

Ministério da saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio

Formação em Citopatologia

RENATA DOS SANTOS OLIVEIRA LIBONATE

A implementação da vacina do HPV como agente de imunização.

Rio de Janeiro

2019

RENATA DOS SANTOS OLIVEIRA LIBONATE

A implementação da vacina do HPV como agente de imunização.

Trabalho de Conclusão de Curso que será apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva – INCA e escola politécnica de saúde Joaquim Venâncio – FIOCRUZ, como requisito parcial para conclusão do Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Especialização em Citopatologia, orientado pela professora Daniela Alves Santana.

Rio de Janeiro

2019

RENATA DOS SANTOS OLIVEIRA LIBONATE

**A implementação da vacina do HPV como agente de
imunização.**

Avaliado e aprovado por:

Daniela Santana:

Leandro Medrado:

Representante COENS:

Data:----/----/-----

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, pela sabedoria, por todas as minhas conquistas pessoais e profissionais, e por ter colocado em meu caminho pessoas tão especiais, que não mediram esforços em me ajudar durante a realização deste Trabalho de Conclusão de Curso. A estas pessoas expresso aqui meus sinceros agradecimentos.

Aos demais professores do INCA (DIPAT) – pela dedicação e ensinamentos compartilhados, em especial a professora Daniella Alves Santana pelos esclarecimentos e sugestões.

Aos colegas do curso, que compartilharam alegrias, angústias, conhecimentos e ideias. Foi uma convivência maravilhosa e enriquecedora.

A minha mãe, Tania Regina pelo amor e pelos ensinamentos de vida, ao meu esposo Alexandre pelo incentivo, compreensão e apoio durante o ano do curso. A todos os meus familiares e amigos que me ajudaram e me incentivaram nesta caminhada.

RESUMO

No Brasil, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo mais frequente que acomete as mulheres e em maio de 2018, a Organização mundial da Saúde (OMS) postulou uma ação coordenada globalmente para eliminar o câncer do colo do útero. A infecção persistente pelo vírus Papiloma Vírus Humano (HPV) é condição necessária para o aparecimento da doença, bem como de suas lesões precursoras, com bases em pesquisas foram desenvolvidas vacinas de modo a prevenir e a minimizar o impacto da infecção por HPV na saúde das mulheres. A efetividade dessa vacinação profilática contra o HPV motivou o engajamento de pesquisas mundiais para o desenvolvimento da vacina como tratamento de lesões, assim, novas partículas vacinais vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de uso terapêutico. A vacinação, em conjunto com o exame preventivo (Papanicolaou), se complementam como ações de prevenção deste câncer. Nesse contexto, o trabalho mostrará como o estudo do tema é importante para a sociedade e os profissionais de saúde na contribuição ao controle da doença com a imunização e o completo entendimento a sua eficácia. O trabalho apontará os diferentes tipos de vacinas, o público-alvo na campanha nacional de vacinação contra o HPV, além de entender sua ação preventiva e a efetividade na prática terapêutica. Para esse trabalho foi realizado uma revisão bibliográfica em livros especializados e artigos acadêmicos. Foi observado uma certa recusa a campanha de vacinação pelos adolescentes e os pais devido à falta de esclarecimento da doença e do vírus, e um incentivo a não aceitação por meio de *Fake News*. Contudo acreditamos que os resultados de nosso estudo sejam eficientes de modo a contribuir para o planejamento de estratégias mais eficazes a serem empregadas na mobilização da população a aderir às campanhas futuras e de poder instruir a população o quanto a vacina pode ser eficiente.

Palavras-chave: Papiloma vírus; infecção; vacina; profilático; terapias; câncer de cérvix

ABSTRACT

In Brazil, cervical cancer is the third most frequent type that affects women and in May 2018, the World Health Organization (WHO) postulated a globally coordinated action to eliminate cervical cancer. Persistent Human Papillomavirus (HPV) infection is a necessary condition for the onset of the disease, as well as its precursor lesions. Based on research, vaccines have been developed in order to prevent and minimize the impact of HPV infection on the health of women. The effectiveness of this prophylactic vaccination against HPV motivated the engagement of worldwide research for the development of the vaccine as a treatment of lesions, thus, new vaccine particles have been developed for the purpose of therapeutic use. The vaccination, together with the preventive examination (Papanicolaou), complement each other as actions to prevent this cancer. In this context, the study will show how the study of the theme is important for society and health professionals in contributing to disease control with immunization and the complete understanding of its effectiveness. The work will point out the different types of vaccines, the target audience in the national HPV vaccination campaign, in addition to understanding its preventive action and effectiveness in therapeutic practice. For this work a bibliographic review was carried out in specialized books and academic articles. There was a certain refusal of the vaccination campaign by adolescents and parents due to the lack of clarification of the disease and the virus, and an incentive not to be accepted through Fake News. However we believe that the results of our study are efficient in order to contribute to the planning of more effective strategies to be used in the mobilization of the population to adhere to the future campaigns and to be able to instruct to the population how much the vaccine can be effective.

Keywords: Papillomavirus; Infection; Vaccine; Prophylactic; Therapies; Cancer of the cervix;

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. DESENVOLVIMENTO.....	9
2.1. Patogênese do vírus.....	9
2.2. O câncer do útero.....	10
2.3. Desenvolvimento da vacina contra o HPV.....	12
2.3.1. Vacinas profiláticas para o HPV no Brasil e no mundo.....	14
2.3.2. Desafios diante da implementação e não aceitação.....	17
2.4. Eventos adversos à vacina.....	19
2.4.1. Efeitos colaterais causados pela vacina.....	20
2.4.2. Motivos que levaram a recusa da vacina.....	22
2.4.3. Fake News.....	23
2.5. Estratégias de desenvolvimento da vacina terapêutica.....	25
3. CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS.....	29

1. INTRODUÇÃO

Considerada uma infecção de alta prevalência em todo o mundo, o Papiloma Vírus Humano (HPV) provoca lesões encontradas na pele, aparelho respiratório, bexiga e nos tratos anogenitais masculinos e femininos. O câncer do colo do útero é decorrente da infecção pelo HPV e é o terceiro tumor mais frequente na população feminina em todo o mundo e a segunda causa de morte por neoplasia entre as mulheres (INCA,2018).

No Brasil, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo mais frequente que acomete as mulheres e faz, por ano, 5.264 vítimas fatais. Em 2018, as estimativas divulgadas pelo Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) são de 16.370 casos novos a cada 100 mil mulheres e risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, com grandes iniquidades regionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A vacinação contra HPV é principal forma de prevenção contra o aparecimento do câncer do colo do útero e atualmente, três tipos de vacina estão disponíveis: bivalente (bHPV), quadrivalente (qHPV) e nonavalente (9vHPV). No Brasil, a vacina qHPV foi introduzida no Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2014, mas em virtude da idade para o início das aplicações e efeitos colaterais há resistências por parte dos pais para a adesão a essa prática (JORDÃO,2017).

