

Vacinas contra o Papilomavírus Humano – HPV

Tatiana Bragueto¹, Linda Emiko Suzuki²

1 – Farmacêutica-Bioquímica - Cianorte - Paraná

2 – Professora-Adjunta de Citologia Clínica da Universidade Estadual de Maringá.
Farmacêutica-Bioquímica Doutora em Saúde Pública - Maringá - Pr

Resumo

A infecção pelo Papilomavírus humano representa um autêntico desafio em termos de saúde pública, pois afeta milhões de indivíduos em todo o mundo. Existem mais de 200 tipos diferentes de HPV. Os HPVs podem ser de baixo e de alto risco para o desenvolvimento do câncer. Assim, os HPVs de tipos 6 e 11, encontrados na maioria das verrugas genitais e papilomas laríngeos, parecem não oferecer nenhum risco de progressão para malignidade. Os vírus de alto risco, principalmente HPV tipos 16, 18, 31, 33, 45 e 58 têm probabilidade maior de persistir e estarem associados a lesões pré-cancerígenas e tumores genitais. A infecção por HPV no cérvix humano é o primeiro passo para o desenvolvimento do câncer cérvico-uterino, portanto, é dado como prioridade o desenvolvimento de vacinas profiláticas contra a infecção por esse vírus. Esse trabalho de revisão busca demonstrar a atual situação das vacinas referentes à infecção por Papilomavírus humano. As vacinas profiláticas contra HPV visam impedir a infecção por esse vírus, enquanto que as vacinas terapêuticas pretendem tratar o indivíduo já infectado sem sintomas ou o portador de uma lesão causada por HPV. A vacina funciona estimulando a produção de anticorpos específicos para cada tipo de HPV. A vacina tem demonstrado de 90% a 100% de eficácia em prevenir a infecção persistente de tipo específico de HPV, ou seja, tipos 6, 11, 16 e 18. Os testes clínicos estão sendo demonstrados na fase 3. A proteção contra a infecção vai depender da quantidade de anticorpos produzidos pelo indivíduo vacinado, a presença destes anticorpos no local da infecção e a sua persistência ao longo do tempo. Vale ressaltar que a vacina não irá proteger contra infecções por HPV preexistentes nem contra outros tipos de HPV, sendo o exame de prevenção do câncer ginecológico através do Papanicolaou necessário como rotina, conforme recomenda o Ministério da Saúde no Brasil.

Palavras-Chave: Câncer de colo uterino, Papilomavírus humano, vacinas

Summary

Human Papillomavirus vaccines

The infection by human Papillomavirus represents an authentic challenge when talking about public health, because it affects millions of individuals all over the world. There are more than 200 different types of HPV. Only the high risk types are related to malignant tumors. HPV are classified in low and high risk types. Thus, HPV type 6 and 11, found in most of the genital warts and laryngeal papillomas, seem not to offer any risk of progressing to malignance. The viruses of high risk (mainly HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 58) have greater probability of persisting and being associated to pre-cancerous lesions and genital tumors; and specifically HPV type 16 is three times more frequent in the cancer of the scaly epithelium. The infection by HPV in the human cervix is the first step for the cervix-uterine cancer; therefore it is considered priority the infection by HPV for the development of prophylactics vaccines. This piece of work demonstrates the current situation of the vaccines referring to the infection by human Papillomavirus. The vaccines against prophylactics HPV try to prevent the infection by that virus, while the therapeutic vaccines intend to treat the already infected individual or till the bearer of a lesion caused by HPV. The vaccine works stimulating the production of specific antibodies for each type of HPV. The vaccine has demonstrated 90% to 100% of effectiveness in persistent prevention of a specific type of HPV; the prevention of the pre-cancerous lesions is presented in the phase 3 of the clinical tests. The protection amount against the infection will depend on the amount of antibodies produced by the vaccinated individual, and its presence of these antibodies in the place of the infection and its persistence during a long period of time. It is worth to say that the vaccine won't protect against pre-existent HPV infections, being the screening of routine of cancer prevention necessary as Ministério da Saúde in Brazil recommends.

