

Cobertura vacinal e prevalência genotípica do HPV no centro oeste brasileiro

Antônio Moraes Faria Neto¹, Gabriel Marden Coppede¹, Maria Eduarda Queiroz Sena Leão¹, Tawane Tavares Silva¹ e Vanessa Melo de Oliveira¹; Larisse Silva Dalla Libera²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás UniEVANGÉLICA.
2. Docente curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás UniEVANGÉLICA.

RESUMO: O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus sexualmente transmissível que está envolvido com a carcinogênese de diversos cânceres anogenitais, sendo a vacina anti-HPV uma importante medida profilática para prevenção desses tumores. Desta forma, este trabalho tem por objetivo descrever a distribuição genotípica do HPV na região Centro-Oeste do Brasil e sua relação com a cobertura vacinal. Trata-se de uma mini revisão integrativa, realizada nas bases de dados LILACS, MEDLINE, SCIELO, PUBMED e buscadores como Google Acadêmico, utilizando descritores específicos DECS e MESH para HPV, prevalência, genótipos e Centro-Oeste; que estivessem disponíveis em português, inglês ou espanhol, entre 2017 a 2022. No total cinco artigos foram incluídos para a revisão, em que se observou que o genótipo de alto risco mais prevalente na região Centro-Oeste é o HPV 16, com variação de outros genótipos de acordo com o sítio anatômico, como o HPV 33. Com relação a cobertura vacinal, a mesma encontra-se abaixo dos níveis recomendados na literatura. O HPV 16 é o genótipo mais presente nos cânceres anogenitais e a vacina disponibilizada pelo sistema de saúde tem cobertura para esse e outros genótipos HPV 18, 6 e 11, impactando diretamente na incidência de tumores relacionados a genótipos de alto risco. Conclui-se que os genótipos mais prevalentes em tumores na região Centro-Oeste, são cobertos pela vacina, mas ainda há necessidade de políticas públicas de educação em saúde, para aumentar a adesão à vacinação.

Palavras-chave:

Papilomavírus humano.
Adolescentes.
Vacina HPV.
Brasil.
Centro-Oeste.

INTRODUÇÃO

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus que leva a uma infecção sexualmente transmissível, que apesar de comum, regride naturalmente. No entanto quando associado a lesões o HPV pode levar ao desenvolvimento de verrugas em diversas partes do corpo, principalmente nas regiões anogenitais, ou mesmo de lesões pré neoplásicas ou neoplásicas, como o câncer de colo do útero (DE SANJOSÉ et al., 2018). Existem ainda outras doenças que acometem homens e mulheres e que estão associados ao HPV, como por exemplo os cânceres de cabeça e pescoço, de pênis, vulva, vagina, ânus, colo retal, além de lesões pré-cancerosas no trato anogenital e verrugas genitais (ZARDO et al., 2013; BRASIL, 2017).

No Brasil, a vacina anti-HPV começou no ano de 2014, atualmente ela é destinada para meninas com idade entre 9 e 14 anos, abrangendo, também, meninos entre 11 e 14 anos, em esquema de duas doses. Além disso, a campanha de vacinação também se expande para meninas e mulheres imunodeprimidas de 9 a 45 anos, e meninos e homens imunodeprimidos de 11 a 26. O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece gratuitamente a vacina quadrivalente na rede de atenção primária do país aos grupos populacionais citados anteriormente, que protege os vacinados contra os genótipos de baixo risco HPV 6, 11 e alto risco HPV 16 e 18 (BRASIL, 2022).

Apesar da vacina anti-HPV disponibilizada gratuitamente pelo SUS ter cobertura para os principais genótipos relacionados aos cânceres por HPV, ela não cobre contra outros genótipos que também podem estar presentes em tumores ou lesões papilomatosas e que só são cobertos pela vacina nonavalente como os genótipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 do HPV (DE SANJOSÉ et al., 2018).

Cabe ressaltar que apesar dos genótipos 16 e 18 do HPV serem os mais prevalentes na maioria das regiões do Brasil, outros genótipos do HPV estão circulantes no país e não estão presentes na vacina disponibilizada gratuitamente. Infelizmente, o país sofre um “atraso vacinal”, dificultando a total imunização da população, devido a vários fatores como a falta de informação sobre o tema, diferenças socioeconômicas das diversas regiões brasileiras, por ser oferecida gratuitamente a uma pequena parcela da população, além de outros fatores relevantes (MOURA, CODEÇO, LUZ, 2021).