O governo tem buscado estratégias para aumentar a adesão da vacina, entre elas temos desde janeiro (2017) a inserção do público masculino com a faixa etária de 12 a 13, a partir de junho (2017) ampliou de 11 a 14 anos 11 meses e 29 dias, além dos grupos de vulnerabilidades como transplantados, oncológicos. Além disso, cerca de 200 mil crianças e jovens, de ambos os sexos, de 9 a 26 anos vivendo com Vírus da Imunodeficiência Humana HIV, também podem se vacinar contra HPV (BRASIL, 2017).

A meta é vacinar pelo menos 80% da população alvo para alcançar o objetivo de reduzir a incidência deste câncer nas próximas décadas no país. A vacinação, em conjunto com o exame preventivo (Papanicolaou), se complementam como ações de prevenção deste câncer. Mesmo as mulheres vacinadas, quando alcançarem a idade preconizada, deverão realizar o exame

preventivo, pois a vacina não protege contra todos os subtipos oncogênicos do HPV (INCA,2018).

Conforme Wiesner, C. *et al* (2010) um elemento decisório na cobertura é a aceitabilidade que ela tem dentro da população. O fato de a vacina contra o

HPV ser voltada para adolescentes tem duas reflexões; Por um lado, esse subgrupo da população tem mostrado barreiras importantes ao contato com serviços preventivos de saúde e, por outro, que os pais constituem elementos críticos de aceitabilidade. A maioria dos estudos sobre a aceitabilidade da vacina foi realizada em países desenvolvidos; Eles estudaram fatores relacionados, tais como: a percepção do risco, a percepção da gravidade da doença, a idade da vacinação e a fonte da recomendação. México e Brasil são os únicos países não desenvolvidos que realizaram estudos sobre aceitabilidade; Nestes, verificou-se que o determinante mais importante da aceitabilidade era o conhecimento geral da utilidade das vacinas.

Este estudo visa colaborar com o controle do câncer do colo do útero através da imunização a partir do entendimento da sua eficácia, compreensão dos diferentes tipos de vacinas, direcionamento do público-alvo na campanha nacional de vacinação contra o HPV, além de entender sua ação preventiva, assim, espera-se que mais facilmente as pessoas irão aderir as campanhas e com isso reduzir a infecção pelo HPV, diminuindo a estimativa de câncer do colo do útero e possivelmente de outros tipos de câncer associados a essa infecção. Além disso, descrever os tipos de vacinas já existentes, relatar a adesão de crianças e adolescentes e a incorporação da vacina no Sistema Único de Saúde (SUS), comentar a prevalência dos eventos adversos a administração da vacina e demonstrar as estratégias para uso terapêutico em mulheres com lesão de colo do útero.

Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica em livros especializados e artigos acadêmicos indexados nas bases de dados (MEDLINE, pubMed, LILACS, SCIELO, BIREME), além de busca em sites que são referência na área oncológica, como o INCA e Ministério da Saúde.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Patogênese do Vírus

A infecção pelo HPV é uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST). A transmissão do vírus se dá por contato com a pele ou mucosa infectada (INCA, 2014), porém, também pode ocorrer por meio de fômites, exposição prolongada a roupas contaminadas ou no parto (FILHO, 2012; INCA, 2014).

A infecção se dá pela transferência direta do vírus para as células basais da zona de transformação. Com a transmissão, o genoma viral se integra ao genoma da célula hospedeira e se replica nas células basais imaturas do epitélio estratificado escamoso ou das células escamosas metaplásicas da Junção Escamocolunar (JEC), infectando-as. As consequências clínicas da infecção dependem do tipo viral (KOSS & GOMPEL, 2006; KUMAR et al, 2010).

Os HPVs classificam-se de acordo com seu potencial oncogênico, HPVs 6, 11, 42, 43 e 44 são de baixo risco quando associados a lesões benignas, todavia, os HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70 são de alto risco em associação ao câncer cervical (BRINGHENTI,2010).

O vírus pode ficar inativo no corpo e sem manifestação por muito tempo e pode ser ativado em circunstâncias como baixa de imunidade, estresse e gravidez, visto que a maioria dessas infecções evoluem com carácter comum e benigno, têm resolução espontânea e de fácil tratamento. A estimativa é que um percentual entre 3% e 10% não se livram da infecção viral e tornam-se persistentes portadoras do HPV formando um grupo de alto risco para a evolução com câncer cervical (BASTOS, 2010).

O vírus do HPV é capaz de infectar o epitélio através de microlesões do tecido. As proteínas de expressão precoce E5, E6, E7, E1 e E2 são expressas nas camadas basais e intermediárias. Em queratinócitos em estágio mais avançados de diferenciação, ocorre a expressão de E4 e das proteínas tardias L1 e L2, ocorrendo então, o arranjo das partículas virais, como podemos observar no quadro 1. A liberação das partículas virais ocorre com o descamamento natural dos queratinócitos mais superficiais. O ciclo produtivo da infecção ocorre quando o genoma do HPV se encontra sob a forma episomal, entretanto o genoma do HPV pode se integrar ao genoma da célula hospedeira (DINIZ, 2010).

Expressão gênica	genes	Função
Precoce	E1 E2 E4 E5, E6, E7	Replicação do DNA viral Controle da transcrição e replicação Maturação do vírus e alteração da matriz intracelular Estímulo da Proliferação e Transformação celular
Tardia	L1 L2	Codifica proteína principal do capsídeo Codifica proteína secundária do capsídeo

Quadro 1 - Relação entre os genes do HPV e suas requeridas funções.

O início precoce da vida sexual aumenta a incidência de jovens entre 15 e 19 anos contaminados no início da relação sexual, e embora as infecções pelo vírus tenham a natureza transitória e sejam eliminadas pela resposta imune, os tipos de vírus com maior tendência à oncogenicidade do colo do útero têm maior resistência pelo sistema imune e são mais difíceis de serem eliminados. Entre mulheres, a incidência está na faixa etária entre 20 e 24 anos com estimativa de que metade esteja contaminada após os 30 anos (BASTOS, 2010).

2.2 O câncer do colo do útero

Historicamente, a associação do vírus HPV com o câncer de colo do útero começou em 1949, posteriormente o patologista George Papanicolaou introduziu o exame mais difundido no mundo para detectar a doença o exame Papanicolaou. Esse exame permitiu identificar mulheres com alterações celulares pré-maligna, possibilitando observar uma associação da atividade sexual com o desenvolvimento do câncer de colo do útero (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010).

No entanto, somente na década de 70, o conhecimento acerca da etiologia da doença teve considerável avanço. Estudos averiguaram que tal associação implicava na presença de um agente etiológico de transmissão sexual. Harold Zur Housen, um infectologista alemão, constatou que o HPV poderia ser esse

agente estabelecendo inicialmente a relação do vírus com as verrugas e condilomas. Somente anos mais tarde, o vírus foi relacionado com o desenvolvimento do carcinoma de colo do útero (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010).

