do Norte e do Sul, Ásia e Austrália. A eficácia foi estudada considerando a infecção pelo HPV e as doenças consequentes, mais especificamente neoplasia intraepitelial cervical (NIC), neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) e condilomas genitais¹⁸.

Ensaio clínico de fase III, utilizando como parâmetro o câncer cervical, não são viáveis, pois o tempo desde a aquisição da infecção até o desenvolvimento da doença é longo. Além disso, não poderiam ser aceitos eticamente, já que as lesões precursoras são tratáveis¹⁴.

O estudo FUTURE I (*Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease Study Group*) é um estudo de fase III, randomizado, vacina-placebo, duplo cego com 5.455 mulheres entre 16 e 24 anos⁵. Um total de 2.723 mulheres foram randomizadas para receber três doses da vacina quadrivalente e 2.732 para receber placebo²¹.

Nesse estudo, a vacina foi 100% efetiva na prevenção de lesões intraepiteliais vaginais, vulvares e perianais e verrugas genitais associadas aos tipos presentes na vacina. Também se mostrou 100% efetiva na prevenção de NIC 1, 2 e 3 e adenocarcinoma *in situ*. Demonstrou que a vacina é altamente efetiva na prevenção dessas lesões associadas ao HPV tipos 6, 11, 16 e 18, em mulheres sorologicamente negativas para esses sorotipos. Não há interferência entre os quatro tipos presentes na vacina, já que a eficácia foi de 100% para cada tipo específico^{5,21}.

O estudo FUTURE II, de fase III, utilizando também três doses da vacina quadrivalente, randomizou de forma duplo-cego, vacina-placebo, 12.167 mulheres entre 15 e 26 anos que não apresentavam evidência de infecção viral

pelos sorotipos 16 e 18. O estudo demonstrou eficácia vacinal de 98% na redução da incidência de NIC 2 e 3, e adenocarcinoma *in situ*. Nas pacientes com infecção viral prévia pelos subtipos 16 e 18, a vacina demonstrou uma eficácia de 44%. Quando a infecção viral prévia não era somente pelos sorotipos 16 e 18, a eficácia contra NIC 2 e 3 caiu para 17%^{5,16}.

Esses dados estão confirmados para um seguimento de cinco anos e ainda necessitam ser estudados a longo prazo⁴.

A eficácia da vacina profilática foi alta nas quatro regiões geográficas e em todas as etnias e grupos raciais¹⁷, inclusive no Brasil, que foi incluído nos estudos de fase II e III¹, independente de coinfeção por outros patógenos sexualmente transmissíveis¹⁹.

Cabe ressaltar que as vacinas são profiláticas e não terapêuticas, não possuindo ação em caso de infecção preexistente ou doença já instalada¹⁷. Entre as mulheres já infectadas com um ou mais tipos presentes na vacina, a eficácia limitou-se na prevenção da doença relacionada aos outros sorotipos¹⁴.

Pequenas variações no regime recomendado não afetaram a eficácia. A única obrigatoriedade foi a administração de três doses de vacina no prazo de um ano.

Em mulheres com mais de 26¹³ ou menos de 9 anos¹⁹ e em homens, a eficácia ainda não foi avaliada, e estudos são necessários nessas populações¹⁴. Por isso, a vacina não deve ser administrada nesses grupos.

A eficácia também não foi avaliada em imunocomprometidos por doenças ou medicações e, apesar de não ser infecciosa, a resposta imunológica nesse grupo poderá ser menor do que em imunocompetentes¹⁹.

No que se refere à prevenção de condilomas da genitália masculina, câncer de pênis e de cabeça e pescoço, também não existem dados que demonstrem a sua eficácia¹⁴.

IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO

Segundo os dados do estudo FUTURE II, a vacinação não alterou o curso da infecção já instalada, mas protegeu contra infecções por estirpes de HPV que o indivíduo ainda não tivesse sido exposto¹⁶.

Sendo assim, pode ser possível erradicar os tipos virais mais oncogênicos e, consequentemente, poderá ocorrer um desequilíbrio entre os sorotipos, potencializando a ação dos menos frequentes⁴.

