

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

**MARSALL COSTA CARVALHO**

**A EFICÁCIA DA VACINA CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO NA  
PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

São Luís

2017

**MARSALL COSTA CARVALHO**

**A EFICÁCIA DA VACINA CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO NA  
PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão como  
requisito para obtenção do grau de  
Médico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Ma. Adriana Lima dos  
Reis Costa

São Luís

2017

Costa Carvalho, Marsall.

A EFICÁCIA DA VACINA CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO NA  
PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA / Marsall Costa Carvalho. - 2017.

27 f.

Orientador(a): Adriana Lima dos Reis Costa.  
Monografia (Graduação) - Curso de Medicina,  
Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

1. Eficácia. 2. Papilomavírus humano. 3. Vacina. I.  
Lima dos Reis Costa, Adriana. II. Título.

**MARSALL COSTA CARVALHO**

**A EFICÁCIA DA VACINA CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO NA  
PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso no formato de relato de caso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para a obtenção do Grau de Médico.

Aprovada em \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>a</sup>. Ma. Adriana Lima dos Reis Costa (Orientadora)**

Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof<sup>a</sup>. Ma. Maria da Graça Mouchrek Jaldin (Examinador)**

Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof<sup>a</sup> Sara Roberta Rodrigues Coutinho Braga de Oliveira**

Universidade Federal do Maranhão

---

**Lucas Santana Passos**

Universidade Federal do Maranhão

Dedico a Deus, acima de tudo, por ter me  
dado forças.

Aos meus pais pelo apoio e pela  
compreensão.

À minha noiva pela paciência e pelo  
carinho.

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me mostra o caminho certo e por iluminado minha vida durante esses seis anos de curso.

Agradeço aos meus pais, Vanderlei da Costa Pereira e Célia Maria Carvalho Pereira, por ter acreditado em mim. Mãe, você foi o maior exemplo. A sua sabedoria e sua competência como médica me deram motivos para lutar no dia-a-dia. Pai, seus conselhos me guiaram durante essa trajetória difícil e agradeço muito por isso.

Agradeço ao meu irmão, Philippe Costa Carvalho, que sempre me ajudou quando foi possível.

À minha futura esposa, Amanda, pela paciência e compreensão, principalmente nos momentos mais difíceis.

À minha orientadora, Profa. Adriana Lima dos Reis Costa, por ter me ajudado durante a orientação. Agradeço pelo seu profissionalismo como médica e professora. Por conta de sua ética e honestidade, será sempre um exemplo para os alunos da universidade.

Agradeço a todos os professores que contribuíram para a minha formação acadêmica. A esta Universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.

Aos amigos que fizna medicina, Nathália Carvalho, Dandara Lima, Ana Paula Dias, que estiveram junto comigo nesta árdua caminhada desde o início e, por isso mesmo, grandes responsáveis pela concretização deste trabalho. Em especial, Verbena Krieger e Marcos Antônio, que se esforçaram para ajudar na formação desse trabalho.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

“O coração tem razões que a própria razão desconhece.”

Blaise Pascal

## Resumo

**Introdução:** A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é o principal fator risco para o desenvolvimento do câncer cervical. A vacina contra o HPV tem contribuído para a prevenção da infecção pelo vírus. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa em que foram avaliados ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, conduzidos em seres humanos, publicados entre 2007 e 2017, e que respondiam a questão da pesquisa: “Qual é a eficácia da vacina contra o HPV como ferramenta de prevenção contra o câncer cervical?”. Na identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, as produções literárias que contemplavam os critérios de inclusão foram selecionados pelo pesquisador e lidos na íntegra. **Resultados:** Entre 311 produções literárias encontradas, apenas 6 preenchem os critérios de inclusão. Os tamanhos amostrais variam de 431 a 18.644 sujeitos, com acompanhamento mínimo de quinze meses e máximo de nove anos. Todos os estudos envolvem a eficácia da vacina contra o HPV em mulheres, com idade mínima de 15 anos e máxima de 26 anos. Um artigo envolve a vacina nonavalente (9vHPV), um aborda a quadrivalente (qHPV) e quatro abordam a bivalente (bHPV). A eficácia da bHPV variou entre 94,2% e 100% contra infecção o HPV. Já a qHPV apresentou uma eficácia de 98%, enquanto a 9vHPV conseguiu uma eficácia de 96,7%. **Conclusão:** As três vacinas utilizadas atualmente contra o HPV possuem uma eficácia elevada para a prevenção da infecção pelos principais subtipos do vírus em mulheres jovens. Além disso, as vacinas não alteram o curso da infecção previamente instalada, tendo baixo perfil terapêutico.

