

EFEITO TERAPÊUTICO DA VACINA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES COM NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE GRAU II – ESTUDO PILOTO

Data de aceite: 01/11/2023

Maiara Veiga Coutinho

Residência Médica em Clínica Médica -
UNICENTRO
Guarapuava/PR
<http://lattes.cnpq.br/0767461134233760>

Leticia Pitsch Simoni

Residência Médica em Psiquiatria - Escola
de Saúde Pública de São José dos
Pinhais
São José dos Pinhais/PR
<http://lattes.cnpq.br/9437204112348361>

Sara Laíse Cordeiro

Graduação em Medicina - Universidade
Regional de Blumenau (FURB)
Blumenau/SC
<http://lattes.cnpq.br/3873434698441712>

Keila Zaniboni Siqueira Batista

Docente, Departamento de Ciências
Naturais, Universidade Regional de
Blumenau (FURB)
Blumenau/SC
<http://lattes.cnpq.br/5074099913511055>

de casos intervencional, realizada entre maio de 2018 e janeiro de 2020, com onze mulheres com diagnóstico confirmado de neoplasia intraepitelial cervical grau II, atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), em Blumenau-SC. Após concordância e assinatura do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), cada participante recebeu uma dose intramuscular da vacina quadrivalente contra o HPV. A segunda avaliação foi realizada a partir de 30 dias pós-vacinação, por meio de nova coleta de exame citopatológico. Os resultados obtidos foram comparados tanto ao citopatológico quanto ao histopatológico do diagnóstico inicial, para determinação da evolução da lesão (regressão, estabilidade ou progressão). **Resultados:** quando contrastados os resultados dos exames histopatológico inicial com citopatológico pós-vacinação, observaram-se cinco casos de regressão (45,45%) e seis de estabilidade (54,54%). A comparação entre os resultados de citopatológico apresentou quatro pacientes com regressão (36,36%), quatro com estabilidade (36,36%) e três com progressão (27,27%). **Conclusão:** o estudo mostrou que há um provável potencial terapêutico da vacina quadrivalente contra

RESUMO: Objetivo: verificar a resposta terapêutica à vacina quadrivalente contra o Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres com neoplasia intraepitelial cervical grau II (NIC II). **Métodos:** trata-se de uma série

o Papilomavírus Humano em pacientes com grau II de lesão, mesmo quando aplicada em dose única.

PALAVRAS-CHAVE: Papillomaviridae, Vacina Quadrivalente Recombinante contra HPV tipos 6, 11, 16, 18, vacina contra Papilomavírus, Neoplasia Intraepitelial Cervical, Imunoterapia ativa.

THERAPEUTIC EFFECT OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE IN WOMEN WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADE II – PILOT STUDY

ABSTRACT: Objectives: analyse the therapeutic response for the quadrivalent Human Papillomavirus vaccine (HPV) in woman with Cervical Intraepithelial Neoplasia grade II (CIN 2). **Methodes:** this is an interventional case series report, carried out between May 2018 and January 2020, with eleven patients with confirmed diagnosis of grade II intraepithelial cervical neoplasia, at the Center for Integral Attention to Women's Health (CAISM), in Blumenau-SC. After agreement and signature of the ICF, each volunteer received an intramuscular dose of the quadrivalent HPV vaccine. The second evaluation was performed after 30 days post-vaccination, by means of a new collection of cytopathology. The results obtained were compared to both cytopathology and histopathology of the initial diagnosis, to determine the evolution of the lesion (regression, stability or progression). **Results:** when the results of the initial histopathological examinations were contrasted with the post-vaccination cytopathological, five cases of regression (45.45%) and six cases of stability (54.54%) were observed. The comparison between cytopathological results showed four patients with regression (36,36%), four with stability (36,36%) and three with progression (27,27%). **Conclusion:** the current study showed a possible therapeutic use of the quadrivalent Human Papillomavirus vaccine in patients with grade II lesions, even when applied in a single dose.

KEYWORDS: Papillomaviridae; Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18; Papillomavirus Vaccines, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Immunotherapy active.

