

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV): VACINAÇÃO COMO PRINCIPAL ESTRATÉGIA DE PREVENÇÃO

Joseane Isabel Martins¹, Daisy Machado¹, Fernanda Marconi Roversi^{1,2}.

¹Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brazil

²Hematology and Transfusion Medicine Center-University of Campinas / Hemocentro-UNICAMP, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue, Campinas, São Paulo, Brazil

Autor correspondente: Joseane Isabel Martins

Universidade São Francisco

Avenida: São Francisco de Assis, 218

Bragança Paulista, São Paulo, Brazil

CEP: 12916-900

E-mail: jobelmartins18@yahoo.com.br

RESUMO

As Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) são consideradas um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo, principalmente devido ao aumento do número de casos anuais. Dentre as DSTs, destaca-se o vírus do Papiloma Humano (HPV) pela sua prevalência atual entre homens e mulheres. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma a cada dez pessoas são infectadas pelo HPV por ano. Esse vírus é altamente contagioso, sendo que com apenas uma única exposição é possível se contaminar, e cuja transmissão acontece através do contato direto com a pele ou a mucosa infectada, principalmente através do contato sexual. Atualmente, existem diversos tipos de tratamentos que têm como objetivo reduzir, minimizar ou eliminar as lesões causadas pela infecção decorrente desse vírus. Todavia, nenhum desses tratamentos têm se mostrado totalmente eficaz, uma vez que, em muitos casos, as lesões costumam retornar. Em razão disso, a prevenção corresponde a estratégia de intervenção com a melhor relação custo-benefício aplicada em saúde pública. Segundo a OMS, a vacinação é a principal forma de prevenção contra a infecção pelo HPV. Essa revisão da literatura aborda o tema HPV, apontando a importância da infecção, transmissão, prevenção, diagnóstico e tratamento, focando na vacinação como principal método de prevenção contra o vírus.

Palavras-chave: Doenças Sexualmente Transmissíveis, Papilomavírus humano, Transmissão, Tratamento, Prevenção.

ABSTRACT

Sexually transmitted diseases (STDs) are considered one of the biggest public health problems in the world, mainly due to the increase in the number of annual cases. Among these STDs, the Human Papilloma Virus (HPV) stands out because of its current prevalence among men and women. According to the World Health Organization (WHO), one in ten people are infected with HPV per year. This virus is highly contagious, and with only a single exposure it is possible to become infected, and whose transmission happens through direct contact with infected skin or mucosa, mainly through sexual contact. Currently, there are several types of treatments that aim to reduce, minimize or eliminate the lesions caused by the virus infection. However, none of these treatments have been shown to be fully effective since, in many cases, the lesions usually return. Because of this, prevention corresponds to the best cost-effective intervention strategy applied in public health. According to the WHO, vaccination is the primary form of prevention against HPV infection. This review of the literature addresses the HPV theme, pointing out the importance of infection, transmission, prevention, diagnosis and treatment, focusing on vaccination as the main method of prevention against the virus.

Keywords: Sexually transmitted diseases, Human Papillomavirus, Transmission, Treatment, Prevention.

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) são consideradas um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo. Dentre as DSTs, o vírus do Papiloma Humano, conhecido pela sigla HPV (do inglês, *Human Papiloma Virus*), destaca-se pela sua prevalência atual entre homens e mulheres, (RIZZO *et al.*, 2016; URBANETZ, 2016). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma a cada dez pessoas são infectadas pelo HPV (ALVARENGA *et al.*, 2016) e a probabilidade de um indivíduo adquiri-lo ao longo da vida é superior a 50% (COELHO *et al.*, 2015).

Durante anos, muitas pesquisas têm sido feitas em relação ao Papilomavírus. A primeira pesquisa aconteceu no início do século XX, quando esse vírus foi isolado como possível agente etiológico de verrugas em coelhos. Anos mais tarde, em 1949, George Papanicolaou, criou o exame Papanicolaou que possibilitou a primeira observação de partículas do vírus HPV em verrugas humanas. No ano de 1970, Harald Zur, um infectologista alemão, descreveu a diversidade dessa classe viral e constatou que o HPV poderia ser o agente que associaria a atividade sexual ao desenvolvimento do câncer de colo de útero (SOLERA, 2015).

Nos últimos anos, diversas pesquisas sobre o HPV têm sido realizadas, pois sua infecção representa um desafio de grande proporção para a saúde pública em virtude do acometimento de um grande número de indivíduos em toda a parte do mundo (MIRANDA, 2015). Ademais, alguns tipos de HPV estão relacionados com o desenvolvimento de neoplasias no local de infecção do vírus, tais como vulva, vagina, colo uterino, ânus, pênis e orofaringe (SOLERA, 2015).

2 REVISÃO / DESENVOLVIMENTO

2.1 Características do vírus e infecção

O Papilomavírus humano é um vírus com dupla fita de DNA, pertencente à família dos Papovavírus ou *Papovaviridae*, responsável por uma infecção espécie-específica, ou seja, são específicos de cada hospedeiro e não infectam outras espécies (SANTOS, 2015; FREITAS, 2011). O vírus apresenta tropismo por células epiteliais, provocando infecções na pele e nas mucosas, penetrando na célula do hospedeiro por meio da membrana basal através de microfissuras e, desse modo, iniciando sua replicação na célula infectada (SOLERA, 2015; SANTOS, MAIORAL, HAAS, 2011).

O HPV pode causar risco oncogênico em virtude da capacidade de integrar seu genoma no núcleo da célula hospedeira. Nos HPVs de baixo risco oncogênico, o DNA do vírus se mantém íntegro, circular e episomal. No caso dos HPVs de alto risco oncogênico, as fitas de DNA se abrem, sofrem deleções e integram-se ao DNA da célula hospedeira (FERRAZ *et al.*, 2012). Em consequência disso, os HPVs de alto risco oncogênico produzem as proteínas E6 e E7, as quais interagem com genes supressores tumorais e da pró-oncogenes das células hospedeiras, ocasionando mutação gênica com modificações funcionais nas proteínas produzidas, levando a alterações no ciclo celular, à diminuição da apoptose e à proliferação desordenada das células (NUNES *et al.*, 2015).