**Palavras-chave:** Vacina. Eficácia. Papilomavírus humano.

## Abstract

**Introduction:** Human papillomavirus (HPV) infection is a major risk factor for the development of cervical cancer. The HPV vaccine has contributed to the prevention of virus infection. **Methods:** An integrative review was conducted in which randomized, double-blind, human-conducted clinical trials published between 2007 and 2017 answering the question of the research: "What is the efficacy of the HPV vaccine as a prevention tool against cervical cancer?" In the identification of the pre-selected and selected studies, the literary productions that involved the inclusion criteria were selected by the researcher and read in their entirety. **Results:** Among 311 literary productions found, only 6 met the inclusion criteria. Sample sizes ranged from 431 to 18,644 subjects, with follow-up of a minimum of fifteen months and a maximum of nine years. All studies involve the efficacy of the HPV vaccine in women, aged at least 15 years and at least 26 years. One article involves the 9-valent vaccine (9vHPV), one approaches the quadrivalent (qHPV) and four approaches the bivalent (bHPV). The efficacy of bHPV ranged from 94.2% to 100% against HPV infection. On the other hand, the qHPV had an efficacy of 98%, while the 9vHPV achieved an efficacy of 96.7%. **Conclusion:** The three vaccines currently used against HPV have a high efficacy for the prevention of infection by the major subtypes of the virus in young women. In addition, the vaccines do not alter the course of infection previously installed, having a low therapeutic profile.

**Keywords:** Vaccine. Efficacy. Human papillomavirus.

## **Lista de quadros**

Quadro 1 - Artigos selecionados para revisão.....	18
---	----

## Lista de ilustrações

Figura 1 – Fluxograma representativo da seleção dos artigos incluídos na revisão integrativa.....	17
---	----

## **Lista de abreviações e siglas**

HPV – Papilomavírus humano

OMS – Organização Mundial da Saúde

INCA – Instituto Nacional do Câncer

DST – Doenças sexualmente transmissíveis

NIC – Neoplasia intraepitelial cervical

VLP – Vírus-like particule

bHPV – Vacina bivalente contra o papilomavírus humano

qHPV – Vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano

9vHPV – Vacina nonavalente contra o papilomavírus humano

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema Único de Saúde

FDA – Food and Drug Administration

FUTURE II – Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease II

PATRICIA - Papilloma Trial against Cancer In young Adults

IC – Intervalo de confiança

## SUMÁRIO

<b>1 Introdução.....</b>	<b>13</b>
<b>3 Metodologia .....</b>	<b>16</b>
<b>4 Resultados.....</b>	<b>17</b>
<b>5 Discussão .....</b>	<b>20</b>
<b>6 Conclusões.....</b>	<b>23</b>
<b>Referências.....</b>	<b>24</b>

## 1. Introdução

O câncer cervical, também denominado câncer do colo de útero, é um problema importante de saúde pública. Estima-se que no mundo há uma incidência anual de aproximadamente 528 mil casos novos (BRASIL, 2016). De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer cervical é segundo tipo de câncer mais comum nas mulheres em regiões menos desenvolvidas, estimando 445.000 casos novos somente em 2012. Nesse mesmo ano, aproximadamente 227.000 mulheres morreram de câncer cervical, sendo que mais de 85% das mortes ocorreram em países de baixa nível socioeconômico (OMS, 2014). No Brasil, em 2016, estima-se 16.360 casos novos de câncer do colo do útero, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. Em 2015, 5.430 mulheres morreram em decorrência da doença no país (BRASIL, 2016).

Para que ocorra o desenvolvimento da doença, a mulher precisa estar exposta a determinados fatores de risco (DE BRITO e GALVÃO, 2016). Dentre eles, estão as doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), baixo nível socioeconômico, o tabagismo tanto ativo quanto passivo, sexarca precoce, multiplicidade de parceiros, uso prolongado de anticoncepcionais orais, o comprometimento do estado imunológico e a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) (STÖFLER et al., 2011).