1 | INTRODUÇÃO

Neoplasias intraepiteliais cervicais são definidas por mudanças das células situadas na zona de transformação cervical, devido à infecção pelo HPV (2). A neoplasia intraepitelial cervical (NIC) é classificada por meio da cito-histopatologia em graus I, II e III. Essa nomenclatura refere-se à classificação histológica de Richart, proposta em 1967, mas que guarda correlação com a histológica proposta pela OMS (1952) – dividida em displasias leve, moderada e acentuada ou carcinoma *in situ*; e com as estabelecidas pelo Sistema de Bethesda (2001) e pela Classificação Citológica Brasileira (2006), delimitadas em LSIL (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau) e HSIL (lesão intraepitelial escamosa de alto grau). Dessa forma, as NIC de graus II e III são denominadas, respectivamente, displasia moderada e displasia acentuada ou carcinoma *in situ*, e correspondem à lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), considerada precursora do câncer de colo do útero; enquanto a NIC de grau I é denominada displasia leve e corresponde à LSIL,

atualmente não tida como lesão precursora de tal neoplasia maligna, e sim como uma manifestação de uma infecção transitória causada pelo HPV (1).

O câncer do colo uterino e suas lesões precursoras podem ser rastreados através do exame citopatológico (CP) (1), iniciando-se aos 25 anos de idade para mulheres que já tiveram a sexarca, de acordo com as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (1); ou aos 25 para aquelas portadoras de HIV e aos 30 anos de idade para as mulheres da população geral, conforme as recomendações da OMS (2). Os exames devem ser realizados periodicamente, devendo se estender até os 64 anos de idade, conforme as Diretrizes Brasileiras (1), ou até os 50 anos de idade, conforme a OMS, após dois exames consecutivos com resultado negativo (2). Deve-se ter como grupo prioritário na população geral as mulheres de 30 a 49 anos, antecipando-se 5 anos para as acometidas pelo HIV, bem como mulheres entre 50 e 65 anos que não foram submetidas ao rastreio anteriormente (2).

O principal fator de risco para o desenvolvimento das lesões precursoras do colo uterino e do carcinoma subsequente, como mencionado anteriormente, é a infecção persistente por HPV de alto risco oncogênico, principalmente os subtipos HPV-16 e HPV-18. O risco de infecção é maior naqueles em que há relação sexual precoce, múltiplos parceiros sexuais e ausência de fatores de proteção (como uso preservativos e imunização); contudo, a infecção isoladamente não é considerada o suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical, visto que este não se desenvolve na maioria das mulheres com infecção persistente pelo HPV (3). Dessa maneira, a presença de cofatores, como outras infecções genitais, imunodeficiência, multiparidade, tabagismo e uso prolongado de anticoncepcional hormonal também está envolvida no processo de progressão e regressão da infecção por HPV e, conseqüentemente, sua evolução ou não para o câncer de colo uterino (3,4).

Sabe-se, atualmente, que há mais de 200 tipos do papilomavírus humano circulantes. Dentre esses, os tipos 6 e 11 são considerados como de baixo risco ou não oncogênicos e estão associados a alterações benignas de células cervicais e às verrugas anogenitais. Os tipos 16 e 18 são classificados como de alto risco ou oncogênico, pois representam potencial no desenvolvimento do câncer cervical e de outros cânceres anogenitais, sendo detectados em 99% das lesões precursoras cervicais (9). Cabe ressaltar, nesse contexto, que a infecção por um tipo de HPV não impede nem previne a infecção pelos demais tipos (5,9). Com relação ao quadro clínico, na maioria dos indivíduos portadores de HPV a infecção é assintomática e não há apresentação clínica ou subclínica, sendo que o período de latência pode ser de meses a anos (5). Ainda assim, a maioria das pessoas desenvolvem resposta imune contra o vírus e eliminam a infecção pelo HPV em até dois anos (4).

Devido à prevalência da infecção pelo HPV na população geral, bem como sua relação com alterações benignas, pré-malignas e, eventualmente, malignas, há um grande interesse em seu controle. Nesse sentido, no ano de 2006 a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a primeira vacina contra a infecção, Gardasil®, que protege contra subtipos

de baixo e alto risco, mais especificamente, 6, 11, 16 e 18, sendo, portanto, quadrivalente (12). Posteriormente, foram desenvolvidas as vacinas bivalente – Cervarix® (2007), contra os subtipos 16 e 18, e a nonavalente – Gardasil 9® (2014), que confere uma proteção adicional contra as variantes 31, 33, 45, 52 e 58, além dos demais presentes na quadrivalente (13 A, 13 B). Comparações entre as três vacinas desenvolvidas demonstram que elas apresentam eficácia similar contra os subtipos 16 e 18 (13 A).