A eficácia total em termos de saúde pública ainda não está bem estabelecida, já que a vacina não substitui os programas de rastreamento. Nos países onde está implementada, a vacinação ainda não forneceu dados de redução de incidência e mortalidade pelo câncer do colo do útero. Apesar disso, a vacina parece ser uma alternativa promissora para a redução da morbi-mortalidade pelo câncer cervical²³.

Modelos desenvolvidos para avaliar o impacto da vacina sugerem que a vacinação de mulheres com até 12

anos de idade reduza o risco de câncer cervical em 20% a 66%. Contudo, essa doença é rara em mulheres jovens, e um maior benefício da vacina não foi observado em mulheres com idade entre 30 e 50 anos²⁴.

Cobertura vacinal de 70% em adolescentes entre 9 e 12 anos reduziria a incidência por câncer entre 34% e 55%. O rastreamento por exame *Papanicolaou* e teste de DNA por duas ou três vezes de 70% da população entre 35 e 45 anos parece ser menos efetivo do que a vacinação¹.

Os benefícios clínicos da vacinação, comparados com o rastreamento isolado, devem ser avaliados, levando-se em consideração a efetividade dos programas de rastreamento de cada país²⁴.

Esquema vacinal limitado aos indivíduos entre 9 e 14 anos de idade necessitará de mais de 20 anos para reduzir as taxas da doença. Para as lesões precursoras de alto e baixo grau, esse impacto seria um pouco mais precoce. Esses estudos demonstram que o impacto epidemiológico só será percebido a longo prazo²³.

Ainda são necessários ensaios clínicos que determinem a prevalência dos tipos virais em diferentes populações vacinadas e não vacinadas para serem incluídos na análise do impacto epidemiológico⁴.

IMPACTO ECONÔMICO

A política de vacinação deve ser determinada em cada país e levar em consideração a dimensão da doença, a estrutura dos sistemas de saúde, a capacidade de iniciar e manter um programa de vacinação, a acessibilidade e a relação custo-efetividade comparativamente ao rastreamento²⁵.

Indubitavelmente, o impacto da vacinação parece ser maior nos países em desenvolvimento, onde o rastreamento ainda não está bem organizado e as taxas de mortalidade por câncer cervical são altas. Contudo, o custo do imunobiológico pode dificultar o acesso desses países à vacina²⁴.

Nos Estados Unidos da América, cada dose da vacina quadrivalente custa aproximadamente 120 dólares¹¹. Na União Europeia, 96 euros. Esses valores não incluem outros custos associados à prática da vacinação¹¹. No Brasil, os valores variam com a taxa de câmbio, tendo os valores internacionais como base, já que são importadas.

Os custos e benefícios da vacinação necessitam ser estimados e comparados com outras potenciais intervenções. Muitos países desenvolvidos obtiveram grandes reduções nas mortes por câncer cervical como resultado dos programas de rastreamento pelo exame *Papanicolaou*. Nesses países, a expectativa dos benefícios com a introdução da vacina inclui a redução da morbidade e dos custos associados com o seguimento de pacientes com lesões cervicais, tratamento de NIC 2 e 3, adenocarcinoma *in situ* e câncer. A situação é bastante diferente nos países onde o rastreamento não é realizado ou é de forma limitada. Nesses locais, a potencial redução

das mortes por câncer cervical parece ser o maior benefício da vacinação¹.

Uma análise das opções de controle do câncer cervical no Brasil, país onde o rastreamento ainda é deficiente e a cobertura é limitada, constatou que ao preço de 100 dólares por dose, a vacina não parece ser eficaz em termos de custos, quando comparados com o rastreio por exame *Papanicolaou* três vezes na vida. Para os países mais pobres, com um produto interno bruto menor que 1.000 dólares *per capita*, o custo por dose pode precisar ser tão baixo quanto 1 ou 2 dólares para fazer a vacinação ser custo-efetiva²⁵.

O *GAVI Alliance* (Aliança Global para Vacinas e Imunização), parceria de governos nacionais, Organização Mundial da Saúde, Banco Mundial, entre outros, oferece assistência técnica e apoio financeiro para implementação de vacinas em países com renda nacional inferior a 1.000 dólares *per capita*. Assim, com subsídios da GAVI, a vacina contra HPV pode chegar aos países mais pobres²⁵.

