



FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA

A VACINA PARA A PREVENÇÃO DO HPV EM MULHERES BRASILEIRAS:
Uma revisão de literatura

Lucimeire Mendes
Marcilene Gomes Vieira

Orientador: prof.^a Me. Stefani Garcia Resende
Co-orientador: Prof. Me. Rodrigo Cesar Assis Caixeta.

Trindade - GO
2015

FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA

A VACINA PARA A PREVENÇÃO DO HPV EM MULHERES BRASILEIRAS:
Uma revisão de literatura

Lucimeire Mendes
Marcilene Gomes Vieira

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: prof.^a Me. Stefani Garcia Resende
Co-orientador: Prof. Me. Rodrigo Cesar Assis Caixeta.

Trindade - GO
2015

Lucimeire Mendes
Marcilene Gomes Vieira

A VACINA PARA A PREVENÇÃO DO HPV EM MULHERES BRASILEIRAS:
Uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia, aprovada pela seguinte banca
examinadora:

Orientador: prof.^a. Ms. Stefani Garcia Resende
Professora da Faculdade União de Goyazes e Faculdade Objetivo.

Prof.^a. Esp.: Aline de Sousa Brito.

Prof. Ms. Raphael Caixeta Serpa

Trindade - GO

10/12/2015

**A VACINA PARA A PREVENÇÃO DO HPV EM MULHERES BRASILEIRAS:
Uma revisão de literatura**

Lucimeire Mendes¹
Marcilene Gomes Vieira¹
Stefani Garcia Resende²
Rodrigo Cesar Assis Caixeta³

RESUMO

O *Papiloma Vírus Humano* (HPV) é um conjunto de vírus responsáveis por ocasionar lesões e/ou células malignas cutâneas e em mucosas em mulheres e adolescentes, sendo umas das principais Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) com maior prevalência em todo o mundo, responsável pelo câncer de colo uterino. A partir do pressuposto foi desenvolvido vacinas profiláticas para os vírus HPV 6,11,16 e 18 com intuito de minimizar os riscos causadas por esta infecção. Em países americanos estas vacinas fazem parte do calendário de vacinação desde 2006, enquanto que no Brasil iniciou-se no sistema único de saúde (SUS) a partir de 2014. Contendo, o presente trabalho revisão bibliográfica teve como objetivo principal verificar a importância da vacinação e aceitabilidade pelas mulheres brasileiras.

PALAVRAS CHAVES: Vacinas contra o vírus do HPV; Câncer do colo uterino; *Papiloma Vírus Humano*;

ABSTRACT

The Human Papillomavirus (HPV) is a group of viruses causing injury and/or cutaneous malignant cells and mucous in women and adolescents, being one of the main Sexually

¹ Acadêmicas do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes

² Orientadora: Profa. Esp. em Ciências e Tecnologia de Alimentos (UFG) e Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFG); e professora da Faculdade União de Goyazes e Faculdade Objetivo.

³ Co-orientador: Prof. Me. Rodrigo Cesar Assis Caixeta

Transmitted Diseases (STD) with the highest prevalence in the world, responsible for cancer cervical. From the assumption it was developed prophylactic vaccines for HPV virus type 6, 11, 16 and 18 aiming to minimize risks caused by this infection. In American countries vaccines are part of the vaccination schedule since 2006, while in Brazil began in the unified health system (SUS) from 2014. Containing the present literature review work has as main objective to verify the importance of vaccination and acceptability by Brazilian women.

KEY WORDS: Vaccines against HPV virus; Cervical cancer; Human Papilloma Virus

INTRODUÇÃO

O Papiloma vírus Humano (HPV) do grupo *Papilomavírus*, membro da família *Papovaviridae* são classificados de acordo com a espécie do hospedeiro infectado, afetando células epiteliais e mucosas, causando diversas tipos de lesões, tal como verrugas comuns e genitais (condilomatose). Devido à via de transmissão ser por contato direto é considerada uma doença sexualmente transmissível (DST) (MIRANDA, 2015; KOSS, 2006).

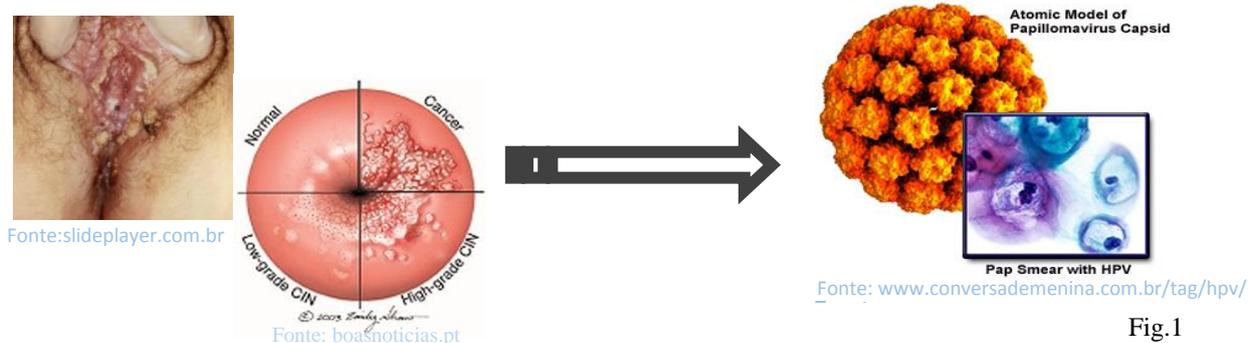


Fig.1

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e Miranda (2015), o principal fator de risco para o câncer de colo uterino é a infecção pelo vírus do HPV, o qual atinge, principalmente, população de mulheres menos favorecidas, assim tornando um problema de saúde pública. Apesar de ter acessibilidade as formas de detecção precoce, pelo exame de rastreamento, Papanicolau, este proposto por mais de 50 anos.



Fig.2

Fonte: onectmulher.com.br

Ainda existe alto índice de câncer de colo uterino. Este exame, tem como base em detecção de alterações celulares, mas não é possível dar o diagnóstico de câncer, fazendo necessário confirmação por outros métodos tal como: colposcopia, histologia, histoquímica, imunohistoquímica, citometria, colpocitologia e técnicas de biologia molecular: hibridização, Reação em Cadeia da Polimerase e análise do genoma com *biochip* ou *microarray*.



Fig.3

Fonte: sumatealaprevection.org

Após confirmação dos efeitos citopáticos e malignos nas células infectadas pelo vírus, entra-se as terapias para o HPV. Estão disponíveis os tratamentos químicos, físicos e imunomoduladores, as lesões causadas por HPV são tratadas, tanto em homens quanto em mulheres pelo procedimento a laser de CO₂ (ou Érbio) (BRASIL, 2011; PINHEIRO, 2013).

As vacinas são classificadas de forma terapêuticas e são instrumentos de prevenção primária, uma vez que predispõe a regressão de lesões precursoras e a inatividade do câncer. Há estudos mais avançados sobre as vacinas profiláticas, que são utilizadas em seres humanos e estão acessíveis dois tipos, a bivalente que agem sobre os sorotipos virais 16 e 18 e a quadrivalente que agem contra os tipos 6, 11, 16, 18. Não

existe vacina profilática para outros tipos de HPV. A vacina quadrivalente está licenciada pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Europeia para Análise de Produtos Medicinais (EMA) desde 2006, é utilizada em mais de 80 países, e a vacina bivalente foi liberada em 2008, sendo que atualmente as vacinas tem licenciamento mundialmente. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), indica a vacina quadrivalente (Gardasil ®) para mulheres e adolescentes de 9 a 26 anos a ser administradas antes da primeira relação sexual em ambos os sexos. Contudo, estudos em nível mundial mostraram-se controversos quanto à eficácia das vacinas para mulheres acima de 26 anos (PAIVA, et al., 2011).