Mesmo com a alta efetividade da vacina para a prevenção da infecção, não há um meio de prevenção completamente eficaz, exceto pela completa abstinência sexual. Tendo em vista a forte relação existente entre a infecção pelo vírus HPV e os graus de NIC, confirmada pela presença dos subtipos virais de alto risco 16 e 18 em 70 a 76% dos carcinomas de colo uterino (14), denota-se a importância de uma terapia adjuvante na infecção pelo HPV e suas formas de evolução.

Os tratamentos comumente utilizados para as neoplasias intraepiteliais cervicais incluem a técnica ablativa, por meio da crioterapia e da ablação térmica; e a técnica excisional, através da excisão da zona de transformação ou da conização com bisturi frio, sendo que o tratamento excisional pode apresentar uma maior taxa de cura em relação às demais técnicas (16). Porém, esses tratamentos são invasivos e podem causar complicações como hemorragia, infecções graves, estenose cervical, aborto espontâneo e parto prematuro, além da possibilidade de recidiva (2). Essas intercorrências podem influenciar na decisão de tratamento das mulheres em idade fértil, as quais compreendem majoritariamente a prevalência de NIC (17); dessa forma, buscam-se métodos menos invasivos de tratamento das pacientes acometidas.

Na busca por novas formas de terapia, diferentes estratégias têm sido estudadas para desenvolver a vacina terapêutica do HPV (18). Um estudo realizado com mulheres entre 15 e 26 anos demonstrou que houve remissão das lesões cervicais causadas pelo HPV entre aquelas que haviam recebido a vacina quadrivalente. Além disso, o número de recidivas foi menor (6,6%) quando comparado àquelas que receberam placebo (12,2%) (14).

Resultados semelhantes foram observados em um ensaio clínico utilizando a vacina, no qual houve uma diferença de recorrência/persistência da lesão após conização cervical de 3,3% nas pacientes vacinadas contra 10,7% naquelas que não receberam a vacina (19). Com essa expectativa os estudos VACCIN (15), The NOVEL (20) e SPERANZA (21) estão avaliando a utilidade da vacina como tratamento adjuvante ao procedimento invasivo em mulheres com NIC de alto grau.

Em um estudo *in vitro* realizado com cultura de monócitos de mulheres com NIC I, a vacina quadrivalente recombinante contra o HPV induziu aumento na síntese de óxido nítrico em relação ao grupo controle. Visto que o óxido nítrico é prejudicial à replicação tumoral acelerada, tais resultados sugerem um possível potencial terapêutico da vacina (22).

Uma vez que alguns estudos indicam uma melhor evolução da infecção com o uso da vacina quadrivalente, além de propor seu uso como adjuvante no tratamento de lesões cervicais recorrentes e neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (HSIL) (23), o presente trabalho objetivou avaliar o efeito da vacina contra o papilomavírus humano na neoplasia intraepitelial cervical de mulheres com grau II (NIC II), antes dos procedimentos terapêuticos padrões.

2 | MÉTODOS

Foi realizado um estudo piloto, prospectivo, intervencional e qualitativo em formato de série de caso, com a aplicação da vacina quadrivalente recombinante contra o HPV em mulheres com neoplasia intraepitelial cervical grau II, atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), em Blumenau/SC, no período de maio de 2018 a janeiro de 2020. Foram avaliadas nesse período onze pacientes, que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão para o estudo, conforme aprovação ética sob protocolo CAAE 58278916.7.0000.5370.

As mulheres incluídas no estudo apresentavam diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical de grau II, confirmado por exame histopatológico (HP) de até 6 meses, e concordaram livremente em participar do estudo após esclarecimentos. Foram excluídas as pacientes que já haviam sido submetidas a tratamento prévio para NIC de grau II, e/ou com doenças de comprometimento imune, e/ou menores de 18 anos e/ou gestantes. A escolha pelo grupo de pacientes com o diagnóstico de NIC II se baseou no fato de ser uma lesão que regride espontaneamente menos que NIC I e por ter menor tempo de evolução quando comparado com o NIC III (25).