Na década de 90, o avanço da tecnologia possibilitou a identificação do DNA do vírus HPV em amostras de tecido de carcinomas cervicais. Estudos multicêntricos confirmaram a presença do DNA (Ácido Desoxirribonucleico) do HPV em quase 100% dos epitélios dos carcinomas invasivo, elevando a tese mundialmente aceita de que a infecção pelo vírus HPV é “causa necessária para o desenvolvimento do carcinoma invasivo”. Casos de carcinoma sem presença do vírus HPV são raros e supõe-se, nestas situações que o carcinoma não foi originado pela infecção viral ou possa ter ocorrido falha na detecção do vírus HPV (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010).

O fator de risco principal e de maior importância atualmente na gênese do carcinoma do colo de útero é a infecção por HPV de alto risco, sendo os mais prevalentes o 16 e 18 com cerca de 70% dos casos de câncer de colo do útero (RAMA, 2006).

Porém, apenas a infecção pelo vírus não é suficiente para desenvolver o carcinoma. Diversos fatores são determinantes para a progressão tumoral da infecção pelo HPV: fatores inerentes ao vírus, fatores inerentes ao hospedeiro e fatores exógenos. Os fatores inerentes ao vírus são o tipo e a carga viral, o sítio anatômico e a persistência da infecção (FERREIRA,2010; BORSATTO, 2011).

Os fatores inerentes ao hospedeiro incluem resposta imunológica, resposta hormonal, herança e variações genéticas, hábitos sexuais, número de gestações, uso de anticoncepcionais e coinfeções. O risco de contágio aumenta em pessoas com vários parceiros sexuais ou quando os parceiros têm múltiplos parceiros. Há fatores exógenos como tabagismo e exposição a cancerígenos. Outros fatores de risco estão associados à falha na detecção precoce do câncer ou das lesões precursoras, à inadequação ou falta de rastreamento, resultados falso-negativos, realização do exame fora do intervalo adequado, entre outros (BORSATTO, 2011; FILHO, 2012).

A infecção pelo HPV promove a migração de células imunes para a derme. Na epiderme escamosa, macrófagos, Células de Langerhans (LC), linfócitos T, Células Dendríticas (DC), Células Natural Killer (NK) e linfócitos B desempenham

papéis importantes na resposta imune à infecção. A infecção por HPV poderia induzir o sistema imunológico a se tornar mais tolerante à infecção, criando um microambiente suscetível a novas infecções, facilitando a progressão da Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) (SONG *et al*, 2015).

As infecções subclínicas podem ser encontradas nos mesmos locais e também não apresentam sintomatologia própria. No colo do útero, são diagnosticadas pelo exame citopatológico cérvico-vaginal (Papanicolaou ou preventivo) e chamadas de Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau (LSIL), e de Lesões Intraepiteliais Escamosas de Alto Grau (HSIL), que são lesões precursoras do câncer do colo do útero (INCA, 2014).

Além do câncer do colo do útero, estima-se que o vírus do HPV associado a outros fatores é responsável por 90% dos casos de câncer anal, 71% dos casos de câncer de vulva, de vagina e de pênis, e 72% dos cânceres de orofaringe (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O Ministério da Saúde (2018) com o objetivo de reforçar as atuais ações de prevenção do câncer do colo do útero, vulva, vagina, região anal, pênis e orofaringe dá continuidade a estratégia de vacinação contra o HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18. A vacinação, conjuntamente com atuais ações para o rastreamento diagnóstico e o tratamento das lesões precursoras que são realizados na fase inicial possibilitará prevenir a doença nas próximas décadas, além de reduzir os óbitos relacionados com os acometimentos provocados pelo vírus.

2.3. Desenvolvimento da vacina contra o HPV

O caminho natural encontrado pela comunidade científica foi voltar-se para, num primeiro momento, desenvolver técnicas capazes de detectar o HPV e, num segundo, após identificados os tipos mais prevalentes, desenvolver instrumentos para a prevenção primária do câncer do colo, vacinando mulheres contra estes tipos. Esta realidade se fez presente com dois conglomerados da indústria farmacêutica anunciando a conclusão da fase de testes clínicos de vacinas profiláticas para a infecção pelo HPV. Obviamente, estes anúncios geraram expectativas, na maior parte das vezes otimistas, em relação à

possibilidade de efetivamente modificar o panorama epidemiológico do câncer do colo do útero (DERCHAIN & SARIAN, 2007).

No início, o desenvolvimento das vacinas não foi muito promissor. Não havia técnicas laboratoriais que permitissem obter partículas virais em cultura de tecidos e inexistiam modelos animais para a infecção. Enquanto a maioria das vacinas contra vírus é baseada no uso de virions para induzir a produção de anticorpos, não se conseguia produzir virions de HPV (DERCHAIN & SARIAN, 2007).

Segundo Derchain; Sarian (2007) a solução apareceu quando se descobriu que uma proteína, chamada então de L1, em combinação com outra, chamada L2, gerava uma estrutura semelhante àquela encontrada nos vírions, como podemos visualizar na imagem abaixo. Esta estrutura, morfolologicamente relacionada aos vírus, porém vazia, foi denominada de *Vírus-Like Particles* (VLP). VLPs são destituídas de DNA e, assim, são consideradas seguras, pois induzem forte resposta imune sem o risco de infecção ou de produzir uma neoplasia. Outra grande vantagem das VLPs é que podem ser produzidas utilizando células de insetos, bactérias recombinantes ou até mesmo fungos.

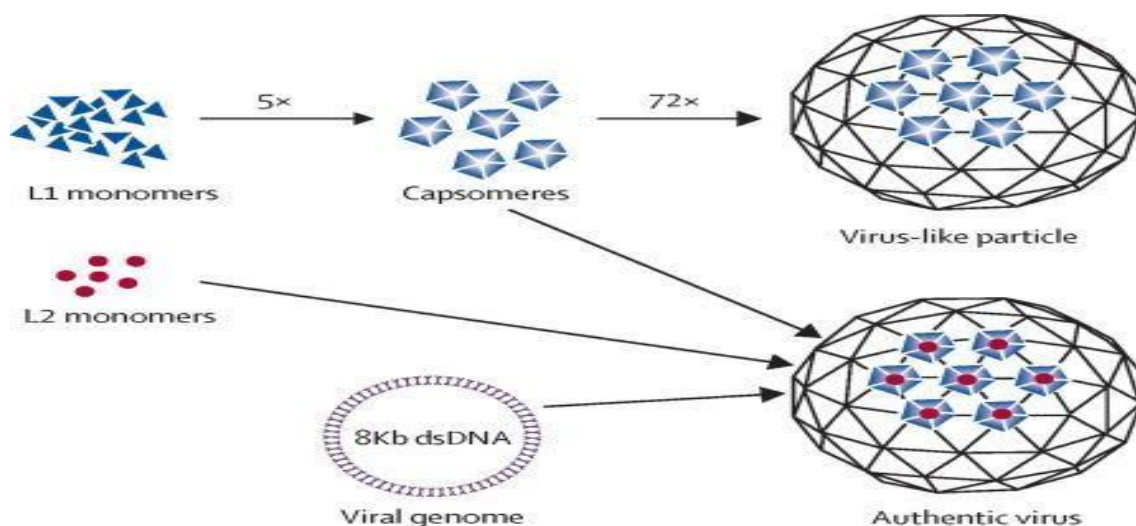


Figura 1: representação das proteínas L1 e L2 do capsômero viral. Fonte: *The Lancet Oncology*

