



INFORME TÉCNICO

Vacina contra o papilomavírus humano (HPV)

1. O vírus HPV

O vírus HPV, do inglês *Human Papiloma Virus*, está associado a presença de vários tipos de câncer, especialmente em mulheres. É um vírus capaz de causar lesões de pele ou mucosas, que habitualmente regredem por ação do sistema imunológico¹.

O vírus é muito contagioso, sendo possível a contaminação com uma única exposição. A transmissão do HPV ocorre por contato direto com a pele ou mucosa infectada e a principal forma é pela via sexual. Mas também pode haver transmissão da mãe para o bebê, durante a gravidez e o parto (transmissão vertical). Estima-se que entre 25 e 50% da população feminina e 50% da população masculina mundial esteja infectada pelo HPV².

A maioria das infecções pelo HPV é transitória, sendo combatida pelo sistema imune e regredindo entre seis meses a dois anos. Estima-se que apenas 10% das pessoas infectadas irão apresentar alguma manifestação clínica como a lesão precursora do câncer de colo de útero e as verrugas genitais. O período necessário para o aparecimento das primeiras manifestações clínicas é de aproximadamente 2 a 8 meses, mas pode demorar até 20 anos³.

Já foram descritos mais de 150 tipos diferentes de HPV, sendo que 40 a 50 tipos podem infectar a região ano-genital masculina e feminina, e são divididos em 2 grupos importantes⁴.

- alto risco oncogênico (por exemplo os tipos 16 e 18), associado a câncer genital como o câncer de colo de útero.

- baixo risco oncogênico (por exemplo os tipos 6 e 11), associados a lesões benignas como as verrugas genitais.

O vírus HPV oncogênico penetra na célula desencadeando uma série de alterações no seu funcionamento. As células alteradas passam a fabricar novas cepas do vírus e ao mesmo tempo, mudanças no seu interior (atipias), que evoluem lentamente até se transformarem em células cancerígenas (essa transformação é lenta, variando de 10 e 15 anos)³.

O câncer de colo de útero é uma doença grave que pode ameaçar a vida das mulheres. Inicialmente assintomática, a infecção por HPV pode evoluir para uma lesão precursora de câncer e, se não tratadas, essas lesões evoluem em alguns anos, para câncer de colo de útero, cujos sintomas são sangramento vaginal, corrimento e dor.

Cerca da metade de todas as mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero tem entre 35 e 55 anos de idade e muito provavelmente foram expostas ao HPV na adolescência, em geral, por meio de relações sexuais com um parceiro infectado.

Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que todos os anos, no mundo inteiro, 500 mil mulheres são diagnosticadas com a doença. Destas, 270.000, mais da metade, morrerão. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), são estimados para 2014, 15.590 casos novos. Em 2011, 5.160 mulheres morreram devido ao câncer de colo de útero^{5,6}.

Os vírus HPV tipos 16 e 18 (alto risco) são responsáveis por até 90% dos casos de câncer de ânus, 60% dos cânceres de vagina e até 50% dos cânceres de vulva. Os tipos 6 e 11 (baixo risco) podem ser responsáveis pela papilomatose respiratória recorrente da criança, um tumor benigno, raro, que afeta a laringe mas pode se estender a todo o trato respiratório, com



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO
Av. Dr. ARNALDO, 351 – 6º ANDAR – SALA 619

complicações pulmonares importantes. A criança pode ser contaminada no momento do parto vaginal, caso a mãe esteja infectada.

A vacina HPV é uma importante estratégia para a redução dos casos de câncer em mulheres. O câncer de colo de útero é a quarta causa de morte por câncer entre as mulheres brasileiras. O primeiro é o câncer de mama, o segundo, câncer de traqueia, brônquios e pulmões e o terceiro, cólon e reto⁶.

É importante lembrar que apesar da infecção por tipos de alto risco (16 e 18) ser frequente entre as mulheres, a ocorrência de câncer de colo de útero é baixa. Condições como início precoce da vida sexual, elevado número de parceiros sexuais, uso prolongado de contraceptivos hormonais, multiparidade, tabagismo, fatores genéticos e imunológicos aumentam o risco para progressão da infecção pelo HPV para o câncer de colo de útero.

Devido ao fato de as pessoas infectadas pelo HPV geralmente não apresentarem nenhum sintoma, muitas não sabem que são portadoras do vírus. A maioria das mulheres descobre que tem HPV por intermédio de um resultado anormal do Papanicolaou.

