

Vacinação pública contra o papilomavirus humano no Brasil

Vaccination public against human papillomavirus in Brazil

José Gilmar Costa Santos¹, Julia Maria Gonçalves Dias¹

RESUMO

A infecção pelo papilomavirus humano (HPV) está associada a diversas lesões cutaneomucosas, como câncer de colo de útero, vagina, vulva, ânus, laringe, orofaringe e verrugas genitais, sendo o carcinoma invasivo do colo uterino o seu principal desfecho. Estratégias de prevenção da infecção pelo HPV configuram metodologias importantes para reduzir os índices de morbimortalidade associados ao HPV. Desde 2014, o Brasil incorporou a vacinação contra o vírus em seu programa nacional de imunizações, sendo um avanço relevante em políticas públicas. Existem três tipos de vacinas aprovadas pelo FDA (Food and Drug Administration) – bivalente, quadrivalente e nonavalente. A vacina quadrivalente mostrou-se segura e apresentou resultados favoráveis na prevenção de lesões associadas aos sorotipos presentes em sua composição, que são os HPVs 6, 11, 16 e 18. Os tipos 16 e 18 são os mais frequentes em lesões pela infecção por HPV, sendo detectados na maioria dos casos de câncer do colo do útero. O Brasil utiliza a vacina quadrivalente para meninas de 09 a 14 anos de idade e, incorporados em 2017 à população alvo da cobertura vacinal, meninos de 12 a 13 anos de idade também devem ser vacinados. A inserção da vacina quadrivalente no calendário nacional de vacinação marca uma estratégia de prevenção importante contra a infecção persistente e doenças causadas pelos tipos virais específicos da vacina, porém, isso reforça a necessidade de estudos de seguimento populacional para possibilitar o conhecimento do seu verdadeiro impacto para a saúde pública nacional.

Palavras-chave: Papillomaviridae; Saúde pública; Vacinas.

¹ Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Medicina - Aracaju - Sergipe - Brasil

Instituição:

Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Medicina - Aracaju - Sergipe – Brasil.

* Autor Correspondente:

José Gilmar Costa Santos
E-mail: jgilmanu@hotmail.com

Recebido em: 02/09/2017.

Aprovado em: 18/06/2018.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) infection is associated with several cutaneomucous lesions, such as cervical cancer, vagina, vulva, anus, larynx, oropharynx and genital warts, and invasive cervical carcinoma is its main outcome. Strategies for the prevention of HPV infection configure important methodologies to reduce the morbidity and mortality rates associated with HPV. Since 2014, Brazil has incorporated vaccination against the virus into its national immunization program, being a relevant advance in public policies. There are three types of FDA (Food and Drug Administration)-approved vaccines - bivalent, quadrivalent, and nonvalent. The quadrivalent vaccine was safe and presented favorable results in the prevention of lesions associated with the serotypes present in its composition, which are HPVs 6, 11, 16 and 18. Types 16 and 18 are the most frequent in lesions due to HPV infection, being detected in the majority of cases of cancer of the cervix. Brazil uses the quadrivalent vaccine for girls from 9 to 14 years of age and, in 2017, the target population of the vaccination coverage, boys from 12 to 13 years of age should also be vaccinated. Insertion of the quadrivalent vaccine into the national vaccination schedule marks a major prevention strategy against persistent infection and diseases caused by the specific vaccine types, but this reinforces the need for population-based follow-up studies to national public health.

Keywords: Papillomaviridae; Public health; Vaccines.

INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus pequeno, não envelopado e com DNA duplo, sendo o agente infeccioso com transmissão sexual mais comum do mundo.¹ De acordo com o seu potencial oncogênico, os vírus são classificados de alto e baixo risco. HPVs de alto risco codificam proteínas de transformação (E5, E6 e E7), sendo E6 e E7 oncoproteínas intimamente envolvidas com o desenvolvimento de tumores e progressão maligna de lesões.² Chega a 291 milhões o número de mulheres infectadas com HPV no mundo inteiro, e cerca de 105 milhões de mulheres terá infecção pelos sorotipos oncogênicos HPV 16 ou 18 pelo menos uma vez na vida.³