Após uma explanação sobre a pesquisa e consentimento das voluntárias, foram coletadas informações sobre fatores de risco, com o objetivo de avaliar possíveis influências na evolução da lesão, tais como multiparidade, tabagismo, imunodeficiência, infecções genitais ou infecções sexualmente transmissíveis prévias, uso de anticoncepcionais hormonais, número de parceiros, relação sexual precoce e deficiência de micronutrientes (3,4). Foram utilizadas perguntas fechadas e abertas para determinar o parâmetro de referência de certas variáveis, como idade da primeira relação sexual, tempo de uso e via de administração do contraceptivo hormonal. A idade de corte para relação sexual precoce foi determinada antes dos 19 anos, uma vez que estudos epidemiológicos demonstraram maior prevalência de lesões pré-neoplásicas ou câncer de colo de útero nessa faixa etária (26, 27). Os dados sociodemográficos e clínicos das pacientes foram obtidos dos prontuários. A fim de assegurar a integridade destas, todas as informações pessoais foram mantidas em sigilo.

Na sequência, as participantes receberam uma única dose, via intramuscular, da vacina quadrivalente, que previne contra as cepas oncogênicas, principalmente HPV 16 e

18, normalmente envolvidas nas infecções que evoluem para NIC II (3). As doses vacinais foram transportadas e aplicadas segundo normas técnicas vigentes até o momento das aplicações. Após 30 dias da aplicação da vacina, nova avaliação citopatológica foi realizada por meio de coleta ginecológica por enfermeiro habilitado, e analisada por três especialistas em patologia distintos, a fim de minimizar erros subjetivos de aferição (28).

A avaliação do efeito da vacina foi realizada por intermédio dos novos laudos do exame citopatológico; assim, os resultados gerados foram comparados com os citopatológicos anteriores e o histopatológico de diagnóstico da paciente. Cabe ressaltar, nessa conjuntura, que não foi possível realizar nova coleta de amostra histopatológica, uma vez que se trata de pacientes atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS) abordadas após o diagnóstico, não tendo, portanto, indicação para realização de novo exame pelo SUS, o que constitui uma limitação do presente estudo. Mesmo com essa restrição, a comparação entre os exames possibilitou uma amostra maior para estabelecer uma possível classificação em progressão, regressão ou estabilidade das lesões de NIC II, de cada uma das pacientes avaliadas.

3 | RESULTADOS

Os dados colhidos dos prontuários e autorreferidos por meio do questionário semiestruturado auxiliaram na construção da história clínica e na análise dos possíveis fatores de risco que podem influenciar no desenvolvimento de lesões pré-malignas do colo uterino, os quais estão sumarizados no Quadro 1. Dentre as mulheres que possuíam fatores de risco: 81,81% possuíam mais de 25 anos, 81,81% tiveram relação sexual precoce, 72,72% estavam em uso de anticoncepcionais hormonais e 18,18% já usaram, 63,63% eram multíparas, 18,18% possuíam deficiência de micronutrientes, 9,09% eram tabagistas, 9,09% não tinham parceiro fixo no último ano e 9,09% possuíam outra infecção genital (candidíase).

No exame de Papanicolau, os diagnósticos descritivos de um laudo de esfregaço cervical podem ser: dentro dos limites da normalidade, alterações celulares benignas e atipias celulares. As atipias celulares se subdividem em: células atípicas de significado indeterminado; atipias em células escamosas; atipias em células glandulares; outras neoplasias malignas. Células atípicas de significado indeterminado podem ser classificadas como escamosas – sendo possivelmente não neoplásicas (ASC-US) ou não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H), glandulares e de origem indefinida. Já as atipias em células escamosas são divididas em lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) - compreendendo efeito citopático pelo HPV e NIC grau I; lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) – compreendendo NIC graus II e III; lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão; e carcinoma epidermoide invasor (NOVO). Tais dados estão apresentados nos Quadros 2 e 3.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Paciente 11
Idade	37	41	42	22	40	44	22	40	34	26	30
Tabagismo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim (3,5 maços/ano)
Parceiro fixo no último ano	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Multiparidade	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim
Outra infecção genital / IST	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim – candidíase	Não	Não	Não
Anticoncepcional hormonal (tempo de uso e via de administração)	Em uso (5 anos, injetável)	Em uso (21 anos, VO)	Uso anterior (20 anos, interrupção há 6 meses, VO)	Uso anterior (3 anos, interrupção há 5 anos, VO)	Em uso (2 anos, VO)	Em uso (30 anos, VO)	Em uso (5 anos, VO)	Não	Em uso (12 anos, injetável)	Em uso (10 anos, VO)	Em uso (13 anos, injetável)
Relação sexual precoce (< 19 anos)	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Deficiência de micronutriente	Não soube informar	Não	Não	Não	Sim (ferro)	Não	Não soube informar	Sim (vitamina B)	Não	Não	Não