2.3.1. Vacinas profiláticas para o HPV no Brasil e no mundo

Vacinas profiláticas contra o HPV foram desenvolvidas a partir de 1993, objetivando reduzir a infecção e incidência do câncer do colo do útero. A partir de 2006, começaram a ser comercializadas. (ARAUJO *et al*, 2013)

Sendo uma infecção muito frequente nas faixas etárias mais jovens, e dada a sua associação com o aparecimento de câncer do colo do útero, foram desenvolvidas vacinas de modo a prevenir e a minimizar o impacto da infecção por HPV na saúde das mulheres. A vacina bivalente (genótipos HPV 16 e 18) previne o câncer do colo do útero e a tetravalente (genótipos 6, 11, 16 e 18) é prescrita igualmente para a prevenção do câncer do colo do útero, mas também para as lesões pré-malignas do colo do útero, da vulva, da vagina e das verrugas genitais (condilomas). A partir de março de 2015 ficou disponível na Europa a vacina nonavalente, que inclui os genótipos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58, o que veio aumentar o grau de proteção contra a infecção por HPV e o subsequente aparecimento de casos de lesões de colo do útero. (ROCHA *et al.*, 2017)

As vacinas são injetadas por via intramuscular e alcançam vasos linfáticos no local da injeção, mimetizando uma viremia e estimulando a produção de anticorpos neutralizantes em quantidade muito maior do que a produzida na infecção natural. (DERCHAIN & SARIAN, 2007)

Segundo Zanini *et. al* (2017) foi desenvolvida a vacina anti-HPV com intuito profilático, primeiramente a quadrivalente Gardasil, produzida pela Merck e liberada pelo Estados Unidos *Food and Drug Administration* (FDA) em 2006 e, no mesmo ano, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, para distribuição privada; e posteriormente, a bivalente Cervarix, produzida pela GSK. Mais recentemente, no final de 2014, foi desenvolvida a vacina nona-valente.

A implantação da vacina HPV no Brasil foi gradativa e oferecida na rotina de vacinação das unidades de saúde do SUS e em escolas. No ano de 2014 o público alvo foi as adolescentes de 11 a 13 anos de idade (13 anos, 11 meses e 29 dias), totalizando uma população de 4,9 milhões de adolescentes nesta faixa etária, e a meta de vacinar 80% desse grupo (representando 3,9 milhões de

meninas). Por apresentarem maior vulnerabilidade e menor número, as meninas indígenas de 9 a 13 anos de idade foram incluídas na rotina de vacinação, na sua totalidade nesse mesmo ano. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018)

Na Austrália, atualmente são relatados sete casos da doença a cada 100 mil mulheres, e pode eliminar a incidência de câncer do colo do útero até 2028, segundo estudo divulgado em outubro, 2018 na revista *the lancet*. O país foi um dos primeiros a introduzir um programa nacional de vacinação contra HPV para meninas, em 2007. Desde então, o programa tem sido estendido para alcançar uma alta cobertura em ambos os sexos. “Estamos liderando o controle de câncer do colo do útero há muitos anos e compartilharemos nossas pesquisas e abordagens com o resto do mundo, como parte de um esforço global para eliminar esse câncer altamente evitável”, disse a professora Karen Canfell, diretora de pesquisa do conselho de câncer NSW, organização que comandou o estudo (REDE CÂNCER, 2018).

Conforme Ministério da saúde (2018), a vacina HPV quadrivalente está disponível para a população do sexo feminino de nove a 14 anos de idade (14 anos, 11 meses e 29 dias) e para a população do sexo masculino de 11 a 14 anos de idade (14 anos, 11 meses e 29 dias) com esquema vacinal de 2 (duas) doses (0 e 6 meses). A estratégia de vacinação para meninos também contribui para reduzir a transmissão do vírus para as mulheres e, assim, reduzir adicionalmente a incidência de doença relacionada ao HPV na população feminina, fortalece as ações de saúde deste público e ratifica a responsabilidade compartilhada do MS para questões de saúde reprodutiva entre os gêneros.

Ressalta-se que as orientações também se aplicam à população indígena, não havendo diferenciação do esquema vacinal e faixa etária a ser vacinada. Neste sentido, a partir de 2017, a vacina HPV quadrivalente passou a fazer parte do Calendário Nacional de Vacinação para ambos os sexos, estando disponível nas ações de rotina das mais de 36 mil salas de vacinação do SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Vários estudos demonstram que a melhor ocasião para vacinação contra o HPV é efetivamente na faixa etária de 9 a 14 anos, antes do início da atividade sexual e enquanto os pais ainda mantem o hábito de levar os filhos para tomar outras vacinas administradas nessa faixa etária. Além disso, é nessa época da

vida, que a vacinação proporciona níveis de anticorpos muito mais altos que a imunidade natural produzida pela infecção do HPV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Ressalta-se que o esquema de 2 doses, com um intervalo mínimo de 6 meses entre as doses é indicado, conforme a ilustração abaixo, visto que a resposta imunológica se mostrou mais efetiva em situações onde este intervalo é respeitado. É recomendado que o intervalo entre as doses não seja superior a 12-15 meses, para que o esquema vacinal seja completado o mais prontamente, visando garantir uma elevada produção de anticorpos e a eficácia da vacinação. No entanto, caso os adolescentes ou jovens, estejam em atraso com doses do seu esquema, mesmo ultrapassando o intervalo recomendado (12-15 meses), este esquema vacinal deverá ser continuado no momento do comparecimento às salas de vacinação, não havendo a necessidade de reiniciar o esquema vacinal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Inclusão de **3,6 milhões** de meninos em 2017

Ano	População-alvo
2017	Meninos de 12 e 13 anos
2018	Meninos de 11 e 12 anos
2019	Meninos de 10 e 11 anos
2020	Meninos de 9 e 10 anos

Esquema vacinal:
2 doses, com intervalo de 6 meses

- Também passarão a ser vacinados contra HPV meninos e homens de **9 a 26 anos** vivendo com HIV/aids: **99,5 mil**
- Esse grupo deverá tomar **3 doses, com intervalo de 2 e 6 meses** após a 1ª dose. Necessário prescrição médica.

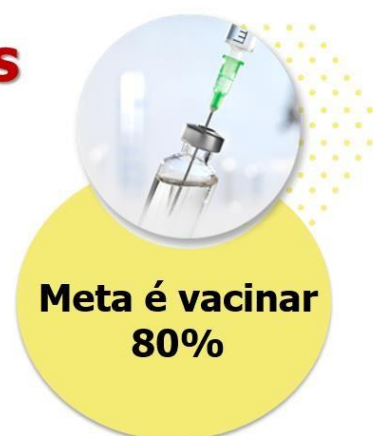


Figura 2: Inclusão de meninos no esquema vacinal em 2017. Fonte: *Jornalista: Gabriella Ponte com informações do IFF/Fiocruz*

2.3.2. Desafios diante da implementação e não aceitação da vacina

Pesquisas realizadas em diversos países mostraram que fatores de recusa à vacina são muito diversos. Dentre estes, se destacam a necessidade de maiores informações acerca da vacina, medo de possíveis efeitos colaterais, dúvidas quanto a sua eficácia, possível indução de iniciação sexual precoce e, ainda, crença de que o Papanicolaou seja eficiente e suficiente na prevenção do HPV (ZANINI *et al*, 2014).

Notejane M. *et al.* (2018) realizaram um estudo descritivo, realizado com questionário anônimo respondido por adolescentes com 12 ou mais anos, internadas em cuidados intermediários do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalario Pereira Rossell em Montevideo, Uruguai, durante o segundo semestre de 2016. Foram excluídas as adolescentes que não quiseram participar, as portadoras de deficiência mental e/ou passíveis de cuidados paliativos. As seguintes variáveis foram analisadas: idade, estado vacinal contra HPV, motivos de não vacinação e de rejeição à vacina e efeitos adversos.

Participaram 112 adolescentes com idade média 13,5 anos (12-14,6). 45 informaram ter recebido pelo menos uma dose da vacina contra HPV (45/112 - 40,1%). O motivo de não vacinação mais frequente foi o desconhecimento da existência da vacina 48/67 (71,6%), seguido de rejeição ou negativa da adolescente ou do adulto responsável 13/67 (19,4%). O motivo principal de rejeição a ser vacinada foi a falta de informação 7/13, conforme observamos abaixo. Não foram registrados efeitos adversos graves.

Tabela 1: Razões para a não vacinação contra o Papiloma Vírus Humano, referida pelos adolescentes pesquisados.

Motivos referidos	Freq. absoluta	Freq. relativa
Desconhecimento da existência da vacina	48	71,6%
Recusa do adolescente e/ou adulto referido	13	19,4%
Esquecimento	2	3%
Falsas contraindicações para a vacina	2	3%
Contraindicações	1	1,5%
Falta de disponibilidade da vacina	1	1,5%

Conforme Notejane M. et al. (2018) o motivo mais frequente de não vacinação relatado foi o desconhecimento da existência dessa vacina. Isso pode estar refletindo a falta de acessibilidade real à vacina, apesar de sua disponibilidade em todas as vacinas no país de graça. Para garantir e exercer o direito à vacinação, o primeiro passo é divulgar a existência desse recurso preventivo. Da mesma forma, deve ser acompanhado de políticas de informação e conscientização que envolvam toda a equipe de saúde. A hospitalização dos adolescentes deve ser um dos cenários propícios para essa tarefa.

Zanini, N. V. et al. (2017) realizaram um estudo observacional transversal, do tipo inquérito domiciliar com delineamento descritivo, conduzido com 58 adolescentes que não tomaram a primeira e/ou a segunda dose da vacina dentro do prazo estipulado pela campanha vacinal de 2014. Para coleta de dados, foi aplicado questionário por meio de entrevistas face a face.

Foram incluídas no estudo meninas cadastradas em Unidade Básica de Saúde (UBS), distribuídas estrategicamente pelo município de Maringá no Paraná, de acordo com os estratos sociodemográficos - alvo da primeira campanha de vacinação contra HPV em 2014 (com idade entre 11-13 anos em 2014) - que não tomaram a primeira e/ou a segunda dose da vacina dentro do prazo estipulado.

Para coleta de dados, foi desenvolvido um questionário baseado em outros já validados, adaptado para a realidade local, abrangendo os seguintes aspectos: 1) perfil socioeconômico da população alvo; 2) nível de conhecimento acerca do HPV e da vacina; e 3) motivos para a recusa da vacina. Esse instrumento foi aplicado por estudantes de graduação, previamente capacitados, por meio de entrevistas direta.

As 58 meninas entrevistadas foram questionadas sobre as razões pelas quais deixaram de tomar a vacina que protege contra o vírus HPV. O desconhecimento sobre o vírus foi citado por apenas 7% das adolescentes como motivo para não se vacinarem, enquanto o desconhecimento da vacina impediu que 8% delas procurassem o benefício. Quase 14% citaram a falta de conhecimento da campanha nacional de vacinação.

O motivo apontado com maior frequência foi o medo quanto aos efeitos colaterais, conforme observamos na tabela 2, seguido pela impossibilidade de ir até UBS/Secretaria de Saúde para vacinar-se (37% e 20%, respectivamente). 13% das jovens não se vacinaram devido ao medo de injeção. Fica evidente que a recusa por parte do responsável foi uma justificativa frequente para as adolescentes não se vacinarem.

Tabela 2: Razões para a não vacinação contra o papilomavírus humano, referida pelos adolescentes pesquisados

Razões pelas quais deixaram de tomar a vacina	Freq. relativa
Medo quanto aos efeitos colaterais	37%
Impossibilidade de ir até unidade básica de saúde	20%
Medo de injeção	13%
Falta de conhecimento da campanha nacional de vacinação	14%
Desconhecimento da vacina	8%
Desconhecimento sobre o vírus	7%

Ainda conforme Zanini, N. V. *et al.* (2017) a maior parte das adolescentes deste estudo, felizmente, já ouviu falar do Papilomavírus Humano, no entanto, ideias erradas quanto a sua transmissão, sua relação com o câncer de colo de útero e quanto à cura da infecção são comuns. Quinze das 58 (26%) adolescentes não acreditam que a via sexual seja a forma de transmissão do vírus, 30 (52%) desconhecem a íntima relação entre a infecção pelo HPV e o câncer de colo de útero enquanto 24 (41%) não conhecem a relação com o desenvolvimento de verrugas genitais.

2.4. Eventos adversos à vacinação

Antes da aprovação, em 2006, pela FDA, a vacina quadrivalente passou por inúmeros ensaios clínicos com mais de 21 mil mulheres com idade entre 9 e 26 anos. Os ensaios clínicos de fase I demonstram a eficácia da administração das vacinas profiláticas contra HPV tipo 11 e tipo 16 por via subcutânea ou intramuscular, não havendo nenhum tipo de reação adversa durante estes

estudos. As doses variaram entre 10 e 100 microgramas de VLP purificadas, manipuladas puras ou combinadas com hidróxido de alumínio. Foram realizadas duas a três doses de reforço com intervalos de 4 a 6 semanas (ZARDO *et al*, 2014).

Conforme Ministério da saúde, 2018:

- A vacina deve ser adiada em pessoas que estejam com doenças febris agudas, moderadas ou graves. Contudo, a presença de uma infecção leve, como é o caso de resfriado ou de febre baixa, não constitui motivo para o adiamento da vacinação.
- Trombocitopenia: a vacina deve ser administrada com precaução em pessoas com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação pelo risco de ocorrer sangramento ou hematoma após a injeção intramuscular.
- Pessoas com história prévia de doenças neurológicas, tais como crises convulsivas deverão ter avaliação médica anterior e apresentarem prescrição do médico assistente para realização da vacinação.
- Não há evidência do uso durante a lactação.