O HPV é considerado atualmente o agente mais importante no surgimento do câncer de colo uterino. Estima-se que haja uma relação de 99,7% entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer cervical (SILVA et al., 2014). O papilomavírus humano é um vírus isosaédrico, não envelopado, que pertence à família Papillomaviridae, gênero Papillomavirus. Possui DNA circular de dupla fita com um genoma de 8000 pares de bases codificando dois tipos de proteínas (*Late Proteins*), L1 e L2, que compõem as estruturas do capsídeo viral (KUMAR et al., 2015). Existe uma enorme variação de subtipos do vírus e eles são classificados de acordo o risco de desenvolvimento do câncer de colo uterino, podendo ser de baixo ou de alto risco. Os subtipos 16 e 18 são os principais do grupo de maior risco, sendo encontrados em aproximadamente 70% dos pacientes diagnosticados com o vírus (DE SANJOSE et al., 2010). Outros subtipos de alto risco que podem ser encontrados são: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68. Os de baixo risco são

aqueles que estão associados ao aparecimento de lesões benignas e entre eles, inclui: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 e 81 (BRAGAGNOLO et al., 2010).

A persistência dos subtipos oncogênicos do vírus é um preditor fundamental para o surgimento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Porém, a infecção pelo HPV por si só não é suficiente para a evolução da doença. Estudos recentes mostram que a infecção pelo HPV precisa estar associada com outros fatores de risco como DSTs e tabagismo, para haja aparecimento e evolução das lesões intraepiteliais (ROSA et al., 2009).

O diagnóstico precoce do câncer cervical e de suas lesões precursoras pode ser realizado através do exame citopatológico, também conhecido como exame de Papanicolaou ou exame preventivo (SILVA et al., 2014). É recomendado que mulheres a partir dos 25 anos que já iniciaram a atividade sexual sejam submetidas ao rastreamento do câncer, que deve ser mantido até os 64 anos. Estudos comprovaram que mulheres fora dessa faixa etária apresentam baixa prevalência da doença (INCA, 2016). A colposcopia associada com o estudo histopatológico não é uma ferramenta de rastreamento, porém é fundamental para o esclarecimento dos resultados dos exames preventivos alterados (NASCIMENTO et al, 2015).

Uma das ferramentas utilizadas na prevenção do câncer cervical é vacina contra o HPV. Historicamente, o surgimento dessa vacina se deu após a forte evidência epidemiológica da relação entre o câncer cervical e o HPV como agente casual em 1970. Posteriormente a essa década, anos de pesquisa foram realizados para que a vacina fosse de fato desenvolvida (BRYAN et al., 2016). A primeira vacina contra o vírus foi reproduzida em 1991 por Zhou et al., que utilizaram partícula semelhante ao vírus (em inglês, *virus-like particule* ou VLP) não infecciosa recombinante de uma proteína presente no capsídeo do vírus, a L1, também chamada de proteína maior (ANGIOLI, 2016). A L1 se auto reúne em VLP com tamanho e forma semelhante ao HPV, mas sem pontencial infeccioso e oncogênico (BRYAN et al., 2016). Após introduzir os VLP no organismo, há uma produção de anticorpos que são capazes de combater previamente o HPV, evitando posteriormente a infecção (SILVA et al., 2009).

Após o trabalho de Zhou, vários estudos foram realizados com base nas VLP. Somente em 2006, a primeira vacina baseada em VLP foi licenciada nos Estados Unidos, uma vacina quadrivalente contra os HPV 6, 11, 16 e 18 [12]. Atualmente, existem três vacinas que estão disponíveis no mercado. A bivalente (bHPV) que contra os subtipos 16 e 18. A quadrivalente (qHPV) que inclui os subtipos 6 e 11, principais agentes causadores de lesões benignas, como verrugas. E a nonavalente (9vHPV) que age contra os subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (ANGIOLI et al., 2016).

No Brasil, em 2006, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou e regulamentou a comercialização da vacina qHPV. Posteriormente, em 2009, foi introduzida no mercado nacional a bHPV (ZARDO et al., 2014). Em 2014, o Ministério da Saúde implementou no Sistema Único de Saúde (SUS) a vacina quadrivalente contra o HPV no calendário nacional. A população-alvo era meninas entre 9 e 13 anos. Em 2017, passou-se a incluir meninas de até 14 anos e meninos de 12 a 13 anos no esquema (INCA, 2016).