Os benefícios, em cada país, dependem da incidência, mortalidade e custos do tratamento atribuídos ao HPV em cada um deles. Esses dados devem ser comparados com a capacidade protetora das vacinas, eficácia, cobertura necessária e duração da imunidade¹.

No Brasil, o impacto da vacinação na perspectiva do controle do câncer cervical depende da proporção de casos da doença atribuíveis aos HPV 16 e 18 e da cobertura alcançável¹. Estudos para determinar a prevalência desses sorotipos estão em andamento.

A vacinação contra o HPV possui o potencial de impactar a morbi-mortalidade associada às infecções por esse vírus. Entretanto, algumas questões ainda precisam ser respondidas para que a vacinação possa ser implementada de maneira custo-efetiva²⁴.

POPULAÇÃO-ALVO

A população-alvo para vacinação são as adolescentes do sexo feminino nas seguintes situações¹⁹:

- entre 9 e 13 anos de idade: a vacinação nesse grupo etário é altamente recomendada antes do início das relações sexuais, pois a eficácia é bastante elevada;
- entre 14 e 26 anos: beneficiadas parcialmente mesmo se já sexualmente ativas, pois provavelmente não estão infectadas para os quatro tipos contidos na vacina.
- entre 14 e 26 anos que tiveram anormalidades nos exames anteriores de *Papanicolaou*, incluindo o câncer cervical, ou tiveram verrugas genitais ou infecção pelo HPV diagnosticada: também podem se beneficiar parcialmente pelo mesmo motivo anteriormente exposto; no entanto, devem ser aconselhadas de que não existem dados que sugerem que a vacina terá qualquer efeito terapêutico sobre as lesões cervicais.

CONCLUSÃO

O estudo permitiu a construção de uma ampla revisão acerca do tema a que se propôs, utilizando a literatura eletrônica disponível sobre o assunto, prevalecendo os estudos internacionais.

Com base nos estudos de eficácia e segurança, vários países já aprovaram a vacinação com a vacina quadrivalente. No Brasil, o acesso se dá através de meios próprios, já que o Sistema Único de Saúde (SUS) ainda não a disponibilizou para a população e estudos de prevalência dos tipos virais estão em andamento.

O levantamento realizado demonstrou que importantes avanços já foram alcançados, porém ainda existem lacunas do conhecimento que necessitam ser esclarecidas antes que a vacina quadrivalente seja utilizada em larga escala, especialmente nos países em desenvolvimento.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

- 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]. Available from: URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
- Linhares AC, Villa LL. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). *J Pediatr* 2006; 82 (3): S25-S34.
- Tejeda MDD, Velasco MS, Gómez-Pastrana Nieto F. Câncer de cuello uterino: estado actual de las vacunas frente al vírus del papiloma humano (VPH). *Oncología* 2007; 30 (2): 42-59. [citado em 2009 nov 18]. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352007000200002&script=sci_arttext
- Yazigi RI, Rodrigues TA. Vacuna contra el vírus del papiloma humano (VPH). *Rev Med Clin Condes* 2007 18(4):400-6.
- Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel 2009. [citado em 23 jan 2011]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/prevencao_cancer_16_8_10.pdf
- Derchain SFM, Sarian LOZ. Vacinas profiláticas para o HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; 29 (6): 281-4.
- Nadal LRM, Nadal SR. Indicações da vacina contra o papilomavirus humano. *Revista brasileira de coloproctologia* 2008; 28 (1):124-6.
- Bayas JM, Costas L, Muñoz A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy and side effects. *Ginecol Oncol* 2008; 110 (3 suppl 2):11-4.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56 (RR-2): 1-24.
- Marti MGL, Irigoyen M, Arbeter A. Nueva vacuna contra el HPV. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(3):260-1.
- Irazabal LC. Vacuna contra el vírus del papiloma humano (VPH)? Cuál será su impacto en Venezuela? *Revista de la Facultad Ciencias de la Salud* 2007; 11(2):3-6.
- Herbert J, Coffin J. Reducing patient risk for human papillomavirus infection and cervical cancer. *J Am Osteopath Assoc* 2008; 108(2):65-70.
- Barr E, Tamms G. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (5): 609-17.
- McLemore, MR. Gardasil: introducing the new human papillomavirus vaccine. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10 (5): 559-60.
- The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical cancer. *N Engl Med* 2007; 356 (19):1915-27.
- Stanley M. HPV vaccines: are they the answer? *Br Med Bull* 2008; 88:59-74.
- Lepique AP, Rabachini T, Villa LL. HPV vaccination: the beginning of the end of cervical cancer? A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104(1):1-10.
- An Advisory Committee. Statement on human papillomavirus vaccine. *Canada Communicable Disease Report* 2007; 33(2):1-32.
- Dawar M, Deeks S, Dobson S. Human papillomavirus vaccines launch a new era in cervical cancer prevention. *CMAJ* 2007; 177(5): 456-61.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1928-43.
- Kuehn BM. CDC Panel Recommends vaccine for Smokers; Reviews HPV Safety Data. *JAMA* 2008; 300 (23): 2713-4.
- Azevedo e Silva G. Cervical cancer control and HPV vaccine in Latin America. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11 (3):514-5.
- Nicolaidou E, Katsambas AD. The burden of human papillomavirus infections and the expected impact of the new vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6 (4):475-7.
- Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries – key challenges and issues. *N Engl J Med* 2007; 316(19):1908-10.