A infecção pelo HPV acontece em epitélios da pele e da mucosa, associada ao desenvolvimento de diversas lesões benignas e malignas, podendo causar manifestações clínicas como câncer de colo de útero, vagina, vulva, ânus, laringe, orofaringe e verrugas genitais.^{1,2} Quando se trata de câncer de colo do útero, quase 100% dos casos estão associados à presença da infecção pelo HPV. Em estudo de prevalência realizado nos Estados Unidos com 2.670 pacientes, o DNA do HPV foi encontrado em 90,6% dos casos de câncer do colo uterino, 91,1% do anal, 75% do vaginal, 70,1% do

orofaríngeo, 68,8% do vulvar, 63,3% de pênis, 32% da cavidade oral e 20,9% dos cânceres laríngeos, assim como em 98,8% do câncer cervical in situ. Nesse mesmo estudo, o HPV16 foi o tipo mais frequente em todos os cânceres.⁴

A persistência da infecção pelo HPV, tabagismo e imunossupressão favorecem o surgimento do carcinoma invasivo no colo uterino. Esse tipo de câncer apresenta um alto potencial de prevenção e cura, desde que tenha diagnóstico precoce. Seu rastreamento é de grande importância para a prevenção de morbimortalidade, sendo recomendado no Brasil através do exame citopatológico em mulheres de 25 a 64 anos de idade. Pela alta incidência e mortalidade, o câncer do colo do útero é considerado um problema econômico e de saúde pública global, com as maiores prevalências para países menos desenvolvidos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma em cada dez pessoas apresenta a infecção pelo HPV.⁵ No mundo, em 2012, um total de 527 mil novos casos foi diagnosticado e ocorreram 265 óbitos de mulheres por câncer de colo uterino. No Brasil, em 2013, ocorreram 5.430 mortes de mulheres por câncer de colo de útero. Ainda, estima-se que tenham ocorrido no país 16.340 casos novos em 2016.³

Diante desse contexto, percebe-se a importância da introdução de estratégias de prevenção da infecção pelo HPV.

Além disso, as manifestações clínicas causadas pelo HPV, com destaque para o câncer de colo do útero, são consideradas doenças imunopreveníveis. Os programas de vacinação ganham importância inquestionável na prevenção primária contra o HPV.⁶

Diversos países já introduziram a vacinação preventiva para infecção pelo HPV em seus programas de imunização. A cobertura da vacinação depende de aceitabilidade e conhecimento da população sobre o uso de vacinas, aspectos socioeconômicos e educativos da população, abordagem sobre educação sexual, idade de vacinação e do custo da vacina.^{6,7}

No Brasil, desde março de 2014 o Ministério da Saúde oferece gratuitamente a vacinação contra o HPV. Assim, é recente a introdução da vacina no país por meio do programa nacional de imunizações (PNI), sendo um avanço para a saúde pública, objetivando reduzir a incidência de câncer cervical e proporcionando qualidade de vida. Dessa forma, estudos são necessários para avaliar o impacto da vacinação pública contra o HPV no Brasil, sendo importante conhecer o impacto dessa estratégia de prevenção na redução dos índices de morbimortalidade por câncer do colo do útero.⁸

VACINA CONTRA O PAPILOMA-VÍRUS HUMANO

O impacto da infecção pelo HPV na saúde mundial foi determinante para o desenvolvimento de vacinas para combater os tipos mais prevalentes do vírus. É superior a 95% a eficácia das vacinas contra o HPV para prevenir displasia cervical e verrugas genitais causados pelo tipo de HPV presente nessas vacinas. No entanto, a vacina não modifica a história natural da doença em indivíduos que já foram previamente infectados, sendo importante a detecção de lesões precursoras e prevenção de desfechos graves.⁹