Quadro 1: Fatores de risco obtidos nos prontuários e questionários aplicados às pacientes atendidas no CAISM e avaliadas no estudo.

Fonte: Do autor. VO: via oral.

No Quadro 2, observam-se os dados comparativos entre os resultados obtidos por três avaliadores diferentes. Os exames citopatológicos das mulheres vacinadas demonstraram que quatro pacientes tiveram regressão da lesão (36,36%), três delas obtiveram progressão (27,27%) e quatro apresentaram estabilidade do grau da lesão (36,36%).

Identificação	CP anterior (data: resultado)	CP posterior			Comparação entre os resultados
		Patologista 1	Patologista 2	Patologista 3	
Paciente 1	22/06/17: LSIL	HSIL	HSIL	HSIL	Progressão
Paciente 2	22/12/17: LSIL	Negativo para malignidade	LSIL	ASC-H	Regressão
Paciente 3	30/05/18: ASC-H	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Regressão
Paciente 4	28/06/18: LSIL	HSIL	HSIL	HSIL	Progressão
Paciente 5	28/06/18: ASCUS	ASC-H	ASC-H	LSIL	Progressão
Paciente 6	28/08/18: HSIL	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Regressão
Paciente 7	08/10/18: ASC-H	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Regressão
Paciente 8	04/12/18: HSIL	HSIL	HSIL	HSIL	Estabilidade
Paciente 9	25/03/19: HSIL	HSIL	HSIL	HSIL	Estabilidade
Paciente 10	04/07/19: HSIL	HSIL	HSIL	HSIL	Estabilidade
Paciente 11	04/07/19: HSIL	ASC-H	ASC-H	ASC-H	Estabilidade

Quadro 2: Resultados dos exames de citopatológicos (CP) anteriores e análise após a vacinação das pacientes.

Fonte: Do autor.

Na comparação do Quadro 3 entre o histopatológico de diagnóstico de NIC II e o citopatológico após a vacinação, foram verificados cinco casos de regressão (45,45%) e seis de estabilidade (54,54%).

Identificação	HP anterior (data: resultado)	CP posterior			Comparação entre os resultados
		Patologista 1	Patologista 2	Patologista 3	
Paciente 1	12/04/18: NIC II	HSIL	HSIL	HSIL	Estabilidade
Paciente 2	12/04/18: NIC II	Negativo para malignidade	LSIL	ASC-H	Regressão
Paciente 3	07/06/18: NIC II	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Regressão
Paciente 4	28/06/18: NIC II	HSIL	HSIL	HSIL	Estabilidade
Paciente 5	28/06/18: NIC II	ASC-H	ASC-H	LSIL	Regressão
Paciente 6	28/08/18: NIC II	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Regressão
Paciente 7	04/12/18: NIC II	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Negativo para malignidade	Regressão

Paciente 8	04/12/18: NIC II	HSIL	HSIL	HSIL	Estabilidade
Paciente 9	28/05/19: NIC II	HSIL	HSIL	HSIL	Estabilidade
Paciente 10	13/08/19: NIC II	HSIL	HSIL	HSIL	Estabilidade
Paciente 11	29/08/19: NIC II	ASC-H	ASC-H	ASC-H	Estabilidade

Quadro 3: Comparação entre os resultados dos histopatológicos (HP) anteriores e análise citopatológica (CP) após a vacinação das pacientes.

Fonte: Do autor.