Existem mais de 100 genótipos de HPV, com diferentes sítios de infecção e potenciais patogênicos, sendo que os mais frequentes são os tipos 6, 11, 16 e 18. Cerca de 15 deles são classificados como de alto risco oncogênico e estão relacionados a neoplasias malignas do trato genital e não genital. Os demais são considerados de baixo risco oncogênico e estão associados a verrugas genitais e cutâneas (CONITEC, 2013). Na maioria dos casos, a infecção pelo HPV não causa doenças, uma vez que o organismo elimina o vírus espontaneamente em aproximadamente dois anos, sem causar sintomas ou algum tipo de lesão (ZARDO *et al.*, 2014). Todavia, os tipos 6 e 11, considerados de baixo risco oncogênico, causam aproximadamente 90% das verrugas genitais, enquanto que os tipos 16 e 18, considerados de alto risco oncogênico, causam a maior parte dos casos de câncer do colo do útero, o qual, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), ocorrem 16.340 novos casos dessa neoplasia no Brasil e sua incidência corresponde a 75% dos casos de cânceres registrados mundialmente (DANTAS & LOBÃO, 2015; INCA, 2016; URBANETZ, 2016).

2.2 Transmissão

O HPV é um vírus altamente contagioso, sendo que com apenas uma única exposição é possível ocorrer a contaminação. A transmissão acontece através do contato direto com a pele ou a mucosa infectada. Desta forma, alterações na barreira epitelial por traumatismo ou devido à pequenas agressões ocasionando microfissuras, possibilitam a entrada do vírus no organismo (LETO *et al.*, 2011; INSTITUTO DO HPV, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A principal forma de transmissão do vírus é pela via sexual, seja contato oral-genital, genital-genital, mesmo na ausência de penetração vaginal ou anal, ou mesmo manual-genital (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; RODRIGUES & SOUSA, 2015).

A transmissão também pode ocorrer também através de fômites, ou seja, pelo uso compartilhado de toalhas, roupas íntimas e, até mesmo, superfícies, como vasos sanitários. Vale ressaltar que esse tipo de contaminação é muito mais raro que o contato direto durante a relação sexual, uma vez que esses materiais precisam apresentar secreção com o vírus vivo em contato com a pele ou a mucosa não íntegra para que a contaminação decorra (INSTITUTO HPV, 2013).

O vírus HPV também pode ser transmitido durante o parto, quando o feto entra em contato com o canal vaginal da mãe infectada. Com isso, a criança pode desenvolver uma doença chamada Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR), que faz com que o bebê apresente rouquidão ou, até mesmo, dificuldade de respirar devido a obstrução das vias aéreas em virtude do desenvolvimento de um tumor benigno epitelial que afeta, com maior frequência, a laringe (ALMEIDA & CAVEIÃO, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; RODRIGUES & SOUSA, 2015).

A maioria das infecções pelo HPV é transitória. Sendo assim, o sistema imune combate espontaneamente, levando a regressão, entre seis meses a dois anos após o contato com o vírus. Essa regressão ocorre principalmente entre pessoas mais jovens. Somente em uma pequena porcentagem de pessoas, alguns tipos de HPV podem persistir por um período mais longo, causando alterações celulares e conseqüentemente evoluir para doenças relacionadas ao vírus (INCA, 2016; INSTITUTO DO HPV, 2013). De acordo com o INCA, “*Estima-se que entre 25% e 50% da população feminina e 50% da população masculina mundial esteja infectada pelo HPV*” (INCA, 2016).

2.3 Prevenção

Devido ao HPV ser uma das DSTs mais prevalentes e de fácil contágio, medidas de prevenção são importantes para a contenção do vírus.

Dentre algumas medidas de prevenção, encontra-se o uso de preservativo masculino e feminino, a realização de higiene pessoal, principalmente íntima, bem como evitar múltiplos parceiros sexuais. É importante ressaltar que o uso do preservativo, apesar de prevenir a maioria das DSTs, não impede totalmente a infecção causada pelo HPV, pois as lesões podem ser disseminadas estando em áreas não protegidas pelo preservativo, como, por exemplo, vulva, região pubiana, perianal ou na bolsa escrotal. Em comparação ao preservativo masculino, o preservativo feminino confere maior proteção, uma vez que, protege também a vulva e, assim, confere maior proteção, evitando o contágio quando utilizada desde o início da relação sexual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Os jovens correm um grande risco de contrair a infecção pelo HPV, pois muitas vezes deixam de recorrer à proteção deixando de praticar o exercício do sexo seguro, seja em casos de relacionamentos estáveis ou não, considerando relações heterossexuais ou homossexuais (ALMEIDA *et al.*, 2016).

Apesar da transmissão através de fômites ser rara, é necessário o cuidado com o compartilhamento de roupas íntimas, toalhas e objetos, pois esses tipos de materiais podem estar contaminados e transmitir o vírus de uma pessoa para a outra (INSTITUTO DO HPV, 2013).

Outra medida preventiva é a diminuição de parceiros sexuais, o que ajuda no controle e na transmissão, visto que o indivíduo terá menos exposição ao vírus (INSTITUTO DO HPV, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A vacinação, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é a principal e melhor forma de prevenção contra a infecção pelo HPV, pois confere proteção aos sorotipos mais prevalentes do vírus e, desta forma, diminui a incidência de novos casos de doenças relacionadas ao HPV (INSTITUTO DO HPV, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; NIQUIRILO & BARBOSA 2016). Em países em desenvolvimento, aproximadamente 86% das infecções e 88% dos óbitos ocorrem devido à ausência de programas de rastreio ou de vacinas profiláticas contra o HPV. Assim, campanhas e programas de imunização contra o HPV destinadas às mulheres são realizadas com o objetivo de prevenção do câncer do colo de útero, lesões precursoras do câncer cervical e do condiloma acuminado em meninas e mulheres com idade entre aos 9 e 26 anos (ALMEIDA & CAVEIÃO, 2014; AIPIRE *et al.*, 2017). A vacina não deve ser utilizada para tratar as doenças relacionadas ao vírus, sendo que

a imunização é indicada unicamente para prevenir o contágio pelo HPV e, consequentemente, as doenças causadas pelos sorotipos presentes em sua fórmula (INSTITUTO DO HPV, 2013).

É importante ressaltar uma associação entre a vacinação e o uso de preservativo nas relações sexuais bem como o rastreio do carcinoma cervical, uma vez que a vacina protege somente os sorotipos que estiverem presentes nela (CAMARA *et al.*, 2015). A vacina contra o HPV não substitui o exame de prevenção de câncer de colo do útero. Desse modo, as mulheres que completaram o esquema de imunização devem continuar a realizar o exame de Papanicolaou periodicamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Os métodos de prevenção utilizados para proteção da contaminação pelo HPV encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Métodos de prevenção para o HPV, informando a indicação, eficácia e a porcentagem de prevenção.

Métodos de prevenção	Público alvo	Eficácia	Prevenção
Higiene íntima e higiene de materiais compartilhados (toalhas, sabonetes, vasos sanitários)	Ambos os sexos	Proteção do acúmulo de secreção (contenção da transmissão do vírus)	Minimiza o risco da contaminação pelo HPV
Preservativo (feminino e masculino)	Ambos os sexos	Proteção em casos de lesões restritas	70% das infecções pelo HPV
Redução de parceiros sexuais	Ambos os sexos	Menor exposição ao vírus	Minimiza o risco da contaminação pelo HPV
Vacinas Bivalente, Quadrivalente e Nonavalente	Ambos os sexos Vacina Bivalente – apenas para mulheres	Proteção dos sorotipos presentes em sua fórmula (Mais prevalentes)	98% das infecções causadas pelo HPV

2.3.1 Vacinas

Atualmente, as vacinas correspondem a estratégia de intervenção com a melhor relação custo-benefício aplicada em saúde pública (GUEDES *et al.*, 2017), visto que, o custo de vacinar e controlar uma doença é menor em relação ao alto custo em tratamentos (JESUS *et al.*, 2016). A vacinação é considerada prática primária de prevenção e, desta forma, a redução das doenças, com principal objetivo de evitar o aparecimento do quadro agudo da doença no indivíduo, dando início a uma resposta imunológica e possibilitando a prevenção de reinfecções pelos vírus contidos nas vacinas por um longo período de tempo (ALMEIDA & CAVEIÃO, 2014). Os avanços tecnológicos e científicos têm influenciado muito na produção de vacinas nas áreas da imunologia e biologia molecular, possibilitando a minimização das doenças infecciosas na população (ALMEIDA & CAVEIÃO, 2014).

As primeiras vacinações realizadas no Brasil aconteceram em 1804 e, a partir disso, diversas estratégias foram utilizadas para a sua realização, tais como campanhas, varreduras, rotina, levando a erradicação de algumas doenças (JESUS *et al.*, 2016). Em 1973, o Brasil criou o Programa Nacional de Imunizações (PNI) pelo Ministério da Saúde. Atualmente, graças ao trabalho de profissionais qualificados e a adoção de estratégias e procedimentos muito efetivos, o PNI é reconhecido internacionalmente como um dos melhores e mais completos, atingindo altas coberturas de vacinação com resultados de grande impacto, como por exemplo, a erradicação da varíola, poliomielite e sarampo e a redução de todas outras doenças imunopreveníveis. Quase todas as vacinas existentes no mercado internacional já foram incluídas na rotina do PNI (HOMMA, POSSAS, MARTINS, 2014).

A vacina contra o HPV foi criada com o intuito de prevenir e reduzir o número de mulheres infectadas pelo vírus e que venham a ser acometidas pelo câncer do colo do útero, sendo, portanto, consideradas vacinas profiláticas (RIZZO *et al.*, 2016). Muitos especialistas defendem a vacinação em virtude de seus efeitos benéficos, como proteção aos homens contra as doenças causadas pelo HPV e, principalmente, para acelerar a proteção das mulheres contra o carcinoma cervical (OSIS *et al.*, 2014).

Existem disponíveis três vacinas contra o HPV, a bivalente, quadrivalente e a nonavalente. (INSTITUTO DO HPV, 2013; MENNINI, 2017).

A vacina bivalente (comercialmente conhecida como Cevaxin), aprovada em 2008, protege contra o HPV dos tipos 16 e 18, sendo administrada em três doses por via intramuscular. É indicada para meninas e mulheres com idade mínima de 9 anos e sem limite máximo de idade. Essa vacina oferece cobertura preventiva contra aproximadamente 70% de câncer e lesões pré-cancerosas de colo do útero (INSTITUTO DO HPV, 2013).

A vacina quadrivalente (comercialmente conhecida como Gardasil), aprovada em 2006, protege contra o HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18, sendo administrada em três doses, por via intramuscular. É indicada para uso em ambos os sexos, na faixa etária de 9 a 26 anos. Essa vacina oferece cobertura preventiva contra, aproximadamente, 70% de cânceres e lesões pré-cancerosas de colo do útero, 90% de cânceres e lesões pré-cancerosas de ânus, 50% de cânceres e lesões pré-cancerosas de vulva e 60% de cânceres e lesões pré-cancerosas de vagina (INSTITUTO DO HPV, 2013; CAMARA *et al.*, 2015; CHIANG *et al.*, 2015). De acordo com algumas pesquisas, a vacina quadrivalente, é capaz de prevenir verrugas genitais em meninos e homens e o câncer do colo do útero em meninas e mulheres, embora não necessariamente erradiquem o vírus (GUEDES *et al.*, 2017). A vacina quadrivalente foi a mais recente novidade do PNI, a qual foi inserida no calendário vacinal em 2014, tendo como alvo as adolescentes com faixa etária de 11 a 13 anos de idade da rede pública e como objetivo reforçar as atuais ações de prevenção do câncer do colo do útero (JESUS *et al.*, 2016). O PNI adotou o campanhas com esquema vacinal estendido, composto por três doses, sendo a segunda dose administrada após 6 meses da primeira dose e a terceira dose administrada após 60 meses da primeira dose, ou seja, cinco anos após da primeira dose. No entanto, pesquisas demonstraram que apenas duas doses já são suficientes para conferir a mesma imunidade após administração das três doses da vacina. Assim, foi adotado, nas campanhas de vacinação em 2017, a administração de apenas duas doses, sendo a segunda dose administrada após 6 meses da primeira (NADAL & NADAL, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; ALVARENGA *et al.*, 2016; PNI, 2017). A vacina quadrivalente demonstra maior efetividade quando administradas em mulheres pré-adolescentes e adolescentes antes do início da atividade sexual. A vacinação contra o HPV proporciona melhores respostas imunológicas à vacinação quanto administrada a indivíduos na faixa etária de 9 a 13 anos antes do início da atividade sexual (antes do contato direto com o vírus) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; RODRIGUES & SOUSA, 2015). O grupo alvo da vacinação quadrivalente atualmente é de meninos na faixa etária de 11 a 14 anos e de meninas na faixa etária de 9 a 14 anos. As mulheres e homens de 9 a 26 anos de idade portadores do HIV/Aids, transplantados e em tratamento oncológicos também fazem parte do público alvo da vacinação, sendo que, para esse grupo, prevalece administração das três doses da vacina (0, 2 e 6 meses) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; PNI, 2017; BRASIL, 2017).

A Tabela 2 mostra a vacina disponibilizada pelo SUS e o grupo alvo da campanha.

Tabela 2. Tipo de vacina oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), doses recomendadas, esquema vacinal e público alvo.

Vacinas	Doses	Esquema Vacinal	Público alvo
Quadrivalente	2	1ª dose	Meninas de 9 a 14
		2ª dose após 6 meses da 1ª	Meninos de 11 a 14 anos
	3	1ª dose	Portadores HIV/Aids
		2ª dose após 2 meses da 1ª	Transplantados
		3ª dose após 6 meses da 1ª	Oncológicos

A vacina quadrivalente é produzida através da técnica de DNA recombinante, criada em culturas de leveduras do tipo *Saccharomyces cerevisiae* e estimula a produção de anticorpos contra os quatro sorotipos virais (6, 11, 16 e 18) associados a condilomas acuminados e aos tumores cervicais. O método de produção desses sorotipos é realizado pelo método do *Vírus Like Particle* (VLP), isto é, usando partículas semelhantes ao vírus, mas que não possuem o DNA viral ou qualquer outro produto biológico vivo, somente as proteínas estruturais L1 e L2 do capsídeo viral que possuem epítomos tipo-específicos e altamente imunogênicos. Desse modo, as vacinas não são infectantes nem capazes de causar algum tipo de doença. O mecanismo de ação baseia-se na produção de anticorpos neutralizantes contra as proteínas do capsídeo viral, o qual gera uma resposta imunológica específica de memória, capaz de neutralizar infecções subsequentes (NUNES *et al.*, 2015). Ao longo da vida, quando ocorrer o contato real com o DNA do Papilomavírus Humano, os anticorpos neutralizam a ação deste antígeno (MIRANDA, 2015). Alguns estudos realizados com a produção das vacinas HPV utilizando VLP L1 demonstraram que, após a sua utilização, a resposta imune foi eficiente devido à produção de linfócitos B de memória e linfócitos T auxiliares, que desempenham papel fundamental na produção dos anticorpos neutralizantes, principal mecanismo de proteção das vacinas contra o HPV (ALMEIDA & CAVEIÃO, 2014). A vacina HPV quadrivalente é altamente imunogênica, sendo que produção de anticorpos depois de completar o ciclo vacinal pode variar de 97% a 99% (INSTITUTO HPV, 2013).

A vacina HPV quadrivalente é segura e os eventos adversos, após a administração, quando presentes, são leves e autolimitados. Os efeitos adversos relacionados com a vacinação são geralmente locais, como dor, eritema e edema. Quanto aos efeitos sistêmicos, a febre foi associada à vacinação em um número reduzido de casos. Os eventos adversos graves são muito raros. Portanto, quando ocorrer, é necessária avaliação e assistência médica

imediate e adequada por profissionais devidamente qualificados (COELHO *et al.*, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Em dezembro de 2014, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a vacina nonavalente (conhecida comercialmente como Gardasil–9), a qual leva ao desenvolvimento da imunidade contra os tipos virais 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. O acréscimo de cinco sorotipos (31, 33, 45, 52 e 58) oferece uma proteção mais ampla para a prevenção do câncer de colo de útero, de vagina, de vulva, de pênis, de ânus e de verrugas genitais (LUXEMBOURG *et al.*, 2015; MENNINI, 2017).

A vacina nonavalente é administrada em três doses, sendo elas a primeira, a segunda após dois meses da primeira e a terceira dose após seis meses da primeira dose, através da via intramuscular. A indicação para a vacinação é antes do início da atividade sexual, ou seja, antes do indivíduo entrar em contato com o HPV. Assim, todo o potencial de ação da vacina é obtido para aqueles que ainda não se infectaram com o vírus (PROJETO HPV, 2017). Os eventos adversos, de intensidade leve a moderada, relatados até o momento foram dor e inchaço no local da aplicação, vermelhidão e cefaleia (PROJETO HPV, 2017).

A Tabela 3 sumariza os tipos de vacinas existentes para prevenção das doenças causadas pelo HPV, contendo descrição dos tipos de vacinas, sorotipos presentes, doses recomendadas, administração, público alvo e imunização.

Tabela 3. Tipos de vacinas, indicando sorotipos presentes, doses recomendadas, administração, público alvo e imunização.

Vacinas	Sorotipos HPV	Doses	Via de Administração	Público Alvo	Imunização
Cevarix (Bivalente)	16 e 18	3	Intramuscular	Mulheres a partir de 9 anos	Câncer de colo do útero
Gardasil (Quadrivalente)	6, 11, 16 e 18	3	Intramuscular	Ambos os sexos de 9 a 26 anos	Câncer de colo do útero, ânus, vagina, vulva e verrugas genitais
Gardasil-9 (Nonavalente)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58	3	Intramuscular	Mulheres de 9 a 26 anos Homens de 9 a 15 anos	Câncer de colo do útero, ânus, vagina, vulva e verrugas genitais

2.4 Sintomas

A manifestação do vírus HPV pode ocorrer de forma latente, subclínica ou clínica (COSTA & GOLDENBERG, 2013).

Na forma latente do HPV, não há sintomatologia, o que torna os portadores assintomáticos. O vírus pode persistir durante algum tempo no organismo e não causar nenhum tipo de lesão, uma vez que o sistema imunológico é capaz de combater o vírus, eliminando-o do organismo (INSTITUTO DO HPV, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Determinados tipos de HPV podem permanecer durante um período mais longo no organismo, causando alterações celulares, que podem evoluir para as doenças relacionadas ao vírus e desencadear algumas manifestações subclínicas e clínicas dependendo do tipo de vírus e da localização da lesão (INSTITUTO DO HPV, 2013; OKAMOTO *et al.*, 2016).

Nas manifestações subclínicas do HPV ocorrem pequenas lesões microscópicas que não são possíveis diagnosticar a olho nú. No caso do câncer de colo de útero, essas lesões são detectadas através de colposcopia ou do exame de Papanicolaou com biópsia. A Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR) é detectada através de laringoscopia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; CONITEC, 2015).

Nas manifestações clínicas do HPV podem ocorrer formação de verrugas comuns, planares, plantares, vulgares, condilomas acuminados e neoplasias (SOUSA & CATÃO, 2012; OKAMOTO *et al.*, 2016). As verrugas possuem forma de pápulas e podem acometer qualquer parte do corpo. Os condilomas acuminados, também conhecidos como verrugas anogenitais, manifestam-se através de lesões exofíticas, únicas ou múltiplas, podendo ser restritas ou disseminadas, sendo que essas lesões se apresentam da cor da pele ou hiperpigmentada com superfície granulosa. Dependendo da localização e do tamanho da lesão, estas podem ser dolorosas ou pruriginosas (NASCIMENTO, TRAJANO, MENESES, 2011; CONITEC, 2015). Algumas neoplasias apresentam lesões endurecidas, nodulares e ulceradas, como no caso do câncer peniano (LETO *et al.*, 2011).

2.5 Diagnóstico

Para o diagnóstico do HPV, são realizados diversos tipos de exames que ajudam no rastreamento e na detecção do vírus, tais como colpocitologia oncótica ou Papanicolaou, colposcopia, captura híbrida, detecção do DNA do vírus, videonasofibroscopia, videolaringoscopia, anatomopatológicos entre outros (INSTITUTO DO HPV, 2013).

A colpocitologia oncótica ou Papanicolaou é um exame ginecológico preventivo mais comum utilizado atualmente, devido às vantagens como baixo custo e fácil realização. Esse meio diagnóstico detecta as alterações que o HPV pode causar nas células e, até mesmo, uma possível progressão para o câncer, embora não seja capaz de diagnosticar a presença do vírus nas lesões. Considerado o melhor método para detecção de câncer de colo do útero, a colpocitologia oncótica identifica entre 80% e 95% dos casos da doença, inclusive nos seus estágios iniciais. É recomendado que as mulheres realizem o exame anualmente a partir dos 25 anos. O exame é um procedimento rápido, seguro e de fácil acesso (ARAÚJO *et al.*, 2013; CONITEC, 2013). Alguns estudos confirmam que tendo dois ou três resultados negativos, a periodicidade do exame de Papanicolaou passa a ser a cada três anos, não alterando a sua segurança (INCA, 2016). O exame de colposcopia é feito com um aparelho chamado colposcópio, que consiste na visualização aumentada de 10 a 40 vezes das lesões na vulva, vagina, colo do útero, pênis e região anal, sendo necessária também a biopsia do local, ou seja, a retirada de um pequeno pedaço de material para análise. A colposcopia é indicada nos casos de resultados anormais do exame de Papanicolaou para saber a localização precisa das lesões precursoras do câncer de colo do útero. Quando realizado no pênis ou no ânus, esses procedimentos são denominados peniscopia e anuscopia de magnificação ou de alta resolução (INSTITUTO DO HPV, 2013; RODRIGUES & SOUSA, 2015).

A captura híbrida é um teste de biologia molecular qualitativo que consiste em investigar a presença de um conjunto de HPV de alto risco, mesmo antes da manifestação de qualquer sintoma. É realizado através da detecção do material genético do vírus, confirmando ou descartando a presença da infecção do vírus. Para a realização desse exame, deve-se obter material da região genital ou anal, por meio de um swab especial, que é enviado para análise laboratorial para confirmação diagnóstica (INSTITUTO DO HPV, 2013).

Outro método diagnóstico é a de detecção do material genético do vírus, realizada através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Esse teste é de alta sensibilidade e capaz de determinar todos os genótipos do HPV presente em amostras clínicas provenientes das mucosas genitais. O objetivo do exame é verificar se os tipos de HPV são de alto ou baixo risco oncogênico para o desenvolvimento de neoplasias. Além disso, a determinação do genótipo do HPV também auxilia na escolha da conduta clínica e terapêutica mais apropriada para pacientes infectados por esse vírus e é importante em estudos epidemiológicos e de história natural (INSTITUTO DO HPV, 2013; SERRAVALLE *et al.*, 2015).

O diagnóstico também pode ser realizado através de videonasofibroscopia (endoscópio flexível) e de videolaringoscopia. Esses métodos têm por objetivo visualizar a cavidade oral,

orofaringe, hipofaringe e laringe. É recomendado nos casos de neoplasias de orofaringe e PRR, sendo confirmado por meio do anatomopatológico (INSTITUTO HPV, 2013).

Os exames anatomopatológicos correspondem aos exames macro e microscópicos de tecidos para o diagnóstico principalmente dos tumores. Em relação ao HPV, os exames anatomopatológicos são realizados através da análise de fragmentos de tecido ou órgão retirados por meio de biópsias. O estudo desses fragmentos permite analisar macro e microscopicamente as lesões com a finalidade de estabelecer o diagnóstico correto do HPV e avaliar os fatores histopatológicos prognósticos (NETO *et al.*, 2010; AVELINO *et al.*, 2013).

2.6 Tratamento

Atualmente, existem diversos tipos de tratamentos, os quais têm como objetivo reduzir, minimizar ou eliminar as lesões causadas pela infecção do vírus HPV. A forma de tratamento depende de alguns fatores, tais como a idade do paciente, o tipo da lesão e também sua extensão e sua localização (INSTITUTO DO HPV, 2013).

As verrugas cutâneas presentes em crianças tendem a desaparecer espontaneamente na maioria dos casos, sem a necessidade de um tratamento. Todavia, devido à autoinoculação com consequente disseminação para outras pessoas ou até mesmo para outras áreas do corpo, inicia-se o tratamento, principalmente quando as verrugas são desconfortáveis e dolorosas. Para o tratamento é recomendado a aplicação de ácido acetilsalicílico, o qual age descamando a camada superficial da pele e eliminando as partículas virais presentes nessa região. No caso de adultos, as verrugas não desaparecem facilmente como nas crianças. Assim, o tratamento de escolha é a crioterapia (congelamento), pois é um método não invasivo que quase não provoca cicatrizes e é pouco doloroso (NASCIMENTO, TRAJANO, MENESES, 2011).

Em relação às verrugas genitais, o tratamento é baseado na aplicação de algumas substâncias químicas, tais como a podofilina, antimitótico, capaz de inibir a fase G2 da mitose, e o ácido tricloroacético, com ação ceratolítica e desnaturante de proteína que causa a destruição das células epiteliais. Ambos os fármacos podem ser aplicados diretamente nas verrugas (INSTITUTO DO HPV, 2013; RODRIGUES & SOUSA, 2015). Caso as verrugas genitais não desapareceram após esses tratamentos, pode-se utilizar procedimento cirúrgico para removê-las. Essa remoção deverá ser feita através de laser, crioterapia ou cirurgia com uso de anestésico no local. Em aproximadamente 25% dos casos, as verrugas são reincidentes e podem reaparecer mesmo após o tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O tratamento para o câncer de colo de útero decorrente do HPV depende do estágio da doença. Se o câncer estiver restrito ao revestimento do colo uterino (carcinoma *in situ*),

geralmente pode ser removido completamente, retirando parte do colo do útero com a ajuda de um bisturi ou por excisão eletrocirúrgica, que consiste no uso de corrente elétrica de radiofrequência para cortar tecido ou coagular. Esse procedimento preserva a capacidade da mulher de ter filhos futuramente. Em alguns casos, o câncer pode reincidir, sendo aconselhado que as mulheres façam um controle através realização do exame de Papanicolaou e da colposcopia a cada seis meses para o rastreamento da doença (INSTITUTO DO HPV, 2013; INCA, 2016). Quando o câncer de colo de útero estiver num estágio mais avançado, a histerectomia radical, uma cirurgia que consiste na retirada do útero e das estruturas adjacentes, juntamente com a remoção dos linfonodos são recomendadas para o controle da doença. A radioterapia é outro método altamente eficaz no tratamento do câncer de colo do útero em estágio avançado. Porém, o câncer não pode ter disseminado além da região pélvica. Apesar de ser muito eficaz e não provocar problemas imediatos, a radioterapia pode irritar o reto e a vagina. Quando há disseminação do câncer além da pelve, o tratamento é a quimioterapia, a qual tem como função principal eliminar do organismo as células malignas que formam o tumor. A quimioterapia atua de forma sistêmica, ou seja, os medicamentos agem indiscriminadamente nas células do paciente, estejam células normais ou cancerosas, produzindo efeitos colaterais indesejáveis e comprometedores (CRUZ & ROSSATO, 2015; INCA, 2016).

O tratamento para o câncer de vulva, dependendo do tamanho do tumor, é a vulvectomy simples ou uma pequena excisão local, que consiste na retirada do tumor e uma parte de tecido saudável, caso isso não comprometa a uretra ou o ânus da paciente. Em estágios mais avançados da doença, realiza-se a quimioterapia ou a radioterapia (FONSECA, 2014).

As técnicas de tratamento para o câncer vaginal dependem do tamanho e da extensão da lesão. A radioterapia é o tratamento mais utilizado para esse tipo de câncer. Quando pode comprometer a bexiga e o reto, devido à proximidade anatômica, a histerectomia radical ou vaginectomia parcial é recomendada. (FONSECA, 2014).

O tratamento do câncer da orofaringe decorrente de HPV, quando detectado na fase inicial, é realizado através de cirurgia ou radioterapia. Quando está num estágio mais avançado, o tratamento consiste na utilização de terapias combinadas, como, por exemplo, cirurgia e radioterapia pós-cirurgia ou a combinação de ambas seguida de quimioterapia (ROCHA, 2014).

Em relação aos casos de câncer de pênis, há tratamento em estágios iniciais, mas quando avançados, a perda do órgão é inevitável (COSTA *et al.*, 2013). As lesões iniciais

podem ser cauterizadas, estimulando o sistema imunológico a eliminar o vírus do organismo e prevenindo a sua transmissão. Em casos mais avançados, o tratamento pode ser clínico (radioterapia), cirúrgico ou conjugado (SOLERA, 2015).

O tratamento do carcinoma anal pode ser tanto cirúrgico quanto clínico. O cirúrgico consiste na retirada local da lesão ou na amputação abdominoperineal do ânus e do reto. No caso clínico, o tratamento é feito através do uso da quimiorradiação ou da radioterapia isolada (MIYAMOTO, 2014; SOLERA, 2015).

Embora existam diversos tipos de tratamentos para as lesões causadas pelo HPV, não há um que seja totalmente satisfatório, já que muitos casos, mesmo depois da realização do tratamento, as lesões podem voltar. Além disso, muitas vezes são prolongados e dolorosos, influenciando também nas questões psicológicas que afetam o paciente, como a vergonha, o medo, a tristeza e a culpa (INSTITUTO DO HPV, 2013). Dessa forma, a prevenção é a melhor medida a ser tomada, além de apresentar uma melhor relação custo-benefício (INSTITUTO DO HPV, 2013).

3 DISCUSSÃO

Atualmente, um grande número de pesquisas relata a importância da vacinação como principal método de prevenção contra o HPV, uma vez que, a vacina imuniza tanto os homens quanto as mulheres. O principal alvo da vacinação são os adolescentes que não iniciaram a relação sexual, porque, além da transmissão ser mais frequente pela via sexual, sabe-se que seu pico de incidência ocorre logo após o início da atividade sexual. A imunização durante esse período resulta em uma melhor resposta do sistema imunológico contra o vírus e permite que a vacina seja efetiva (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; RODRIGUES & SOUSA, 2015; MERCANTE *et al.*, 2017).

A vacina tem a capacidade de produzir anticorpos de memória protegendo o indivíduo de infecções subsequentes pela contaminação dos sorotipos mais prevalentes do HPV. É totalmente segura e aprovada pelo Conselho Consultivo Global sobre Segurança de Vacinas da OMS e os efeitos adversos são leves e moderados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). A vacina, portanto, é eficaz desde que seja completo todo o ciclo. A não adesão a todo o esquema vacinal proposto pode comprometer na eficácia da mesma, já que ela segue doses repetidas (CAMARA, *et al.* 2015).

Alguns estudos comprovam que a vacina contra o HPV é o método mais importante de prevenção e têm sido um grande avanço tecnológico para a saúde pública, uma vez que, o indivíduo imunizado pela vacina estará protegido dos sorotipos mais prevalentes, resultando na diminuição do índice de doenças e de mortes causadas pelo HPV. A utilização da vacina tem uma eficácia entre 97% a 98% na prevenção de lesões causadas pelo vírus, enquanto que outros métodos de prevenção não conferem uma proteção tão eficaz quanto à vacina (RUAS *et al.*, 2017).

Mais de 100 países já aderiram a vacinação como principal método de prevenção primária contra o vírus. O Brasil também tem adotado a vacinação como estratégia de intervenção do vírus. As vacinas são oferecidas pela rede privada e pelo SUS para imunização de adolescentes e adultos e, até 2020, o Ministério da Saúde pretende ampliar a faixa etária para os meninos na campanha de vacinação pelo PNI. O Brasil é o primeiro país da América Latina e o sétimo país no mundo a oferecer a vacina ao grupo de meninos, já que eles também são suscetíveis a contrair doenças causadas pelo vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016, BRASIL, 2017).

Os países em desenvolvimento que priorizam e investem em programas preventivos, tiveram como resultado uma redução significativa na incidência do câncer de colo de útero. Uma pesquisa feita nos Estados Unidos apontou que a vacinação nos país resultou na queda de 88% da infecção oral por HPV, inferindo que a vacinação tem auxiliado na prevenção do HPV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Apesar de bons resultados, é importante associar a vacina com outros métodos de prevenção para obter resultados mais eficazes contra o HPV. A utilização de outros métodos preventivos em conjunto com a vacina pode acelerar e ampliar a proteção de doenças causadas pelo vírus. O preservativo nas relações sexuais não só ajuda na proteção de outros sorotipos não presentes na vacina, mas também protege de outras DSTs. O rastreio do carcinoma cervical ajuda no controle de outros fatores que podem levar ao câncer de colo de útero, como o fumo, histórico familiar e uso de anticoncepcionais. A higiene íntima e a redução de parceiros sexuais contribuem para minimizar o risco de contrair outras DSTs e outros sorotipos de HPV (menos prevalentes). Desta forma, outros métodos de prevenção se tornam bastante eficazes se utilizados juntamente com a vacina, podendo obter resultados ainda mais satisfatórios.

4 CONCLUSÃO

Diante da necessidade de reduzir a incidência de doenças e diminuir a disseminação do vírus do Papiloma Humano (HPV), a vacina tem sido uma medida de prevenção extremamente eficaz e segura. É de fácil acesso, pois pode ser encontrada tanto na rede pública quanto na rede privada. A imunização pelas vacinas contra o HPV apresenta alta eficácia na proteção de infecção pelos sorotipos mais prevalentes (6, 11, 16, 18, 33, 45, 52 e 58) e responsáveis por grande parte dos casos de câncer de colo de útero, vulva, vagina, pênis, orofaringe e verrugas genitais. A vacina não traz risco à saúde e as reações adversas são leves. Em longo prazo e com o aumento de pessoas imunizadas, estima-se que ocorrerá uma grande redução nos casos de contaminação bem como de doenças causadas por esse vírus em todo o mundo. Vale ressaltar que a eficiência da vacinação contra o HPV é aumentada quando utilizada outros métodos de prevenção, tais como preservativos, rastreio do carcinoma, higiene íntima e a redução de parceiros sexuais.

5 REFERÊNCIAS

AIPIRE, A. *et al.* Glycyrrhiza uralensis water extract enhances dendritic cell maturation and antitumor efficacy of HPV dendritic cell-based vaccine. **Scientific Reports**. p. 01-11, mar. 2017

ALMEIDA, G. C. P; CAVEIÃO, C. Vacina Profilática para o papiloma vírus humano: desafios para saúde pública. **Revista Saúde e Desenvolvimento**. v. 5, n. 3, p. 71-90, jan./jun. 2014.

ALMEIDA, M. M. *et al.* Prevenção e diagnóstico das neoplasias do colo uterino: uma revisão integrativa de literatura. **Revista Ciências & Saberes – Facema**. Maranhão, v. 2, n. 2, p. 202-206, abr./jun. 2016.

ALVARENGA, S. P. *et al.* Vacina contra o HPV. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**. Três Corações, v 14, n. 2, p. 395-402, ago./dez. 2016.

ARAÚJO, S. C. F. *et al.* Eficácia da vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo papilomavírus em mulheres: revisão sistemática e metanálise. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, Sup: S32-S44, 2013.

AVELINO, M. A. G. ZAIDEN, T. C. D. T. GOMES, R. O. Tratamento cirúrgico e terapias adjuvantes na papilomatose respiratória. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. Goiás, v. 79, n. 5, p.636-642, 2013.

BRASIL. Governo do Brasil. Portal Brasil. Cobertura da vacinação contra o HPV é ampliada. 2017. Disponível em: < <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/06/cobertura-da-vacinacao-contra-hpv-pelo-sus-e-ampliada> > Acesso em 03/11/2017.

CAMARA, S. G. C. *et al.* Vacina contra papilomavírus humano: reflexão sobre a importância e desafios na vacinação. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**. Rio de Janeiro, v. 12, n. 28, p. 91-95, jul./set. 2015.

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA – PROJETO HPV. **Vacina nonavalente contra o HPV é aprovada nos EUA**. Florianópolis, 2017. Disponível em < <http://projeto HPV.com.br/projeto HPV/?p=1225> > Acessado em 29/10/2017.

CHIANG, E. D. O. *et al.* Those who love, vaccinate: Parental perceptions of HPV vaccination. **Journal of Human Growth and Development**. v. 25, n. 3, p. 341-350, 2015.

COELHO, P. L. S. *et al.* Segurança da vacina papillomavirus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): revisão sistemática e metanálise. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo, v. 33, n. 4, p. 474-482, fev. 2015.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis**: Relatório de Recomendação. Brasília, 2015. 121p.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). **Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero: Relatório de Recomendação.** Brasília, 2013. 49p.

COSTA, L. A.; GOLDENBERG, P. Papilomavírus Humano (HPV) entre jovens: um sinal de alerta. **Saúde e Sociedade.** São Paulo, v. 22, n. 1, p. 249-261, 2013

COSTA, S. *et al.* Câncer de Pênis: Epidemiologia e estratégias de prevenção. **Cadernos de Graduação – Ciências Biológicas e da Saúde Facipe,** Recife, v. 1., n. 2, p. 23-33, nov. 2013.

CRUZ, F. S.; ROSSATO, L. G. Cuidados com o paciente oncológico em tratamento quimioterápico: o conhecimento dos enfermeiros da Estratégia Saúde da família. **Revista Brasileira de Cancerologia.** Rio Grande do Sul, v. 61, n. 4, p. 335-341, 2015.

DANTAS, A. L. C.; LOBÃO, E. P. **A importância da vacina contra o HPV na prevenção do câncer de colo de útero no Brasil.** 2015. 21 f. Trabalho de Conclusão de curso (Monografia) – Curso de Enfermagem, Universidade Tiradentes – UNIT, Aracajú, 2015.

FERRAZ, L. C. *et al.* Ciclo Celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **Journal of the health Sciences Institute.** Campinas, v.30, n. 2, p. 107-111, 2012

FONSECA, T. R. **Deteção e genotipagem de HPV em carcinomas de vulva e de vagina.** 2014. 77 f. Trabalho de conclusão de curso (Dissertação) – Curso de Genética, Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC, Goiás, 2014.

FREITAS, F. *et al.* **Rotinas em Ginecologia.** 6 ed. Artmed: Porto Alegre, 2011, 736 p.

GUEDES, M. C. R. *et al.* A vacina do papilomavírus humano e o câncer do colo do útero: uma reflexão. **Revista de Enfermagem UFPE on line.** Recife, v. 11, n. 1, p. 224-231, jan. 2017.

HOMMA, A.; POSSAS, C. A.; MARTINS, R. M. Panorama do desenvolvimento tecnológico em vacinas no Brasil. **ComCiência.** Campinas, n.162, out. 2014

INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DAS DOENÇAS DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (INSTITUTO DO HPV). **Guia do HPV: Entenda de vez ao papilomavírus humanos, as doenças que causam e o que já é possível fazer para evitá-los.** 2013. São Paulo, jul. 2013. Disponível em < www.inchpv.org.br/upl/fckUploads/file/Guia%20do%20HPV%20julho%202013_2.pdf > Acessado em 23/03/2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.** 2016 – 2 ed. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/DDiretrizes_para_o_Rastreamento_do_cancer_do_colo_do_uterio_2016_corrigido.pdf> Acessado em 16/04/2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **HPV e Câncer: Perguntas mais frequentes.** Disponível em <
http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes > Acessado em 25/03/2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Tipos de câncer.** Disponível em <
http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio. > Acessado em 26/03/2017.

JESUS, A. S. *et al.* Aspectos bioéticos da vacinação em massa no Brasil. **Acta Bioethica.** Bahia, v. 22, n. 2, p. 263-268, 2016.

LETO, M. G. P. *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia.** São Paulo, v. 86, n. 2, p. 306-317, 2011.

LUXEMBOURG, *et al.* Phase III, randomized controlled trial in girls 9-15 years old to evaluate lot consistency of a novel nine valente human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. **Human Vaccine & Immunotherapeutics.** Inglaterra, v. 11, n. 6, p. 1306-1312, jun. 2015.

MENNINI F. S. *et al.* Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy. **BioMed Central.** Itália, v. 15, n 11, p. 1-14, 2017

MERCANTE J. I. S. *et al.* HPV e sua influência no câncer de colo de útero. **Revista Conexão Eletrônica.** Mato Grosso do Sul, v. 14, n. 1, p. 182-189, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES. **Guia prático sobre o HPV: Guia de perguntas e respostas para profissional de saúde.** Brasília, 2014, 44p. Disponível em <
http://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/2014/hpv/Guia_perguntas_e_respostas_MS_HP_V_profissionais_de_saude.pdf > Acessado em 16/04/2017

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES. **Informe técnico da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) 2015 segunda dose.** Brasília, set. 2015. Disponível em <
http://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2016/06/Informe-T--cnico-Vacina-HPV-2015_FINAL_20_02.pdf > Acessado em 23/04/2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES. **Nota informativa nº 311, de 2016/CGPNI/DEVIT/SVS/MS.** Brasília, 2016. Disponível em <
<https://sbim.org.br/images/files/nota-informativa-311.pdf> > Acessado em 02/11/2017.

MIRANDA, Y. L. **A vacina do HPV como um avanço tecnológico na saúde pública brasileira**. 2015. 25 f. Trabalho de conclusão de curso (Monografia) – Curso de Citologia Clínica, Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa, Recife, 2015.

MIYAMOTO, K. N. *et al.* Tratamento do carcinoma epidermoide de orofaringe com quimioterapia e radioterapia. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 1-5, jan./mar. 2014.

NADAL, S. R.; NADAL, L. R. M. Vacinas profiláticas para pacientes com doenças do papilomavírus humano (HPV). **Jornal de Coloproctologia**. Rio de Janeiro, v. 34, n. 1, p. 1-3, jan./mar. 2014.

NASCIMENTO, K. T. S. TRAJANO, F. M. P. MENESES, L. B. A. Verrugas cutâneas: artigo de revisão. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. Paraíba, v. 15, n. 2, p. 245-248, 2011.

NETO, J. R. T. *et al.* É o exame anatomopatológico de rotina indispensável em cirurgias orificiais? **Revista Brasileira de Coloproctologia**. Sergipe, v. 30, n. 2, p.152-159, 2010.

NIQUIRILO, A. T.; BARBOSA, A. M. R. B. Eficácia e segurança da vacinação contra o Papiloma Vírus Humano no Programa Nacional de Imunização. **Atas de Ciências da Saúde**. São Paulo, v. 4, n. 1, p. 01-11, 2016.

NUNES, C. B. L. *et al.* Apresentação da eficácia da vacina HPV distribuída pelo SUS a partir de 2014 com base nos estudos FUTURE I, FUTURE II e VILLA *et al.* **Acta Biomedica Brasiliensia**. Minas Gerais, v. 6, n. 1, p. 01-09, jul. 2015.

OKAMOTO, C. T. *et al.* Perfil do conhecimento de estudantes de uma universidade particular de Curitiba em relação ao HPV e sua prevenção. **Revista Brasileira de Educação Médica**. Curitiba, v. 40, n. 4, p. 611-620, 2016.

OSIS, M. J. D. *et al.* Conhecimento e atitude de usuários do SUS sobre o HPV e as vacinas disponíveis no Brasil. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, v. 48, n. 1, p. 123-133, feb. 2014.

PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES (PNI). **Calendário Nacional de Vacinação 2017**. Disponível em < <http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/> > Acessado em 29/10/2017.

RIZZO, E. R. *et al.* Vacina do HPV – o conhecimento das adolescentes a respeito do Papiloma vírus Humano, um relato de experiência. **Revista Pró-UniverSUS**. Rio de Janeiro, v 7, n. 2, p. 10-12, jan./jun. 2016.

ROCHA, A. M. A. **Infecções por papiloma vírus humano (HPV) e saúde oral**. 2014. 63 f. Trabalho de conclusão de curso (Monografia) – Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Fernando Pessoa, 2014.

RODRIGUES, A. F.; SOUSA, J. A. Papilomavírus humano: prevenção e diagnóstico. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**. Santa Cruz do Sul, v. 5, p. 197-202, out./dez. 2015.

RUAS, B. R. B. *et al.* Estratégia e adesão da vacinação contra HPV no município de Amparo, São Paulo Brasil. **Revista Saúde em Foco**. Amparo, São Paulo, v. 1, n. 9, p. 61-71, 2017.

SANTOS, I. M.; MAIORAL, M. F.; HAAS, P. Infecção por HPV em homens: Importância na transmissão, tratamento e prevenção do vírus. **Estudos de Biologia: Ambiente e Diversidade** Paraná, v. 32, n. 76/81, p. 111-118, dez. 2011.

SANTOS, M. J. M. **A estratégia de vacinação contra HPV e seus dilemas bioéticos**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação). 2015. 43f. Brasília – Universidade de Brasília – UnB. Brasília, 2015.

SERRAVALLE, K. *et al.* Comparação entre duas técnicas de genotipagem do HPV em mulheres com lesão intra-epitelial de alto grau. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. São Paulo, v. 37, n. 2, p. 94-99, 2015.

SOLERA, M. A. . HPV – **Os principais tipos de câncer causados pelo papilomavírus humano em indivíduos do sexo masculino**. 2015. 22 f. Trabalho de conclusão de curso (Monografia) – Curso de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, Brasília, 2015.

SOUZA, D. R.; CATÃO, R. M. R. A importância do conhecimento sobre papilomavírus humano: Considerações gerais. **Revista de Biologia e Farmácia**. Paraíba, v. 8, n. 2, p. 01-14, 2012.

URBANETZ, A. A. **Ginecologia e Obstetrícia Febrasgo para o Médico Residente**. 1 ed. Manole: Barueri, 2016, 1512 p.

ZARDO, G. P. *et al.* Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência e Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v.19, n. 9, p. 3799-3808, sep. 2014.