A pré-adolescência e a adolescência são as melhores fases da vida para o uso da vacina contra o HPV, prevenindo infecções persistentes e verrugas anogenitais, que geralmente iniciam na idade adulta jovem, e prevenir o câncer cervical, vaginal, vulvar e anal, que ocorrem mais tardiamente.^{5,10} Além disso, existe maior produção de anticorpos contra os HPV da vacina, inclusive maior do que quando em vigência de uma infecção natural, e a vacina não é terapêutica e não beneficia mulheres já infectadas e com lesões. Quando se trata de prevenção contra o HPV, não existe apenas uma estratégia, pois além da vacinação, é importante a detecção precoce de infecção, o uso de preservativos e ações educativas.^{8,11}

Inicialmente, as vacinas nas formas bivalente (bHPV - Cervarix[®]) e quadrivalente (qHPV - Gardasil[®]) foram desenvolvidas para a prevenção da infecção pelo HPV, sendo ambas licenciadas e comercializadas no Brasil. A vacina bivalente foi aprovada em 2009 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória americana, garantindo proteção contra os tipos virais 16 e 18, enquanto a quadrivalente foi aprovada pelo FDA em 2006 e previne infecção dos tipos 6, 11, 16 e 18.^{8,11} Essas duas vacinas já foram utilizadas com sucesso.¹² Ambas protegem contra os sorotipos específicos e impedem surgimento de neoplasias intraepiteliais de alto grau por pelo menos cinco anos após a administração.¹³ Mais recentemente, em dezembro de 2014, o FDA aprovou uma terceira vacina desenvolvida a partir da quadrivalente, a nonavalente (9vHPV - Gardasil-9[®]), que incorpora proteção contra os tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58.¹²

A vacina bivalente previne lesões genitais pré-cancerosas do colo do útero em mulheres, relacionadas aos HPV 16 e 18. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), está indicada para mulheres a partir de 9 anos, sem restrição de idade.¹¹ Mesmo sendo considerada eficaz, assim como a quadrivalente, para prevenir NIC II e NIC III (NIC - neoplasia intraepitelial cervical) em mulheres que não tiveram contato com o HPV, não deve ser modificado o rastreamento para o câncer de colo do útero após a vacinação. Isso porque ainda pode ocorrer cerca de 30% dos casos de carcinoma invasivo do colo uterino associado a outros tipos de HPV, que não recebem cobertura da vacinação contra os tipos 16 e 18 do HPV.¹⁴

Com a proteção adicional contra os tipos HPV6 e HPV11, a vacina quadrivalente previne também verrugas anogenitais em mulheres e homens, relacionadas aos HPV 6 e 11, além das lesões genitais pré-cancerosas de colo do útero, de vulva e de vagina em mulheres, e anal em ambos os sexos, relacionadas aos HPV 16 e 18.^{8,11} A ANVISA indica a vacina quadrivalente para mulheres e homens entre 9 e 26 anos de idade.¹¹ Para garantir a eficácia máxima, a vacina quadrivalente deve ser preferencialmente utilizada em mulheres que não iniciaram a atividade sexual por ainda não terem contato com o HPV.¹⁵ Se o esquema vacinal for seguido corretamente, a vacina quadrivalente apresenta 98% de eficácia. Já foi observada eficácia da vacina quadrivalente também em mulheres entre 24 e 45 anos de idade não infectadas pelo vírus.¹⁶

Entre dezembro de 2014 e junho de 2015, foi concedida autorização para a introdução da vacina nonavalente no mercado dos Estados Unidos e Europa. Essa vacina apresenta um perfil de segurança compatível com a quadrivalente e a cobertura adicional oferecida pela vacina nonavalente pode prevenir uma proporção significativa de cânceres associados ao HPV, variando entre 8% e 18%, dependendo da distribuição local de tipos de HPV de alto risco na população. No entanto, ainda não se conhece o verdadeiro impacto da utilização da vacina nonavalente em comparação com o uso das vacinas bivalente e quadrivalente, já que existem muitas variáveis envolvidas, como a duração da proteção, a proteção cruzada e o efeito de rebanho.¹²

A vacina nonavalente foi alvo de estudos recentes e aprovada pelo FDA, servindo para promover imunidade contra os tipos virais 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, e 58.¹⁷ Estudo realizado nos Estados Unidos aponta que apenas uma pequena redução adicional seria alcançada pela utilização da vacina nonavalente no país, uma vez que as vacinas atuais reduzirão a maioria dos cânceres associados ao HPV.⁴