Abstract

Introduction: This research is a descriptive bibliographical review. **Objective:** To describe the aspects related to the quadrivalent vaccine, found in both national and international scientific literature, as for its chemical description, indications, vaccination scheme, presentation and conservation, interaction with other vaccines, duration of protection, cross protection, safety, contraindications, immunogenicity, adverse reactions, efficacy and epidemiological and economics impact. **Method:** A search of studies was carried out in the Lilacs and Medline electronic data bases in the period between 2005 and 2009. Out of the 70 documents found, 35 were selected once they aggregated information about the several technical and practical aspects of the quadrivalent vaccine. With these documents in hands, an analytical reading was done and the papers organized by themes and their presentation. **Results:** Among the more relevant information it can be mentioned that it is indicated to women between 9 and 26 years old, before sexual initiation, being administered in three doses; it has confirmed efficacy against the serotypes present in it, being highly immunogenic and with protection guarantee for 5 years; it is safe, without any risk of infection with its administration and with mild to moderate local adverse effects. **Conclusion:** This study showed that there are important knowledge gaps about this vaccine that still need to be explained.

Key words: Review Literature as Topic; Cervix Neoplasms Prevention; Papillomavirus Vaccines

Resumen

Introducción: Esta investigación es una revisión de literatura, de abordaje descriptivo. **Objetivo:** Describir los aspectos relacionados a la vacuna cuadrivalente, encontrados en la literatura científica nacional e internacional, cuanto a su descripción química, indicaciones, esquema de vacunas, presentación y conservación, interacción con otras vacunas, duración de la protección, protección cruzada, seguridad, contraindicaciones, inmunogenicidad, reacciones adversas, eficacia e impacto epidemiológico y económico. **Método:** Se realizó un levantamiento de producciones en las bases de datos electrónicas Lilacs y Medline en el período de 2005 a 2009. De los 70 documentos encontrados, 35 fueron seleccionados pues agregaban informaciones sobre los diversos aspectos técnicos y prácticos de la vacuna cuadrivalente. De pose de esos documentos, se realizó la lectura analítica con organización por temas y su presentación. **Resultados:** Las informaciones más relevantes son las de que la vacuna está indicada para mujeres entre 9 y 26 años, antes de la iniciación sexual, y debe ministrarse en 3 dosis; se comprueba su eficacia contra los suero tipos existentes en ella, siendo altamente inmunogénica y con garantía de protección por 5 años; es segura, no existiendo riesgo de infección con su administración y con efectos adversos locales leves a moderados. **Conclusión:** El trabajo demostró que existen importantes vacíos del conocimiento sobre la vacuna que aún necesitan ser esclarecidos.

Palabras clave: Literatura de Revisión como Asunto; Prevención de Cáncer de Cuello Uterino; Vacunas contra Papillomavirus