

A EFICÁCIA DA IMUNIZAÇÃO POR VACINAS CONTRA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO

Autor (Renegy Pascoal Marques do Nascimento, *discente da Faculdade Maurício de Nassau, Renegymarques@hotmail.com*); Co-autor (Amanda Crispim Silveira, *discente da Faculdade Maurício de Nassau, amandacrispim@hotmail.com*); Co-autor (Cíntia Maria de Araújo Oliveira, *discente da Faculdade Maurício de Nassau, Cinthiamar22@hotmail.com*); Orientador (Giovanni Tavares de Sousa, *docente da Faculdade Maurício de Nassau, Giovannitavares66@hotmail.com*)

Resumo: A vacina contra o HPV é uma importante aliada para evitar o câncer de colo do útero em mulheres. Temos dois tipos: a bivalente, que determina imunidade contra os tipos oncogênicos 16 e 18, os mais relacionados com os carcinomas anogenitais e da orofaringe, a quadrivalente, que além desses, imuniza contra os tipos 6 e 11, que provocam as verrugas anogenitais. A este respeito, o presente estudo teve por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o HPV, a fim de descrever e evidenciar a eficácia do uso da vacina de proteção contra o HPV. Com o presente estudo foi possível concluir que a vacina contra o HPV é uma importante ferramenta no controle do câncer do colo útero. Sua implantação no Sistema Único de Saúde (SUS) beneficiará, ao longo dos anos, milhões de mulheres ameaçadas pelo câncer do colo de útero. Isso significa um avanço para proteger principalmente as mulheres que ainda não iniciaram a vida sexual, além de melhorar o sistema de saúde nos países em desenvolvimento.

Palavra-chave: Papilomavírus Humano, Câncer de Colo de Útero, Vacina.

Introdução: O HPV é um vírus de DNA de transmissão sexual que é capaz de infectar a pele ou as mucosas. Existem mais de 150 tipos diferentes de HPV, sendo que cerca de 40 tipos podem infectar o trato anogenital.

Pelo menos 13 tipos de HPV são considerados oncogênicos, apresentando maior risco ou probabilidade de provocar infecções persistentes e estar associados a lesões precursoras. Dentre os HPV de alto risco oncogênico, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero.

Já os HPV 6 e 11, encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos, são considerados não oncogênicos.

Foi relatado que o HPV é necessário para o desenvolvimento do câncer cervical.

O câncer de colo de útero é o terceiro tumor maligno mais comum na população feminina do Brasil, sendo superado apenas pelo câncer de pele e pelo câncer de mama. No País, estima-se que a incidência dessa doença chegue a quase 20 mil casos a cada ano, sobretudo na faixa dos 35 aos 55 anos.

O HPV leva de 2 a 8 meses após o contágio para se manifestar, podendo levar muitos anos até o diagnóstico de uma lesão pré-maligna ou maligna. Por isso, se torna muito difícil determinar com exatidão em que época e de que maneira o indivíduo foi infectado. Um meio muito eficaz de prevenção é a realização do Papanicolaou regularmente. O exame de Papanicolaou é um exame de rastreamento. O Papanicolaou identifica mulheres que podem estar em alto risco para alterações pré-cancerosas ou cancerosas. A vacina contra o HPV é outro meio eficaz na prevenção do câncer de colo do útero, que protege contra cepas (tipos) de alto risco de HPV, que podem causar o câncer de colo do útero. A vacina atualmente está aprovada para mulheres com idades entre 9 e 26. A vacina contra o HPV não protege contra todos os tipos de HPV que causam o câncer de colo do útero. Todas as mulheres sexualmente ativas ainda precisam fazer os exames de Papanicolaou regularmente, mesmo que estejam vacinadas contra o HPV.

A vacina estimula a resposta humoral, baseada no contato com "partículas semelhantes ao vírus" ou *virus-like particles* (VLP), que se caracterizam com morfologia semelhante ao vírus sem, contudo, conter o DNA viral, responsável pelos danos da infecção por esse agente. O capsídeo dos papilomavírus contém duas proteínas, a L1 e

a L2. A expressão dessas proteínas gera os VLP, que são a principal fonte de antígenos empregada em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas profiláticas. Esses anticorpos induzidos pela vacina são liberados na mucosa genital, impedindo o quadro infeccioso precocemente.

Atualmente duas vacinas foram aprovadas no Brasil: a vacina quadrivalente que oferece proteção contra os tipos de HPV 6, 11, 16, 18 e a bivalente que oferece proteção contra os tipos 16 e 18. Ambas são administradas em três doses, por via intramuscular.

Devido à relevância do tema, o objetivo desse estudo é averiguar a partir de uma revisão bibliográfica a eficácia da vacina contra o HPV e apresentar os dados sobre sua eficácia.

Metodologia: Tratou-se de um estudo de revisão de literatura com abordagem descritiva que buscou levantar dados acerca da eficácia da vacina HPV, utilizando artigos científicos que se relacionam ao tema, foram selecionados 10 artigos através dos sites como scielo, Google acadêmico, pubmed, INCA, com as seguintes palavras chaves: HPV; câncer do colo de útero; vacina. Do período de 2005 a 2015.

Resultados e Discussão: De acordo com Rosenblatt e colaboradores (2005), cerca

de 50% de toda a população mundial sexualmente ativa, em algum momento de sua vida, entrou ou entrará em contato com HPV. Estima-se que 30 milhões de pessoas, em todo o mundo, apresentem lesões do tipo verruga genital (condiloma acuminado), 10 milhões de pessoas apresentem lesões intraepiteliais de alto grau em colo uterino e que 500 mil novos casos de câncer de colo uterino surjam anualmente. ¹

O HPV é considerado como condição não suficiente, porém necessária para o surgimento do câncer de colo do útero, responsável por aproximadamente 99% do seu desenvolvimento.² O HPV tem dois picos de prevalência: um mais elevado entre mulheres jovens, com queda gradual com a idade, e outro entre a quarta e quinta décadas. Esse segundo pico reflete a perda da imunidade original contra o vírus ao qual esteve exposta em idade mais jovem. A grande maioria das infecções cede espontaneamente ao ponto de não ser detectada nem com os métodos mais sensíveis. A preocupação é com as infecções persistentes determinadas pelos HPV oncogênicos, que aumentam o risco da neoplasia intraepitelial e do câncer. ³

A infecção está potencialmente associada com 90 a 93% dos carcinomas anais, 12 a 63% dos carcinomas da orofaringe, 36 a 40% dos carcinomas do

pênis, 40 a 64% dos carcinomas vaginais e 40 a 51% dos carcinomas da vulva ⁴. Os tipos virais mais comuns na região anogenital são os 6 e 11, responsáveis por 90% das verrugas e os 16 e 18, relacionados aos carcinomas e suas lesões precursoras.⁵

Visando o combate da disseminação do vírus e o controle das lesões HPV induzidas, foram desenvolvidos dois tipos de vacinas contra o HPV, a profilática e a terapêutica, porém esta última ainda se mostra com baixa eficácia. As vacinas profiláticas possuem estudos em fase mais avançada, sendo utilizadas em seres humanos. Atualmente estão disponíveis dois tipos: a bivalente, que cobre os sorotipos virais 16 e 18 e a quadrivalente, que cobre os tipos 6, 11, 16 e 18. Para os outros sorotipos não existe profilaxia.

A vacina quadrivalente é composta de partes de estruturas dos quatro sorotipos (6,11,16 e 18) mais associados aos tumores cervicais e desenvolvida pela metodologia conhecida como Vírus Like Particle ou VLP, que consiste em partículas semelhantes ao vírus, mas que não possuem o DNA viral, ou qualquer outro produto biológico vivo, somente as proteínas estruturais L1 e L2 do capsídeo viral que possuem epítomos tipo-específicos e altamente imunogênicos e portanto, não são infectantes ⁶.

Tal vacina é produzida por meio da técnica do DNA recombinante, gerada em culturas de leveduras do tipo *Saccharomyces cerevisiae* e estimula a produção de elevados títulos de anticorpos contra os sorotipos presentes nela. O mecanismo de ação baseia-se na produção de anticorpos neutralizantes contra as proteínas do capsídeo viral, gerando uma resposta imunológica específica de memória, com a capacidade de neutralizar infecções subsequentes. Além disso, alguns estudos afirmam que também possa promover proteção cruzada, ou seja, proteção contra outros sorotipos geneticamente similares aos da vacina^{7:8}. São disponibilizadas três doses para ambos os gêneros, com idade entre 9 e 26 anos, porém a resposta imunológica sofre oscilação dependendo da idade, do sexo e da exposição prévia ao vírus HPV^{9:2}.

No Brasil, a campanha de vacinação promovida e oferecida gratuitamente pelo SUS a partir do ano de 2014 visa atingir inicialmente as meninas com idade entre 11 e 13 anos. Porém a implantação da vacinação será gradativa: para o ano de 2015, a população alvo será composta por adolescentes na faixa etária de 9 a 11 anos; já para o ano de 2016, serão vacinadas as meninas de 9 anos de idade. Esta faixa etária entre 9 e 13 anos foi escolhida pois diversos estudos apontam que a ação imunogênica é melhor neste período. O esquema adotado é o

estendido (0, 6 e 60 meses) sendo que a segunda dose deve ser administrada seis meses após a primeira e a terceira dose, cinco anos após a primeira dose¹¹.

A vacina bivalente mostrou boa eficácia em pacientes com NIC 2 causados por HPV 16 ou 18 em mulheres previamente soropositivas, porém DNA negativo no momento de início do esquema vacinal. Esta vacina também demonstrou ser eficaz contra as verrugas genitais causadas pelo HPV 6 e 11 através de reações cruzadas.

Com relação à eficácia da vacina quadrivalente (vírus 6, 11, 16 e 18), foram analisados dois ensaios clínicos de fase III: o *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease I* (FUTURE I) e o *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease II* (FUTURE II). Ambos são ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, duplo cegos e controlados por placebo, utilizando mulheres não grávidas na faixa etária de 15 a 26 anos

O estudo FUTURE I é um estudo de fase III onde foram randomizadas 5455 mulheres, nesse estudo registrou-se 100% de eficácia da vacina, na análise por protocolo, para o desenvolvimento de lesões intraepiteliais de baixo grau, alto grau e adenocarcinoma. Quando avaliada a eficácia por intenção de tratar a taxa diminuiu para 62% (IC = 46-74) para lesões intraepiteliais de

baixo grau, não se mostrando significativa nas lesões de alto grau e adenocarcinoma¹⁰.

Já o estudo FUTURE II, também de fase III, utilizou 12.167 mulheres randomizadas de maneira duplo-cego, placebo-controle, com idade entre 15 e 26 anos que não apresentavam evidência de infecção viral pelos sorotipos 16 e 18 e foram acompanhadas também por um período de 36 meses. O estudo demonstrou eficácia vacinal de 98% na redução da incidência de NIC 2 e 3, e adenocarcinoma *in situ*. Nas pacientes com infecção viral prévia pelos subtipos 16 e 18, a vacina demonstrou uma eficácia de 44%. Quando a infecção viral prévia não era somente pelos sorotipos 16 e 18, a eficácia contra NIC 2 e 3 caiu para 17%.¹².

O estudo de fase II avaliou 552 mulheres com idade entre 16 e 23 anos que receberam a vacina HPV, das quais 276 receberam a vacina e 275 o placebo; esse estudo teve um seguimento de 60 meses, sendo este prazo considerado o de mais longa duração para avaliação de uma vacina HPV já publicado¹².

Em uma pesquisa realizada, que comparou seis estudos de fase II e III, constatou que a vacina profilática obteve eficácia de 100% contra neoplasia cervical intraepitelial ou adenocarcinoma *in situ*, causadas pelo HPV-16 e HPV-18.¹³

Conclusão: Estudos como os apresentados nesta revisão tem destacado que as vacinas bivalentes e quadrivalentes mostraram eficácia de 100% e vêm se mostrando mais efetivas quando administradas antes do início da atividade sexual quando ainda não tem contato com o vírus, e as campanhas de vacinação deverão ter como alvo os adolescentes e os pré-adolescentes. A vacina é muito importante, porque visa de uma forma mais eficaz a erradicação da infecção do hpv que é o maior causador do câncer do colo de útero. Sugere-se que o ministério da saúde amplie os locais de vacinação atingindo de maneira igualitária todos os municípios do Brasil.

Vale a pena ainda ressaltar que o acompanhamento através do exame preventivo de colo de útero (citopatológico ou papanicolau), deve continuar ser realizado anualmente, mesmo em mulheres vacinadas, a fim de acompanhar a redução da ocorrência de câncer na população e de lesões associadas aos outros tipos e subtipos de HPV, os quais a vacina não oferece cobertura.

Referências Bibliográficas:

- 1- ROSENBLATT, C. et al. HPV na prática clínica. São Paulo, SP: Atheneu, 2005.
- 2- NADAL, S. R.; MANZIONE, C. R. Vacina contra o papilomavírus humano. O que é preciso saber? Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 30(2), p. 237-240, Abr./Jun. 2010.

- 3- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9447):1757-65
- 4- Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer*. 2008;113(10 Suppl):3036-46
- 5- Broomall EM, Reynolds SM, Jacobson RM. Epidemiology, clinical manifestations, and recent advances in vaccination against human papillomavirus. *Postgrad Med*. 2010; 122(2):121-9
- 6- Derchain SFM, Sarian LOZ. Vacinas profiláticas para o HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; 29 (6): 281-4.
- 7-COELHO F. R. C.; et. al. Câncer do colo do útero. São Paulo: Tecmedd Editora; 2008
- 8-LIMBERGER A.; et al. Aspectos imunológicos da infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 33(1), p. 111-122, Jan./Jun. 2012.
- 9-GIRALDO P. C.; et al. Prevenção da infecção por HPV em lesões associadas com o uso de vacinas. *DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 20(2), p. 132- 140, 2008.
- 10 GARLAND, S. M.; et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *The New England Journal of Medicine*, v. 356(19), p. 1928-1043, Maio 2007.
- 11- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia prático sobre HPV: perguntas e respostas. Disponível em: . Acesso em: 18 Jul. 2014
- 12- VILLA, L. L.; et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like-particle through 5 year of follow-up. *British Journal of Cancer*, v. 95(11), p. 1459-1466, Dez. 2006.
- 13 - Giuliano A, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, Golm G, McCarroll K, Yu J, Esser MT, Vuocolo SC, Barr E. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6,11,16 and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis* 2007; 196(8):1153-1162