Apesar da grande contribuição já alcançada na prevenção do câncer cervical com a vacinação contra o HPV, esse assunto ainda é bastante controverso, pois existem dúvidas com relação a segurança, eficácia e efeitos adversos que a vacina pode causar a longo prazo. Esse estudo tem como objetivo fazer uma revisão da literatura atual, identificando produções científicas sobre a vacinação contra o HPV nos últimos dez anos, que apontam resultados relacionados com a eficácia da vacina como método de prevenção de infecção e lesões pré-malignas causadas pelo HPV.

## 2. Metodologia

A revisão integrativa possui um método rigoroso na seleção das produções literárias, apresentando critérios de inclusão e exclusão pré-determinados e concisos, bases de dados bibliográficas de domínio público e período temporal determinado. Seu principal objetivo é obter amplo conhecimento de um assunto a partir de estudos anteriores, construindo uma análise aprofundada da literatura do tema abordado.

Para a elaboração do seguinte estudo, foram utilizadas seis etapas: a) identificação do tema e seleção da questão da pesquisa; b) definição dos critérios de inclusão e exclusão de estudos; c) estabelecimento dos dados e informações a serem adquiridos das produções literárias; d) análise dos estudos incluídos na revisão; e) discussão dos resultados; e) apresentação da revisão integrativa.

A seleção da questão da pesquisa: “Qual é a eficácia da vacina contra o papilomavírus humano (HPV) como ferramenta de prevenção contra o câncer cervical?”. A eficácia foi considerada na avaliação de ensaios clínicos randomizados. Os critérios de inclusão de estudos e seleção de amostra foram definidos como: ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, conduzidos em seres humanos com publicação entre 1º de janeiro de 2007 e 1º de maio de 2017, em português, inglês ou espanhol, voltados à avaliação da eficácia da vacina contra o HPV.

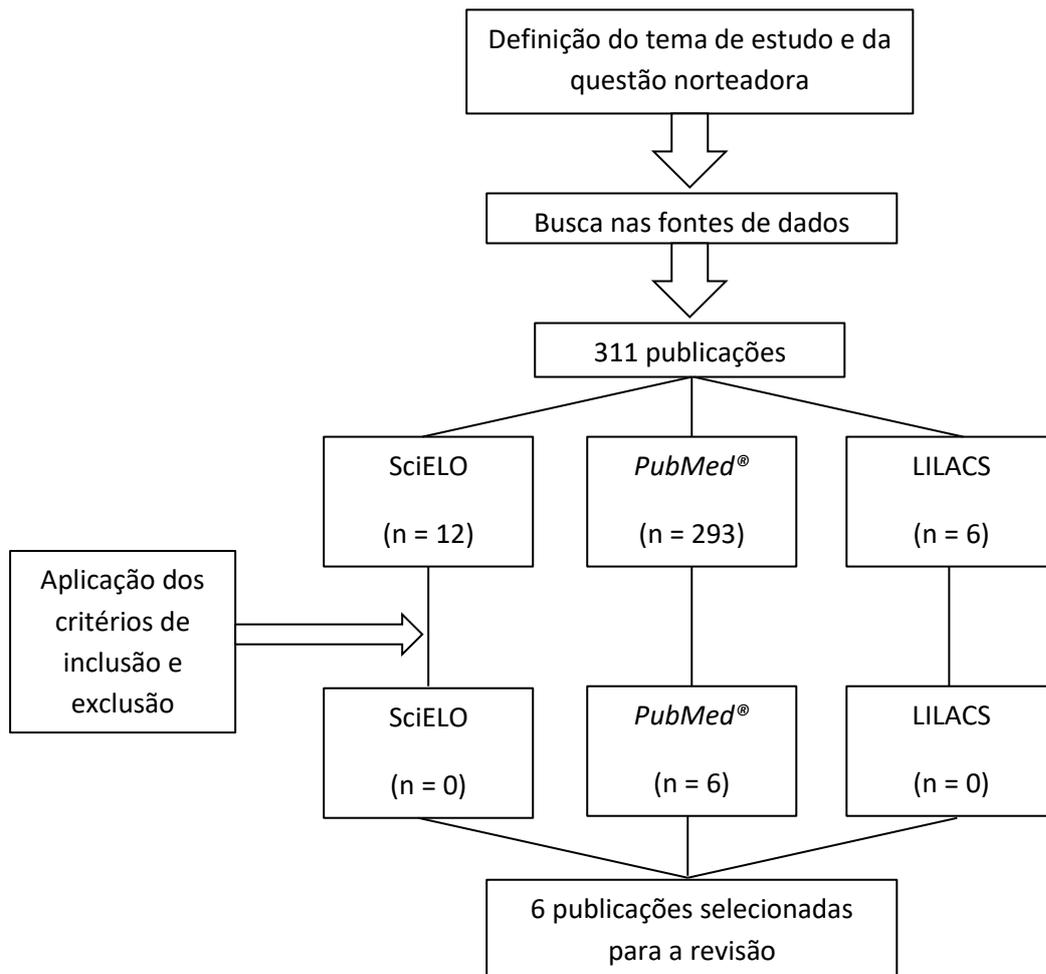
O estudo foi realizado através da busca online de produções literárias em bases de dados *PubMed*, da National Library of Medicine dos Estados Unidos, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online). Na estratégia de busca, utilizaram-se as palavras-chave: *HPV vaccine AND efficacy*;

Na identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, as produções literárias que contemplavam os critérios de inclusão foram selecionadas pelo pesquisador e lidos na íntegra.

### 3. Resultados

Foram encontrados inicialmente 311 artigos, sendo que apenas 6 estavam de acordo com os critérios de inclusão propostos, conforme a figura 1.

Figura 1. Fluxograma representativo da seleção dos artigos incluídos na revisão integrativa.



Todas as produções literárias selecionadas são ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, conduzidos em seres humanos. Os tamanhos amostrais variam de 431 a 18.644 sujeitos, com acompanhamento de 15 meses até nove anos. Todos os estudos envolvem a eficácia da vacina contra o HPV em mulheres, com idade mínima de 15 anos e máxima de 26 anos. Em geral, os artigos abordam os três tipos de vacina encontrados no mercado. Um artigo envolve a vacina nonavalente, um aborda a quadrivalente e quatro abordam a bivalente. A

eficácia da bHPV variou entre 94,2% e 100% contra infecção o HPV. Já a qHPV apresentou uma eficácia de 98%, enquanto a 9vHPV conseguiu uma eficácia de 96,7%.

Com relação ao ano de publicação, dois artigos datam de 2015, três do ano de 2014 e um artigo data de 2007. Quanto ao idioma, todos os artigos foram publicados em inglês. Não foram encontradas produções literárias publicadas em revistas nacionais. As publicações foram feitas em periódicos de grande impacto. E são assim distribuídas: dois artigos na revista *The New England Journal of Medicine*, dois no *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, um no *International Journal of Cancer*, um no *Clinical and Vaccine Immunology*.

Quadro 1. Artigos selecionados para revisão

<b>Título</b>	<b>Autor, ano, país, delineamento, periódico</b>	<b>Método</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusão</b>
A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women [15]	Journa et al., 2015 Áustria Ensaio clínico randomizado The New England Journal of Medicine	Realizado um estudo randomizado, internacional, duplo-cego, de fase 2b-3 da vacina 9vHPV em 14.215 mulheres entre 16 e 26 anos	Eficácia da vacina 9vHPV foi de 96,7% (IC:95%, 80,9 a 99,8)	A vacina 9vHPV preveniu infecções e doenças relacionadas com os subtipos HPV 31, 33, 45, 52, 58. A resposta dos anticorpos aos HPV 6, 11, 16, 18 foi semelhante à vacina qHPV.
Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions [16]	The FUTURE II Study Group, 2007 EUA Ensaio clínico randomizado The New England Journal of Medicine	Nesse ensaio clínico randomizado, duplo-cego, foram acompanhada 12.167 mulheres entre 15 e 26 anos durante 3 anos que receberam 3 doses da qHPV.	A eficácia da vacina qHPV foi de 98% (95,89% IC, 86 a 100) na prevenção primária	Em mulheres jovens que não foram previamente infectadas pelo HPV 16 e 18, o grupo que recebeu a vacina teve uma baixa ocorrência de NIC de alto grau comparado com o grupo placebo.
Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18	Naud et al., 2014 Brasil, EUA, Canadá Ensaio clínico randomizado	Realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em 431 mulheres entre 15 e 25 anos durante 9.4	A eficácia da vacina HPV 16/18 contra infecções foi de 100%	Este estudo representa o seguimento mais longo em um ensaio clínico de uma vacina licenciada contendo os 2 tipos oncogênicos mais