O esfregaço cérvico-vaginal, conhecido como exame Papanicolaou, ajuda a detectar células anormais no revestimento do colo do útero, que podem ser tratadas antes de evoluírem para câncer.

O Papanicolaou permite identificar alterações celulares no colo do útero, mas não é capaz de detectar a presença do vírus. No entanto é o melhor método para detecção de lesões precursoras e o câncer de colo de útero. De acordo com as Diretrizes do Ministério da Saúde, o exame deve ser feito preferencialmente, pelas mulheres entre 25 a 64 anos de idade, que têm ou já tiveram atividade sexual. Os dois primeiros exames devem ser feitos com intervalo de um ano e, se os resultados forem normais, o exame passará a ser realizado a cada três anos⁷.

O diagnóstico das verrugas genitais pode ser feito através de exame clínico.

2. O papel da vacina HPV na prevenção do câncer de colo do útero

A vacina HPV é do tipo quadrivalente, pois possuem em sua formulação uma combinação de 4 tipos de HPV. Previne a infecção e, conseqüentemente, os casos de câncer de colo de útero causados pelos tipos 16 e 18 e as verrugas genitais pelos tipos 6 e 11. A vacina HPV já foi introduzida em mais de 51 países como estratégia de Saúde Pública.

Há evidências de que a vacina confere maior proteção e indicação para pessoas que nunca tiveram contato com o vírus, induzindo a produção de 10 vezes mais anticorpos que uma infecção natural pelo HPV⁸.

A sua utilização é destinada exclusivamente à prevenção e não tem efeito demonstrado nas infecções pré-existentes ou na doença clínica já estabelecida. Até o momento, não há evidência científica de benefício estatisticamente significativo em vacinar mulheres previamente expostas ao HPV.

Cabe lembrar que a vacina é uma ferramenta de prevenção primária e não substitui o rastreamento do câncer de colo de útero (Papanicolaou), pois a vacina não confere proteção contra todos os tipos de alto risco do HPV. Da mesma forma, a vacina não confere proteção contra outras doenças sexualmente transmissíveis como HIV, sífilis, hepatites B e C e, por isso, a importância do uso do preservativo em todas as relações sexuais.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO
Av. Dr. ARNALDO, 351 – 6º ANDAR – SALA 619

Ressalta-se que apesar de o uso correto do preservativo reduzir consideravelmente a infecção pelo HPV, há risco de contaminação especialmente pelos tipos 6 e 11, responsáveis por cerca de 90% dos casos de verrugas genitais, caso estas lesões estejam em áreas não protegidas pela camisinha.

3. A vacina que será utilizada no Brasil

Até o momento foram desenvolvidas e registradas duas vacinas contra HPV. O Ministério da Saúde adquiriu a vacina quadrivalente para ser utilizada nas ações de vacinação no país^{9,10}.

Vacina Quadrivalente Recombinante (Laboratório MSD, Gardasil®)	Vacina Bivalente (Laboratório GSK, Cervarix®)
<ul style="list-style-type: none">• Confere proteção contra HPV tipos:<ul style="list-style-type: none">• 6• 11• 16• 18	<ul style="list-style-type: none">• Confere proteção contra HPV tipos:<ul style="list-style-type: none">• 16• 18

A vacina quadrivalente recombinante confere proteção contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (Gardasil®), e a vacina bivalente confere proteção contra HPV tipos 16 e 18 (Cervarix®).

A vacina quadrivalente, do Laboratório Merck Sharp & Dohme (MSD), está aprovada no Brasil para prevenção de lesões genitais pré-cancerosas de colo do útero relacionadas aos HPVs 16 e 18 e também para verrugas genitais em mulheres e homens, relacionadas aos HPVs 6 e 11.

A vacina bivalente, do laboratório GlaxoSmithKline (GSK), está aprovada para prevenção de lesões genitais pré-cancerosas do colo do útero em mulheres, relacionadas aos HPV 16 e 18.

Conforme registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), essas vacinas possuem indicações para faixas etárias distintas. A vacina quadrivalente tem indicação para mulheres e homens entre 9 e 26 anos de idade, e a vacina bivalente tem indicação para mulheres a partir de 9 anos, sem restrição de idade.

O Ministério da Saúde adquiriu a vacina quadrivalente contra o vírus HPV, que confere proteção contra os sorotipos oncogênicos 16 e 18 e os sorotipos 6 e 11 associados às verrugas genitais.

