

Recomendações da Comissão Nacional Especializada do Trato Genital Inferior da FEBRASGO

Comissão Nacional Especializada do Trato Genital Inferior da FEBRASGO:

Nilma Antas Neves
Presidente

Newton Sérgio de Carvalho
Vice-Presidente

Márcia Fuzaro Cardial
Secretária

Membros:

Adalberto Xavier Ferro Filho
Adriana Bittencourt Campaner
Angelina Farias Maia
Cláudia Márcia de Azevedo Jacyntho
Edison Natal Fedrizzi
Garibalde Mortoza Júnior
Isa Maria de Melo
José Focchi
Maricy Tacla
Neila Maria Góis Speck
Paulo Sérgio Vieira Naud
Sílvia Lima Farias

Vacinação contra HPV

O câncer do colo do útero se coloca como problema relevante, sendo considerado o segundo câncer mais prevalente entre as mulheres. Apesar de importantes avanços no rastreamento com citologia oncológica cérvico-vaginal, esse método ainda encontra limitações para o controle da patologia, sobretudo nos países em desenvolvimento como o Brasil. No que diz respeito à oncogênese, a infecção pelo HPV, oncogênico e persistente, apresenta papel fundamental no desenvolvimento do câncer do colo do útero. Dentre tais tipos virais se colocam prioritariamente os tipos 16, 18, 45 e 31, respectivamente, por serem os mais frequentes na maioria dos locais do mundo. Isolando segmentos externos da molécula viral, a ciência elaborou uma partícula semelhante ao vírus (VLP) que, quando injetada no ser humano, propiciou a formação de altos níveis de anticorpos com capacidade de neutralizar a penetração dos vírus nas células, definindo a vacina profilática contra aqueles tipos virais incluídos.

A comissão nacional especializada do Trato Genital Inferior da FEBRASGO reforça abaixo os aspectos principais das vacinas contra HPV¹.

Evolução natural da infecção pelo HPV:

- Trata-se de infecção frequente em pessoas sexualmente ativas, sendo a DST mais prevalente na população. Ocorre precocemente no início da atividade sexual, sendo que é eliminado pelo organismo em 90% dos casos, no prazo de até dois anos² (A);
- Apresenta prevalência de 35 a 40% na idade de 15 a 25 anos sendo que o HPV de alto risco corresponde à maioria deles³ (A);
- 85% de 5.750 mulheres com 26 a 72 anos (média de 37 anos) apresentam sorologia negativa para HPV16 e 18³ (A);
- Reinfecções com o mesmo tipo de HPV podem ocorrer⁴ (B);
- Os HPVs considerados de risco oncogênico são: 16-18-45-31-33-52-58-35 entre outros, e os tipos 11,6, entre outros, são os considerados destituídos deste risco⁵ (B).
- Associação com o câncer genital e, fundamentalmente, com o câncer do colo uterino ocorre devido à persistência dos vírus oncogênicos. Da mesma forma, fatores relacionados ao hospedeiro, como associação com outras DST e imunossupressão (doentes de AIDS, transplantados, uso de imunossuppressores, entre outros) são situações que favorecem a progressão^{6,7} (B).

Imunologia da infecção pelo HPV:

- Trata-se de um vírus epiteliotrópico, onde a infecção se restringe ao epitélio, sobretudo da região genital⁸ (A);
- Apresenta característica de produzir processo inflamatório discreto e, portanto, suscita do organismo pouco estímulo imunológico⁸ (B);
- Apresenta ação inibindo o sistema imune (SI)⁸ (B);
- A ação mantida pelos vírus, persistente por longo período (anos), pode levar às lesões precursoras e ao câncer ano-genital⁹ (A);
- O SI eficiente pode impedir a evolução ou curar as lesões precursoras (imunidade celular)¹⁰ (B);
- A imunidade humoral, após a infecção natural, pode não prevenir novas infecções, porque os níveis de anticorpos produzidos, após a infecção natural, geralmente são baixos e podem se negativar¹⁰ (B).

Características das vacinas:

Existem duas vacinas aprovadas pelos órgãos regulatórios com as seguintes especificações no Brasil (www.anvisa.gov.br):

- Vacina contra HPV oncogênico tipos 16 e 18 (Glaxo Smith Kline - GSK)
20 µg cada VLP-L1 de HPV 16-18
500 µg Al(OH)₃ + 50 µg MLP = AS 04
Faixa etária: 10 a 25 anos
Três doses (0, 1, 6 meses)
- Vacina quadrivalente recombinante contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (Merck Sharp Dohme - MSD)
HPV 6 e 18: 20 µg / HPV 11 e 16: 40 µg
225 µg Sulfato Hidroxifosfato de Al
Faixa etária: 9 a 26 anos
Três doses (0, 2, 6 meses)

Aspectos relevantes da vacinação contra HPV¹¹⁻²²:

- De início, avaliar e atualizar o calendário vacinal da criança, adolescente ou mulher adulta, em relação a todas as vacinas para a faixa etária;
- Explicar principais pontos a respeito da prevenção de doenças de transmissão sexual e importância em manter o rastreamento periódico para o câncer de colo uterino através do exame de Papanicolaou;
- Explicar que nas vacinas, embora sejam muito eficazes, não estão incluídos todos os tipos de vírus associados com o câncer cervical. Desta forma, elas oferecem apenas proteção parcial, daí a necessidade de manutenção do exame de Papanicolaou periodicamente, mesmo nas mulheres vacinadas;
- Enfatizar que as vacinas contra HPV são exclusivamente profiláticas e que não apresentam indicação para tratamento de lesões ou infecção pelo HPV já existentes;
- As mulheres vacinadas não correm risco de adquirirem a infecção pelo HPV através da vacinação, já que as vacinas são elaboradas através de engenharia genética e destituídas de DNA viral¹¹ (A);
- Não há indicação para realização de exames antes da vacinação, nem mesmo para avaliar a presença do HPV¹² (C);

- As mulheres devem ser vacinadas dentro das faixas etárias autorizadas pela ANVISA, conforme a bula dos produtos (9 a 26 anos e 10 a 25 anos)¹³ (A);
- Recomendamos que o início da vacinação ocorra, de preferência, antes do início da atividade sexual¹⁴ (A);
- Recomendamos iniciar a vacinação aos 12 anos de idade, mas essa idade poderá ser mais precoce na dependência das características da paciente e da região do país¹⁵ (A);
- A vacinação não é contraindicada em mulheres que já iniciaram a atividade sexual^{16,17} (A);
- Não há contraindicação para vacinar mulheres até 45 ou 55 anos (a depender da vacina utilizada), pois as vacinas são imunogênicas e seguras para várias faixas etárias, devendo ser individualizada para cada paciente^{16,17} (A);
- Mulheres com infecção pelo HPV, atual ou prévia não apresentam contraindicação ao uso da vacina¹⁸ (A);
- É contraindicada na gestação, até que estudos possam definir o contrário, sendo que no caso de engravidar durante o esquema de vacinação, o mesmo deverá ser interrompido e reiniciado após 1 mês do parto^{19,20} (A);
- Não recomendamos o intercâmbio entre as vacinas contra HPV, ou seja, não deve haver troca do tipo de vacina após o esquema vacinal ter sido iniciado e também não recomendamos a vacinação com as duas vacinas de forma sequencial (uma após a outra)¹⁴ (C);
- Caso o intervalo entre as doses não seja cumprido, a vacinação deve ser mantida, não havendo necessidade de repetir a dose já tomada¹⁴ (C);
- As vacinas são seguras, sendo que a maioria dos efeitos colaterais são dor, edema e eritema no local da injeção²¹⁻²³ (A);
- Ainda não é garantido o tempo de duração total da eficácia das vacinas, ou seja, não sabemos se haverá necessidade de reforço após alguns anos ou não.

Recomendações para a inclusão no programa nacional de imunizações do Brasil^{12,14}

Recomendamos a inclusão da vacina contra HPV, visando o câncer do colo uterino, no Programa Nacional de Imunização do Brasil, na faixa etária de 9 a 26 ou de 10 a 25 anos, conforme a bula das vacinas comercialmente disponíveis no Brasil. No momento, a prioridade seria para mulheres entre 11 e 12 anos de idade e/ou para áreas com rastreamento insuficiente.

Leituras suplementares

1. Carvalho NS, Teixeira J, Fedrizzi EN, Focchi J, Mortoza G. Vacinas contra infecção pelo HPV: recomendações da Comissão Nacional de Patologia do Trato Genital Inferior da Febrasgo [Vaccines against HPV infection: recommendations of the National Commission of Pathology of the Lower Genital Tract of Febrasgo]. *Femina*. 2009;37(4):179-80.
2. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;2006:40470.
3. Franceschi S, Herrero R, Clifford G, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer*. 2006;119(11):2677-84.
4. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Bratti MC, et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(2):324-7.
5. Kjaer S, van den Brule AJ, Paull G, Svary EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 2002;325:(7364):572.

6. Graham JE, Christian LM, Kiecolt-Glaser JK. Stress, age, and immune function: toward a lifespan approach. *J Behav Med.* 2006;29(4):389-400.
7. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(2):103-10.
8. Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haeffliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination: implications for second generation vaccines. *Vaccine.* 2008;26(10):K62-7.
9. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244-65.
10. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(1):46-54.
11. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine.* 2006;24(3:53):106-13.
12. FIGO. Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control. October 2009. Available from: http://www.rho.org/files/FIGO_cervical_cancer_guidelines_2009.pdf
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage on the Internet]. Brasília, DF. Available from: <http://www.anvisa.gov.br>
14. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva. Available from: www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers.html
15. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005;191(11):1808-16.
16. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15–55 years. *Vaccine.* 2009;27(4):581-7.
17. Muñoz N, Manalastas RJR, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego 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.
18. Future II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2007;196(10):1438-46.
19. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1170-8.
20. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pr/10333090en.pdf>
21. Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine.* 2008;26(51):6630-8.
22. Centers for Disease Control and Prevention (US). Information from FDA and CDC on Gardasil and its Safety (Archived) [internet]. [2008 Jul 22]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/HPVArchived.html>
23. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95(11):1459-66.