AS04-adjuvanted vaccine [17]	Human Vaccines & Immunotherapeutics	anos de acompanhamento.	(95% IC, 66.1, 100)	frequentemente observados, HPV-16 e HPV-18, confirmando as estimativas anteriores por modelos matemáticos.
Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18–25 years [18]	Zhu et al., 2014 China Ensaio clínico randomizado International Journal of Cancer	Realizado ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em 6.051 mulheres entre 18 e 25 anos, com 3 doses da bHPV AS04 com 15 meses de acompanhamento.	A eficácia da vacina em mulheres previamente soronegativas foi de 94,2% (62.7, 99.9).	A vacina HPV-16/18 AS04 é eficaz, imunogênica e tem um perfil de segurança clinicamente aceitável em mulheres chinesas jovens. A vacinação profilática tem o potencial de reduzir substancialmente a incidência do câncer do colo do útero na China.
Efficacy of the (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women [19]	Konno et al., 2014 Japão Ensaio clínico randomizado Human Vaccines & Immunotherapeutics	Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em inicialmente 1.040 mulheres entre 20 e 25 anos, sendo acompanhadas durante 4 anos.	Foi verificada uma eficácia de 100% da vacina contra a infecção pelo HPV 16/18, 63.4% contra NIC1+ e 77.3% contra NIC2+.	A elevada eficácia da vacina observada em mulheres japonesas, acompanhada por uma resposta imunológica sustentada e um perfil de segurança clinicamente aceitável, vai de encontro com achados de grandes ensaios internacionais.
Efficacy of Human Papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer in Young Women [20]	Apter et al, 2015 Ensaio clínico randomizado Clinical and Vaccine Immunology	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de 18.644 mulheres entre 15 e 25 anos do PApilloma TRIal against Cancer In young Adults (PATRICIA).	A eficácia da vacina contra infecção com 12 meses de persistência pelo HPV16/18 foi de 89.9% (84.0, 94.0)	Vacinação em adolescentes antes do início da atividade sexual tem um impacto substancial na incidência global de anormalidades cervicais de alto grau, e é provável que a vacinação até 18 anos de idade seja efetiva.

#### 4. Discussão

Atualmente, existem três vacinas contra o HPV disponíveis no mercado: bivalente, quadrivalente e nonavalente (ANGIOLI et al., 2016). Essa revisão buscou abordar os três tipos de vacina e expor a eficácia contra a infecção persistente pelo HPV.

A 9vHPV foi objeto de estudo em apenas um dos artigos selecionados nessa revisão. Essa vacina, também conhecida como V 503, faz cobertura dos quatro principais subtipos oncogênicos do HPV (6, 11, 16, 18), além de incluir mais cinco subtipos (HPV 31, 33, 45, 52 e 58), que também compõem o grupo de alto risco oncogênico (KUMAR et al., 2015). Foi pioneiramente aprovada em 2014 pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos, sendo aceita posteriormente em 2015 pela comunidade europeia. Atualmente, outros países, como Canadá e Austrália, também já licenciaram a vacina. (SIGNORELLI et al., 2017).

O ensaio clínico realizado por Joura et al. (2015), acompanhando 14.215 mulheres entre 16 e 26 anos que receberam três doses da 9vHPV ou da qHPV, mostrou que a incidência das doenças relacionadas com os principais subtipos (6,11,16,18) foi similar entre os dois grupos. A vacina nonavalente mostrou uma eficácia de 100% para as doenças relacionadas com os subtipos de HPV 6, 11, 16, 18. A taxa de incidência da lesão de alto grau relacionada com HPV-31, 33, 45, 52 e 58 foi de 0.1 por 1000 pessoas-ano no grupo da vacina 9vHPV e 1.6 por 1000 pessoas-ano no grupo da vacina qHPV. A eficácia da nonavalente para esses subtipos foi de 96.7%. Porém, como esse valor é resultado do comparativo entre a 9vHPV e a qHPV, pode haver uma subestimação da eficácia, já que a quadrivalente possui proteção cruzada contra esses subtipos, principalmente o HPV-31 (JOURA et al., 2015).

Apesar do estudo apresentar resultados que evidenciam a prevenção da infecção pelo HPV após vacinação com a 9vHPV, não ficou definido a duração da proteção pela vacina, já que o seguimento foi bem limitado. (JOURA et al., 2015).

Com relação a vacina quadrivalente, o *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease II* (FUTURE II) randomizou 12.167 mulheres, sendo que 10.565 mulheres foram submetidas à vacina qHPV e acompanhadas durante 36 meses. A vacina mostrou uma eficácia de 98% de prevenção contra NIC 2 ou 3 e adenocarcinoma in situ relacionados com os HPV-16 e HPV-18 quando administrada em mulheres previamente não infectadas pelo vírus. Durante o seguimento de três anos, foi evidenciado NIC 2, NIC 3 ou adenocarcinoma in situ em três mulheres do grupo vacina e em 62 mulheres do grupo placebo. Apenas uma mulher do grupo vacina foi diagnosticada com neoplasia intraepitelial cervical grau III. O material foi submetido a vários estudos histológicos sendo que cinco amostras apontaram positividade para HPV-52, enquanto apenas uma apontou para o HPV-16 (FUTURE II, 2007).

Com relação à característica profilática da vacina, o FUTURE II vai de encontro com outros estudos quando não mostra evidências de que a vacinação altera o curso da infecção pelo HPV-16 ou 18 presente antes da administração da primeira dose da vacina. Quando a vacina é avaliada na análise por intenção de tratar, o valor da eficácia fica abaixo de 44%, apontando que a vacina é profilática e não terapêutica (SILVA et al., 2009).

A eficácia da vacina bivalente foi avaliada em quatro artigos selecionados nessa revisão. O *Papilloma TRIal against Cancer In young Adults* (PATRICIA) é um estudo multicêntrico que analisa a vacina bivalente contra os subtipos HPV-16 e HPV-18 (SILVA et al., 2009). Nesse estudo, 18.644 mulheres entre 15 e 25 anos foram randomizadas para avaliação do desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau ou câncer. O grupo vacina recebeu três doses da bivalente em 0, 1 e 6 meses, enquanto o grupo controle recebeu três doses da vacina contra hepatite A. Esse estudo demonstrou que a eficácia da vacina bHPV na prevenção de lesões associadas à infecção pelos subtipos HPV-16 e HPV-18 num seguimento de 39 meses foi de 96.5% contra NIC1, 98.4% contra NIC2, e 100% contra NIC3 (APTER et al., 2015). Os subtipos HPV-16 e HPV-18 são os mais relacionados com a alta prevalência de NIC1 e NIC2 quando comparados com os outros subtipos. Além disso, a proteção cruzada da bivalente contra HPV-31/33/45/51 mostrou ser significativa (42.5% de eficácia contra

infecção persistente), e isso pode contribuir para a alta eficácia da vacina contra essas lesões (APTER et al., 2015).

O estudo HPV-023 é a terceira etapa de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, o HPV-001. Este iniciou em 2001 envolvendo três países: Estados Unidos, Canadá e Brasil. Foram randomizadas 1113 mulheres sem evidências de infecção, sendo 506 brasileiras. O grupo vacina recebeu três doses da bivalente e o grupo placebo recebeu três doses de hidróxido de alumínio  $Al(OH)_3$ , com seguimento de três anos. O HPV-023 representa a continuação do HPV-001 após seis anos de seguimento. 431 mulheres de cinco grandes centros de saúde brasileiros foram acompanhadas durante mais três anos. Esse estudo mostrou que não houve caso de infecção pelo HPV 16 ou 18 no grupo vacina, resultando uma eficácia de 100% da vacina bivalente para esses subtipos após nove anos de seguimento. Entre os subtipos que não fazem parte da cobertura da vacina, o HPV-45 foi o único que apresentou bons resultados. A vacina demonstrou uma eficácia de 70.8% contra esse subtipo, tendo apenas 6 casos de infecção no grupo vacina contra 18 casos no grupo placebo. A proteção cruzada contra os outros subtipos não apresentou resultados significativos (NAUD et al., 2014).

O ensaio clínico realizado por Zhu et al. com 6.057 mulheres chinesas entre 18 e 25 anos teve o intuito de demonstrar a eficácia da bHPV em outra etnia, já que estudos anteriores não envolviam a população chinesa. Zhu et al. (2014) mostraram a eficácia da bivalente contra infecção persistente em seis meses foi de 94.2% (95% IC, 62.7, 99.9) em mulheres inicialmente com sorologia negativa. Além disso, Konno et al. (2014) também apresentou um valor de eficácia alto da vacina bivalente, chegando a 100% em mulheres japonesas entre 20 e 25 anos.