4 | DISCUSSÃO

O presente estudo apresentou dados variados quando comparamos os exames prévios de citopatologia e histopatologia com as avaliações pós-vacinais em mulheres com NIC II. Cabe ressaltar que todas as voluntárias avaliadas (n = 11) apresentaram algum fator de risco relacionado à infecção pelo HPV e/ou progressão para lesões mais graves.

Quando realizada a comparação entre histopatológico e citopatológico, os resultados foram classificados em 54,54% de estabilidade e 45,45% de regressão. Das pacientes que demonstraram regressão da doença (n = 5), apenas uma delas não tinha mais de 25 anos. No entanto, todas faziam ou fizeram uso de contraceptivo hormonal. Além disso, uma delas não possuía parceiro fixo no último ano, cinco tiveram relação sexual antes dos 19 anos, uma era tabagista, outra possuía deficiência de micronutrientes e três voluntárias eram múltíparas.

Estudos têm demonstrado que variáveis como relação sexual precoce, ausência de parceiro fixo e presença de outras ISTs estão relacionadas com maior vulnerabilidade em contrair HPV (26,27). A literatura ainda relata que o uso a longo prazo de anticoncepcional via oral, considerado por alguns estudos a partir de 5 anos, está relacionado ao maior risco de desenvolvimento de carcinoma invasivo e lesões pré-cancerosas, como um cofator que interage com o HPV; apesar de haver um decréscimo nesse risco quando cessado o uso (29,30). Logo, essa situação sugere que pode ter ocorrido um efeito imunomodulador estimulado pela vacina para tal resultado, uma vez que todas as pacientes desse grupo possuíam alguma condição que pudesse influenciar negativamente na evolução (31).

Os resultados das pacientes 1, 4, 8, 9 e 10 foram descritos como estabilidade, ou seja, sem modificação do padrão de lesão. Dentre os fatores de risco elucidados como possível interferência na evolução da NIC, uma não era múltipara, três delas estavam em uso de anticoncepcional e outra já haviam feito uso. Além disso, quatro mulheres relataram relação sexual precoce, uma delas apresentava deficiência de micronutriente e outra infecção genital por candidíase. Todavia, por não ser considerada uma infecção sexualmente transmissível (8), não demonstra maior exposição ao HPV ou a outras ISTs

(27). Com relação à deficiência de micronutrientes, a literatura ainda não esclareceu totalmente seu estabelecimento como fator de risco (32).

A estabilidade da lesão pode sugerir um equilíbrio entre a modulação imunológica e a progressão natural da lesão. Contudo, como o tempo médio estimado de transição de NIC II para NIC III é de aproximadamente dois anos e a duração total da HSIL é 12,5 anos (33), a análise realizada entre a vacinação e a coleta no novo citopatológico não cobriu essa janela de tempo. Assim, a estabilidade da lesão da paciente pode ser resultado do estímulo vacinal ou do próprio curso natural da infecção.

Analisando com base nos histopatológicos diagnósticos, não houve nenhuma progressão. Isso pode demonstrar que a vacina contribuiu para ao menos estabilizar as lesões, ou ainda poderia ser devido ao tempo natural da história de evolução da doença.

Quando analisados entre si, os resultados fornecidos pelos três avaliadores apresentaram a mesma conclusão final das comparações entre as lesões, apesar de algumas discordâncias. Na comparação entre os citopatológicos, houve divergência entre todos os especialistas nas análises da paciente 2, levando a um resultado inconclusivo em um primeiro momento. Porém, para a conclusão pós-vacinação dessa paciente, foi observado que duas das três análises concluíam regressão. Não foi possível ter esse mesmo zelo com a análise dos exames diagnósticos iniciais, pois os laudos são realizados apenas uma vez como procedimento padrão para o cuidado da saúde das pacientes no sistema público de saúde no Brasil (34).

A diferença de resultados quando analisada pelos dois métodos diagnósticos pode ser dada pelo tempo entre o resultado do primeiro citopatológico e o resultado pós-vacinação ser maior que o intervalo entre histopatológico e o novo citopatológico. Além disso, nem todos os primeiros citopatológicos foram conclusivos de HSIL, isto é, alguns apresentavam diagnósticos de lesões mais iniciais. Quando realizada a comparação entre os diferentes citopatológicos, houve resultados de progressão de lesões de baixo grau para de alto grau e, por isso, não necessariamente significaria que a lesão de grau II teria evoluído. Diante desses obstáculos, é mais fidedigno o uso do histopatológico como diagnóstico conclusivo. A literatura preconiza que mesmo quando a análise é feita com métodos diferentes, o exame confirmatório de diagnóstico de NIC é o anatomopatológico (1). Quando comparadas as sensibilidades dos exames cervicais, o exame histológico é considerado padrão ouro; abaixo dele, o citopatológico é o mais sensível e a colposcopia, mais específica (35). Pelo fato de ser o exame mais atual antes das pacientes serem vacinadas, os laudos de histopatológico foram utilizados como confirmatórios da análise.

