

Transformando vacina em vacinação: a importância da recomendação médica

Denise Leite Maia Monteiro¹
Isabella Ballalai²
José Alcione Macedo Almeida³

A infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) é a doença sexualmente transmissível mais recorrente em todo o mundo. A infecção persistente por HPV de alto risco, principalmente pelos HPV 16 e 18, é reconhecida como causa necessária para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, enquanto a infecção pelos tipos de baixo risco, como HPV 6 e 11, está associada ao desenvolvimento de verrugas genitais^{1,2}.

A cada ano, cerca de cinco mil mulheres brasileiras morrem de câncer do colo do útero. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), ocorrem aproximadamente 15 mil novos casos anuais³ – praticamente 100% causados pelo HPV.

Na adolescência, a incidência da alteração citopatológica no primeiro ano de vida sexual é de aproximadamente 24%. Em cinco anos, a probabilidade é que 40% das adolescentes já tenham apresentado algum tipo de lesão HPV induzida⁴.

A prevenção primária da infecção pelo HPV pode ser feita pelo estímulo ao uso de preservativos e pela vacinação contra o vírus.

Estão disponíveis no mercado duas vacinas contra HPV, ambas eficazes e seguras. As vacinas são produzidas a partir de VLPs L1 (do inglês *virus-like particles* ou partículas semelhantes ao vírus, geradas por expressão recombinante da proteína principal do capsídeo viral L1), não contendo material genético (DNA). Portanto, as vacinas não são infecciosas nem oncogênicas. Sua ação é induzir a formação de anticorpos neutralizantes de alta titulação, específicos para o HPV, sendo capazes de induzir resposta imune adaptativa superior à produzida pela infecção natural^{5,6}.

Nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), a vacina HPV_{6,11,16,18} encontra-se disponível gratuitamente para as meninas de 9 a 13 anos. No entanto, as coberturas vacinais estão baixas, apesar das robustas evidências de eficácia e segurança. Em março de 2014, quando introduzida a vacina HPV_{6,11,16,18} na rede pública no Brasil, foi alcançada cobertura de cerca de 100% para a primeira dose, fato inédito em todo o mundo e motivo de orgulho para nosso Programa Nacional de Imunizações (PNI). Contudo, a adesão para a segunda dose (setembro 2014) não repetiu esse resultado e, inicialmente, girava em torno de 30 a 40%, tendo alcançado em 17 de novembro de 2015, 60,4% das meninas de 11 a 13 anos⁷.

Em 2015, o Ministério da Saúde estendeu o benefício para as meninas de 9 a 13 anos e para as meninas e mulheres de 9 a 26 anos convivendo com o HIV, grupo de maior risco para a doença

¹Vice-presidente da região sudeste da Sociedade Brasileira de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência (SOGIA-BR) – São Paulo (SP), Brasil.

²Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) – São Paulo (SP), Brasil.

³Presidente da Sociedade Brasileira de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência (SOGIA-BR) – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Denise Leite Maia Monteiro – Núcleo Perinatal HUPE/UERJ – Rua Professor Manoel de Abreu, 500 – Vila Isabel – CEP: 20550-170 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: denimonteiro2@yahoo.com.br

Conflito de interesses: Denise Monteiro eventualmente atua como palestrante participo dos eventos de: GlaxoSmithKline, MSD e TEVA. Isabella Ballalai eventualmente atua como palestrante convidada e participa dos eventos de: Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, MSD, Johnson e Novartis.

causada pelos diferentes HPV. A adesão à primeira dose ocorrida em março de 2015 ainda se mostra baixa (61% entre 9 a 11 anos), com aumento expressivo nos últimos meses. A adesão à segunda dose, iniciada em setembro 2015, é de cerca de 30%⁸.

Essa adesão aquém da desejada (a meta é vacinar 80% das meninas de 9 a 13 anos), vem aumentando lentamente ao longo dos meses e alguns fatores parecem influenciar positivamente a adesão das famílias: prescrição médica, informação e fácil acesso à vacinação.

Ao lançar a campanha no Brasil em 2014, o Ministério da Saúde orientou aos municípios que levassem a vacinação às escolas, o que, sem dúvidas, contribuiu para as altas taxas de adesão. A partir de setembro de 2014, essa recomendação não mais ocorreu e poucos municípios optaram pela vacinação escolar. Vale destacar que em países como a Austrália que adotaram a vacinação no ambiente escolar, as coberturas são altas e alcança mais de 80%, diferente do que ocorre nos países onde a vacina está disponível apenas nas salas de vacinação⁹.