Apesar dos autores apontarem para um alto valor preventivo da vacina contra o HPV, principalmente os subtipos 16 e 18, eles concordaram com relação ao baixo potencial terapêutico das vacinas. Joura et al. e o estudo FUTURE II demonstraram que tanto a nonavalente quanto a quadrivalente não alteraram o curso da infecção presente antes da administração das doses da vacina (JOURA et al., 2015). O mesmo vale para a bivalente (ZHU et al., 2014).

## **5. Conclusão**

O papilomavírus humano é considerado o principal fator de risco para o surgimento do câncer de colo uterino. Com o desenvolvimento da vacina contra o HPV, tornou-se possível prevenir a formação de lesões intraepiteliais causadas pela infecção persistente do vírus. Esse estudo mostra que as três vacinas presentes no mercado têm uma alta eficácia contra o HPV. Além disso, os estudos concluíram que as vacinas têm um baixo potencial terapêutico, não influenciando no curso da infecção presente antes da aplicação das doses profiláticas.

## Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. *Estimativas 2016: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Weekly epidemiological record*. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. October, 2014.

DE BRITO, Daniele Mary Silva; GALVÃO, Marli Teresinha Gimenez. *Fatores de risco para câncer de colo uterino em mulheres com HIV*. **Northeast Network Nursing Journal**, v. 11, n. 1, 2016.

STÖFLER, Maria Eduarda Carvalho Wagnes; NUNES, Rodrigo Dias; SCHNEIDER, Ione Jayce Ceola. Avaliação de fatores associados às lesões HPV induzidas do colo uterino. **ACM arq. catarin. med**, v. 40, n. 3, 2011.

SILVA, D. S. M. D., SILVA, A. M. N., BRITO, L. M. O., GOMES, S. R. L., Nascimento, M. D. D. S. B., & CHEIN, M. B. D. C. Rastreamento do câncer do colo do útero no Estado do Maranhão, Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 1163-1170, Abril, 2014.

KUMAR, Sushil; BISWAS, Manash; JOSE, Tony. HPV vaccine: Current status and future directions. **medical journal armed forces india**, v. 71, n. 2, p. 171-177, 2015.

DE SANJOSE, Silvia et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. **The lancet oncology**, v. 11, n. 11, p. 1048-1056, 2010.

BRAGAGNOLO, A.; ELI, D.; HAAS, P. Papiloma Vírus Humano (HPV). **Rev. bras. anal. clin**, p. 91-96, 2010.

ROSA, Maria Inês da et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de saúde pública**. Rio de Janeiro. Vol. 25, n. 5 (maio 2009), p. 953-964, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

NASCIMENTO, Maria Isabel do et al. Waiting time for the first colposcopic examination in women with abnormal Papanicolaou test. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 8, p. 381-387, 2015.

BRYAN, Janine T. et al. Prevention of cervical cancer: journey to develop the first human papillomavirus virus-like particle vaccine and the next generation vaccine. **Current opinion in chemical biology**, v. 32, p. 34-47, 2016.

ANGIOLI, Roberto et al. Ten years of HPV vaccines: state of art and controversies. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 102, p. 65-72, 2016.

ZARDO, Geisa Picksius et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 19, n. 9, p. 3799-3808, 2014.

JOURA, Elmar A. et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 8, p. 711-723, 2015.

FUTURE II STUDY GROUP et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. **N Engl J Med**, v. 2007, n. 356, p. 1915-1927, 2007.

NAUD, Paulo S. et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 10, n. 8, p. 2147-2162, 2014.

ZHU, Feng-Cai et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18–25 years: Results from a randomized controlled trial. **International journal of cancer**, v. 135, n. 11, p. 2612-2622, 2014.

KONNO, Ryo et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women: Open follow-up of a randomized clinical trial up to 4 years post-vaccination. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 10, n. 7, p. 1781-1794, 2014.

APTER, Dan et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 22, n. 4, p. 361-373, 2015.

SIGNORELLI, C. et al. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. **Epidemiology & Infection**, p. 1-21, 2017.

SILVA, Maria José Penna Maisonnette de Attayde et al. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas **Femina.**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 10, p. 519-526, 2009.