4. Estudos de imunogenicidade, eficácia e duração da proteção

Observou-se que quase 100% das mulheres vacinadas com a quadrivalente apresentaram soroconversão após o término do esquema vacinal (0, 1 - 2 e 6 meses), para os quatro tipos de HPV, após um mês da terceira dose. Os títulos de anticorpos após a vacinação são mais elevados em comparação os alcançados após a infecção natural³.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO
Av. Dr. ARNALDO, 351 – 6º ANDAR – SALA 619

Até o momento não há um correlato de títulos de anticorpos e proteção, no entanto os estudos de eficácia avaliaram desfechos, ou seja, se após a vacinação com esquema completo, as mulheres vacinadas apresentavam lesões precursoras de câncer e verrugas genitais.

Dos primeiros estudos de eficácia da vacina quadrivalente participaram cerca de 20.000 mulheres entre 16 e 26 anos de idade. A eficácia da vacina quadrivalente para prevenção de câncer de colo de útero foi de 98% (IC 95%, 86-100) e de 100% (IC 95%, 94-100) para as verrugas genitais^{11,12,13}.

Estudos realizados com a vacina quadrivalente demonstraram proteção ampliada para outros sorotipos relacionados aos tipos 16 e 18, como os tipos 31, 33 e 45. No entanto, os estudos existentes ainda não conseguiram determinar a relevância clínica e a duração da proteção¹⁴.

Os resultados dos estudos de seguimento com a vacina quadrivalente têm demonstrado a manutenção da proteção e de títulos elevados de anticorpos por pelo menos nove anos^{15,16}.

5. Características da vacina HPV

O vírus HPV possui um capsídeo* constituído por duas proteínas denominadas L1 e L2. Observou-se que após a infecção natural pelo HPV há a formação de anticorpos neutralizantes contra a L1, e a partir dessas constatações as vacinas contra o HPV foram desenvolvidas.

Os métodos tradicionais de desenvolvimento de vacinas, como a inativação ou atenuação, não funcionavam para a produção da vacina HPV. Em 1990 demonstrou-se que as proteínas L1 e L2, obtidas por recombinação genética, organizavam-se como a estrutura do capsídeo viral, que foi denominado de VLP (*Virus-Like Particles*) ou partículas vírus-simile.

Os capsídeos virais são incapazes de replicação. A vacina HPV é um produto inativado, altamente imunogênica, capaz de induzir elevados títulos de anticorpos, superiores a infecção natural, sem o risco de causar doença^{8,17}.

6. Objetivo da vacinação e a meta

O principal objetivo da vacinação contra o HPV no Brasil é a prevenção do câncer do colo do útero, refletindo na redução da incidência e da mortalidade por esta enfermidade. Considerando-se que será utilizada a vacina quadrivalente, com os sorotipos 6, 11, 16 e 18, teremos também a prevenção das verrugas genitais^{9,10}.

A população a ser vacinada serão as adolescentes de 9 a 13 anos, assim distribuídas:

- em 2014: meninas com 11, 12 e 13 anos de idade;
- em 2015: meninas com 9, 10 e 11 anos de idade;
- a partir de 2016: meninas com 9 anos de idade.

A meta é vacinar 80% da população alvo, o que representa no Brasil 4,16 milhões de adolescentes e, no Estado de São Paulo, 808.318. Objetiva-se alcançar elevadas coberturas vacinais e, com isso, reduzir a transmissão do vírus HPV mesmo entre as pessoas não vacinadas (imunidade coletiva ou de rebanho).

Os meninos não serão incluídos nas ações de vacinação, pois há estudos que demonstraram que eles passam a ser protegidos indiretamente com a vacinação feminina, reduzindo a transmissão dos tipos de vírus HPV relacionados a verrugas genitais¹⁸.

* Espécie de capa que reveste o vírus.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO
Av. Dr. ARNALDO, 351 – 6º ANDAR – SALA 619

7. A vacina HPV, apresentação, dose e composição

A vacina HPV é apresentada na forma de suspensão injetável, unidose, acondicionada em embalagem contendo 10 frascos-ampola. Cada dose é de 0,5 ml.

Quadro 1. Composição da vacina HPV

20 microgramas Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 6
40 microgramas Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 11
40 microgramas Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 16
20 microgramas Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 18
Excipientes: adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (225 microgramas de Al), cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis

¹ Papilomavírus Humano = HPV

² Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus produzidas em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Estirpe 1895)) por meio de tecnologia DNA recombinante.

³ Adsorvida no adjuvante amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio (225 microgramas de Al)

Fonte: Brasil, 2013.

8. Via de administração e conservação

A vacina HPV deve ser conservada em temperaturas entre +2°C e +8°C e administrada pela via intramuscular, na região do deltóide. A vacina não deve ser congelada.

9. Esquema de vacinação

O esquema vacinal inicialmente indicado e utilizado em vários países é de três doses, aplicadas em intervalos de 0, 1-2 e 6 meses. Neste esquema o intervalo entre a primeira e segunda dose é de um a dois meses (mínimo 30 dias), entre a segunda e terceira de quatro meses (120 dias) e entre a primeira e a terceira dose, intervalo de seis meses (180 dias).

No Brasil, o Ministério da Saúde adotará o esquema vacinal estendido, aplicando-se três doses aos 0, 6 e 60 meses, ou seja, o intervalo entre a primeira e a segunda dose é de seis meses e entre a primeira e terceira dose, de 60 meses.

Há estudos já publicados de imunogenicidade com duas doses (intervalo de seis meses) da vacina quadrivalente em comparação com três doses (0, 2 e 6), os títulos de anticorpos não foram inferiores, havendo inclusive maiores títulos no primeiro grupo. A terceira dose após 5 anos da primeira, é uma garantia adicional para a manutenção de uma resposta mais prolongada^{19,20,21}.

Esta decisão foi tomada a partir da recomendação do Grupo Técnico Assessor de Imunizações da Organização Pan-Americana de Saúde (TAG/OPAS) e após aprovação pelo Comitê Técnico de Imunizações do Programa Nacional de Imunização (PNI), reconhecendo a necessidade de dados adicionais a longo prazo (Brasil,2013).

Estudos já publicados que demonstraram que a resposta vacinal após o esquema estendido não é inferior ao esquema 0, 1-2 e 6 meses^{19,20,21}.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO
Av. Dr. ARNALDO, 351 – 6º ANDAR – SALA 619

Esta decisão foi tomada a partir da recomendação do Grupo Técnico Assessor de Imunizações da Organização Pan-Americana de Saúde (TAG/OPAS) e após aprovação pelo Comitê Técnico de Imunizações do Programa Nacional de Imunização (PNI).

Os resultados dos estudos de imunogenicidade com duas doses (intervalo de seis meses) da vacina quadrivalente no grupo de meninas de 9 a 13 anos em comparação com três doses (0, 2 e 6), no grupo de mulheres jovens de 16 a 26 anos, não foram inferiores, havendo inclusive maiores títulos de anticorpos no primeiro grupo¹⁸.

Neuzil e colaboradores observaram que quanto maiores os intervalos entre as duas primeiras doses da vacina quadrivalente, maiores serão os títulos de anticorpos obtidos imediatamente antes da terceira dose, o que pode resultar em resposta imunológica mais robusta em adolescentes e adultos jovens²¹.

O esquema estendido já foi adotado por países como Canadá (Quebec e British Columbia), México, Colômbia, Chile e Suíça²².

ATENÇÃO!

- o esquema vacinal a ser utilizado no Brasil será de 3 doses (0, 6 e 60 meses), ou seja o intervalo entre a primeira e segunda dose é de 6 meses e entre a primeira e terceira dose é de 60 meses;
- nas situações de atrasos entre as doses, não haverá necessidade de recomeçar o esquema vacinal;
- recomenda-se, para as adolescentes que tenham iniciado o esquema com a vacina bivalente, que terminem com a mesma vacina, nos próprios serviços onde iniciaram o esquema. No entanto, se não for possível, poderão completar o esquema vacinal com a vacina quadrivalente no serviço público;
- quando não é conhecida a vacina recebida, a adolescente poderá completar o esquema vacinal com a vacina quadrivalente no serviço público;
- quando não é conhecido o número de doses já recebidas, iniciar o esquema com a vacina quadrivalente;
- não há dados disponíveis sobre a imunogenicidade ou eficácia das duas vacinas HPV quando usadas de forma intercambiáveis. Por isso, na medida do possível, aplicar a mesma vacina;
- a adolescente que já recebeu/completou o esquema de três doses na clínica privada não será revacinada com a vacina quadrivalente.
- a adolescente que recebeu duas doses da vacina HPV, na clínica privada, e na impossibilidade de continuar no mesmo local, aplicar a terceira dose 6 meses após a primeira.