Esses resultados propõem possibilidades terapêuticas da vacina na forma neoadjuvante ou adjuvante ao tratamento convencional, podendo evitar a permanência, recidivas ou invasão após a intervenção invasiva (15,16,19–21). Outra proposta para a vacina seria sua utilização como terapia principal e menos invasiva em casos de contraindicações relativas ou absolutas à terapia invasiva.

Na realização do trabalho, não houve a oportunidade de realização de exame anatomopatológico posterior aos 30 dias da vacina, ou de coletar um citopatológico atualizado antecedendo a vacinação. Apesar disso e da diferença entre a sensibilidade dos exames (citopatológico e histopatológico), a análise ainda é suficiente para gerar a sugestibilidade da conclusão dos dados (35).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, há indicação da possibilidade de regressão ou estabilidade da lesão de NIC II quando estimulada pela vacina quadrivalente contra o HPV, tanto na análise comparativa entre os exames citopatológicos como na análise do citopatológico com o anatomopatológico. Portanto, há um possível efeito terapêutico da vacina quadrivalente quando utilizada em mulheres com tal lesão causada pela infecção pelo HPV. Além disso, tal possibilidade de uso desse imunobiológico poderia diminuir a frequência de procedimentos mais invasivos para tratamento padrão nas mulheres acometidas.

Apesar disso, baseado na evolução natural da doença, se faz necessária uma análise a longo prazo das pacientes vacinadas, bem como a possibilidade de realização de exames mais sensíveis e uma comparação entre o mesmo método de diagnóstico. Nesse sentido, seria importante a execução de estudos mais robustos utilizando a vacina quadrivalente com intuito terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero [Internet]. INCA – Instituto Nacional de Câncer. 2018. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-brasileiras-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>
2. World Health Organization. WHO Guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization, 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342365>
3. Bonnez, William; Douglas Jr., John M. Papilomavirus. In: Goldman Cecil Medicina. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2020. Vol. 1, p. 2185-2189.
4. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins & Cotran, Patologia: Bases Patológicas das Doenças. Tradução da 9ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2016. 1421 p.
9. Center for Disease Control. Epidemiology and prevention of vaccine preventable disease. 14th edition. Washington D.C., 2023 [cited 2023 July 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>
5. Carvalho NS de, Silva RJ de C da, Val IC do, Bazzo ML, Silveira MF da. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Epidemiologia e Serviços de Saúde [Internet]. 2021 ;30(spe1). Available from: <https://www.scielo.br/pdf/ress/v30nspe1/2237-9622-ress-30-esp1-e2020790.pdf>