As vacinas devem ser administradas em três doses, por via intramuscular, com o esquema zero, dois e seis meses a quadrivalente (Gardasil ®) e zero, um e seis meses a bivalente (Cervarix ®). Verificou-se a possibilidade de uma quarta dose, pelo fato de os níveis de anticorpos, após a terceira dose, diminuírem progressivamente e atingirem a estabilidade aos 18-24 meses, permanecendo estáveis até 60 meses. A administração de uma quarta dose seria, então, para a indução de aumento da memória imunológica (CONSOLARO, 2012; ARÁUJO, et al, 2013).

Por estas razões, este artigo dispõe a discutir a vacina contra o vírus do HPV, importância da prevenção e a aceitação da vacina no Brasil, buscando fornecer subsídios ao aprimoramento deste assunto.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de um estudo de revisão da literatura observando todas as publicações disponíveis nas bases Consaloro e Silva; *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e Sistema Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS). Selecionou artigos, monografias, revistas e livros, referente ao assunto específico sobre HPV, vacinas e câncer uterino. Foram usados os seguintes descritores de assunto para uma abordagem clara tais como: a Biblioteca Virtual em Saúde BVS/BIREME, em português e seus congêneres em inglês e espanhol: vacina contra o HPV; Prevenção do câncer uterino. A seguir, a busca foi ampliada, utilizando os termos “*papilomavírus*”, “*infecções por HPV*”. Para identificar mais estudos referentes ao tema, usou outra estratégia estender a busca às referências bibliográficas distintas. Para a seleção do material pesquisado utilizou critérios definidos a priori para

inclusão: referências em espanhol, português ou inglês que abordavam ou avaliavam a vacina na prevenção contra o vírus do HPV direcionada a adolescentes e mulheres com idade de 9 a 26 anos e 10 a 25 anos, considerando os artigos, monografias, revistas e livros que discutiam o tema proposto, o estudo foi conduzido independente da classe profissional e utilizou o referencial metodológico; para exclusão: referências em diferentes idiomas, sem resumo ou abstract, parecer de caráter geral, estudos que abordaram vacina contra o HPV e câncer uterino sem foco específico relacionado ao assunto e relato de atividades relacionadas a adolescentes e mulheres. Foi realizada a análise dos textos que se fundamentou no modelo lógico (componentes e respectivos objetivos) construído pelo estudo intitulado da vacina contra o HPV no Brasil. Na primeira etapa, foi necessário efetuar, uma revisão dos constituintes e objetivos inicialmente relatados neste modelo lógico.

Em seguida, os estudos respectivamente selecionados pela busca bibliográfica foram analisados em relação ao seu conteúdo, sendo mencionada a principal atividade abordada. Os objetivos redimensionados na primeira etapa foram classificados e avaliados de acordo com o componente correspondente. A presente revisão de literatura, analisou-se 28 artigos, monografias, revistas e livros que responderam aos critérios de inclusão prementemente estabelecidos e, a seguir, foi apresentado a Tabela 1 sobre as referências avaliadas. As quais abordaram, principalmente vacina para prevenção do vírus do HPV e outras relatando associação da infecção com o desenvolvimento do câncer do colo uterino, porém, abordavam também apreensão da população a respeito dos efeitos e eficácia da vacina, buscou-se com temáticas gerais, também serão beneficiados com as atualidades sobre o tema.

As Tabelas indicam a distribuição dos artigos, monografias, revistas conforme os autores, ano de publicação, títulos, tipo de estudo e considerações sobre a temática.

Tabela 1- Identificação dos estudos de corte incluídos:

Autores/ Ano de Publicação	Títulos	Tipo de estudo	Considerações sobre a temática
BRINGHENTI, et al., 2010	Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV)	Estudo de corte	Avaliar os métodos diagnósticos do câncer cervical: citologia oncótica, DNA do HPV pela PCR, detecção do RNAm das proteínas E6 e E7 dos HPVs de alto risco, para acrescentar novos marcadores na detecção do HPV em amostras com citologia alterada.

Fonte: Tabela elaborada pelas próprias pesquisadora.

Tabela 2- Identificação dos estudos de revisão da literatura incluídos:

Autores/ Ano de Publicação	Títulos	Tipo de estudo	Considerações sobre a temática
ALMEIDA, 2014	Vacina profilática para o papiloma vírus humano: desafios para saúde pública	Revisão literária	Sobre as vacinas profiláticas contra os HPVs comercializadas no Brasil, e discutir os desafios da inserção dessas vacinas no Programa Nacional de Imunização (PNI).
JÚNIOR, et al, 2013	O Papel do HPV no Câncer de Colo Uterino	Revisão de literatura	É enfatizar o papel do HPV como agente causador do câncer de colo de útero.
MIRANDA, 2015	A vacina do HPV como um avanço tecnológico na saúde pública brasileira	Revisão de literatura	É avaliar a vacinação como um avanço tecnológico na saúde pública, através de uma revisão literária de artigos que abordam o tema da vacinação apontando seu mecanismo de ação, os desafios para vacinação e sua distribuição no território nacional.
NOVAES, et al ,2012	Projeto “Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil”	Revisão da literatura	Realizar avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV).
ROSA, et al, 2009	Papilomavírus humano e neoplasia cervical	Revisão de literatura	de De contribuir para um melhor conhecimento do HPV na etiopatogênese do câncer cervical.
SANCHES, 2010	Prevenção do HPV: A utilização da vacina nos serviços de saúde	Revisão de literatura	de Realizar uma revisão de literatura sistematizada sobre o HPV, a fim de descrever e evidenciar as vantagens do uso da vacina de proteção contra o HPV.
ZARDO et al. 2014	Vacina como agente de imunização contra o HPV	Revisão de Literatura	de Apresentar uma revisão da literatura da vacina como agente de imunização contra o papiloma vírus humano (HPV).

Fonte: Tabela elaborada pelas próprias pesquisadora.

Tabela 3- Identificação dos estudos de revisão integrativa da literatura incluídos:

Autores/ Ano de Publicação	Títulos	Tipo de estudo	Considerações sobre a temática
ARÁUJO, et al., 2013	Vacina contra Papilomavírus Humano na prevenção do câncer cervical	Revisão integrativa da Literatura	Destacar através do conhecimento científico a relevância da vacina contra papilomavírus humano na prevenção do câncer cervical.
GUIMARÃES, et al., 2012	Pesquisa Brasileira sobre prevenção do câncer de colo uterino: uma revisão integrativa	Revisão integrativa da literatura	Concluiu-se que as pesquisas nacionais sobre essa temática se relacionam aos problemas detectados nas unidades de saúde, seja na efetivação do exame, no conhecimento das usuárias ou na educação em saúde realizada.

Fonte: Tabela elaborada pelas próprias pesquisadora.

Tabela 4- Identificação dos estudos de revisão bibliográfica incluídos:

Autores/ Ano de Publicação	Títulos	Tipo de estudo	Considerações sobre a temática
ABPTGIC, 2012	Recomendações da ABPTGIC para vacinação contra HPV	Revisão Bibliográfica	A finalidade proporcionar aos profissionais da saúde uma visão geral sobre as recomendações da vacinação contra o papilomavírus humano (HPV), com base na evidência científica disponível.
FIGUEIRÊDO, 2013	Abordagem terapêutica para o Papilomavírus humano (HPV)	Levantamento Bibliográfico	Os termos utilizados no levantamento foram: “papiloma vírus”, “HPV”, “tratamento”, “câncer cervical”, “vacinas” e “epidemiologia”, isoladamente e/ou em associação.
NAKAGAWA, et al., 2010	Vírus HPV e câncer de colo de útero	Revisão Bibliográfica	Levantar aspectos da infecção do vírus que influenciam no curso natural do câncer do colo do útero tais como: a tipologia do vírus, a duração e a persistência da infecção além de associar com as manifestações das lesões precursoras até a evolução da neoplasia.
ROITMAN, 2015	HPV: uma nova vacina na rede pública	Revisão Bibliográfica	Estratégia de vacinação de HPV no calendário oficial de vacinas no Brasil.