Em setembro de 2014, notificações de eventos adversos graves (como paralisias), especialmente em um município de São Paulo, que tiveram grande destaque na mídia, provavelmente contribuíram para a baixa adesão que assistimos desde então, apesar de esclarecidos os motivos de cada uma das ocorrências e a não relação causal com a vacina.

Preocupados com esse fato, em setembro de 2015, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) lançaram a campanha “Onda contra câncer”, publicando um manifesto voltado aos médicos, levando a informação para jornalistas, em *workshop* para esse público e para a população em geral, através da divulgação nos diferentes canais da web. Resultados positivos em relação à adesão da população foram observados desde então.

Sabemos que a prescrição médica pode mudar essa realidade e contribuir para melhores coberturas vacinais. Estudos recentes mostram que um paciente que recebe recomendação de seu médico é 4 a 5 vezes mais propenso a se vacinar^{10,11}. Uma recomendação hesitante, vaga ou sem robustez pode levar o paciente a acreditar que a vacina HPV não é tão importante quanto as outras. A SBIIm, a SBI, a SBP, a FEBRASGO e a Sociedade Brasileira de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência (SOGIA-BR), convocam os médicos a recomendar fortemente às suas pacientes a vacinação contra o HPV, recomendando de forma prioritária a vacinação de meninas a partir dos 9 anos.

Vale a pena reforçar que, no Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza a vacina HPV_{6,11,16,18} para meninas de 9 a 13 anos, gratuitamente, no esquema de três doses (0,5 mL – 0,6 e 60 meses) e para meninas e mulheres HIV-positivo entre 9 e 26 anos, com o esquema de três doses (0,5mL – 0,1 e 6 meses)¹². As duas vacinas licenciadas no país (HPV_{6,11,16,18} e HPV_{16,18}) estão disponíveis nas clínicas privadas de vacinação.

Ambas as vacinas foram originalmente licenciadas utilizando esquema de três doses. As vacinas são altamente imunogênicas com maior resposta imune observada entre meninas de 9 a 15 anos, 2 a 3 vezes maior do que no grupo com mais de 15 anos^{13,14}. Estudos com as duas vacinas demonstram que, do ponto de vista da imunogenicidade, o esquema de duas doses em meninas com menos de 15 anos traz resultados equivalentes àqueles de três doses para as maiores de 15 anos. Apesar de ainda não existirem dados de eficácia clínica para as meninas de 9 a 15 anos que receberam apenas duas doses, diversos países aderiram a esquemas alternativos para essa faixa etária (de duas doses ou o estendido de três doses com maior intervalo entre as doses). Com base nestes

estudos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o esquema de duas doses da vacina HPV_{6,11,16,18} para meninas de 9 a 13 anos e a vacina HPV_{16,18} para meninas de nove a 14 anos¹⁵.

Aconselha-se que o início da vacinação ocorra antes da primeira relação sexual, de preferência aos nove anos, mas as vacinas não são contraindicadas em mulheres que já iniciaram a atividade sexual ou que apresentam infecção por HPV atual ou prévia¹⁵. Até o presente, não há recomendação de reforço.

A vacinação HPV pode ainda beneficiar meninas, meninos, mulheres e homens. Não há indicação para realização de exames antes da vacinação, nem mesmo para avaliar a presença do HPV¹²⁻¹⁵.

Em mulheres não previamente infectadas, ambas as vacinas apresentam mais de 95% de eficácia na prevenção de lesões precursoras do câncer cervical causadas pelos HPV-16 e 18. A vacina HPV_{16,18} demonstra eficácia clínica em prevenir infecções persistentes causadas por HPVs 16, 18, 31 e 45 e lesões causadas por HPVs tipos 16 e 18, as quais podem evoluir para câncer de colo de útero^{13,14}.

A vacina HPV_{6,11,16,18} está licenciada no Brasil para meninas e mulheres de 9 a 45 anos e também para meninos e jovens de 9 a 26 anos de idade e a vacina HPV_{16,18} para meninas e mulheres a partir dos 9 anos, sem limite superior de idade para indicação^{9,15}.

Não há dados clínicos disponíveis sobre a equivalência das duas vacinas contra o HPV. No entanto, os níveis de anticorpos aceitáveis e a proteção contra o HPV-16 e 18 (tipos compartilhados por ambas as vacinas) que seriam esperados seguiria o cronograma de combinação. Recomenda-se que, ao iniciar o esquema com uma vacina deve-se, sempre que possível, completar com essa vacina. Onde o esquema inclui combinação das duas vacinas contra o HPV inadvertidamente ou devido a um evento adverso após uma vacina, o indivíduo é considerado completamente imunizado contra a doença por HPV-16 e 18, se um total de três doses de vacina foi aplicado, obedecendo-se o intervalo entre as doses^{9,15}.

Estima-se que, em 2014, 44 milhões de mulheres em todo mundo receberam o esquema completo de três doses em programas nacionais de imunização – 30 milhões delas em países desenvolvidos e 14 milhões em países em desenvolvimento.

Mundialmente, o Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GAVCS) monitora todas as vacinas, incluindo a vacina HPV_{6,11,16,18}. Em 2014, o relatório da GAVCS afirma não ter havido ocorrência que pudesse afetar a segurança ou as recomendações atuais para o uso da vacina. O comitê continua confirmando o bom perfil de segurança da vacina HPV_{6,11,16,18}, hoje disponível na rede pública brasileira¹⁶.

Síncope pode ocorrer entre adolescentes que recebem vacinas, incluindo a vacina HPV. A reação de ansiedade após a vacinação, com relatos de diversos desmaios e outras manifestações individuais e no grupo, principalmente em campanhas voltadas para o público adolescente, vem sendo relatada desde 1992 com as vacinas para tétano, influenza e outras.

A incidência de eventos adversos relacionados às vacinas HPV não é maior do que a esperada e nem tampouco maior do que aquela relacionada com outras vacinas do calendário de vacinação da criança e do adolescente. No entanto, apesar de dados robustos sobre a segurança da vacina, a cobertura com a vacina HPV ainda se mantém baixa. Apesar da realização de campanhas do governo em março e setembro, é importante reforçar com seus pacientes que a vacina contra o HPV permanece disponível nas Unidades Básicas de Saúde o ano todo.

Leituras suplementares

1. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):3-13.
2. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102(5A):3-8.
3. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). HPV e câncer [acesso em 24 ago 2015]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2687>
4. Monteiro DLM, Trajano AJB, Katia SS, Russomano FB. Incidence of cervical intraepithelial lesions in a population of adolescents treated in public health services in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad. saúde pública.* 2009;25(5):1113-22.
5. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine.* 2006;24:5571-83.
6. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 2006;24(33-34):5937-49.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de Vacinação contra HPV. Vacinômetro em 17.11.15 [acesso em 17 nov 2015]. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_14_selecao.php>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de Vacinação contra HPV. Vacinômetro em 17.11.15. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_15_C17.php>
9. Australian Government. Department of health [cited 2015 Jul 15]. Disponível em: <<http://www.health.gov.au/>>
10. Ylitalo KR, Lee H, Mehta NK. Health care provider recommendation, human papillomavirus vaccination, and race/ethnicity in the U.S. National Immunization Survey. *Am J Public Health.* 2013;103(1):164-9.
11. Lau M, Lin H, Flores G. Factors associated with human papillomavirus vaccine-series initiation and healthcare provider recommendation in U.S. adolescent females: 2007 National Survey of Children's Health. *Vaccine.* 2012;30(20):3112-8.
12. Ballai I, Cunha J. Destaques da Nota Técnica do Ministério da Saúde sobre a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante), março de 2015 [acesso em 12 jul 2015]. Disponível em: <http://www.sbm.org.br/wp-content/uploads/2015/03/resumo_hpv_site_sbim.pdf>
13. Gardasil. Summary of product characteristics [cited 2015 Nov 12]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf>
14. European Medicines Agency. Bula da vacina HPV oncogênico [acesso em 12 nov 2015]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf>
15. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2014 [cited 2015 Jul 02]; 43(89):465-92. Available from: <www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf>
16. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination [cited 2015 Aug 25]. Available from: <http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACV/S_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf?ua=1&ua=1>