Ainda não foi possível uma comparação direta em termos de proteção entre a vacina bivalente e a nonavalente. Não existe diferença entre a eficácia da vacina nonavalente e a quadrivalente contra infecções persistentes e lesões associadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18. Mas quando são considerados os tipos virais adicionais (31, 33, 45, 52, e 58), a eficácia da vacina nonavalente apresenta-se muito superior, próxima de 100%. No entanto, o uso da vacina nonavalente traz muito mais efeitos adversos quando comparada à quadrivalente, principalmente o inchaço local. Em resumo, a eficácia esperada da vacina nonavalente é comparável àquela observada até agora para a vacina quadrivalente, mas ampliando-se aos tipos 31, 33, 45, 52, e 58 de HPV.¹² De acordo com Chesson e colaboradores (2016), um programa de vacinação para ambos os sexos com a vacina nonavalente

pode melhorar os resultados de saúde e oferecer economia de custos, sendo mais favorável em relação a custo-efetividade.¹⁸

HPV QUADRIVALENTE – A VACINA UTILIZADA NO BRASIL

Campanhas de imunização coletiva constituem política pública com grande êxito no Brasil. Em 2014, o PNI incorporou a vacina contra o HPV ao calendário nacional de vacinação com o objetivo de prevenir o câncer de colo do útero associado à infecção pelo vírus. Até março de 2014, a vacina estava disponível apenas em laboratórios privados e com alto custo (R\$300 por dose). Assim, a introdução da vacina à carteira nacional de vacinação representa uma ampliação de direitos, já que passou a ser oferecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), tendo a primeira campanha de vacinação dia 01 de março de 2014.¹⁹

Seguindo um movimento internacional de imunização para prevenção de câncer de colo uterino, o Ministério da Saúde implementou uma política pública de prevenção do HPV através da utilização da vacina quadrivalente recombinante Gardasil®, do Laboratório Merck Sharp & Dohme. É recente o uso da vacina quadrivalente nos programas de imunização, utilizada em alguns países a partir da aprovação pelo FDA, em junho de 2006.²⁰ A vacina quadrivalente foi aprovada no Brasil, com aplicação nas adolescentes entre 9 e 13 anos de idade, de forma articulada nas unidades básicas de saúde e escolas públicas e privadas.²¹

Trata-se de uma vacina segura e já aprovada em 133 países. É produzida através da combinação dos genomas das cepas virais específicas, sendo capaz de induzir a produção de títulos elevados de anticorpos séricos contra os tipos virais específicos contidos na vacina. Os antígenos da vacina são partículas semelhantes a vírus (VLP) derivadas da proteína de superfície L1 dos tipos do vírus específicos (6, 11, 16 e 18). As VLPs não são patogênicas e não podem infectar células, uma vez que não têm genoma viral. Elas são morfológicamente indistinguíveis dos vírions de HPV (que não são adequados para vacinas por conterem um genoma oncogênico infectante) e contêm o mesmo tipo de antígenos específicos presentes nos vírions autênticos. Isso torna a vacina altamente eficaz em induzir uma série de respostas imune humoral, sem risco de infecção ou carcinogênese.^{1,15}

Na composição da vacina quadrivalente existem: 20 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 6, 40 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 11; 40 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 16, 20 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 18, além dos excipientes: adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (225 microgramas de Al), cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis.²²

Os anticorpos séricos de imunoglobulina G contra os sorotipos presentes na vacina quadrivalente do HPV são secretados na secreção cérvico-vaginal e em exsudatos das microabrasões no epitélio. Assim, os anticorpos presentes no ponto de entrada viral garantem a neutralização do vírus antes que se liguem e infectem os queratinócitos basais.²³ Os anticorpos produzidos com a vacinação se mantêm em níveis elevados pelo menos cinco anos após a vacinação, inclusive acima de níveis observados em uma infecção natural pelo HPV. Durante um período de cinco anos de acompanhamento, demonstrou-se proteção de longa duração, com

redução de 96% da incidência de infecção persistente e doença pelos tipos virais incluídos na vacina.²⁴