Diante do exposto e em vista da importância da distribuição genotípica do HPV nos diferentes tipos de lesões cancerosas e pré-cancerosas, este trabalho tem por objetivo descrever a distribuição genotípica do HPV na região Centro-Oeste do Brasil e sua relação com a cobertura vacinal.

METODOLOGIA

Foi realizada uma mini revisão integrativa da literatura para evidenciar a prevalência genotípica do HPV na região Centro-Oeste e discutir o papel da vacinação na prevenção das lesões relacionadas ao vírus.

Para a busca e seleção dos artigos, foram consultadas as bases de dados especializadas. Foram consultadas as publicações indexadas na base Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e PUBMED, além de buscadores como Google Acadêmico, com seus respectivos descritores em Ciências da Saúde - DeCS e *Medical Subject Headings*- MESH para “Prevalência AND Genótipos AND HPV AND Brasil” e “Imunização AND Genótipos AND HPV AND Goiás”, pesquisados entre os meses de março a abril de 2022.

Foram incluídos artigos em português ou inglês, publicados no período de 2017 a 2022, que estivessem completos e disponíveis por acesso gratuito e que fossem realizados no Brasil. A busca foi realizada pelos pesquisadores e quando houve divergência das buscas um dos pesquisadores finaliza a decisão de inclusão.

Foram incluídos artigos originais completos em inglês e português, publicados nos últimos cinco anos que fizeram detecção de DNA do HPV e distribuição genotípica na região Centro-Oeste. Artigos que avaliassem a cobertura vacinal da região também foram incluídos com essas estratégias de busca. Foram excluídos artigos que realizaram apenas revisão da literatura ou que não estavam condizentes com os objetivos da pesquisa. A lista de referências dos artigos incluídos também foi consultada para garantir a inclusão de publicações relevantes ao estudo.

Dos estudos incluídos foram extraídos autor, ano de publicação, objetivo do estudo, resultados principais e prevalência genotípica do HPV. Os resultados coletados foram descritos no texto e armazenados no Microsoft Excel, versão 2021 e resumidos em forma de tabela.

RESULTADOS

Ao todo, cinco artigos foram incluídos para compor a mini revisão (ARAÚJO et al., 2018; LIBERA et al., 2019; LIBERA et al., 2020; WENDLAND et al., 2018; MOURA, CODEÇO, LUZ, 2021). De acordo com a leitura dos artigos, os genótipos de alto risco 16 e 18, continuam sendo os mais prevalentes na região Centro-Oeste, no entanto esse perfil genotípico muda conforme o sítio anatômico da detecção, que também apresentou altas prevalências para os genótipos como o HPV 33.

Em relação a distribuição genotípica do HPV nos tumores anais, um total de 81 casos foram investigados, em que 69,1% destes apresentavam HPV, principalmente no tipo histológico de carcinoma de células escamosas (SCC), cujo os genótipos mais frequentes foram HPV16 e HPV33 (LIBERA et al., 2019). A prevalência do HPV também foi mais observada em mulheres, com idade média de 62 anos. Além disso, o estudo associou a prevalência do HPV às características sociais demográficas, clínicas e patológicas (LIBERA et al., 2019).

A presença do HPV foi detectada em 30% dos tumores penianos investigados na região Centro-Oeste, com maior prevalência dos genótipos HPV 16 e HPV 18 e menor dos genótipos HPV 6 e HPV 11, sendo a maioria dos indivíduos diagnosticados com mais de 60 anos. No estudo incluído não houve

diferença significativa no grau de sobrevida entre os indivíduos positivos e negativos para HPV (ARAÚJO *et al.*, 2018).

Na região também foram investigados sítios anatômicos menos comuns para o HPV, como os tumores que acometem o cólon e reto (LIBERA, *et al.*, 2020). Nestes tumores verificou-se que a prevalência do HPV foi de apenas 13% dos casos, sendo a maioria com idade média de 60 anos e mulheres, e o genótipo mais prevalente foi o HPV 16. Contudo, não houve uma relação significativa entre a presença do DNA do HPV com o desenvolvimento do carcinoma colorretal (LIBERA, *et al.*, 2020).