Fonte: Tabela elaborada pelas próprias pesquisadora.

Tabela 5- Identificação dos estudos de revisão quantitativa incluídos:

Autores/ Ano de Publicação	Títulos	Tipo de estudo	Considerações sobre a temática
PINHEIRO, et al, 2013	HPV e o desenvolvimento de neoplasias: uma revisão integrativa de literatura	Quantitativa	Relação entre o diagnóstico positivo do HPV, em especial o HPV-16 e o HPV 18, e o surgimento das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino. Compreender esta relação é de grande importância para a noção dos mecanismos envolvidos na oncogênese cervical, e aperfeiçoamento da assistência.
SOARES, 2014	Características do Papilomavírus Humano (HPV) e sua Gênese com o Câncer de colo de útero através de uma revisão integrativa de publicações entre 2003 e 2014.	Quantitativo	Foi analisar as características do Papilomavírus Humano (HPV) e sua Gênese com o Câncer de colo de útero

Fonte: Tabela elaborada pelas próprias pesquisadora.

Tabela 6- Identificação dos estudos de revisão sistemática de literatura incluídos:

Autores/ Ano de Publicação	Títulos	Tipo de estudo	Considerações sobre a temática
PAIVA, et al, 2011	Câncer do Colo Uterino Originado pelo Papilomavírus Humano (Hpv): Prevenção, Evolução e Tratamento	Revisão Sistemática de literatura	Identificar a incidência do câncer do colo uterino originado pelo HPV entre as mulheres, nas regiões brasileiras. Abordando sistematicamente o tratamento, prevenção e suas complicações.
QUINTÃO, et al, 2014	Segurança da vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano: Uma revisão sistemática	Avaliação sistemática da literatura	A presente revisão sistemática busca o embasamento científico em relação à segurança da qHPV, como forma de avaliar a pertinência da desconfiança criada em relação à vacina.

Fonte: Tabela elaborada pelas próprias pesquisadora.

Tabela 7- Identificação dos estudos Transversal incluídos:

Autores/ Ano de Publicação	Títulos	Tipo de estudo	Considerações sobre a temática
BATISTA, 2014	Fatores associados ao vírus HPV e lesões cervicais em mulheres Quilombolas	Estudo transversal	Identificar os tipos de HPV oncogênicos da região do Quilombo de Juçatuba, no município de São José de Ribamar (MA), e avaliar os fatores de risco associado à infecção.
COSTA, 2013	Papilomavírus humano (HPV) entre Jovens: um sinal de alerta	Estudo descritivo, de corte transversal	A investigação apontou a necessidade de disponibilizar informações relativas ao HPV em atenção às especificidades da doença.
GELATTI, 2014	Adesão das adolescentes frente à Vacinação Contra o HPV no município de Uruaçu, Goiás	Estudo descritivo transversal	O estudo foi conhecer a adesão à imunização contra o vírus HPV, disponibilizada pelo SUS, no município de Uruaçu-GO, no primeiro ano de sua oferta - 2014.

Fonte: Tabela elaborada pelas próprias pesquisadora.

Tabela 8- Identificação dos estudos ensaio clínicos e análises incluídos:

Autores/ Ano de Publicação	Títulos	Tipo de estudo	Considerações sobre a temática
COELHO, et al, 2015	Segurança da vacina papilomavirus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): revisão sistemática e metanálise	Revisão sistemática de ensaios clínicos	Identificar e quantificar os efeitos adversos associados à vacina papilomavirus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) em adolescentes.
CAMARA, et al, 2008	Os papilomavírus humanos – HPV: Carcinogênese e imunogênese.	Estudos sorológicos em mulheres infectadas com HPV-16	Em mulheres infectadas com HPV-16, indicaram soropositividade para anticorpos contra as proteínas do capsídeo viral deste genótipo.
SANTOS, 2012	Caracterização molecular dos tipos de papilomavírus humanos-HPV, no município de Porto Velho-RO no período de 2008-2009	Levantamento genético dos tipos de HPV.	Dados e exames em mulheres que realizam preventivo no Centro de Referência de Saúde da Mulher (CRSM) em Porto Velho, Rondônia.
LEMOS, 2014	Colpocitologia oncótica: estudo de prevalência do Ic/PUC Goiás	Análise de dados e laudos de exames de citologia oncótica.	Estudar a prevalência dos resultados sugestivos ao HPV, e prevalência dos demais patógenos encontrados nos exames e prevalência de co-infecções das pacientes.
NOVAES, 2008	A vacina contra HPV e o câncer de colo de útero: desafios para a sua incorporação em sistemas de saúde	Estudos de custo-efetividade.	Os estudos de custo-efetividade venham se mostrando uma forma de produção de conhecimento que pode ser útil no apoio às decisões dos gestores.

Fonte: Tabela elaborada pelas próprias pesquisadora

HPV e VACINAS

As intensas mudanças sociais, tecnológicas e econômicas, ocorreram após à Segunda Guerra Mundial, mediante o surgimento da difusão dos anticoncepcionais hormonais, que proporcionaram uma grande liberdade sexual, tendo o desenvolvimento significativo da incidência de várias DST de abrangência mundial (SANCHES, 2010).

A ocorrência das DST é cada vez maior em todo o mundo, independente das classes sociais e das faixas etárias sexualmente ativas, provocou um crescimento do interesse clínico pela busca em relação aos estudos dos tipos de DST existentes, a forma de contaminação, mecanismos de transmissão, sinais e sintomas de cada doença, seus mecanismos de transmissão, técnicas de diagnóstico, prevenção, tratamento e controle. Com isso, nos últimos anos pesquisadores por todo o mundo empenharam em pesquisas e estudos e desenvolveram vacinas que tem a eficácia de prevenir e reduzir a mortalidade e novos casos de infecções ocasionadas pelos vírus das DST (SANCHES, 2010; ARÁUJO, et al, 2013). Baseado neste contexto criou-se a vacina anti-HPV, que tem se destacado em relação as demais DST nos últimos anos pelo alto índice de prevalência nos indivíduos e por estar correlacionado ao processo cancerígeno no colo do útero (ALMEIDA, 2014; SANCHES, 2010).

A partir deste momento, questiona-se sobre os aspectos gerais referentes ao histórico do HPV, sua correlação com o câncer de colo de útero, a respeito da utilização das vacinas anti-HPV e a relevância da sua distribuição prestando assistência à saúde pública no Brasil.

HISTÓRICO DO HPV

Ainda que houvesse descrição da ocorrência da doença na Idade Média, naquela época não existia diferenciação entre as numerosas doenças sexualmente transmissíveis. Em meados do século XVIII, foi confundida com manifestações da sífilis e após com a gonorreia. No século XX que apresentaram indícios de que as verrugas eram provocadas por um vírus. Estudos mais específicos nos últimos 30 anos, declararam que

essas verrugas são causadas pelo HPV. E nessa ocasião souberam sobre a associação entre o HPV e o câncer do colo do útero e que o herpes vírus, estudado inicialmente, não tinha correlação na origem desse tumor somente nos últimos 20 anos (CAMARA, et al, 2008; SANTOS, 2012).

Ao longo de mais de um século e meio estudiosos pesquisaram, sem resultado, a definição do agente responsável pelo câncer do colo do útero, doença reconhecidamente relacionada à atividade sexual. Foi no final dos anos 70 do século passado que numerosos estudos, entre os quais se destacaram por Harald Zur Hausen que é o vencedor do prêmio Nobel de Medicina em 2009, atingiram a definição do *Papilomavírus Humano* (HPV) como componente essencial na gênese desta relevante e recorrente neoplasia (KOSS, 2006; ROSA, et al, 2009).