10. População a ser vacinada

A população alvo da vacinação são as adolescentes do sexo feminino.

No ano da introdução da vacina (2014), serão vacinadas as adolescentes na faixa etária de 11, 12 e 13 anos de idade. Em 2015, as adolescentes com nove, 10 e 11 anos de idade e, partir de 2016, as adolescentes com nove anos de idade, conforme apresentado no quadro a seguir.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO
Av. Dr. ARNALDO, 351 – 6º ANDAR – SALA 619

A população indígena é um grupo de maior vulnerabilidade às doenças. A população alvo da vacinação é composta por indígenas do sexo feminino na faixa etária de nove a 13 anos no no da introdução da vacina (2014) e de nove anos de idade do segundo ano em diante (2015).

Quadro 2: Distribuição das faixas etárias da população alvo a receber a vacina HPV.

Ano	População alvo
2014	Adolescentes do sexo feminino, com 11, 12 e 13 anos, 11 meses e 29 dias. Indígenas do sexo feminino, com 9 a 13 anos, 11 meses e 29 dias.
2015	Adolescentes do sexo feminino, com 9, 10 e 11 anos, 11 meses e 29 dias. Indígenas do sexo feminino, com 9 anos, 11 meses e 29 dias.
2016 em diante	Adolescentes do sexo feminino de 9 anos de idade e do ano em que completam 9 anos. Indígenas do sexo feminino de 9 anos de idade.

Fonte: Brasil, 2013.

11. Administração simultânea com outras vacinas

A vacina HPV pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas do Calendário de Vacinação.

Atenção!

Havendo possibilidade, aproveite o momento da vacinação contra o HPV e atualize o esquema vacinal para as vacinas dT (dupla tipo adulto), vacina hepatite B, SCR (sarampo, caxumba e rubéola) e febre amarela.

É importante lembrar que não está indicada a vacinação simultânea da febre amarela e SCR, exceto em situações de risco.

12. Contraindicações

As contraindicações para a aplicação da vacina HPV são ²³:

- reação anafilática** aos componentes da vacina;
- reação anafilática em dose anterior;
- gestantes, uma vez que não há estudos conclusivos até o momento. Se a adolescente engravidar após o início do esquema vacinal, as doses subseqüentes deverão ser adiadas até o período pós-parto. Caso a vacina seja administrada durante a gravidez, nenhuma intervenção adicional é necessária, somente o acompanhamento pré-natal adequado.

Cabe destacar que nos estudos realizados com a vacina HPV, as mulheres que ficaram grávidas durante o recebimento do esquema vacinal, a vacinação foi suspensa e as doses que faltavam foram aplicadas após o nascimento. Essas gestantes foram acompanhadas e não foram observados aumento na taxa de abortos e malformações congênitas ^{8,23,24,25}. Também

** Reação alérgica com comprometimento de vários sistemas como pele, cardiocirculatório, respiratório, nas primeiras duas após a exposição.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO
Av. Dr. ARNALDO, 351 – 6º ANDAR – SALA 619

não foram observados eventos adversos associados à vacina nos lactentes de mulheres vacinadas que estavam amamentando^{8,22}.

13. Precauções

Abaixo algumas situações a serem observadas antes da vacinação:

- Doença febril aguda grave: na doença febril aguda grave, sobretudo para que os seus sinais e sintomas não sejam atribuídos ou confundidos com possíveis eventos das vacinas, recomenda-se o adiamento da vacinação. Adolescentes com resfriado poderão ser vacinados.
- Trombocitopenia: a vacina deve ser administrada com precaução em meninas com trombocitopenia (redução no número de plaquetas), ou qualquer outro distúrbio de coagulação pelo risco de ocorrer sangramento ou hematoma após a injeção intramuscular.
- Imunodeprimidas: a adolescente poderá ser vacinada.
- Amamentação: a adolescente poderá ser vacinada.

14. Eventos adversos pós-vacinação (EAPV)

A vacina HPV é segura e bem tolerada, mas como toda vacina pode apresentar eventos adversos, conforme descrito no quadro a seguir.

Quadro 3: Eventos adversos após vacina HPV

Tipo de evento adverso	Principais sinais e sintomas
Reações locais	Dor, edema e eritema de intensidade moderada, no local de aplicação.
Manifestações sistêmicas	Cefaléia; Febre de 38°C ou mais; Síncope (ou desmaio).