Com relação à distribuição genotípica na população em geral, independente da presença de lesões ocasionadas pelo HPV, um estudo multicêntrico realizado em todas as regiões do Brasil, detectou que 35,2% da população estudada apresenta HPV de alto risco HPV 16 e 18 e 46,4% apresentam outros genótipos do HPV. Só a região Centro-Oeste foi a segunda região com maior prevalência do HPV (56,46%) e dentro da região as cidades com maior prevalência do HPV foram Brasília (62,9%) e Campo Grande (57,1%) (WENDLAND *et al.*, 2018).

Com relação aos resultados da cobertura vacinal, nota-se um engajamento popular alto na primeira dose. Contudo, essa adesão cai para abaixo do esperado quando em comparação à segunda dose. Ademais, a população urbana tem maior engajamento na vacinação, assim como indivíduos com maiores condições (MOURA, CODEÇO, LUZ, 2021).

A tabela 1 apresenta as principais características dos quatro estudos que avaliaram a distribuição genotípica do HPV.

Tabela 1. Características dos estudos que avaliaram a distribuição genotípica do HPV na região Centro-Oeste do Brasil.

Autor	Tipo de estudo	N	Sítio	Objetivo de estudo	Principais resultados	Genótipos HPV
Araújo <i>et al.</i> , 2018	Retrospectivo	183	Pênis	Descrever a prevalência do HPV e de seus genótipos e correlacionar com dados clínico-patológicos no câncer de pênis (CP).	A prevalência geral do HPV foi de 30,6%, sendo o HPV de alto risco 24,9%. Houve associação entre a presença do HPV e tumores avançados ($p = 0,025$)	HPV 16 (62,5%); HPV 6 (8,9%); HPV 51 (7,1%); HPV 18, 35 e 52 (5,4%); HPV 11 (3,5%); HPV 70, 54, 45 e 44 (1,8%)
Libera <i>et al.</i> , 2019	Transversal	81	Ânus	Investigar a prevalência do HPV e de seus genótipos e correlacionar com dados clínico-patológicos e prognósticos no câncer anal.	A prevalência de HPV foi de 69% e foi significativamente associada ao carcinoma de células escamosas anal ($p=0.0001$). Os genótipos mais prevalentes foram HPV 16, 33 e 18.	HPV 16 (78,5%); HPV 33 (10,7%); HPV 18 (8,9%)

Liber a et al., 2020	Caso- Controle	92	Cólon e reto	Investigar a presença do HPV em carcinomas colorretais e estudar o papel da p16INK4a como marcador de infecção ativa por HPV correlacionando com fatores prognósticos.	O HPV foi detectado em 13% dos casos e o genótipo mais prevalente foi o HPV 16. O DNA do HPV não foi detectado em nenhum dos grupos de controle. A expressão elevada de p16INK4a foi observada em 30% dos casos, mas não foi associada à presença do HPV.	HPV 26 (8%); HPV 31 (17%); HPV 58 (25%); HPV 18 (17%); HPV 16 (42%)
Wend land et al, 2018	Transversal	1602	Geral	Avaliar a prevalência nacional do HPV e seus tipos no Brasil e nas diferentes regiões do país.	A prevalência de HPV geral foi de 47,42% e para HPV de alto risco foi de 52,58%..	HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68

DISCUSSÃO

Já é de comum acordo na literatura, que a persistência do HPV de alto risco associado a fatores de risco ambientais, comportamentais ou genéticos, levam a oncogênese do colo do útero, sobretudo pelos genótipos HPV 16 e 18, que juntos são responsáveis por 70% dos casos de cânceres associados ao HPV (DE SANJOSÉ et al., 2018; KRANJEC; DOORBAR, 2016). No entanto, outros genótipos de alto risco também podem estar associados as lesões ocasionadas pelo vírus e portanto sua distribuição genotípica pode influenciar a cobertura vacinal de alguns países como o Brasil, que só. oferecem proteção gratuita para os genótipos HPV 16, 18, 6 e 11 (BRASIL, 2018).

Apesar deste estudo ter sido realizado na região Centro-Oeste, a distribuição genotípica do HPV manteve-se com os genótipos HPV 16 e 18 como os mais prevalentes, mas outros genótipos também foram observados como o HPV 33 no câncer anal (LIBERA, et al., 2019).