Keywords: Cervical cancer, human papillomavirus, vaccines

Introdução

A infecção pelo Papilomavírus humano representa um autêntico desafio em termos de saúde pública, pois afeta milhões de indivíduos em todo o mundo, inclusive no Brasil. Para agravar a situação, essa virose pode acometer homens e mulheres, adultos e crianças, constituindo, portanto, uma afecção de caráter multidisciplinar.

As infecções por HPV são relativamente comuns em indivíduos normais, variando de 20 a 40% conforme a idade e o estado imune, sendo mais comuns entre os jovens. A maior parte dessas infecções regride espontaneamente, sendo na maioria das vezes totalmente assintomática. O risco de desenvolvimento de doença está associado a infecções persistentes por esse vírus, sobretudo aquelas que envolvem os tipos de alto risco oncogênico (4).

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus da família Papovaviridae, capaz de induzir lesões de pele ou mucosa, as quais mostram um crescimento limitado e habitualmente regredem espontaneamente. Existem mais de 200 tipos diferentes de HPV, entretanto, somente os tipos de alto risco estão relacionados a tumores malignos (1).

As estimativas mundiais indicam que aproximadamente 20% dos indivíduos normais estão infectados com HPV. Segundo a Organização Mundial de Saúde, se registram mais de 500 mil novos casos por ano de câncer de colo de útero, dos quais em torno de 70% ocorrem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (15). E não superior a 15% da população feminina brasileira está envolvida em um programa de prevenção do câncer de colo de útero, o que explica, em parte, as altas incidências dessa neoplasia em nosso país. No entanto,

em países desenvolvidos, com ampla cobertura da população por programas de prevenção, existe uma porcentagem importante de mulheres que continuam sucumbindo à doença devido a falhas do teste de Papanicolaou (4).

Com o desenvolvimento da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), descobriu-se que infecções pelo HPV podem ser muito mais comuns, atingindo desde portadoras assintomáticas até pacientes com câncer cervical invasivo. Não são todos os tipos de Papilomavírus que podem se transformar em tumores malignos, os tipos mais comumente associados a verrugas, na sua grande maioria, não são os mesmos encontrados nos tumores malignos (2). As infecções "persistentes" por alguns tipos de vírus são consideradas como necessárias para desenvolver o câncer de colo uterino, por isso que o desenvolvimento de vacinas eficientes é considerado de suma importância para o controle desta enfermidade (14).

A história natural do carcinoma do colo uterino pode ser dividida em três fases: a primeira quando já está presente a infecção por HPV, sem outras manifestações detectáveis; a segunda quando já estão presentes alterações morfológicas das células do epitélio do colo uterino, que caracterizam as lesões intra-epiteliais; e a terceira com a presença de lesão atravessando a membrana basal do epitélio, caracterizando o carcinoma invasor, fase esta irreversível e que, se não tratada, levará ao óbito (7).

O câncer cérvico-uterino é uma neoplasia muito freqüente na população feminina; constitui 36% dos tumores malignos que apresentam os países em desenvolvimento, sendo também a segunda causa de morte em mulheres no mundo (3).

Os HPVs são classificados em genotipos de baixo e de alto riscos para o câncer. Assim, os HPVs de tipo 6 e

11, encontrados na maioria das verrugas genitais e papilomas laríngeos, parecem não oferecer nenhum risco de progressão para malignidade. Os vírus de alto risco (principalmente HPV tipos 16, 18, 31, 33, 45, 58) têm probabilidade maior de persistir e estarem associados a lesões pré-cancerígenas e tumores genitais; e especificamente o HPV do tipo 16 é três vezes mais freqüente no câncer do epitélio escamoso (1, 3, 6 e 15). O tipo de HPV 16 foi considerado pela IARC (*Internacional Agency for Research on Cancer*) como definitivamente carcinogênico para a raça humana (7).