2.4.1. Efeitos colaterais causados pela vacina

Em um estudo desenvolvido por Santana, C. F. *et al.* (2016) no município de Anápolis, Goiás em 2014, foram administradas, no município de Anápolis, 16.213 doses da vacina contra o HPV. Em relação à primeira dose da vacina, foram administradas 9.501 doses. Entretanto, quando se trata da segunda dose da vacina, observa-se um número reduzido de doses administradas, um total de 6.712 doses. Relacionando o número de Eventos Adversos Pós Vacinação (EAPV) com o número total de doses aplicadas, em um total de 16.213 doses, em apenas 07 (0,0431%) doses ocorreram notificações de eventos adversos pós-vacinais.

Nesse estudo, 04 (57,14%) adolescentes do sexo feminino apresentaram EAPV com a primeira dose da vacina e 03 (42,85%) adolescentes do sexo feminino com a segunda dose. Considerando que na primeira dose da vacina, foram administradas 9.501 doses, o total de EAPV ocorridos nessa etapa

corresponde a 0,0421%. Já na segunda dose, foram aplicadas 6.712 doses da vacina, e o percentual de EAPV que ocorreram foi de 0,0446%.

Em relação ao tipo de EAPV, 07 (100%) adolescentes apresentaram eventos sistêmicos, dentre eles podemos citar: palidez (28,57%), síncope (28,57%), cefaleia (71,42%), vômitos (14,28%), náuseas (28,57%), hipotensão (14,28%), espirros (14,28%), rinorréia (14,28%), sonolência (14,28%), dor lombar (28,57%), fraqueza (14,28%), dor abdominal (14,28%), parestesia (14,28%), placas avermelhadas na região abdominal (14,28). Já em relação aos EAPV locais, 03 (42,85%) meninas apresentaram esse tipo de evento: dor e calor local (28,57%) e placas avermelhadas no braço (14,28%).

Todos os eventos adversos ocorridos foram classificados como não graves. Apenas 01 (14,28%) necessitou de avaliação médica com evolução favorável e cura sem sequelas, em 06 (85,71%) foi mantido o esquema vacinal, e em 01 (14,28%) não foi informado se houve ou não a continuação do esquema vacinal, conforme os dados da tabela abaixo:

Tabela 3: Relação de eventos adversos apresentadas pelas pacientes no município de Anápolis, Goiás em 2014.

Eventos adversos apresentados	Frequência relativa
Cefaléia	71,41%
Palidez, síncope, náuseas, dor lombar	28,57%
Vômitos, hipotensão, espirros, rinorréia, placas avermelhadas na região lombar, parestesia, fraqueza, dor abdominal	14,28%

Em setembro de 2014, em uma escola de São Paulo, no município de Bertioga, foram vacinadas cerca de 80 meninas e 11 delas apresentaram sintomas e tiveram de ser hospitalizadas. Elas se queixaram de dores de cabeça e dificuldades para caminhar. Oito estudantes tiveram alta no mesmo dia, mas três continuaram com os sintomas e foram internadas no Hospital Guilherme Álvaro, em Santos (VEJA SÃO PAULO, 2014).

Em entrevista a *Veja*, 2014 a diretora de imunização da Secretaria de Saúde do Estado, Helena Sato, afirmou, porém, que elas não têm paralisia. “E também não existe o risco de ficarem tetraplégicas.” De acordo com Helena, exames neurológicos comprovaram que as meninas estão bem. “Ainda estamos monitorando o caso. Mas sabemos que o problema não é a vacina. A primeira hipótese é que tenha relação com o ato de vacinar, uma reação de ansiedade após a imunização.”

Helena disse ainda que casos como esse não são comuns. Entretanto, quando registrados, podem acontecer dessa forma, quando os temores de uma podem influenciar outras pessoas. “Também já afastamos problemas com o lote. No dia em que as onze meninas apresentaram os sintomas, vacinamos oitenta na escola. A mesma vacina também foi utilizada em outras cidades, e nada aconteceu.” O lote é composto por 320 000 doses (VEJA SÃO PAULO, 2014).

2.4.2. Motivos que levaram à recusa da vacina

Conforme Wiesner, C. *et al* (2010), uma pesquisa internacional revelou que as famílias com maior nível socioeconômico e cultural eram mais críticas em relação às informações científicas recebidas ao decidir vacinar ou não suas filhas. Outros fatores envolvidos na aceitabilidade de uma vacina relatados pela literatura são: a idade recomendada para vacinação e crenças religiosas. Os 12 anos como a idade recomendada para a vacinação gratuita em muitos países, incluindo o Uruguai, geraram controvérsias e barreiras. Para muitas famílias é difícil aceitar que os adolescentes compartilhem os mesmos riscos que as mulheres que iniciaram relações sexuais, muitos pais consideram que aceitar a vacinação de suas filhas é legitimar comportamentos sexuais inadequados para sua idade.

Apesar de os motivos que levaram à recusa da vacina serem praticamente os mesmos em todo o mundo, identificou-se que preocupações mais pragmáticas, como possíveis efeitos colaterais; segurança da vacina; necessidade de maiores informações acerca do HPV, do câncer cervical e da vacina; são comuns entre moradores de países desenvolvidos, de maior nível

socioeconômico e educacional, como a Austrália, os EUA, o Canadá e países europeus, como Holanda, Espanha, Suécia e França (ZANINI et al, 2017).

Preocupações morais e religiosas acometem moradores de países subdesenvolvidos, como africanos, latinos e asiáticos; e são exemplos: idade imprópria para se pensar em sexo; aguardar a filha ter idade suficiente para tomar a decisão por si só, já que não querem se sentir responsáveis por qualquer efeito negativo da vacina sobre ela; vergonha de tomar vacina contra uma DST e como religiões pregam a abstinência sexual até o casamento, a vacina tornase desnecessária para os religiosos (ZANINI *et al*, 2017).

2.4.3. *Fake News*

Seis meses após iniciar um monitoramento específico de boatos e informações falsas nas redes sociais, o Ministério da Saúde já identificou 185 focos de *fake news*, ou seja, temas de saúde que têm sido alvos de diversas publicações com dados incorretos ou evidências científicas inexistentes. Preocupado com o impacto dessas mentiras para a saúde pública, o órgão anunciou 19 novas ações no combate aos boatos. (CAMBRICOLI, 2018)

A coordenadora de redes sociais do ministério, Gabriela Rocha, relata que as vacinas foram os principais alvos de fake news entre todas as publicações monitoradas pela equipe da pasta. Cerca de 90% dos focos de mentiras identificados pelo órgão tinham como alvo a vacinação. Tem destaque nesse grupo boatos sobre os supostos riscos da vacina contra o HPV, que protege contra o vírus que causa o câncer de colo do útero. (CAMBRICOLI, 2018)

Ainda segundo Gabriela Rocha, combater as fake news é uma questão de saúde pública. “Sabemos que entre os fatores que influenciaram a queda na cobertura vacinal no País estão essas informações erradas disseminadas pela internet”, disse. (CAMBRICOLI, 2018)



Fonte: Boato sobre a vacina HPV — (PORTAL MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018)

September 19 at 1:05pm · 🌐

Alerta aos pais: MPF proíbe a vacina contra o HPV, que pode deixar seus filhos debilitados por toda a vida ou até mesmo levá-los à morte por conter metais pesados, vírus transgênicos e conservantes, além de destruir a capacidade natural do indivíduo.

NÃO VACINE SEU FILHO CONTRA O HPV porque por trás disso, esconde-se uma máfia que só visa lucrar com isso.

Fonte: Boato sobre a vacina HPV — Foto: Reprodução/ Facebook (PORTAL MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018)

O Ministério da Saúde, 2018 esclarece que essa vacina é segura e eficaz e, assim como todas as vacinas ofertadas pelo PNI, passa por um rígido processo de validação e possui os devidos registros na Anvisa. Não existe e nunca existiu a proibição da vacina HPV mencionada na imagem. No entanto, como qualquer medicamento, pode causar EAPV, embora sejam raros.

2.5. Estratégias de desenvolvimento da vacina terapêutica

Vacinas terapêuticas têm como objetivo controlar infecções crônicas ou doenças degenerativas instaladas no indivíduo a ser tratado. Podem ser usadas para tratar as infecções pelo HPV já estabelecidas, visando diminuir a prevalência das patologias associadas ao vírus. Seu objetivo consiste em prevenir a progressão da infecção pelo HPV e das lesões de baixo grau em lesões de alto grau por gerar uma resposta imune celular contra células infectadas pelo HPV. Pretende assim, estimular a regressão das neoplasias intra-epiteliais cervicais e eliminar o câncer residual (ROSENBLATT, 2006).

Várias estratégias têm sido utilizadas com esse objetivo, focando principalmente o HPV 16, responsável por mais de 50% dos cânceres de colo de útero no mundo todo. As vacinas testadas em ensaios clínicos baseiam-se em proteínas de fusão, em peptídeos curtos ou longos derivados de oncoproteínas, em DNA ou no uso de células dendríticas e vetores virais (CONSOLARO, MARIA-ENGLER, 2012).

Solares *et. al.* (2011) estudaram 7 mulheres cubanas, das quais 2 apresentavam NIC 2 e 5 apresentavam NIC 3, todas positivas para HPV 16. A vacina utilizada foi CIGB 228, cujo princípio básico também é a mutação da proteína E7 de HPV 16.

O objetivo principal do estudo foi avaliar a segurança e a tolerabilidade da vacina, bem como a resposta imune a clínica.

As pacientes receberam 4 doses da vacina em intervalos de 1 semana. Após 60 dias do esquema completo as pacientes foram submetidas a Cirurgia de Alta Frequência (CAF).

Os autores concluíram que a vacina é segura e bem tolerada. Houve regressão completa da lesão em 4 das 7 pacientes (57,1%), regressão parcial em 2 das 7 pacientes (28,6%) e diminuição do grau de lesão em 1 das 7 pacientes (14,3%). Desta forma os mesmos consideraram que os resultados foram significativos, apesar de não haver grupo controle, visto a estimativa de regressão espontânea das lesões ser entorno de 10% em 6 meses (dados dos autores). Houve também aumento na produção de Interferon-gama, mas não é citado o nível de significância desta conclusão.

Uma estratégia que está sendo bastante explorada são as vacinas de DNA, empregando-se plasmídeos de DNA que codificam fragmentos dos genes E6 E7 de HPV 16 ou 18 encapsulados em pequenas partículas biodegradáveis. Além disso, a aplicação de DNA e Ácido Ribonucleico (RNA) virais, a utilização de sistemas baseados em vetores e a aplicação intranasal de cepas bacterianas que expressem proteínas de HPV têm sido consideradas. Tais abordagens apresentam algumas vantagens em relação às vacinas de peptídeos e proteínas, como a indução de respostas Th1 e citocinas mais fortes e o aumento do tempo de exposição ao antígeno (CONSOLARO, MARIA-ENGLER, 2012).

Vacinas baseadas em RNA também vêm passando por ensaios clínicos, e consiste em transferir informações genéticas de antígenos para a síntese de proteínas das células dendríticas, em associação com um gene que codifica a RNA replicase, apresentando imunogenicidade. Embora os plasmídeos de RNA sejam vulneráveis às ribonucleases, o que diminui drasticamente o potencial como vetor vacinal, existem maneiras de estabilizar o RNA. As células dendríticas podem ser direcionadas de forma precisa e efetiva in vivo usando RNA-lipoplexos (NAZARIO *et al*, 2018).

Enquanto os antígenos HPV E6 e E7 são bem conhecidos como biomarcadores de neoplasias relacionadas ao HPV, nos últimos anos, o antígeno E5 também foi reconhecido como um oncogene crítico com múltiplos papéis na progressão maligna das células cervicais. E6 e E7 representam o ideal alvos para vacinas terapêuticas em lesões cervicais pré-malignas e malignas, mas E5 pode ser mais explorado como um gene de interesse em imunoterapêuticos. Como novas tecnologias para melhor definir infecções por HPV forneceram essa percepção sobre um novo alvo de HPV, mais pesquisas indicam os melhores epítomos ou combinações de epítomos E5, E6 e E7 para o desenho de vacina de DNA (NAZARIO *et al*, 2018).

Nos próximos 5 anos serão focados também em como combinar a vacinação terapêutica com outras estratégias de tratamento, como quimioterapia, radiação, agentes biológicos e outras abordagens imunológicas. Particularmente, a imunização genética provavelmente ganhará mais entre as pesquisas imunoterapêuticas, já que melhorias viáveis permitiram grandes avanços de pré-clínico para ensaios clínicos (NAZARIO *et al*, 2018).

Portanto, uma das dificuldades para o desenvolvimento de vacinas terapêuticas eficazes é justamente contornar os diferentes mecanismos de evasão e tolerância imunológica apresentados pelo HPV, como o ambiente imunossupressor, característicos das lesões pré-malignas e tumores associados à infecção, o efeito direto de algumas proteínas virais na inibição de componentes da maquinaria de apresentação antigênica, na inibição de respostas antivirais celulares mediadas por interferons e na indução de resistência a citocinas (CONSOLARO, MARIA-ENGLER, 2012).

3. CONCLUSÃO

A campanha de vacinação mostra-se insuficiente, em muitos casos, devido a uma série de limitações, mostrando que a falta de instrução e esclarecimento para a população de todas as classes sociais sobre a imunização se tornasse uma grande barreira, impedindo que fosse feita a vacinação de forma eficaz.

Acreditamos que os efeitos de nosso estudo sejam capazes de contribuir para o planejamento de estratégias mais eficazes a serem empregadas na mobilização da população a aderir às campanhas futuras e de poder instruir a população o quanto a vacina pode ser eficaz.

Além disso, o trabalho aponta que as vacinas terapêuticas para tratamento de lesões do colo uterino têm resultados iniciais promitentes, apesar da maioria dos estudos estarem em testes. Tal comprovação sugere a necessidade do avanço de maiores estudos para determinar sua eficácia clínica.

Contudo, esperamos contribuir com a conscientização da população, e na melhoria da gestão de saúde pública, em relação a informação da campanha vacinal e com instruções ao público alvo, reduzindo assim, os casos de câncer uterino, cervical, vaginal, vulvar, peniano, retal, bucal, etc.

Importante ressaltar também, que a vacinação não afasta a necessidade dos exames de rotina para rastreamento do câncer do colo do útero, que deve continuar sendo fundamentada na frequência do exame de Papanicolaou.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, S. et al. **Eficácia das vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo papilomavírus em mulheres**: revisão sistemática e metanálise. Cad. Saúde Pública, vol.29, supl. 1. Rio de Janeiro: 2013.

BRINGHENTI, Márcia Elena Z; DOZZA, Ticiano G, DOZZA Tiago G; MARTINS, Toni Ricardo; BAZZO, Maria Luiza. **Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV)** - J bras Doenças Sex Transm 2010.

BRASIL, 2017. **Hpv**. Disponível em: <http://portals.saude.gov.br/saude-de-az/hpv> Acessado em: 10/07/18

BASTOS, C.M. L. F. O **Papiloma vírus humano (HPV) e o câncer de colo de útero**. Revista Espiral – Placa de Petri. Ano 11, n. 43, Jul - Ago - Set 2010.

BORSATTO, A. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática. **Revista Brasileira de Cancerologia**; 57(1): 67-74. 2011.

CONSOLARO, M. EDILAINE & MARIA-ENGLER, S. **Citologia clínica cérvicovaginal**. Texto e Atlas. São Paulo: Roca, 2012.

Cambricoli, F. **Ministério da Saúde identifica 185 focos de fake news e reforça campanhas**, O estado de São Paulo. 20 de setembro de 2018. Disponível em: <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,ministerio-da-saudeidentifica-185-focos-de-fake-news-e-reforca-campanhas,70002510310>

Canção D, Li H, Dai J. **Efeito da infecção pelo papilomavírus humano sobre o sistema imunológico e seu papel no curso do câncer do colo do útero**. Oncol Lett. 2015; 10 (2): 600-06

DINIZ, M. O. **Avaliação das respostas imunológicas e protetora de uma vacina de DNA contra tumores induzidos por HPV-16**. 2010.171f. Tese (Doutorado em biotecnologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

DERCHAIN, S.; SARIAN, L. Vacinas profiláticas para o HPV. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 29 (6) :281-4. 2007.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ / BIOMANGUINHOS. **Mudança do calendário 2017**. <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/1381-confira-as-mudancasdo-calendario-de-vacinacao-em-2017> acesso: 02/12/2018

FILHO, G. B. Bogliolo Patologia. 8ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. **Oncologia Molecular**. 2ª edição. São Paulo: Atheneu, 2010.

Fim do câncer do colo do útero até 2018. **Revista Rede câncer**, RJ, edição 42, novembro 2018.

INCA, 2018. **Controle do câncer do colo do útero**. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/prevencao acessado em: 14/07/18

INCA, 2014. **Colo do Útero**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio. INCA, 2014.

JORDÃO, R. T. S. **Eventos adversos relacionados às vacinas quadrivalente e nonavalente de hpv: revisão sistemática e metanálise**. 2017. 109 p. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J.. *Histologia Básica*. Ed. Guanabara Koogan, 2008.

KOSS, L.; GOMPEL, C. *Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas*. São Paulo: Roca, 2006.

Manual de elaboração e apresentação de trabalhos acadêmicos / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; Shirley Moreira Burburan (coordenadora). – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.

Marcelo Nazário Cordeiro, Rita de Cássia Pereira de Lima, Francesca Paolini, Alanne Rayssa da Silva Melo, Ana Paula Ferreira Campos, Aldo Venuti & Antonio Carlos de Freitas (2018): **Pesquisa atual em novas vacinas terapêuticas contra o câncer cervical**, Revisão de especialistas da terapia anticâncer, link: <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1445527>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada)**.2018.

NAKAGAWA, J.T.T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Rev. Bras. Enferm.**, vol 63, n.2, Brasília, Março. 2010

NOTEJANE, Martín et al. Status da vacinação e razões para a não vacinação contra o vírus do papiloma humano em adolescentes internados no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar Pereira Rossell. **Rev. Méd. Urug**. Montevideu, v. 34, n. 2, p. 10-28, jun. 2018 Disponível em

<http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168803902018000200010&lng=es&nrm=iso>. Acessado em 24 de novembro 2018.
<http://dx.doi.org/10.29193/rmu.34.2.1>.

ROSENBLATT, C. et al. **HPV na Prática Clínica**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2006.

Revista veja, São Paulo, 2014. **Meninas que tomaram vacina contra HPV ainda caminham com dificuldade**.
 <<https://vejasp.abril.com.br/cidades/vacina-hpvmeninas-bertioga-dificuldade-andar>> Acesso em : jan. 2019

ROCHA, R. et al. **Primeiro estudo em Portugal sobre a identificação dos genótipos do vírus do papiloma humano (HPV) numa população feminina vacinada com atividade sexual ativa**. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 18-Mai-2017, <http://hdl.handle.net/10400.18/4709>

RAMA, C.H. et al. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do papanicolaou em adolescentes e mulheres jovens. **Rev. Assoc. Med Bras.** v.52, n.1, 2006

SANTANA, CF. et al. **EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS DA VACINA CONTRA O HPV NO MUNICÍPIO DE ANÁPOLIS, GOIÁS**. Rev. Educ. em saúde 2016;4(2):72-79.

SOLARES, A. M.; BALADRON, I.; RAMOS, T.; VALENZUELA, C.; BORBON, Z.; FANJULL, S.; GONZALEZ, L.; CASTILLO, D.; ESMIR, J.; GRANADILLO, M.; BATTE, A.; ALE, M.; COSSIO, M. E. F.; FERRER, A.; TORRENS, I.; LOPEZSAURA, P. safety and immunogenicity of a human papillomavirus peptide vaccine (GICB-228) in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia: first-in-human, proof-of-concept trial. **ISRN Obstetrics and Gynecology**, v.2011, id. 292951.

UCHIMURA, N.S. Qualidade e desempenho das colpocitologias na prevenção de câncer de colo uterino. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, vol 55, n.5, São Paulo, 2009

Wiesner C, Piñeros M, Trujillo L., Cortés C, Ardilla J. A aceitabilidade da vacina contra o vírus do papiloma humano em pais de adolescentes, na Colômbia. **Rev saúde pública** 2010; 6 (12): 961-73. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v12n6/v12n6a08.pdf> . [Consulta: 24 de novembro de 2018].

Zanini NV, Prado BS, Hendges RC, Santos CA, Rodovalho-Callegari FV, Bernuci MP. Motivos para recusa da vacina contra o Papilomavírus Humano entre adolescentes de 11 a 14 anos no município de Maringá-PR. **Rev Bras Med Fam Comunidade**. 2017;12(39):1-13. [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc12\(39\)1253](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc12(39)1253)

ZARDO, G. et al. **Vacina como agente de imunização contra o HPV**. Ciência & Saúde Coletiva, Set 2014, Volume 19 Nº 9 Páginas 3799 – 3808. 2014.

