

Vacina Contra o Papilomavirus Humano. O Que é Preciso Saber?

Human Papillomavirus Vaccines. What we Must Know?

SIDNEY ROBERTO NADAL, TSBCP; CARMEN RUTH MANZIONE, TSBCP

NADAL SR; MANZIONE CR. Vacina Contra o Papilomavirus Humano. O Que é Preciso Saber? *Rev bras Coloproct*, 2010;30(2): 237-240.

RESUMO: As vacinas contra o Papilomavirus Humano (HPV) já estão disponíveis para consumo. 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. Estão mais indicadas para mulheres dos 10 aos 25 anos, antes do início da vida sexual ou naquelas que não tiveram contato com os tipos virais envolvidos. As vacinas não têm efeito em quem já possui lesões provocadas pelos tipos virais imunizáveis. Podem ser usadas nas imunodeprimidas por qualquer causa, naquelas que estão amamentando, mas são contra-indicadas durante a gravidez. O uso em homens, guardando as mesmas indicações, foi liberado pelo FDA (Food and Drugs Administration) norte-americano, porém ainda não pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o correspondente brasileiro. Para aqueles que já estão contaminados pelos tipos virais envolvidos, resta esperar pela vacina terapêutica que permanece em avaliação com ensaios clínicos.

Descritores: Infecções pelo Papilomavirus. Neoplasia intra-epitelial; prevenção e controle. Papilomavirus, vacina. Carcinoma de células escamosas.

Dos mais de 100 tipos de Papilomavirus humano (HPV) descritos, cerca de 40 são sexualmente transmissíveis e provocam a doença sexualmente transmissível mais frequente na atualidade. Na idade de 50 anos, 80% das mulheres terão sido contaminadas por esse vírus.¹ Entretanto, a infecção é adquirida principalmente na adolescência² e as maiores taxas de infecção aparecem nas mulheres sexualmente ativas com até 25 anos de idade.³ Enquanto a maioria das pessoas elimina a infecção em até dois anos, muitos tipos possuem alto risco de progressão para câncer,⁴ sendo o HPV identificado em mais de 99% dos carcinomas cervicais.¹ Além disso, 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.⁵

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.¹ Atualmente, não há forma efetiva para prevenção nem cura para as manifestações clínicas. A infecção só pode ser evitada pela completa abstinência sexual, enquanto que o tratamento das verrugas e das anormalidades citológicas consiste na remoção das células acometidas e no seguimento para detecção das recidivas. As vacinas profiláticas prometem reduzir a incidência da infecção pelo HPV e das suas lesões clínicas e subclínicas.³

A presença dos tipos 16 e 18 em 70 a 76% dos carcinomas cervicais, e em 63 a 95% dos carcinomas não-cervicais, ressaltam o potencial para prevenção da maioria desses tumores pela vacina profilática contra o HPV.⁵ Meta-análise sugeriu que 80% dos carcinomas anais poderiam ser evitados pela vacinação contra os tipos 16 e 18 do HPV,⁶ assim como, estudos prospectivos mostraram eficácia das vacinas bivalente e quadrivalente, contra esses mesmos tipos virais, em 60% dos vaginais, 40% dos vulvares⁷ e em quase a totalidade dos carcinomas cervicais, em mulheres com

Trabalho realizado pela Equipe Técnica de Proctologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - SP - Brasil.

Recebido em 26/08/2009

Aceito para publicação em 12/11/2009

até 26 anos de idade.⁸ A vacina quadrivalente, que inclui os tipos 6 e 11, também se revelou eficaz contra as verrugas anogenitais.⁸ Atualmente, essas vacinas estão disponíveis e podem potencialmente reduzir a incidência de todos esses carcinomas, mas apenas se aplicadas antes do início das atividades sexuais.⁸

A avaliação da sua eficácia está baseada na possibilidade de prevenir a infecção persistente e a neoplasia intra-epitelial. Os ensaios clínicos Fases I e II revelaram a segurança das vacinas e sua capacidade de produzir títulos muito elevados de anticorpos, que são baixos ou inexistentes depois da infecção natural. Os de Fases II e III confirmaram esses aspectos e mostraram eficácia de quase 100% em prevenir a infecção e a neoplasia intra-epitelial associada aos tipos oncogênicos das vacinas. Outros ensaios também comprovaram a proteção cruzada contra infecções causadas por outros tipos virais, como o 45 e o 31.⁹

Baseado nesses aspectos, a melhor estratégia será vacinar as meninas entre os 8 e os 14 anos de idade.⁹ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a vacinação de mulheres entre os 10 e os 25 anos de idade. Todavia, a vacina quadrivalente foi eficaz em mulheres entre os 24 e os 45 anos que ainda não estavam infectadas pelos vírus pelos quais foram imunizadas.¹⁰ Outros estudos clínicos mostraram sua utilidade em mulheres de até 55 anos de idade.¹¹ A taxa de novas infecções diminui com a idade e tipicamente não evoluem para neoplasia intra-epitelial de alto grau em mulheres mais velhas. Devido a isso, o potencial benefício da vacinação profilática nas idades mais avançadas é baixo.¹²

Mulheres que ficaram grávidas durante ensaio clínico de fase III não apresentaram efeitos negativos ao feto ou à gestação. Os estudos em animais não mostraram efeitos deletérios. Mesmo assim, devido não haver estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, a vacinação contra o HPV não é recomendada durante a gestação.¹³

Em trabalho experimental, as ratas vacinadas durante a gestação e a lactação não apresentaram efeitos colaterais ou deletérios para as crias.¹⁴ Ensaios clínicos não mostraram eventos colaterais em lactentes cujas mães receberam vacina quadrivalente ou placebo

que pudessem ser atribuídos às substâncias do experimento.¹⁵ Mulheres que estão amamentando podem ser vacinadas.¹⁵

Não há contra-indicação para as vacinas em imunodeprimidos. Entretanto, é ainda desconhecida, e vem sendo estudada, sob qual circunstância específica de imunodepressão, a imunogenicidade da vacina poderia ser afetada.¹⁶

As vacinas usam partículas semelhantes às virais (VLP = virus-like particles) para gerar anticorpos neutralizantes contra a L1, a maior proteína do capsídeo viral.¹⁷ Entretanto, não possuem efeito terapêutico contra as infecções HPV pré-existentes e lesões HPV induzidas.^{17,18} Para tal, vacinas terapêuticas vêm sendo desenvolvidas, com objetivo de estimular a imunidade celular contra as células infectadas.¹⁸ As vacinas profiláticas podem evitar apenas as infecções pelos tipos de HPV pelos quais as pessoas imunizadas não foram contaminadas,¹⁹ mesmo que tenham história pregressa ou atual de lesões induzidas pelo HPV.

Os ensaios clínicos já mostraram evidência suficiente para que as vacinas contra o HPV sejam aplicadas.^{1,20} O FDA (Food and Drugs Administration), órgão norte-americano que regula, entre outras coisas, os medicamentos daquele país, liberou sua aplicação em homens entre 9 e 26 anos, desde que ainda não tenham iniciado sua vida sexual ou tido contato com os tipos virais envolvidos na imunização, desde outubro de 2009.²¹

A vacina terapêutica quadrivalente é aplicada com injeção intramuscular, em três doses, sendo a segunda e a terceira, 2 e 6 meses após a primeira. A bivalente, da mesma forma, porém um e seis meses depois da dose inicial. Quanto ao tempo de imunização conferido pela vacina, podemos afirmar que o ensaio clínico com seguimento mais longo com a quadrivalente está atualmente em 60 meses e os testes sorológicos demonstram que a imunização persiste. Esse estudo terá a duração de 14 anos.¹⁵ Por enquanto, não se sabe em quanto tempo, após as três doses iniciais, haverá necessidade de reforço ou nova vacinação.¹⁵ É importante ressaltar que a vacinação contra o HPV não substitui o rastreamento de rotina para o câncer cervical, como atualmente é recomendado.¹⁵

ABSTRACT: Vaccines against human papillomavirus (HPV) are already available for use. There are two of them: bivalent, that provokes immunity against oncogenic types 16 and 18, the most involved in anogenital and oropharyngeal carcinomas, and the quadrivalent, that includes these types and the non-oncogenic types 6 and 11, responsible for most of anogenital warts. They are indicated for women from 10 to 25 years old, before sexual life beginning or to those that did not have been infected with HPV types of the vaccines. These vaccines have no therapeutic effects against pre-existing HPV infections and HPV-associated lesions. They can be used in immunosuppressed persons, in those who are breast feeding, but are contra-indicated during pregnancy. Their use in males, with the same indications, is already approved by the north-american FDA (Food and Drugs Administration), but not yet by ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), the correspondent Brazilian governmental agency. For those infected by vaccines enrolled viral types, therapeutic vaccines, nowadays in test in several controlled trials, remain a hope for a future effective treatment.

Key words: Papillomavirus infections. Intra-epithelial neoplasia; prevention and control. Papillomavirus, vaccine. Carcinoma, squamous cell.

REFERÊNCIAS

1. Broomall EM, Reynolds SM, Jacobson RM. Epidemiology, clinical manifestations, and recent advances in vaccination against human papillomavirus. *Postgrad Med.* 2010; 122(2):121-9.
2. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health.* 2008;43(4 Suppl):S5-25, S25.e1-41.
3. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006;2006 Suppl:40470.
4. Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(6):347-56.
5. Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health.* 2010;46(4 Suppl):S20-6.
6. Abbas A, Yang G, Fakih M. Management of anal cancer in 2010. Part 1: Overview, screening, and diagnosis. *Oncology (Williston Park).* 2010;24(4):364-9.
7. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(7):1626-36.
8. Franceschi S, De Vuyst H. Human papillomavirus vaccines and anal carcinoma. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009;4(1):57-63.
9. Bayas JM, Costas L, Muñoz A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects. *Gynecol Oncol.* 2008;110(3 Suppl 2):S11-4.
10. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;373(9679):1949-57.
11. Castellsagué X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol.* 2009;115(3 Suppl):S15-23.
12. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(5):315-24.
13. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1179-88.
14. Wise LD, Wolf JJ, Kaplanski CV, Pauley CJ, Ledwith BJ. Lack of effects on fertility and developmental toxicity of a quadrivalent HPV vaccine in Sprague-Dawley rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2008;83(6):561-72.
15. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-2):1-24.
16. Torné A, Alonso I, Puig-Tintoré LM, Pahisa J. Clinical role of cervical cancer vaccination: when and whom to vaccinate? *Gynecol Oncol.* 2008;110(3 Suppl 2):S15-6.
17. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(4):421-39.
18. Lin K, Doolan K, Hung CF, Wu TC. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc.* 2010;109(1):4-24.
19. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(7):1166-76.

20. Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health.* 2009;44(1):33-40.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):630-2.

Endereço para correspondência:

SIDNEY ROBERTO NADAL
Rua Mateus Grou, 130
São Paulo – SP
05415-040
Fone/Fax: (11) 3082-4942
E-mail: srnadal@terra.com.br