Fonte: Brasil, 2013.

A síncope é uma alteração transitória da consciência acompanhada por perda da consciência e do tônus postural, causada pela diminuição do fluxo sanguíneo no cérebro, com recuperação espontânea, a maioria ocorre nos primeiros 15 minutos após a vacinação. É uma das causas mais comuns de perda parcial ou total da consciência e, embora seja um distúrbio benigno, com boa evolução, de modo geral, tem potencial para produzir lesões, como fraturas do quadril ou dos membros¹.

Na Austrália e nos Estados Unidos, onde a vacina HPV já é aplicada, a taxa de síncope é baixa e é de 8,0/100.000 doses distribuídas^{26,27}.

Geralmente há um estímulo desencadeante, como dor intensa, expectativa de dor ou choque emocional súbito. Vários fatores, como jejum prolongado, medo da injeção, ambientes muito quentes ou superlotados, permanência de pé por longo tempo, podem aumentar a ocorrência de síncope⁹.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO
Av. Dr. ARNALDO, 351 – 6º ANDAR – SALA 619

Portanto, para reduzir risco de quedas e permitir pronta intervenção caso ocorra a síncope, a adolescente deverá permanecer sentada e sob observação por aproximadamente 15 minutos após a administração da vacina HPV.

Atenção!

As adolescentes que apresentarem síncope poderão continuar o esquema vacinal.

Nos Estados Unidos no período entre junho de 2006 e março de 2013 foram distribuídas cerca de 56 milhões de doses da vacina HPV e não foi observado aumento na ocorrência de casos de Síndrome Guillain-Barré e convulsões²⁸.

Apesar de a vacina HPV já ter sido amplamente estudada e ser utilizada de forma universal em diversos países, a investigação de EAPV é imprescindível para avaliar a segurança do produto. Para isto, tornam necessárias a notificação e investigação de todos os eventos adversos graves. Na ocorrência de síncope, o caso deverá ser notificado em 24 horas.

A exemplo do que já é orientado para as outras vacinas, na ocorrência das seguintes situações abaixo, com o objetivo de afastar qualquer associação com a vacina, a notificação também deverá ser realizada em 24 horas²⁹:

- hospitalização por 24 horas;
- disfunção ou incapacidade significativa e/ou persistente (sequela);
- evento que resulte em anomalia congênita;
- risco de morte;
- óbito.

15. Operacionalização da implantação da vacina HPV

Para o sucesso da campanha de vacinação contra o HPV, é fundamental o trabalho articulado entre as Secretarias Estaduais de Saúde, Secretarias Municipais, as Regionais de Saúde, Unidades Básicas de Saúde e Escolas Públicas e Privadas. Para isso, é importante que cada instituição tenha suas atribuições e ações bem definidas e conhecidas, assim como a elaboração de um cronograma de atividades.

É fundamental a parceria com as escolas, com o envolvimento dos professores na conscientização da importância da vacina HPV, contribuindo para a disseminação de informações, aceitação e participação dos adolescentes na vacinação.

A vacina HPV poderá ser administrada nas escolas, ou nas unidades de saúde, a depender da realidade local.

É importante esclarecer que o acesso aos serviços de saúde dos adolescentes, mesmo sem autorização ou desacompanhados dos pais ou responsáveis, inclusive à vacinação, é um Direito previsto na Constituição Federal Brasileira, no Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei 8.069/1990) e no Sistema Único de Saúde (Lei 8080/1990).

A seguir, sugerimos algumas ações para a implantação da vacina HPV na rede pública:

- constituir um Comitê de Mobilização com a participação da atenção básica, saúde da mulher e do adolescente, DST-AIDS, Secretaria da Educação, saúde indígena, Secretaria de Assistência Social (para as ações de vacinação para os adolescentes em situação de rua e as não matriculadas);



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO
Av. Dr. ARNALDO, 351 – 6º ANDAR – SALA 619

- realização de seminários regionais, municipais para sensibilizar e orientar os profissionais de saúde e de educação quanto à importância da vacinação;
- vacinação nas escolas: essa ação será muito importante para o alcance da meta de 80% de cobertura vacinal das adolescentes. A experiência dos mais de 50 países que já adotam a vacina HPV demonstra que melhores coberturas vacinais podem ser obtidas com a vacinação na escola, uma vez que essa estratégia facilita o acesso à vacina para as adolescentes que não procuram ou têm dificuldade de acesso às unidades de saúde. Além disso, como formadora de opinião, a escola possui legitimidade na disseminação das informações às adolescentes^{9,10}.
- organizar e agrupar as escolas que ficarão sob responsabilidade de cada unidade de saúde;
- visitar as escolas para agendar um momento de discussão sobre a vacinação;
- agendar reunião com a direção das escolas, coordenação, professores (principalmente de ciências e biologia), pais e responsáveis para sensibilização da importância da vacinação e do cumprimento do esquema vacinal com as três doses;
- é importante esclarecer que a vacinação das adolescentes nas escolas poderá ocorrer sem necessidade de autorização ou acompanhamento dos pais ou responsáveis, no entanto, caso não autorizem, deverão encaminhar o Termo de Recusa.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO
Av. Dr. ARNALDO, 351 – 6º ANDAR – SALA 619

REFERÊNCIAS

1. Schiller, John T; Lowy, Douglas R.; Markowitz, Lauri E. Human papillomavirus vaccines. In: Plotkin, Stanley A.; Orenstein, Walter; Offit, Paul A. (Orgs). Vaccines. Elsevier Saunders, 2013, p. 234-256.
2. Burchel NA ET AL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006;24(3):S52-S61.
3. Schiffman M; Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarker Prev 2013;22(4):553-60.
4. Doobar J et AL. The biology and life cycle of human papillomaviruses. Vaccine 2012;30(5):55-70.
5. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2014. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2013. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2013/inca_ministerio_saude_apresentam_estimativas_cancer_2014
6. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Atlas da Mortalidade. Disponível em: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>. Acesso em: 01/12/2013.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 1. ed. – Rio de Janeiro: INCA; 2011. 104p.
8. CDC. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2007;56(RR-2):1-24.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação geral do Programa de Nacional de Imunizações. Informe técnico sobre a vacina contra o papilomavírus humano (HPV). Brasília: Dez 2013.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação Geral do Programa de Nacional de Imunizações. Guia Prático sobre o HPV. Perguntas e Respostas, Brasília: Nov 2013.
11. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007;356(19):1928-43.
12. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007;356(19):1915-27.
13. Fredizzi EM. Eficácia da vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano. Rev Bras Patol Trato Genit Infer 2012;2(2):64-8.
14. Malagón T, Drolet M, Boily MC et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccine: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012;10:781-9.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO
Av. Dr. ARNALDO, 351 – 6º ANDAR – SALA 619

15. Rowhani-Rahbar A., Mao C., Hughes J.P., et al: Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009;27:5612-5619.
16. Romanowski B.: Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Hum Vaccin* 2011; 7:161-169.
17. Silva LJ. Vacinas contra papilomavirus humano (HPV). In Farhat KK, Weckx YW, Carvalho LHFR, Succi RCM (Orgs). *Imunizações: fundamentos e prática*. Editora Atheneu, 2008, p .487-96.
18. Read TRH, Hocking JS, Chen MY, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87(7): 544-547.
19. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim Allan et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV 16/18 vaccine. *JNCI* 2011;103:1444-51.
20. Dobson SEM, MacNeil S, Dionne M et al. Immunogenicity os 2 doses of HPV Vaccine in Younger adolescente vs 3 doses in young women. *JAMA* 2013;309(17):1793-1802.
21. Neuzil KM, Canh DG, Thiem VD et al. Immunogenicity and reatogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam. *JAM* 2011>305(14):1424-31.
22. Pan American Health Organization. XXI Meeting of the Technical advisory group on vaccine-preventable diseases. "Vaccination: a shared responsibility". Quito, 34 Ecuador, 3-5 july 2013. Final Report. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22423&Itemid=270>. Acesso em: 22 out. 2013.
23. American Academy of Pediatrics. *Red Book* 2012:524-30. Elk Grove Village, 29th ed.
24. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:630-632.
25. Dana A., Buchanan K.M., Goss M.A., et al: Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1170-1178.
26. Crawford NW, Clothier HJ Elia S et al. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. *MJA* 2011;194(1):16-8.
27. Slade B.A., Leidel L., Vellozzi C., et al: Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302:750-757.
28. Dunne EE, Markowitz LE, Saraiya M ET al. CDC grand rounds: reducing the burden of HPV-associated cancer and disease. *MMWR* 2014;63(4):71-3.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação*, Brasília, 2008, 184 p.