No estudo multicêntrico Pop Brasil, a região que mais apresentou pessoas infectadas com vírus HPV foi a região nordeste (58,09%) seguida da centro-oeste (56,46%) e a região que que apresentou as menores prevalências da infecção por HPV foi a sul (49,68%) (WEDLAND, 2020). Reforçando a necessidade de campanhas para promoção do conhecimento sobre o HPV nessas regiões de alta prevalência e a importância da vacina anti-HPV (WEDLAND, 2020).

No Brasil, a prevalência do HPV em mulheres com citologia cervical normalmente varia de 2,3% a 55,4%, em que essas infecções geralmente se mantêm assintomáticas e regredem naturalmente (WEDLAND, 2020). Mesmo assim, quando as infecções são persistentes e ocasionadas por HPV de alto risco há o risco de carcinogênese induzida pela atividade oncogênica do HPV, principalmente pela atividade de suas oncoproteínas virais E6 e E7 que inibem ou degradam a atividade de duas importantes proteínas supressoras de tumores, a p53 e pRb (SCHIFFMAN et al., 2016).

Desta forma, a vacinação para o HPV é um método de prevenção primária para os cânceres induzidos pelo vírus e a descrição da prevalência genotípica por região é essencial para o entendimento da cobertura vacinal e seu impacto na prevalência desses tumores (WENDLAND *et al.*, 2017).

No Brasil a vacina quadrivalente do HPV (genótipos 6, 11, 16 e 18) é oferecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a meninas com idade entre 9 e 14 anos, e meninos entre 11 e 14 anos, além dos indivíduos que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), indivíduos submetidos a transplantes de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes oncológicos (BRASIL, ministério da saúde, 2019).

Mesmo com a disponibilidade gratuita da vacina e a realização de campanhas de vacinação, ainda existem barreiras quanto à adesão à vacinação. Dessas barreiras, as que mais se destacam são a falta de informações ou informações inadequadas tanto sobre a vacina, quanto sobre o HPV e a baixa percepção do risco de infecção (SILVA, OLIVEIRA, GALATO, 2019).

Além disso, observou-se que a adesão à primeira dose da vacina do HPV foi relativamente maior do que a da segunda dose, demonstrando assim, um atraso vacinal. Outro fator que contribui para a prevalência de doenças relacionadas ao HPV é a condição socioeconômica da população, que influencia diretamente na adesão à vacinação. O Centro-Oeste, por exemplo, obteve a maior cobertura vacinal na primeira dose do que o Norte brasileiro, porém a região do Brasil com maior cobertura vacinal foi a Sudeste. Já na segunda dose, notou-se uma baixa adesão a vacinação em todas as regiões do Brasil, incluindo a região Centro-Oeste (MOURA, CODEÇO, LUZ, 2021).

Atualmente é disponibilizada no Brasil a vacina nonavalente para o HPV que previne contra os genótipos HPV 31, 33, 45, 52 e 58, tendo maior eficácia na prevenção da infecção por diferentes HPV. Contudo, a vacina nonavalente, no país, é disponibilizada apenas pela rede privada, de modo que nem todos conseguem pagar por ela (SANTOS, DIAS, 2018).

O conhecimento sobre a prevalência nacional do HPV contribuirá para o desenvolvimento de melhores estratégias de vacinação, principalmente no que se refere a melhor adesão da segunda dose da vacina. Percebe-se também, que o HPV acomete igualmente todas as classes sociais, mas fatores sociodemográficos e comportamentais na população podem ajudar a definir melhor grupos de risco para as infecções por HPV, o que ajuda nas campanhas e trabalhos das unidades básicas de saúde, assim como políticas públicas que serão capazes de promover a equidade, reduzindo as diferenças regionais (WENDLAND, *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Observa-se que os genótipos de alto risco HPV 16 e 18, continuam sendo os mais prevalentes, mesmo na região Centro-Oeste, no entanto alguns genótipos de alto risco, como o HPV 33, também estão

presentes na região, mas não são cobertos pela vacina disponibilizada gratuitamente à população, reforçando a necessidade da implementação gratuita da vacina nonavalente.

Apesar da vacina anti-HPV estar disponível a população, observa-se uma grande dificuldade de adesão à segunda dose da vacina, prejudicando a cobertura vacinal, principalmente em decorrência das desigualdades sociais e da falta de informação. Isso mostra a necessidade de melhorias nas estratégias de planejamento da vacinação e do conhecimento sobre a infecção pelo HPV.

REFERÊNCIAS

ABREU M. N. S.; SOARES A. D.; RAMOS D. A. O.; *et al*, Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 3, p. 849-860, 2018.

ARAÚJO L. A.; PAULA A. A. P.; PAULA, H. S. C.; *et al*. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in penile carcinoma: Association with clinic pathological factors. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, e0199557, 2018.

BRASIL, 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**, 2015.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de vigilância Sanitária. Prevenção. **Registrada vacina do HPV contra 9 subtipos do vírus / Agência Nacional de vigilância Sanitária. Prevenção.** – ANVISA, 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/rss//asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/38759> Acesso em: 25 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Guia Prático Sobre HPV Perguntas e Respostas/** Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/07/Perguntas-e-respostas-HPV-.pdf>> Acesso em: 22 out. 2019.

DE SANJOSÉ, S. *et al*. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. **JNCI cancer spectrum**, v. 2, n. 4, p. pky045, out. 2018.

DUARTE D. V.; VIEIRA R. C.; BRITO E. B.; *et al*. Prevalência da infecção pelo papilomavírus humano e rastreamento do câncer do colo do útero em ribeirinhos mulheres da Amazônia brasileira. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39 n.7, 2017.

KRANJEC, C.; DOORBAR, J. Human papillomavirus infection and induction of neoplasia: a matter of fitness. **Current opinion in virology**, v. 20, p. 129–136, out. 2016.

KRANJEC, C.; DOORBAR, J. Human papillomavirus infection and induction of neoplasia: a matter of fitness. **Current opinion in virology**, v. 20, p. 129–136, out. 2016

LIBERA L. S. D.; CARVALHO K. P. A.; RAMOS J. E. P.; *et al*. Human papillomavirus and anal cancer: prevalence, genotype distribution, and prognosis aspects from midwestern region of Brazil. **Journal of Oncology**, v. 2019, 2019.

- LIBERA L. S. D.; SIQUEIRA T.; SANTOS I. L.; *et al.* Detection of human papillomavirus and the role of p16^{INK4a} in colorectal carcinomas. **PLOS ONE**, v. 15, n. 6, 2020.
- MOURA L. L.; CODEÇO C. T. LUZ. P. M. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. **Revista brasileira de epidemiologia**, v 24, 2021.
- OLIVEIRA M. S. F.; SORPRESO I. C. E.; ZUCHELO L. T. S.; *et al.* Conhecimento e aceitabilidade da vacina contra o HPV entre adolescentes vacinados e não vacinados contra o HPV na Amazônia Ocidental. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 8, p. 1062-1069, 2020.
- OLIVEIRA P. S.; GONÇALVES C. V.; WATTE G.; *et al.* Cobertura vacinal contra o papiloma vírus humano (HPV) e fatores associados em acadêmicas de uma universidade do sudoeste goiano. **Revista de Saúde Pública**, v. 65, n. 55, 2021.
- SANTOS, M. T. HPV: o que é, sintomas, transmissão e tratamentos. *Veja Saúde*, 2020. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/medicina/hpv/>. Acesso em: 15 maio. 2022.
- SANTOS J. G. C.; DIAS J. M. G. Vacinação pública contra o papilomavírus humano no Brasil. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, e-1982, 2018
- SCHIFFMAN, M. *et al.* Carcinogenic human papillomavirus infection. **Nature Reviews Diseases Primers**, v. 2, n. 1, p. 1–20, 2016.
- SILVA L. E. L.; OLIVEIRA M. L. C.; GALATO D. Receptividade à vacina contra o papilomavírus humano: uma revisão sistemática. **Pan American Journal of Public Health**, v. 43, e. 22, 2019.
- WENDLAND E. M.; CAIERÃO J.; DOMINGUES C. POP-BRAZIL study protocol: a nationwide cross-sectional evaluation of the prevalence and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Brazil. **BMJ Open**, v. 8, e-021170, 2018.
- ZARDO, G. P. *et al.* Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 9, p. 3799–3808, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v19n9/1413-8123-csc-19-09-3799.pdf>> Acesso em: 19 fev. 2019.