Até o presente momento, o vírus era classificado como causador simplesmente por ocasionar as verrugas genitais, conhecidas desde o antigo Egito e Império Greco-romano no qual eram denominadas por *Condyloma acuminatum* e consideradas como indicação da sífilis ou da gonorreia (PADILHA, et al., 2011; CAMARA, et al, 2008).

Foi apenas no século XVIII, que passaram a ser conceituadas como entidades particulares, correlacionados com a falta de higiene e a libertinagem sexual, designado-o popularmente como crista de galo. Houve muitos estudos com microscopia eletrônica que possibilitaram mostrar no interior de células de papiloma de pele a presença de partículas do vírus, o que veio a consignar um acontecimento importante para a descrição do agente etiológico. Até 1970, a suposição diagnóstica de infecção por HPV era exclusivamente aventada no momento do encontro de lesões verrucosas visualizadas a olho nu durante o exame ginecológico convencional (CAMARA, et al, 2008; ROSA, et al, 2009).

De acordo com a Nakagawa et al. (2010), ressaltam que a primeira associação do HPV com o câncer de colo de útero foi realizada pelo patologista George Papanicolau, que concedeu o reconhecimento de modificações celulares pré-malignas, em 1949. Logo em seguida, foram feitos estudos por Harold Zur Hausen, um infectologista alemão, realizados na década de 70 correlacionaram o comportamento sexual das pacientes com o achado de um agente etiológico que seria transmitido através de ato sexual. Com a certeza que o HPV era o agente causal do câncer de colo uterino, buscou apoio de companhias farmacêuticas para a descoberta de vacinas. (ROSA, et al, 2009;)

A partícula viral, o vírion, é composta de uma capa proteica, o capsídeo, que envolve o genoma viral. O *Papilomavírus* apresenta tamanhos pequenos arredondados,

não envelopados, com diâmetro em torno de 55 nm, quando analisados com contrastação negativa, realizado por microscopia eletrônica (SANTOS, 2012; ALMEIDA, 2014)

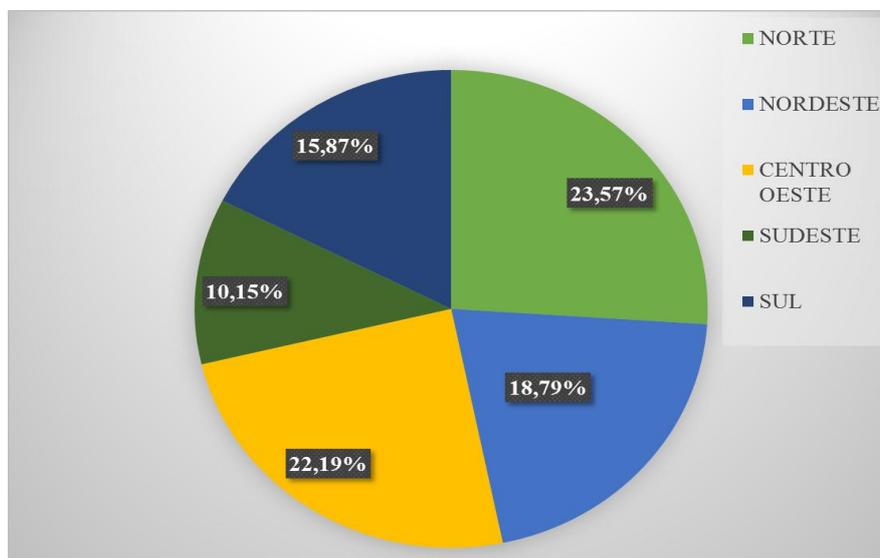
HPV E CÂNCER DO COLO DE ÚTERO

O carcinoma de colo uterino é indicado como a segunda neoplasia mais predominante na população feminina, responsável mundialmente por cerca de 250.000 mortes por ano (BRINGHENTI et al., 2010).

Segundo o Ministério da Saúde, caracteriza-se como um relevante problema de saúde pública, conforme as últimas estimativas mundiais no ano de 2014, o câncer do colo do útero é relatado como o quarto tipo de câncer mais predominante entre as mulheres, com 580 mil novos casos.

De acordo com o INCA (2015), o câncer do colo do útero é a terceira neoplasia mais incidente em mulheres brasileiras, excetuando-se os tumores de pele não melanoma. O risco previsto é de 15,3 casos a cada 100 mil mulheres em 2015. É o câncer mais incidente na Região Norte (23,57/100 mil) e atinge a segunda posição no Nordeste (18,79/100 mil) e Centro-Oeste (22,19/100 mil), a quarta no Sudeste (10,15/100 mil) e a quinta no Sul (15,87/100 mil). A taxa de mortalidade padronizada por câncer do colo do útero demonstra, discreto declínio no Brasil, com maior diminuição nas capitais. Na Região Norte a taxa é crescente, no Nordeste aponta tendência à estabilização, onde há declínio nas demais regiões.

Estimativas de casos por regiões, a cada 100 mil mulheres, 2015



FONTE: MS/IMCA/Estimativa de Câncer no Brasil, 2015.

Gráfico 1

Segundo Novaes (2008) o câncer de colo do útero é classificado como um problema importante de saúde pública, mesmo com o acesso as formas de detecção precoce, como o exame Papanicolau. Esse exame fundamenta na pesquisa das células esfoliadas da parte externa (ectocérvice) e interna (endocérvice) do colo do útero e é, atualmente, o meio mais usado na rede de atenção básica à saúde por ser barato, indolor, eficaz e podendo ser efetuado por um profissional capacitado.

Segundo Miranda, (2015) este exame citopatológico mesmo sendo o método mais conhecido em todo o mundo para seu rastreamento e de suas lesões precursoras, pode ser vinculado e vulnerável a erros de coleta, de elaboração de lâmina e a subjetividade no momento da interpretação dos resultados. Zardo et al. (2014), a infecção pelo *Papilomavírus Humano* é destacada, atualmente, como a doença sexualmente transmissível com maior domínio mundialmente. Estima-se que o HPV está correlacionado com aproximadamente 98% dos casos de neoplasia cervical.

O estudo realizado, revela que a maioria dos casos de neoplasia cervical é ocasionada por infecção permanente com tipos de HPV de alto risco, 16 e 18. É comum as infecções por esse tipo de vírus e oscilam entre 20 a 40% de acordo com estado imunológico, idade, comportamento sexual, tabagismo, nutrição e nível socioeconômico, atuando como cofatores na carcinogênese cervical (CAMARA, et al, 2008; PINHEIRO, et al, 2013). A maioria dessas infecções retrocede espontaneamente com o decorrer do tempo. A infecção persistente pelo HPV, particularmente por seus tipos de alto risco oncogênicos, está associado à evolução da doença podendo ocasionar de carcinoma invasivo se não diagnosticado à tempo (MIRANDA, 2015; SOARES, 2014).

Conforme Miranda, (2015) a infecção por HPV é comum em jovens no início da atividade sexual, um fenômeno transitório com aproximadamente 80% dos casos. A ocorrência do HPV em adolescentes foi demonstrada em vários outros estudos, apresentando uma incidência de 27%; destas, 28,5% mostram na genotipagem molecular material genético viral de alto risco oncogênico (GUIMARÃES, et al., 2012; COSTA, 2013).

De acordo com Santos, (2012) quando ocorrem muitas mudanças na cérvice antecedem o surgimento do carcinoma cervical, especialmente na zona de transformação, denominada junção escamocolunar é a região onde se encontra a ectocérvice com a endocérvice. As lesões de baixo grau abrangem as alterações, podem

ser chamadas de várias maneiras de efeito citopático do HPV (coilocitose) é uma displasia leve ou também neoplasia intraepitelial cervical (NIC 1). As lesões de alto grau abrangem displasia moderada a grave e carcinoma *in situ* ou expressado por NIC 2 e 3. Como mostra na (figura)

A classificação apresenta: NIC I, NIC II e NIC III.

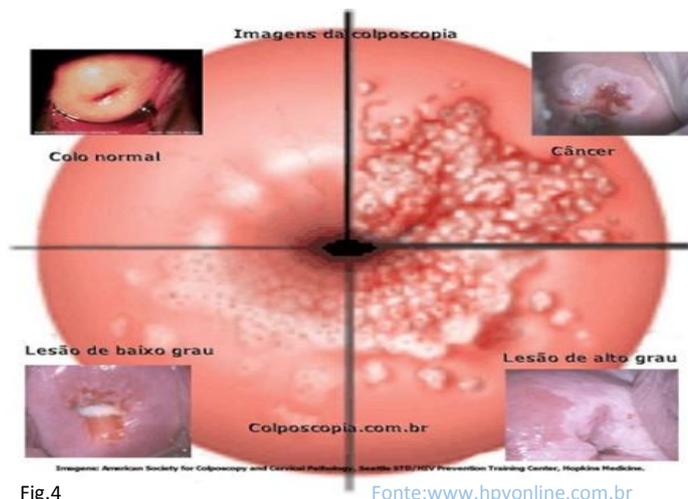


Fig.4

Como descreve Pinheiro, et al, 2013 de acordo com a anatomia patológica, as NIC são definidas por diversos graus de anormalidades na diferenciação e maturação celular do epitélio cervical. A sua classificação apresenta que as NIC podem ser divididas em NIC I, NIC II e NIC III. O NIC I, compreende as alterações celulares restritas ao terço inferior do epitélio cervical. Enquanto que na NIC II, as alterações alcançam até o terço médio do epitélio cervical. A NIC III mostra que as alterações celulares ocupam o terço superior do epitélio cervical. E são relatadas como lesões de alto grau, as lesões que apresenta como NIC II e III (Tabela 2) (INCA, 2011; KOSS, 2006 CONSOLARO,2012).

Essas lesões têm início nas células de reserva endocervicais e habitualmente surgem no próprio canal endocervical, onde apresenta o aspecto histológico que é o do clássico carcinoma *in situ*. As lesões são constituídas por uma população homogênea de pequenas células cancerosas, com a presença de núcleos relativamente grandes e, às vezes, alongados e hipercromáticos. Esse tipo de lesão surge o câncer invasivo de células pequenas e, eventualmente, os adenocarcinomas (BATISTA, 2014; ROITMAN, 2015; KOSS, 2006).

Tabela 9 - Nomenclaturas citopatológica e histopatológica utilizadas desde o início da realização do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais escamosas e suas equivalências

Classificação citológico de Papanicolaou (1941)	Classificação histológica da OMS (1952)	Classificação histológica de Richart (1967)	Classificação Citologica Brasileira (2006)
Classe I	-	-	-
Classe II	-	-	Alterações Benignas
-	-	-	Atípias de significado indeterminado
Classe III	Displasia Leve Displasia moderada e acentuada	NIC I NIC II e NIC III	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) Lesão intraepitelial Escamosa de alto grau (HSIL)
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL AIS
Classe V	Carcinoma Invasor	Carcinoma Invasor	Carcinoma Invasor

Fonte: Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer (INCA) 2011.

A colpocitologia oncológica ou exame de papanicolaou é o método de rastreamento estabelecido em muitos países para detecção das lesões precursoras de câncer de colo do útero ou NIC (PAIVA, 2011).

TRATAMENTO

Os tratamentos disponíveis no mercado não são capazes de erradicar o HPV, pois o objetivo do tratamento é buscar a melhora clínica dos pacientes infectados com a remoção das lesões e assim evitando a transmissão do vírus. Não há tratamento ideal, porém, Paiva, et al. (2011), mostram alternativas de tratamento para lesões clínicas e subclínicas. Propondo que lesões cervicais induzidas de baixo grau classificado como lesão escamosas intraepiteliais e baixo grau, LEI-BG (HPV/NIC 1) não precisam de propedêutica e tratamentos agressivos e deve repetir a coleta após um período de 6

meses. As mulheres que apresentam lesões cervicais induzidas de alto grau, (HPV/NIC 2 e 3), LEI-AG, necessitam ser adequadamente tratadas pelo alto risco de alteração para lesão cancerosa invasiva (PAIVA, et al. 2011).

Nos casos em que a colpocitologia constatar a presença de Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau (LEI-BG) ou atípicas de significado indeterminado em células escamosas (*Atypical Squamous Cells of ndetermined Significance* - ASCUS), quando existir processo inflamatório a indicação da colposcopia pode ser adiada. (ALMEIDA,2014).

Dessa maneira, entre os fatores que podem induzir a escolha do tratamento estão o número de verrugas, o tamanho, a morfologia e o local da lesão, custos, disponibilidade de recursos, adequação, efeitos adversos e a experiência do profissional de saúde. Há disponibilidade para a terapia contra o HPV os tratamentos químicos, físicos e imunomoduladores, além das medidas de prevenção feita com as vacinas (KOSS, 2006; FIGUEIRÊDO, 2013).

TRATAMENTOS QUÍMICOS

De forma geral, os tratamentos conservadores são apontados para indivíduos com lesões que apresentam menor extensão. Nesta perspectiva, a aplicação de agentes químicos compõe uma abordagem terapêutica cito destrutiva, que estão disponíveis as opções como podofilina, podofilotoxina, ácidos bi e tricloroacéticos, 5-fluorouracil (5-FU), imiquimode e cidoforvir (PAIVA, et al. 2011; FIGUEIRÊDO, 2013).

TRATAMENTO UTILIZANDO AGENTES IMUNOMODULADORES

IMIQUIMODE

Trata-se de um agente imunomodulador sintético condizente à classe das aminoquinolinas que tem atividade antitumoral e antiviral. Apresentando mecanismo imunomoduladora por meio da atividade agonista sobre o receptor 7 dos macrófagos, monócitos e células dentríticas (Langerhans), estimulando a imunidade inata e a celular (Th1) pela indução das citocinas pró-inflamatórias, como interferon (INF), fator de

necrose tumoral (TNF) e as interleucinas, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12 (CONSOLARO,2012; FIGUEIRÊDO, 2013).

Este medicamento foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) com objetivo do tratamento do condiloma anogenital em 1997. Foi liberado seu uso no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para pacientes maiores de 12 anos (FIGUEIRÊDO, 2013).

TRATAMENTO POR MÉTODOS FÍSICOS

Os métodos físicos consistem em técnicas abrasivas e excisionais importantes, por exemplo eletrocauterização, conização, laser e crioterapia (CONSOLARO,2012; FIGUEIRÊDO, 2013). Constantemente estes procedimentos são dolorosos, podem ocasionar cicatrizes e precisam do uso de anestesia. Além disto, a recorrência do quadro de lesões acontece com frequência. Nesse caso, as lesões intraepiteliais não-invasivas detectadas somente microscopicamente devem ser tratadas com técnicas abrasivos superficiais, como a crioterapia e a vaporização com laser de CO₂ (FIGUEIRÊDO, 2013; ALMEIDA,2014).

VACINAS PROFILÁTICAS CONTRA HPV

A vacina bivalente Cervarix® (Glaxo Smith Kline) é indicada para mulheres com faixa etária entre 10 a 25 anos, enquanto a quadrivalente Gardasil® (Merck), desde 2006, teve seu uso aprovado para mulheres com faixa etária entre 9 a 26 anos, já em 2009 foi licenciada, também para prevenção de verrugas em homens com a faixa etária entre 9 a 16 anos representado na Tabela 2 (CDC, 2012). Ambas as vacinas são designadas contra o HPV 16 e 18, sendo associados com 70% dos casos de câncer cervical e 40% dos carcinomas da vulva. No entanto, a quadrivalente também é direcionada contra os HPVs 6 e 11, correlacionados com 90% das verrugas anogenitais (BORSATTO, 2011; ALMEIDA, 2015).