Existem evidências robustas da eficácia da vacina para prevenir casos de câncer do colo do útero. Ensaios clínicos de fase III da vacina quadrivalente (Gardasil) demonstraram uma eficácia de 95% contra infecções persistentes por HPV16/18 e lesões associadas de NIC de alto grau.^{25,26} A vacina quadrivalente do HPV forneceu a proteção sustentada contra as lesões do baixo grau atribuíveis aos tipos do HPV da vacina (6, 11, 16, e 18) e uma redução substancial na carga destas doenças através de 42 meses do seguimento.²⁶ Mulheres jovens que não haviam sido previamente infectadas com HPV16 ou HPV18 apresentaram uma ocorrência significativamente menor de NIC de alto grau relacionada com HPV16 ou HPV18 quando comparadas a mulheres não vacinadas.²⁵

Mesmo com a segurança da vacinação sendo apontada por estudos diversos, para alcançar a cobertura vacinal proposta pelo Ministério da Saúde desde o início da introdução da vacina quadrivalente, que é vacinar pelo menos 80% da população-alvo, alguns desafios ainda permanecem. Entre eles, a possibilidade de não aceitação da vacina por falta de conhecimento dos pais de adolescentes, que não conhecem o suficiente sobre a vacina e acreditam que pode estimular a promiscuidade. São poucos os pais que consideram a vacina uma tecnologia inovadora, promissora e capaz de proteger contra uma infecção sexualmente transmissível.^{7,10} Para maior efetividade, essa vacina deve ser administrada antes do início da atividade sexual. Ela não protege o indivíduo contra todos os tipos virais, estando restrita apenas aos sorotipos de HPV 6, 11, 16 e 18. A não proteção a outros tipos de cepas virais com o uso da vacina quadrivalente contra o HPV torna de grande valia o acompanhamento contínuo pelo exame preventivo (Papanicolaou). Proteção absoluta seria alcançada apenas com abstinência de todo tipo de prática sexual.⁵

SEGURANÇA

De maneira geral, as vacinas profiláticas para a infecção pelo HPV apresentam segurança em sua utilização da mesma forma que as outras vacinas profiláticas comuns, pois não contêm o DNA viral, mas sim partículas semelhantes a vírus, que são cápsides virais sem DNA. Elas consistem em partículas vírus-like (VLP) do papilomavírus sem DNA e estruturas virais infectantes. Para a sua produção, o gene viral L1, que codifica a VLP de cada tipo viral (VLPs para os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18), é incorporado ao genoma de uma levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) ou de células de insetos usando tecnologia de DNA recombinante. Posteriormente, faz-se a cultura e purificação das partículas VLP produzidas, que são um produto protéico, não infeccioso e idêntico em forma e tamanho ao vírus. Têm como adjuvante sulfato de hidroxifosfato e é recomendada para uso intramuscular.^{1,6}

Até o momento, de acordo com os dados disponíveis na literatura, a vacina quadrivalente contra o HPV constitui uma estratégia de prevenção segura, sendo aprovada em mais de 130 países.²⁷

CONTRAINDICAÇÕES

A vacina quadrivalente do HPV apresenta algumas contraindicações para a sua utilização. Está contraindicada para

gestantes pela possível teratogenicidade, e caso a mulher engravide após o início da série de vacinação, a conclusão do esquema deve ser adiada até o término da gestação. Também é contraindicada na vigência de afecções febris, em caso de hipersensibilidade conhecida ao levedo, com prévia reação alérgica grave à vacina ou que tenham distúrbios hemorrágicos. Pode ser administrada em mulheres imunossuprimidas, pois elas possuem maior risco de adquirir a infecção, porém não há evidência de eficácia nesse grupo.^{1,6,9,15}