Segundo Linhares e Villa (2006) o HPV 16 sozinho é responsável por aproximadamente metade dos casos de câncer do colo do útero, além de estar envolvido na gênese de outros tumores anogenitais, como vulva, pênis e ânus, embora em proporções menores (6).

A infecção por HPV no cérvix humano é o primeiro passo para o câncer cérvico-uterino, portanto, é dada como prioridade a infecção por HPV para o desenvolvimento de vacinas profiláticas. A resposta imune contra os vírus envolve tanto a resposta imune humoral como a celular.

O fator de risco mais importante para o câncer cérvico-uterino é a infecção pelo vírus HPV de alto risco; e para que haja a progressão da neoplasia intra-epitelial cervical, é necessária a participação de outros fatores, como alterações em proto-oncogenes (c-myc, ras e erbB2), anti-oncogenes (p53, Rb) e da resposta imune do hospedeiro (3).

Uma das razões comuns relacionadas com a persistência de infecção por HPV é o vírus da imunodeficiência humana. Doentes HIV-positivos, bem como aqueles com outras causas de imunossupressão, têm risco aumentado para câncer oral e anogenital associados ao HPV. A

eficácia da vacina contra o HPV para reduzir a incidência desses tumores nos imunodeprimidos pode depender de vários fatores, incluindo os efeitos do imunocomprometimento na resposta à vacinação, se os doentes têm tipos virais não usados na vacina e se imunização deva ocorrer antes que a depressão imunológica seja acentuada (9 e 10).

A infecção por HPV geralmente produz lesões verrugosas planas e hiperqueratosas no epitélio escamoso sem inflamação local. O HPV aparentemente evade da resposta imune e a infecção geralmente perdura por vários anos. O ciclo de replicação do HPV ocorre dentro dos queratinócitos e os vírions maduros escapam da superfície epitelial através dos queratinócitos que descamam. Desta maneira, durante a infecção há pouca presença de antígenos virais e poucas células apresentadoras de antígenos. A lesão produzida pelo HPV genótipos para a mucosa anogenital, ocasionalmente se converte em maligna, particularmente nos sítios de união do epitélio escamoso (3).

Considerando a importância do tema, esse trabalho de revisão busca demonstrar a atual situação das vacinas referentes à infecção por papilomavírus humano.

Vacinas contra o Papilomavírus humano

Para desenvolver uma vacina contra o câncer cérvico-uterino devem ser considerados vários aspectos da imunologia contra o câncer e contra o vírus do papiloma. Uma vez analisada a resposta imune humoral e celular, assim como a presença de antígenos tumorais e vírions por moléculas HLA, é importante definir as estratégias para elaborar as vacinas. Assim, é necessário que existam dois tipos de vacinas: as profiláticas e as terapêuticas. As primeiras são aplicadas antes da infecção, com a

finalidade de produzir anticorpos neutralizantes contra o HPV. Já as segundas serão usadas subsequentes à infecção, para evitar a replicação do vírus, contra as proteínas de membrana dos vírus e também para controlar o crescimento tumoral contra o HPV que está integrado ao DNA do hospedeiro (3).

As vacinas contra HPV profiláticas visam impedir a infecção por esse vírus, enquanto que as vacinas terapêuticas pretendem tratar o indivíduo já infectado ou até o portador de uma lesão causada por HPV. As vacinas profiláticas começaram a ser pesquisadas há alguns anos nos EUA e hoje aproximadamente 25.000 mulheres, em vários países, participam de estudos sobre essa vacina, que até o momento tem se mostrado segura, bem tolerada, altamente imunogênica e eficaz contra os tipos de HPV que causam as verrugas genitais e 70% dos casos de câncer do colo de útero (4).

Os primeiros estudos sobre a vacina para prevenir o câncer do colo de útero concluíram que o recurso é 100% eficiente, bloqueando a doença e as lesões que podem tornar-se tumores malignos, anunciadas pelos fabricantes.

Estão sendo estudadas as vacinas Cervarix produzidas pela GlaxoSmithKline e Gardasil produzidas pela Sanofi Pasteur MSD/Merck.

As vacinas em testes protegem contra quatro tipos de HPV – 6, 11, 16 e 18. Os tipos 16 e 18 são responsáveis por 70% ou mais dos cânceres de colo de útero. Já os 6 e 11 respondem por mais de 90% das verrugas genitais.

A vacina Cervarix é uma vacina bivalente e protege contra HPV 16 e 18.

A vacina chamada de Gardasil foi geneticamente desenvolvida e bloqueia a infecção. Os resultados estão na fase III de testes, que envolvem grande número de voluntárias e

consistem na última etapa antes da chegada do produto ao mercado. Entre as mulheres que receberam a vacina, nenhuma desenvolveu câncer cervical ou lesões pré-câncer nos dois anos seguintes. No grupo que não recebeu a vacina, 21% teve registro de lesões no útero ou câncer cervical. A vacina é preventiva, ou seja, só serve para conferir imunidade a pessoas que ainda não foram infectadas com o vírus (6).

Fases do teste da vacina para verificar eficácia

Os estudos para a produção do protótipo da vacina contra o HPV 16 foram iniciados em 1996 pela Merk Sharp & Dohme. Em 2000 a empresa realizou o primeiro estudo de uma vacina única contra os HPV 6, 11, 16 e 18. Os resultados dos estudos fase III foram apresentados em outubro de 2005. Mais de 20 mil mulheres participaram da pesquisa.

A eficácia da vacina foi avaliada em quatro estudos clínicos controlados com placebo, duplo-cegos, randômicos, fase II e III, que avaliaram 20.541 mulheres, em 33 países com idade de 16 a 26 anos. Todas as participantes foram acompanhadas por até cinco anos após o início das pesquisas. O Brasil teve grande importância na realização dos estudos, com a inclusão de mais de 3.400 mulheres (5, 6).

Os estudos foram desenhados com o objetivo de avaliar os *end-points* relacionados a NIC 2 e NIC 3, ou seja, lesões de alto grau pré-cancerosas que representam cerca de 2% a 3% de todas as infecções por HPV. Entre os objetivos, não estava apenas prevenir a infecção em mulheres sem contato com o vírus, mas também acompanhar aquelas que já haviam tido contato com algum sorotipo do HPV, avaliando a eficácia da vacina quadrivalente numa população que se aproximasse mais da realidade.

Os estudos da fase II e III mostram que a vacina quadrivalente possui:

- 100% de eficácia na prevenção de cânceres cervicais, pré-cervicais vulvares e vaginais relacionados com HPV 16 e 18 em mulheres que não haviam sido expostas a esses tipos de HPV;

- 95% de eficácia na prevenção de displasias cervicais de baixo grau (lesões de baixo grau) e pré-cânceres causados por HPV tipos 6, 11, 16 ou 18;

- 99% de eficácia nos casos de verrugas genitais causadas por HPV tipos 6 ou 11.

Sendo uma vacina quadrivalente, demonstrou proteção para o desenvolvimento de doenças causadas por outros tipos de HPV presentes na vacina, mesmo quando a paciente já tinha infecção por um dos tipos de HPV que fazem parte da vacina.

Os resultados do tratamento mostraram que dentre 8.625 mulheres que receberam a vacina (contra 8.673 que receberam placebo), 94% foram protegidas contra NIC e 95% contra o desenvolvimento de verrugas genitais relacionadas aos HPV 6, 11, 16 ou 18 (5).

Em relação à tolerabilidade, a vacina foi em geral bem tolerada, apenas 0,1% das participantes deixaram o estudo por causa de eventos adversos. Os efeitos colaterais mais comuns foram: dor no local da aplicação, inchaço no local da aplicação, eritema no local da aplicação, febre e prurido no local da aplicação (5).

A vacina quadrivalente está sendo administrada em três doses intramusculares, em ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Os resultados de duas vacinas profiláticas compostas por VLP de HPV, contendo os tipos 16 e 18 e vacina quadrivalente com os tipos 6, 11, 16, 18 demonstraram serem seguras e bem toleradas pelas voluntárias jovens. Ressalte-se que

as respostas imunes disparadas por ambas foram muito elevadas, tendo-se observados títulos de anticorpos mais de uma centena de vezes superiores àqueles observados em mulheres da mesma faixa etária naturalmente expostas aos diferentes HPV em estudo. As vacinas dos dois ensaios clínicos publicados apresentaram elevada eficácia, tendo controlado de 90 a 100% as infecções pelos tipos de HPV incluídos nas vacinas, além de prevenir entre 95 e 100% das lesões causadas por esses vírus (4).

Como são produzidas as vacinas contra HPV

Dentre as vacinas em desenvolvimento para prevenir a infecção por HPV, a única liberada para comercialização nos Estados Unidos é a quadrivalente, ou seja, que previne contra os tipos 6 e 11, presentes em 90% dos casos de verrugas genitais, e contra os tipos 16 e 18, de alto risco de câncer do colo de útero e presentes em 70% dos casos (1).

No caso do vírus do HPV não é possível o desenvolvimento de vacinas tradicionais, as quais são baseadas geralmente no emprego de vírus mortos ou atenuados. E devido ao fato de sistemas eficientes para produzir partículas virais em quantidades suficientes para serem usadas nos programas em massa. Sendo assim, de maneira afortunada, a expressão da proteína viral tardia L1, sozinha ou em combinação com a proteína L2, leva a geração de estruturas similares a dos vírus infectantes e têm sido denominadas VLP (partículas semelhantes a vírus) (8).

A vacina funciona estimulando a produção de anticorpos específicos para cada tipo de HPV. A proteção contra a infecção vai depender da quantidade de anticorpos produzidos pelo indivíduo vacinado, a sua presença destes anticorpos no local da

infecção e a sua persistência durante um longo período de tempo (1).

Essa vacina não oferece risco de manifestação da infecção, pois no seu desenvolvimento conseguiu-se identificar a parte principal do DNA do HPV que codifica o capsídeo viral (parte que envolve o genoma do vírus). Com o uso de um fungo (*Sarcomices cerevisiae*), obteve-se apenas a "capa" do vírus, que em testes preliminares mostrou-se forte indutor da produção de anticorpos quando administrada em humanos. Essa "capa" viral, não possui qualquer genoma no seu interior, por isso é chamada de partícula semelhante a vírus (VLP). Como as VLPs não contêm DNA viral, não são capazes de infectar as células ou se reproduzirem. O passo seguinte foi estabelecer a melhor quantidade de VLP necessária para prevenir as lesões induzidas por HPV e testá-la em humanos (1).

O capsídeo do Papilomavírus é constituído por duas proteínas designadas L1 e L2. A expressão dos genes tardios L1 sozinho, ou L1 e L2, nos mais diversos sistemas de expressão (bactérias, leveduras, células de insetos) geram partículas cuja estrutura é muito semelhante aos vírions isolados de lesões naturais, principal fonte de antígenos para vacinação de animais. Dada a semelhança entre as estruturas gênicas desses vírus, a mesma estratégia de produção de antígenos tardios de HPV vem sendo empregada com sucesso, gerando os antígenos que estão sendo empregados em ensaios clínicos em humanos (4).

O que se almeja é a profilaxia da infecção através do desenvolvimento de uma resposta imune contra os capsídeos virais que simulariam as infecções naturais por esses vírus.

Recentemente, foi possível sintetizar nos sistemas acima mencionados o VLP constituído de L1/L2 e de uma das proteínas precoces que

se dispõe internamente à estrutura do capsídeo viral. Essas partículas passaram a ser chamadas de VLP quiméricas, constituindo-se em um antígeno vacinal muito atraente, já que poderia ser utilizado tanto na profilaxia quanto no tratamento das lesões associadas ao HPV (4).

Vacinas profiláticas e terapêuticas

Vacinas profiláticas

As vacinas profiláticas são aquelas com o objetivo de proteger contra a infecção por HPV. Estas estão dirigidas a produzir anticorpos neutralizantes contra proteínas estruturais L1 e L2 do capsídeo viral do HPV. O uso das proteínas de fusão L1 e L2, que induzem a produção de anticorpos neutralizantes, têm demonstrado prevenir as infecções contra o HPV. Nestas vacinas são usadas partículas sintéticas de alguns tipos de HPV, que estão apresentando melhores resultados que as proteínas de fusão. Outra estratégia para produzir resposta imune neutralizante contra as proteínas do capsídeo viral, tem sido a produção por engenharia genética de proteínas incapazes de infectar por si mesmas uma célula viva (VLP), elas são compostas unicamente pelas proteínas externas de membrana L1 ou L1/L2; esta técnica é muito útil para a produção de partículas virais *in vitro* (3, 10).

Ensaio clínico de vacinas profiláticas contra HPV-16 estão em andamento desde 1997. Na maioria desses ensaios, injeta-se VLP de HPV-16 purificadas a partir de culturas de leveduras ou células de inseto contendo vetores de expressão recombinantes com os genes L1 e/ou L2. As VLP purificadas estão sendo injetadas em humanos em ensaios clínicos em diferentes fases em andamento no mundo, sendo, na sua maioria, estudos duplo-cegos,

controlados por placebo (4, 10).

Os resultados de ensaios clínicos de fase I para vacinas profiláticas contra HPV tipo 11 e tipo 16 indicam que a administração da vacina por via subcutânea ou intramuscular é segura, não tendo causado nenhuma reação adversa ou reações de pequena monta, como dor local e febre num curto espaço de tempo, comparado ao grupo controle, que recebeu apenas placebo (salina ou hidróxido de alumínio). As doses referidas variaram entre 10 e 100 microgramas de VLP purificadas, sendo injetadas puras ou combinadas com hidróxido de alumínio como adjuvante. Nos ensaios reportados até agora, indivíduos vacinados exibiram uma boa resposta imune avaliada através do aumento da soropositividade aos antígenos virais específicos para cada tipo. Além disso, anticorpos neutralizantes foram detectados em níveis que excedem àqueles observados em indivíduos naturalmente infectados por HPV, indicando que, nesses ensaios, a vacina é imunogênica (4).

Os resultados de ensaios clínicos de fase II, visando definir a toxicidade e imunogenicidade das vacinas profiláticas contra HPV, são encorajadores. Entretanto, a eficácia dessas vacinas só será realmente avaliada em ensaios clínicos de fase III, em que será definida a dose ideal. Estes resultados almejam demonstrar, em um grande número de indivíduos, se as diferentes formulações são capazes de controlar não apenas as infecções, mas também o desenvolvimento de lesões causadas por esses HPVs. Deve-se destacar que as respostas imunes obtidas são, em sua essência, espécies-específicas, isto é, devem proteger apenas contra os tipos de HPV contidos nas vacinas em teste (4).

Esse vírus não se desenvolve em meios de cultivos existentes e se conhece pouco sobre os fatores que

implicam na progressão da enfermidade clínica do HPV até o desenvolvimento de lesões malignas e devido ao longo tempo necessário para que se desenvolva o câncer, a vacinação profilática é menos atrativa quando se refere ao câncer de colo uterino, comparadas apenas às infecções por HPV que desenvolvem lesões rapidamente. A identificação dos prováveis indivíduos para aplicação das vacinas profiláticas se realiza principalmente pelos ensaios sorológicos, assim é difícil identificar os verdadeiros soronegativos, uma vez que esses exames têm baixa sensibilidade. E pelo fato das infecções serem em nível de mucosa, é necessário produzir vacinas que induzam a imunidade do tipo IgA, para que seja uma imunidade persistente porque para que se desenvolva o câncer invasivo é necessária a persistência da infecção por HPV. Nesse sentido a imunidade prolongada representa uma proteção contra a carcinogênese (3).

Vacinas Terapêuticas

O objetivo principal deste tipo de vacina é induzir imunidade celular específica que permita a regressão de lesões estabelecidas e também a regressão de tumores malignos. As vacinas terapêuticas que estão sendo utilizadas têm sido baseadas em vetores, vacinas tumorais e vacinas baseadas em peptídeos. As primeiras que utilizam vetores virais têm na vacina um vírus com grande capacidade de inserção genética e promove a produção de grandes quantidades de proteínas recombinantes. As vacinas tumorais consistem na transfeção de células tumorais com genes como MHC-I, moléculas coestimulantes, citocinas com INF- γ e fatores de crescimento. Enquanto que as vacinas baseadas em peptídios são desenvolvidas em camundongos que produzem peptídeos que contêm epítomos para CTL

e os que protegem contra tumores desenvolvidos por HPV-16 (3).

Embora as vacinas terapêuticas induzam imunidade celular e humoral, não foi demonstrada eficácia clínica consistente. De qualquer maneira parece sensato imaginar que a melhora das imunidades celular e humoral deva evitar a replicação viral nas células com DNA viral integrado, bem como impedir que novas infecções pelo HPV ocorram. De qualquer maneira, são necessárias novas opções. A proteína E2 de muitos tipos do HPV induz à parada do crescimento e à apoptose. O maior obstáculo ocorre na liberação dessa proteína nas células transformadas ou infectadas pelo HPV. Uma das possíveis soluções é associar a proteína E2 com a proteína VP22 do herpes simplex vírus que se mostraram capazes de induzir apoptose experimentalmente (10).

Discussão e Conclusão

A utilização de vacinas na prevenção de doenças de origem viral está entre as medidas globais mais bem-sucedidas em saúde pública.

As vacinas profiláticas determinaram proteção animadora contra a infecção pelos tipos específicos do HPV e impediram o aparecimento de neoplasias intra-epiteliais de alto grau até pelo menos cinco anos após a imunização.

A vacinação não substitui a triagem de rotina do colo uterino, desde que nenhuma vacina é 100% efetiva e a vacina quadrivalente recombinante contra o HPV tipos 6, 11, 16 e 18 não irá proteger contra os demais tipos, em torno de 40 genótipos de HPV que infectam o trato genital, porque a vacina é específica somente para esses quatro tipos. Vale ressaltar também que a vacina não irá proteger contra infecções por HPV preexistentes, sendo a triagem de rotina de prevenção do câncer necessária conforme recomenda o Ministério da Saúde no Brasil, lembrando que em relação às verrugas genitais, não existem métodos de prevenção, exceto a abstinência sexual. A camisinha não protege completamente contra a transmissão do vírus. Os fatores que parecem estar associados à presença de infecção genital pelo HPV são especialmente aqueles referentes ao comportamento sexual, como idade da primeira relação sexual, números de parceiros ao longo da vida, além daqueles relacionados com a situação socioeconômica (8).

As vacinas vêm mostrando maior efetividade quando administradas antes do início da atividade sexual e as campanhas de vacinação deverão ter como alvo

as mulheres adolescentes e as pré-adolescentes. O comitê de aconselhamento na prática da imunização do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos recomendam a vacinação contra HPV preferencialmente em jovens de 11 a 12 anos, permitido para até nove anos e mulheres entre 13 a 26 anos, sendo que três doses devam ser dadas rotineiramente para as meninas de 11 a 12 anos. Porém, algumas correntes religiosas conservadoras e outros críticos têm expressado preocupações no sentido de que se as adolescentes forem vacinadas, isso poderia encorajar a precocidade para o sexo. Por outro lado o custo da vacina está estimado em U\$120, que no caso de crianças, encarece os programas de vacinação, portanto, há que se viabilizar formas de acesso para toda a população.

As discussões devem ser feitas ainda sob os aspectos teóricos, práticos e éticos, como todas as ques-

tões que envolvem o lançamento de produtos à população (12).

Porém, a vacina bivalente, que protege contra os HPV 16 e 18 e a quadrivalente, contra os tipos 6, 11, 16 e 18, tem mostrado redução significativa da incidência de infecções persistentes pelo HPV. A vacina bivalente mostrou eficácia de 91,6% contra infecção incidental e 100% contra as persistentes pelos HPV 16/18. A vacina foi segura, bem tolerada e altamente imunogênica. A vacina quadrivalente que protege contra os tipos oncogênicos e não oncogênicos mais comuns também conferiu 100% de eficiência para prevenir doenças associadas aos tipos virais 16 e 18, sugerindo que a vacinação em massa diminuirá o ônus provocado pelas doenças associadas ao HPV (10). Espera-se que com o uso amplo da vacina, 70% dos cânceres cervicais sejam evitados, bem como a proporção das outras doenças anogenitais associadas à infecção pelo HPV (11).

Deve ser lembrado que o desen-

volvimento de vacinas profiláticas seguras e eficazes necessita de avanços em várias áreas de pesquisa sobre o HPV, mas com certeza as vacinas profiláticas trarão maior impacto na saúde da população em longo prazo que as vacinas terapêuticas.

Apesar dos resultados, especialistas sugerem, como outras vacinas, que o Gardasil requer três doses de reforço em seis meses. E além da vacina, a mulher ainda necessitará fazer o exame preventivo para o câncer ginecológico, devido a outros tipos de HPVs causadores dessa doença, sendo ainda o teste de Papanicolaou um indicador adequado para salvaguardar a saúde contra o câncer cervical. Vale ressaltar que não poderá deixar de lado outras estratégias de prevenção, tanto a prevenção do colo uterino como assegurar um comportamento sexual seguro.

Correspondências para:

Linda Emiko Suzuki
lesuzuki@uem.br

Referências Bibliográficas

1. Chen CJ et al. Soroprevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in the general population in Taiwan: Implication for optimal age of human papillomavirus vaccination. *J. Clin Virol* Jan 5, 2007.
2. Carvalho JJM, Oyakawa N. I Consenso Brasileiro de HPV. *Papilomavirus humano 1* ed. São Paulo, BG Cultural, 2000, 142p.
3. Guzmán-Rojas L. et al. Perspectivas para o desarrollo de vacunas e inmunoterapia contra câncer cervicouterino. *Salud Publica, México; 40(1), Cuernavaca jan/ Fev 1998.*
4. Linhares AC, Villa LL. Vacinas contra Rotavírus e Papiloma vírus humano (HPV). *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*, 82(3), Porto Alegre, Julho de 2006.
5. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett G P. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med* 2006 May;3(5):e138. Epub 2006 Apr 4. Disponível em www.msd-brazil.com/msdbrazil/hcp/diseases/hpv/noticias/hpv0406html. Acessado em 15/01/07.
6. Vacina contra HPV alcança 100% de eficácia. *Estadão.com. Folha online e Agência EFE.* Disponível em: <http://www.cib.org.br/em-dia.phd>. Acessado em 15/12/06.
7. Rama HC et al. Detecção sorológica de anti-HPV 16/18 e sua associação com os achados do Papanicolau em adolescentes e mulheres jovens. *Revista Ass. Med. Brasileira*. Vol. 52 Nº 1, São Paulo Jan./Fev. 2006.
8. Quint WG, Harnsnel WA, Doorn LJ. Vaccination against human papillomavirus for the prevention of cervical cancer. *Ned Tijdschr Geneesk*, Jun 24; 150 (25): 1380-4, 2006.
9. Barnabas RV, Laukkanen P et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PloS Med*, May, 3(5): 164.
10. Nadal, S. R.; Manzione, C. R. Vacinas contra o Papilomavirus humano. *Revista Brasileira Colo Proctol*; Jul.-Set. 26 (3) 337-340, 2006.
11. Bosch FX, Franco EL et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusion from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine* Aug 21; 24, 2006.
12. Moingeon P, Almond J, Wild M. therapeutic vaccines against infections diseases. *Current Opinion in microbiology*, 6:1-10, 2003.