Tabela 10 - Características específicas das vacinas anti-HPV

Vacinas	Composição	Dose Adm.	Via Adm.	Esquema Adm.	Conf. Proteção contra HPV	Idade
Quadrivalente	20 µg proteína L1 do HPV tipo 6, 40 µg proteína L1 HPV tipo 11, Dos 40 µg proteína do HPV 16, 20 µg proteína L1 do HPV tipo 18	0,5 ml	Via Intramuscular	0,1,6 Meses	6 11 16 18	10 a 25 anos
Bivalente	40 µg proteína L1 do HPV tipo 16, 20 µg proteína L1 do HPV tipo 18	0,5 ml	Via Intramuscular	0,2,6 Meses	16 18	9 a 26 anos

Fonte: Informe Técnico (Secretaria do Estado da Saúde 2014). Adaptada.

Essas vacinas são classificadas como seguras uma vez que, diferente das demais, não se baseiam no uso de vírions para estimular a produção de anticorpos, mas sim numa estrutura análogo aos vírions *virus-like particle* (VLPs), constituído pelas proteínas virais L1 (proteína estrutural do vírus) e L2, produzidas a partir da tecnologia do DNA recombinante (ALMEIDA, 2014).

De acordo com Almeida (2014), desde então, a meta da vacinação é estimular a produção de anticorpos neutralizantes contra epítomos conformacionais das proteínas do capsídeo (L1) dos HPVs integrados nas vacinas. São orientados o esquema de administração de três doses intramusculares de 0,5 mL (em um intervalo de 0, 2 e 6 meses para a quadrivalente e de 0, 1 e 6 meses para a bivalente) (PAIVA, et al. 2011; QUINTÃO, et al, 2014). Deve ser realizada a administração antes da infecção pelo HPV, com o propósito de estimular o sistema imune para fagocitose das partículas e produção de anticorpos contra o tipo distinto de HPV, evitando a infecção antes de ingressar o vírus na célula ou antes que a doença se estabeleça. Assim, as vacinas não alteraram o curso da doença em mulheres com infecção/lesões no momento da vacinação, não sendo eficaz a terapêutica, impossibilitando a ação profilática (SPG, 2010; ALMEIDA,2014).

Desse modo, levando em consideração a idade esperada da vacinação e a idade de início das doenças associadas, o objetivo a curto prazo das vacinas é proporcionar uma

diminuição significativa dos resultados citológicos cervicais anômalos, que envolve atipias incertas, escamosas ou glandulares e lesões intraepiteliais de baixo grau que são contingentes na maioria das vezes (SPG, 2010). A médio e longo prazo, tem como objetivo a profilaxia contra o câncer do colo uterino e as neoplasias precursoras do câncer (SPG, 2010; NOVAES, et al., 2012).

A duração da imunidade obtida com estas vacinas até o momento não é conhecida. No entanto sabe-se, que o nível de anticorpos se mantêm superior ao constatado após a infecção natural aproximadamente por 5 anos. Na realidade, também não se conhece o limite mínimo de anticorpos para a obtenção da proteção e os estudos de fase II foram feitos com até 5 anos de duração. Desta forma, torna-se essencial estudos para designar a durabilidade da imunidade com os anticorpos e a proteção clínica nas mulheres com 14 anos de idade, após a terceira dose (ABPTGIC, 2012; ALMEIDA, 2014).

Nos Estados Unidos (EUA) e na Europa as vacinas contra o HPV estão disponíveis desde o ano de 2006, desde então, foram aceitas com grande importância e otimismo. Os seus perfis de segurança e eficácia clínica apresentaram cuidadosamente, analisados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e também pelas agências reguladoras norte-americanas, europeias, australiana e de vários outros países, eficácia avaliada em mulheres jovens, a maioria das quais sexualmente ativas. Já no Brasil, estas vacinas foram aprovadas para liberação em 2007 (FIGUEIRÊDO, 2013).

Enquanto que no Brasil a vacinação contra o HPV ainda apresenta restrições, mesmo que a adição de vacinação contra o HPV reduziria em 35% a incidência de câncer de colo de útero (70% de cobertura de vacinação) na região da Amazônia brasileira, gerando uma nova oportunidade na diminuição da incidência e mortalidade do câncer cervical (FIGUEIRÊDO, 2013; COELHO, 2015).

Em relatórios realizados a respeito de efeitos adversos, levantados para as duas vacinas nos EUA, a maioria dos episódios não foram considerados graves, apresentando dor no local da injeção, náusea, dor de cabeça, febre e desmaios após a vacina. Para a vacina quadrivalente, também são descritos efeitos tromboembólicos venosos (VTEs), dificilmente síndrome de Guillain-Barré, inchaço, hematoma, prurido, vermelhidão e vômitos (CDC, 2015; COELHO et al., 2015).

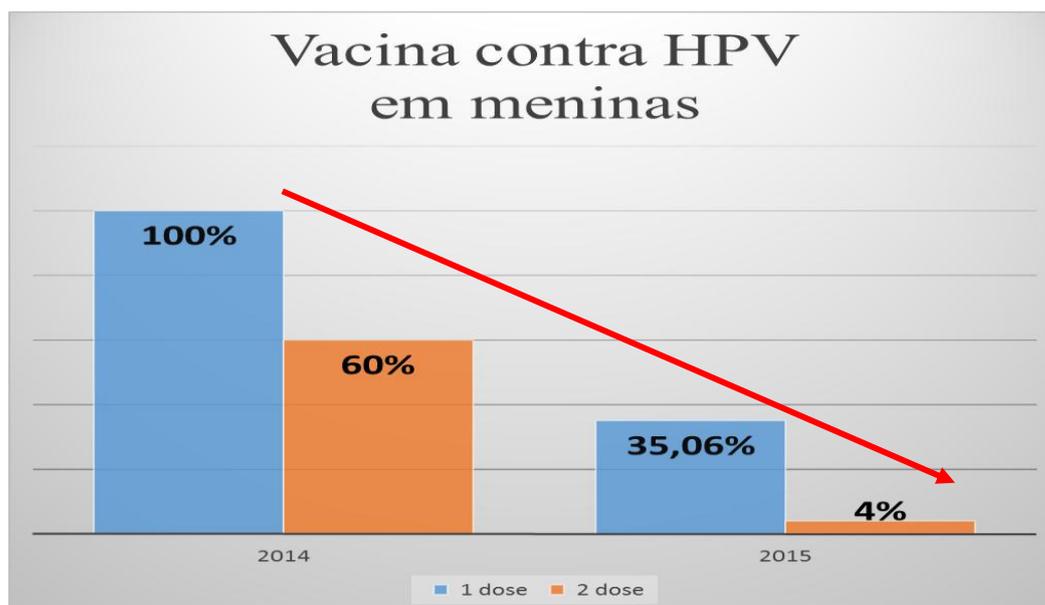
O uso da vacina quadrivalente para gestantes, deve ser interrompido e retomado apenas depois do parto, uma vez que este se enquadra como produto de categoria de risco, ainda que não é reconhecida qualquer associação da vacina com anomalias

congênitos, abortos espontâneos ou mortes infantis/fetal (FIGUEIRÊDO, 2013; COELHO, et al, 2015). A quadrivalente é também considerada segura em indivíduos infectados pelo HIV, porém, não está nítida sua eficácia em relação à estimulação da imunidade nesses indivíduos (CONSOLARO, 2012; COELHO, et al, 2015). Em vários países a vacina quadrivalente tem sido amplamente licenciada pelo risco-benefício admitido. Na fase III no ensaio clínico, Gardasil® foi analisada em um grupo de 5.455 mulheres, entre 16 a 24 anos de idade, sem histórico de lesões clínicas e citologia normal. Foram mostrados nesse ensaio, taxas de eficácia de 100% frente aos quatro subtipos de HPV, 100% na profilaxia de NIC e adenocarcinoma *in situ* (AIS), 95% para as lesões anogenitais, 98% para todos os graus de lesões cervicais, 91% para as lesões vulvar ou vaginal de alto grau e 100% para AIS (ZARDO et al. 2014).

A vacina quadrivalente provocou robusta resposta imunológica nessas diversas populações, colaborando na manutenção da eficácia da vacina (FIGUEIRÊDO, 2013; COELHO, 2015). Sua eficácia também foi ressaltada em ensaio envolvendo meninos e homens entre 16 a 26 anos de idade (4.065) pertencentes a 18 países, onde evidenciou taxas de eficácia importante ao inibir o desenvolvimento do condiloma acuminado; na prevenção e controle contra lesão genital externa (60,2%); prevenção de infecção permanente pelo HPV 6, 11, 16 ou 18; e contra identificação de DNA para estes tipos virais. Através desses dados apoiam a aprovação da vacina também para os homens (FIGUEIRÊDO, 2013). Em ensaio com 1.113 mulheres (15 a 25 anos de idade) a vacina bivalente, também mostrou ser segura, bem tolerada e altamente imunogênica. Tendo sua eficácia de 91,6% durante infecção incidente e 100% na infecção permanente, com diagnóstico confirmado de HPV 16 e 18 (ABPTGIC, 2012; FIGUEIRÊDO, 2013).

Apesar das comprovações científica da eficácia e segurança da vacina, a adesão está a cada ano sendo reduzida. No ano de 2014, foi introduzida no calendário de vacinação do Sistema Único de Saúde (SUS), na primeira dose da vacina, quando 100% do público estimado, de 4,95 milhões de meninas de 11 a 13, foi vacinado e mais da metade fizeram o reforço. Agora, em 2015, a adesão caiu bastante apesar da ampliação da faixa etária. Meninas a partir de nove anos também podem ser vacinadas. Apenas 35% receberam a primeira dose e apenas 4% procuraram os postos para tomar a segunda injeção. (Ministério da Saúde, 2015).

Gráfico da Estimativa no ano de 2014 a 2015.



Fonte: Ministério da Saúde

Gráfico 2

Segundo Silva (2013), não existe muita literatura sobre a adesão referente a população saudável à vacinação, porém sabe-se que o fato da vacina ser aplicada em três doses consecutivas pode ser um dos motivos a ter em conta em relação à desmotivação das jovens, pelo que se torna indispensável a realização de campanhas de sensibilização sobre este relevante problema junto aos grupos de risco. Os pais, os profissionais de saúde e de educação são as pessoas que podem levar a mudança de comportamento das jovens em relação à vacinação contra o vírus do HPV, sendo que é muito importante aumentar os níveis de informações, sobre este conteúdo junto destes grupos.

Os fatores como a falta de conhecimento dos pais sobre o vírus do HPV, a resistência destes em discutir sexualidade com as filhas, e também a negação de que estas quando se tornarem sexualmente ativas e assim, o risco de contrair HPV, e patologias associadas as DST (GELLATTI, OLIVEIRA, 2014).

Que as adolescentes vacinadas possam a vir adotar comportamentos sexuais arriscados, esta é uma preocupação dos pais, fazem com que alguns destes não aceitem à vacinação das adolescentes e mulheres e, portanto, exercem como barreiras à adesão da vacinação contra o vírus do HPV. Desta forma, a educação parental tem uma suma importância, pois revigora o conhecimento e faz com que passem a aceitar e solicitar a vacinação das filhas (SILVA, 2013).

Na literatura brasileira, os dados científicos referentes a não adesão das jovens à vacinação contra o vírus do HPV são ainda escassos, tal como as causas atribuídas a

este não cumprimento, entretanto, os relatos da imprensa nacional são inúmeros, tendo um impacto muito grande na decisão dos pais dessas jovens (GELLATTI, OLIVEIRA, 2014).

No Brasil, a integração da vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações está disponível nos postos de saúde o ano todo e a duração da imunidade obtida com estas vacinas a priori são de 5 anos. No entanto, o tratamento completo representa um custo considerado elevado OMS (2006), o que acarreta a necessidade de negociações envolvendo o laboratório fabricante e buscando uma população mais consciente sobre os benefícios da vacina, dessa forma viabilizando a sua incorporação à nível do Sistema Único de Saúde (SUS) (INCA, 2015).

Contudo, em países desenvolvidos em virtude aos programas de diagnóstico precoce e tratamento correto para o câncer de colo uterino inicial, analisou-se nos últimos 20 anos uma acentuada redução (superior 50%) da mortalidade, por consequência específica. Sendo que não é a mesma realidade vivenciada nos países subdesenvolvidos ou que estão em desenvolvimento, no qual o câncer cervical é indicado como uma das principais causas de morbimortalidade em mulheres (SOARES, 2014).

Este estudo demonstrou os benefícios da vacina contra o vírus do HPV, e sua eficácia contra vários tipos de HPV uma vez que a pessoa é infectada pode desenvolver outras doenças e levar a morte (FIGUEIRÊDO, 2013).

CONCLUSÃO

A revisão da literatura baseou-se em artigos, livros e sites que relatavam sobre a prevenção do vírus do HPV a partir da imunização da vacina, tanto bivalente quanto quadrivalente, o que possibilitou concluir que após a vacinação é possível evitar patologias associadas ao vírus caso seja contraída. Entretanto, a aceitação da vacina no primeiro momento foi acima do esperado, mas nas doses de reforço e novas adolescentes não atingiu o desejado pelo Ministério da Saúde.

Contudo, método de rastreamento Papanicolau ainda permanece como preventivo com intuito de manter rastreabilidade de câncer de colo uterino, assim associando vacina e Papanicolau tem-se mostrado fatores importante para evitar progressão da doença.

REFERÊNCIAS

- ABPTGIC-Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia fundada em 17 de maio de 1958.Recomendações da ABPTGIC para Vacinação contra HPV. **Rev. Bras. Patol. Trato Genit. Infer.** 2012; 2 (2):97-100.
- ALMEIDA, P.C.G; CAVEIÃO, C. Vacina Profilática para o Papiloma Vírus Humano: Desafios para Saúde Pública **Revista Saúde e Desenvolvimento/** vol.5 n.3/Jan/Jun 2014.
- ARÁUJO, M. A.; DANTAS, N. C.; MENDONÇA, O. E. A.; Rejane Maria Paiva de MENEZES, P. M. R.; AMORIM, G. I.; NETO, S. L. V. Vacina contra Papilomavírus Humano na Prevenção do Câncer Cervical. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 11, n. 2, p. 102-114, ago./dez. 2013, Natal (RN), Brasil.
- BATISTA, E.J.; MONTEIRO, G.S.; MORAES, N.D.K.O.; FILHO, B.E.J.; LOBÃO, M. J. W.; SANTOS, B. G.; BONFIM, F. B. Fatores Associados ao Vírus HPV e Lesões Cervicais e Mulheres Quilombolas. **Rev. Pesq. Saúde**, 15 (1): 218 – 222, jan-abr, 2014.
- BORSATTO, A.Z; VIDAL, M.L.B; ROCHA, R.C.N.P. Vacina contra o HPV e a prevenção do câncer do colo do útero: Subsídios para a Prática. **Revista Brasileira de Cancerologia.** v. 57, n. 1, p. 67-74, 2011.
- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.** Rio de Janeiro: INCA, 2011.
- BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.** Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-geral do Programa Nacional de Imunizações. Jul 2014. Brasília. Informe técnico sobre a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): administração da segunda dose. [Internet]. Disponível em: http://www.soespe.com.br/noticias/artigos/Informe_HPV.pdf.
- BRINGHENTI, M.E.Z; DOZZA, T.G; MARTINS, T.R; BAZZO, M.L. Prevenção do câncer cervical: Associação da citologia oncológica a novas técnicas de biologia molecular na detecção do papilomavírus humano (HPV). **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis.** V. 22, n. 3, p.135-140, 2010.
- CAMARA, L. N. N. G. et al. Os papilomavírus humanos–HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico: 10.5102/ucs. V1i1. 502. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 1, n. 1, p. 149-158, 2008.
- CDC Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPVandoralcancer.htm>. Acesso em novembro de 2015.
- COELHO P. L. S, et al. Segurança da vacina papillomavirus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): revisão sistemática e metanálise. **Rev Paul Pediatr.** São Paulo. 2015.

CONSOLARO, M.E. L. E MARIA-ENGLER., S. S. **Citologia Clínica Cérvico-Vaginal: Texto e Atlas**. ROCA, 2012.

COSTA, A. L.; Papiloma vírus Humano (HPV) entre Jovens: um sinal de alerta. **Saúde Soc.** São Paulo, v.22, n.1, p.249-261, 2013.

DERCHAIN, S. F. M.; SARIAN, L. O. Z. **Vacinas profiláticas para o HPV**. 2007. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v29n6/a01v29n6.pdf>>. Acesso em: 23 set.2015.

FIGUEIRÊDO, C. B. M.; ALVES, L. D. S.; SILVA, C. C. DE A. R.; SOARES, M. F. de L. R.; LUZ, C. C. M.; FIGUEIREDO, T. G.; FERREIRA, P. A. e NETO, P. J. R. Abordagem terapêutica para o Papilomavirus Humano (HPV). **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 94, n. 1, p. 4 -17, 2013.

GELATTI, C. L.; OLIVEIRA, B. F. **Adesão das Adolescentes Frente à Vacinação contra o HPV no município de Uruaçu, Goiás**- Uruaçu-GO, 2014.

GUIMARÃES J.A.F; AQUINO P.S; PINHEIRO A.K.B; MOURA J.G. PESQUISA BRASILEIRA SOBRE PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO UTERINO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **Rev Rene**. 2012; 13(1):220-30. Fortaleza-Ceará-Brasil.

INCA. **Câncer de colo do útero**. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=326. Acesso em 17 de set de 2015.

JUNIOR, N. F; VARGAS, T. C. A; JUNIOR, P. B. M. **O Papel do HPV no Câncer de Colo Uterino**. Anais Eletrônico VIII EPCC – Encontro Internacionall de Produção Científica Cesumar, Editora CESUMAR Maringá – Paraná – Brasil, 2013.

KOSS, L. G.; GOMPEL, C. **Introdução à citopatologia ginecológica com correlação histológica e clínica**. 1. Ed. Roca, 2006. 75,79,83p.

LEMONS, V.S; CARVALHO, L. T; AVELAR, B. J; OLIVEIRA, V. K. K. **Colpocitologia Oncótica: Estudo de Prevalência do LC/PUC goiás** estudos, Goiânia, v. 41, n. 3, p. 539-549, jul. /Set. 2014.

LIMA, J. M. M. P. HPV e o Desenvolvimento de Neoplasias: Uma Revisão Integrativa de Literatura. **Rev. Ciênc. Saúde** v.15, n. 1, p 19-27, São Luís, jan-jun, 2013.

MERCK. Disponível em: <<http://www.gardasil.com/#important-information>>. Acesso em novembro de 2015.

MINISTÉRIO da SAÚDE <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/03/comeca-oferta-da-vacina-contrahpv-para-meninas-de-9-a-11-anos>).

MIRANDA, L. Y; A VACINA DO HPV COMO UM AVANÇO TECNOLÓGICO NA SAÚDE PÚBLICA BRASILEIRA. Monografia apresentada ao Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica. Recife, 2015.

NAKAGAWA JTT, SCHIRMER J, BARBIERI M. **Vírus HPV e câncer de colo de útero.** Rev. Bras. Enferm. 2010; 63(2):307-311.

NOVAES, H.M.D. A vacina contra o HPV e o câncer de colo de útero: desafios para a sua incorporação em sistemas de saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia.** v. 11, n. 3, p. 524-525, 2008.

NOVAES, D. M. H. SILVA, A.G.; AYRES, R. A, ITRIA, A.; RAMA, C.; SARTORI, M. A.; SOÁREZ, C. P. Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil. **Relatório revisto, atualizado e ampliado**, outubro 2012

OMS. **Organização Mundial de Saúde.** Prevención y control de las infecciones de transmisión sexual: proyecto de estrategia mundial. 59ª Asamblea Mundial De La Salud. Documento A59/11 Add.2, 2006.

PADILHA, k; CAITANO, Z, J; GAZOLA, F, A, M; BALANI, A, V; OLIVEIRA, B, K. **Deteção e Genotipagem do Papilomavírus humano (HPV) em mulheres das cidades de Maringá e Marialva – PR.** VIII EPCC – Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar; CESUMAR – Centro Universitário de Maringá; Editora CESUMAR Maringá – Paraná – Brasil, Out.2011.

PAIVA, S. C. D; AMARAL, M. M; SANTOS, S. S. W; SILVA, D. S. **Câncer do Colo Uterino Originado pelo Papilomavírus Humano (HPV): Prevenção, Evolução e Tratamento.** Brasília, 2011.

PINHEIRO, M. M; QUEIROZ, C. L. L.; QUEIROZ, S. C. C. R; LIMA, P. M. M. J. **HPV e o Desenvolvimento de Neoplasias: Uma Revisão Integrativa de Literatura.** Rev. Ciênc. Saúde v.15, n. 1, p. 19-27, jan-jun, 2013, São Luís, 2013.

QUINTÃO, C. H. J; ZIVIANI, L. B; SANTOS, S. L. C; MACIEL, A. M; BARRA, B. C. Segurança da vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano: uma revisão sistemática. **Rev Med**, Minas Gerais, 2014; 24 (Supl 9): S26-S30.

ROITMAN B. HPV: Uma nova Vacina na rede Pública. **Bol Cient Pediatr.** Porto Alegre, RS, Brasil. 2015;04(1):3-4.

SANCHES, E. B. **PREVENÇÃO DO HPV: A UTILIZAÇÃO DA VACINA NOS SERVIÇOS DE SAÚDE.** 2010. Disponível em<<http://www.cesumar.br/pesquisa/periodicos/index.php/saudpesq/article/viewArticle/1257>>. Acesso em: 13 de set. de 2015.

SANTOS, C. J. Caracterização Molecular dos Tipos de Papilomavírus Humanos-HPV, no Município de Porto Velho-RO no período de 2008-2009. Tese (Doutorado em Biologia Experimental) – Núcleo de Saúde (NUSAU), Programa de Pós-Graduação em Biologia Experimental, Fundação Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho, 2012.

SILVA, B. G. I. Adesão/ grau de cumprimento das jovens à vacinação contra o vírus do papiloma humano no Centro de Saúde da Covilhã. Monografia, Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina, Universidade da Beira Interior Ciências da Saúde, Covilhã, maio de 2013.

SOARES, V. J; NASCIMENTO, R. J. **Características do Papilomavírus Humano (HPV) e sua Gênese com o Câncer de colo de útero através de uma revisão integrativa de publicações entre 2003 e 2014.** 2014.

SPG **Sociedade Portuguesa de Ginecologia.** Vacina contra HPV. Reunião de Consenso Nacional. Cascais, 2010.

ZARDO, G. P.; FARAH, F. P.; MENDES, F. G.; FRANCO, C. A. G. S.; MOLINAG. V. M.; KUSMA, S.Z. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência e Saúde. Coletiva.** v. 19, n. 9, p.3799-3808, 2014.