EFEITOS ADVERSOS

A vacina quadrivalente do HPV é considerada segura e bem tolerada, mas assim como outras vacinas apresenta efeitos adversos. Com baixa frequência, podem ocorrer reações adversas após a administração da vacina quadrivalente contra o HPV, sendo as reações mais comuns após a vacinação febre e reações locais, que envolvem dor, vermelhidão e edema no local da aplicação. Existe também a possibilidade da ocorrência de mialgia e cefaléia. Reações como artralgia, cefaléia, urticária, gastroenterite e tontura também podem ocorrer, mas raramente estão presentes.²⁸

POPULAÇÃO ALVO

A inclusão da vacina quadrivalente em março de 2014 no calendário nacional de vacinação do SUS, conferindo proteção contra HPV 6, 11, 16 e 18, teve como população-alvo as meninas de 11 a 13 anos de idade. Em 2015, houve ampliação dessa oferta para as meninas na faixa etária de 9 a 13 anos de idade. No entanto, apesar da ampliação, parte da população ainda não se beneficiava, como é o caso de mulheres não virgens e o sexo masculino, mesmo com a existência de estudos mostrando benefícios na vacinação desses grupos.⁵

Atualmente, o Ministério da Saúde oferece a vacina quadrivalente para meninas de 9 a 14 anos de idade. Adolescentes com 14 anos de idade podem iniciar o esquema vacinal desde que o completarem até os 15 anos de idade. Também devem ser vacinadas as mulheres entre 9 e 26 anos de idade vivendo com HIV/Aids. Mudança importante ocorreu nas estratégias de vacinação do PNI para o ano de 2017, com a ampliação da vacina quadrivalente contra HPV para a população do sexo masculino, sendo que neste primeiro ano a vacina será disponibilizada para a faixa etária de 12 a 13 anos, com a programação de que até 2020 essa faixa etária será ampliada e meninos a partir de 9 anos de idade também serão vacinados. Meninos e homens vivendo com HIV/Aids entre 9 e 26 anos de idade também devem ser vacinados, segundo a atualização do Ministério da Saúde.²⁰

Vacinar indivíduos que convivem com HIV/Aids é fundamental, uma vez que possuem maior incidência e gravidade de câncer, estão mais sujeitos ao HPV, amplia a expectativa de vida dessas pessoas, que apresentam sobrevida menor por câncer em adulto, além de ajudar a reverter a tendência crescente de câncer de ânus em adultos com Aids, quando comparado com a população geral.²⁷

ESQUEMA DE VACINAÇÃO

Quando introduzida no calendário nacional de vacinação do SUS, a vacina HPV quadrivalente foi adotada pelo Ministério da Saúde através de esquema vacinal estendido,

sendo utilizada através de três doses, com administração da segunda dose após seis meses da aplicação da primeira, e a terceira dose administrada 60 meses (5 anos) após o uso da segunda. Estudos revelaram que apenas duas doses já são suficientes e apresentam a mesma eficácia, conferindo a mesma imunidade encontrada em meninas que tomaram as três doses da vacina.²⁹

Além disso, administrar duas doses traz vantagens para o governo, reduzindo o gasto com vacinas e possibilitando maior cobertura do público feminino, além da inclusão do sexo masculino.⁵ Nesse contexto, com a redução de três para duas doses no esquema vacinal das meninas em 2016 e o quantitativo de vacinas mantido, o que mantém o mesmo investimento do Ministério da Saúde, possibilitou-se a vacinação dos meninos, incluídos no calendário nacional de vacinação em 2017.²⁷

Dessa forma, atualmente, a vacina quadrivalente contra o HPV faz parte do calendário nacional de vacinação do SUS, sendo utilizada em duas doses por mulheres de 9 a 14 anos de idade, com intervalo de seis meses entre uma dose e outra. Respeitando o intervalo mínimo de seis meses entre as duas doses, as adolescentes com 14 anos de idade podem iniciar o esquema vacinal, devendo completá-lo até 15 anos de idade. Existe o esquema de três doses (zero, dois e seis meses) para mulheres entre 9 e 26 anos de idade vivendo com HIV/Aids. Em 2017, a população do sexo masculino também foi incluída nas estratégias de vacinação do PNI, sendo oferecido também o esquema de três doses (zero, dois e seis meses) para os meninos e homens vivendo com HIV/Aids entre 9 e 26 anos de idade. Neste primeiro ano de introdução da vacina quadrivalente para meninos, será disponibilizada para a faixa etária de 12 a 13 anos em duas doses, com intervalo de seis meses entre uma dose e outra. Até 2020, essa faixa etária será gradativamente ampliada para meninos a partir de 9 anos de idade (9 a 10 anos), sendo vacinados meninos de 11 a 12 anos em 2018 e de 10 a 11 anos em 2019, mantendo-se o número de duas doses e o intervalo de seis meses entre elas.²⁰

AMPLIAÇÃO DA VACINAÇÃO PARA O SEXO MASCULINO

Alguns aspectos justificam a indicação da vacina quadrivalente contra o HPV para o sexo masculino. Estima-se que a vacinação dos homens reduza até 10% das consultas clínicas de infecções sexualmente transmissíveis, tendo como justificativa o fato de a mulher geralmente ser contaminada por homens com lesões penianas.¹⁵ De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), homens vacinados contra o HPV podem proteger as mulheres através da imunidade indireta ou de rebanho.⁵ Além disso, os homens são os principais responsáveis pela transmissão do HPV para as mulheres sexualmente ativas em qualquer idade, mesmo o pico de incidência sendo antes dos 25 anos.³⁰

O Brasil é o primeiro país da América Latina e o sétimo do mundo a adotar a vacinação para meninos no PNI, tendo a meta de cobertura vacinal de pelo menos 80%. Estados Unidos, Austrália, Áustria, Israel, Porto Rico e Panamá já inseriram a vacina para meninos em seus programas de imunizações.²⁷

O ano de 2017 marca a introdução da vacina quadrivalente contra o HPV para o sexo masculino no Brasil, objetivando aumentar a proteção das mulheres, reduzindo

a incidência de câncer do colo do útero e vulva, prevenir cânceres de pênis, ânus, prevenir casos de cânceres de boca e orofaringe, e verrugas genitais, em ambos os sexos.²⁰ Cânceres de boca e orofaringe ocupam o 6º lugar entre os mais comuns do mundo, tendo anualmente 400 mil casos e 230 mil óbitos, com um aumento do número de casos em homens sendo de duas a três vezes maior que em mulheres, e sendo a infecção pelo HPV associada ao seu desenvolvimento, principalmente os tipos 16 e 18. No Brasil, foram estimados para 2016 11.140 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 4.350 em mulheres, o que confere um risco estimado de novos casos de 11,27/100 mil homens e de 4,21/100 mil mulheres.³

Diante de todo o exposto, a inserção da vacina quadrivalente contra o HPV no calendário nacional de vacinação do SUS representa um avanço em termos de saúde pública para o Brasil. Ao mesmo tempo, estudos de seguimento da população são necessários para o conhecimento do verdadeiro impacto dessa estratégia de prevenção contra infecções pelo HPV através da avaliação epidemiológica das lesões diretamente relacionadas ao vírus, como é o caso do câncer do colo do útero.

CONCLUSÕES

Altas taxas de morbimortalidade associadas à infecção pelo HPV são apresentadas todos os anos. O vírus acomete diversos sítios anatômicos e é responsável por várias lesões benignas e malignas. Entre as principais lesões pela infecção com HPV está o câncer de colo do útero, que acomete um quantitativo significativo de mulheres todos os anos no mundo inteiro, com maior prevalência para os países em desenvolvimento.

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. Foram desenvolvidos três tipos de vacinas licenciadas pelo FDA: bivalente, quadrivalente, nonavalente. Diversos países adotaram a política de vacinação em seus programas de imunização com o objetivo de reduzir os números de casos de lesões causadas pelo HPV, principalmente o carcinoma invasivo do colo uterino.

Desde 2014 o Brasil utiliza a vacina quadrivalente no PNI. Inicialmente, apenas as meninas recebiam gratuitamente a vacina através do SUS. Em 2017, considerando a importância epidemiológica da infecção pelo HPV no homem, os meninos passaram a receber a vacina. 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, como é o caso do câncer da cavidade oral, que tem prevalências aumentadas para o sexo masculino. É importante que sejam realizados estudos de seguimento para fornecer dados sobre o real impacto da política de vacinação contra o HPV no Brasil.

REFERÊNCIAS

- Jin XW, Lipold L, Sikon A, Rome E. Human papillomavirus vaccine: safe, effective, underused. *Cleve Clin J Med*. 2013;80(1):49-60.
- Mclaughlin-Drubin ME, Münger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus Res*. 2009;143(2):195-208.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA (BR). Estatísticas do câncer: incidência. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Síntese de resultados e comentários: câncer do colo do útero. [citado 01 set 2017]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
- Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, *et al*. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. infection detected by hybrid capture II: correlation with morphological findings. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):1-12.
- Alvarenga SR, Hirata CP, Magalhães VRM, Ataíde LN, Rezende SS, Kalil JH. Vacina contra o HPV: avaliando as contraindicações da indicação e posologia. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*. 2016;14(2):395-402.
- Borsatto AZ, Vidal MLB, Rocha RCNP. Vacina contra o HPV e a prevenção do câncer do colo do útero: subsídios para a prática. *Rev Bras Cancerol*. 2011;57(1):67-74.
- Wiesner C, Piñeros M, Trujillo LM, Cortés C, Ardila J, *et al*. Aceptabilidad de la vacuna contra el virus papiloma humano en padres de adolescentes, en Colombia. *Rev Salud Pública*. 2010;12(6):961-73.
- Araujo SCF, Caetano R, Braga JU, Silva JVC. Eficácia das vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo papillomavirus em mulheres: revisão sistemática e metanálise. *Cad Saúde Pública*. 2013; 29 Suppl: 33-44.
- Velde N, Boily MC, Drolet M, Franco EL, Mayrand MH, Kliewer EV, *et al*. Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(22):1712-23.
- Ahmedin J, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, *et al*. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:175-201.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Guia Prático sobre o HPV – Perguntas e Respostas. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- Lopalco PL. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017; 11:35-44.
- Nadal SR, Manzione CR. Vacinas contra o papillomavirus humano. *Rev Bras Coloproct*. 2006;26(3):337-40.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, *et al*. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147-72.
- Nadal LRM, Nadal SR. Indicações da vacina contra o papillomavirus humano. *Rev Bras Coloproct*. 2008; 28(1):124-6.

16. Muátoz N, Manalastas RJr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1949-57.
17. Luxembourg A, Moreira Jr ED, Samakoses R, Kim KH, Sun X, Maansson R, *et al.* Phase III, randomized controlled trial in girls 9-15 years old to evaluate lot consistency of a novel nine-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(6):1306-12.
18. Chesson HW, Markowitz LE, Hariri S, Ekwueme DU, Saraiya M, *et al.* The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: estimates from a simplified transmission model. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;12(6):1363-72.
19. Quevedo JP, Inácio M, Wiczorkiewicz AM, Invernizzi N. A política de vacinação contra o HPV no Brasil: a comunicação pública oficial e midiática face à emergência de controvérsias. *R Tecnol Soc*. 2016;12(24):1-26.
20. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Norma Informativa N 311, de 2016/CGPNI/DEVIT/SVS/MS – Mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
21. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16, 18 (recombinante). Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
22. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico sobre a vacina contra o papilomavírus humano (HPV). Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
23. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1: 16-22.
24. Villa LL, Costa LR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, *et al.* High sustained efficacy of a profilactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459-1466.
25. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915-27.
26. The Future I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled Trial. *BMJ*. 2010;341(3493):1-27.
27. Secretaria de Estado da Saúde (ES). Governo do Estado do Espírito Santo. Programa Estadual de Imunizações. Calendário nacional de vacinação: mudanças para 2017. Espírito Santo: Secretaria de Estado da Saúde, 2016.
28. Gilio AE. Manual de Imunizações: Centro de Imunizações Hospital Israelita Albert Einstein. 4ª ed. Rio de Janeiro (BR): Elsevier, 2009.
29. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, *et al.* Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(17):1793-802.
30. Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, Franco CAGS, Molina GVM, Melo GN, *et al.* Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2014;19(9):3799-808.