12. Food and Drug Administration. Gardasil I FDA [Internet]. 2023 [cited 2023 July 10]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil>
- 13A - Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel)*. 2021 Nov 30;9(12):1413. doi: 10.3390/vaccines9121413. PMID: 34960159; PMCID: PMC8706722.
- 13B – de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. *Acta Cytol*. 2019;63(2):159-168. doi: 10.1159/000497617. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30870844.
14. Nadal SR, Nadal LRM. Vacinação profilática para pacientes com doenças causadas pelo papilomavírus humano (HPV) [Internet]. Vol. 34, *Journal of Coloproctology*. Sociedade Brasileira de Coloproctologia; 2014 [cited 2023 July 10]. p. 1–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2237936314000021?via%3Dihub>
15. van de Laar RLO, Hoffhuis W, Duijnhoven RG, Polinder S, Melchers WJG, van Kemenade FJ, et al. Adjuvant vaccination against HPV in surgical treatment of Cervical Intra-epithelial Neoplasia (VACCIN study) a study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Cancer*. 2020 Jun 9;20(1):539.
16. Basu P, Taghavi K, Hu SY, Mogri S, Joshi S. Management of cervical premalignant lesions. *Curr Probl Cancer*. 2018 Mar-Apr;42(2):129-136. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2018.01.010. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29428790.
17. Grabosch SM, Shariff OM, Helm CW. Non-steroidal anti-inflammatory agents to induce regression and prevent the progression of cervical intraepithelial neoplasia [Internet]. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018 [cited 2023 July 10]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004121.pub4>
18. Clark KT, Trimble CL. Current status of therapeutic HPV vaccines [Internet]. Vol. 156, *Gynecologic Oncology*. Academic Press Inc.; 2020 [cited 2023 July 10]. p. 503–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870557/>
19. del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, et al. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. *Vaccines [Internet]*. 2020 May 23 [cited 2023 July 10];8(2):245. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/8/2/245>
20. Nonavalent Prophylactic HPV Vaccine (GARDASIL9) After Local Conservative The NOVEL Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2019 [cited 2023 July 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03979014>
21. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecol Oncol [Internet]*. 2018 Nov 1 [cited 2023 July 10]; 151(2):229–34. Available from: <http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090825818311636/fulltext>
22. Pavão J, Arruda TS. Avaliação in vitro do efeito terapêutico da vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano (HPV) em monócitos de mulheres infectadas pelo HPV. Universidade Regional de Blumenau – FURB; 2014.

23. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*. 2020 Feb 27 [cited 2023 July 16]; 20(1):274. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-8371-z>
24. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Sep 2]; 130(2):264–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23623831/>
25. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia. *JNCI Monogr* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2020 Sep 2];2003(31):14–9. Available from: <https://academic.oup.com/jncimono/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003476>
26. Figueiredo T, Souza CQ, Castilho EN, Silva TMR, Silva EP, Siqueira LG, et al. Análise do Perfil de Mulheres com Lesões Pré-Cancerosas de Colo do Útero. *Saúde em Rev* [Internet]. 2015 Dec 30 [cited 2023 July 10];15(41):3–13. Available from: <https://www.metodista.br/revistas/revistas-unimep/index.php/sr/article/view/2728>
27. de Melo SCCS, Prates L, Carvalho MD de B, Marcon SS, Pelloso SM. Cytopathological alterations and risk factors for uterine cervical neoplasm. *Rev Gaucha Enferm* [Internet]. 2009 [cited 2020 Sep 2];30(4):602–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-14472009000400004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
28. Gomes DS, Porto SS, Balabram D, Gobbi H. Inter-observer variability between general pathologists and a specialist in breast pathology in the diagnosis of lobular neoplasia, columnar cell lesions, atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ of the breast. *Diagn Pathol* [Internet]. 2014 Jun 19 [cited 2023 July 10];9(1):121. Available from: <http://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-1596-9-121>
29. Smith JS, Green J, Berrington De Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1159–67.
30. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. Burk RD, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jan 25 [cited 2020 Sep 2];11(1):e0147029. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0147029>
31. Disaia PJ, Creasman W, Mannel R, McMeekin DS, Mutch D. *Clinical Gynecologic Oncology* [Internet]. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. Available from: https://books.google.com.br/books?id=MkoQDgAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=true
32. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases Report WORLD [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 2]. Available from: www.hpvcentre.net
33. Zeferino LC, Bedone AJ, Faúndes A, Oyakawa N. Duração da Neoplasia Intra-Epitelial e do Carcinoma Invasor do Colo Uterino: Estudo Epidemiológico. *Rev Bras Ginecol e Obs* [Internet]. 1998 Dec [cited 2020 Sep 2];20(10):565–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72031998001000004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

34. Farias AMRO, Horta ALA, Ribeiro CM, Pires CL, Claro IB, Corrêa F de M, et al. Qualidade para Laboratório de Citopatologia Laboratório de Citopatologia. Rio de Janeiro, RJ: INCA; 2012. 191 p.
35. Lima TM, Lessa PRA, Freitas LV, Teles LMR, Aquino PDS, De Castro Damasceno AK, et al. Análise da capacidade diagnóstica dos exames preventivos do câncer de colo uterino. ACTA Paul Enferm [Internet]. 2012 [cited 2020 Sep 2];25(5):673–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002012000500005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt