

VACINA CONTRA DST: ONDE ESTAMOS E PARA ONDE VAMOS?

VIRAL STD VACCINES: WHERE WE ARE AND WHERE WE WILL GO?

Newton Sergio de Carvalho¹, Maristela S Iolando², Tais Fazzolini³

RESUMO

Introdução: as doenças sexualmente transmissíveis (DST) são uma questão que preocupa os órgãos gestores da saúde. Apesar de as pesquisas mostrarem um aumento na conscientização da população para a prevenção com o uso de preservativos, a cada ano aumenta o número de pacientes infectados por doenças de transmissão sexual. Felizmente, para algumas destas doenças, já foi possível desenvolver vacinas, como o caso da hepatite B e do HPV. Entretanto, para outras doenças como a aids, as pesquisas mostram-se distantes de apresentar resultado conclusivo. **Conclusão:** a utilização de vacinas tem-se apresentado como uma tendência nesta área, e vem sendo apontada como uma das soluções mais viáveis para a prevenção e mesmo para o tratamento destas entidades no futuro.

Palavras-chave: vacinas, doença sexualmente transmissível (DST), infecção, prevenção, vírus

ABSTRACT

Introduction: sexually transmitted diseases (STDs) are an issue that concerns the health governing bodies. Despite research showing an increased population awareness to prevent the STD each year increases the number of patients infected with sexually transmitted diseases. Fortunately for some of these diseases, was possible to develop vaccines, like hepatitis B and HPV vaccines. However, for other diseases like aids, research project seems far from conclusive result presenting. **Conclusion:** the use of vaccines is reported as a trend in this area and has been blamed as one of the best alternatives for the prevention and even treatment of these illnesses in the future.

Keywords: vaccine, sexually transmitted disease (STD), infection, prevention, virus

INTRODUÇÃO

Diminuir a incidência de DST é um dos objetivos da medicina atual. Cientistas em todo o mundo estão trabalhando para desenvolver vacinas que sejam eficientes contra as formas de doenças de transmissão sexual mais graves. Além da descoberta das vacinas, há também a necessidade de orientação da população quanto aos métodos de prevenção, principalmente daquelas doenças que não têm cura, como é o caso da aids.

No sentido de avaliarmos alguns pontos importantes entre as principais doenças e como se vem situando o uso de vacinas, selecionamos as informações mais importantes revisadas na literatura médica.

Herpes

O herpes simples vírus (HSV) é um DNA-vírus de grandes dimensões. Apresenta duas cepas distintas, o HSV-1 e o HSV-2, responsáveis pelos quadros extragenitais e perigenitais, respectivamente. O envelope viral expressa sete glicoproteínas importantes na infecção pelo HSV, sendo que três destas parecem ser, no entanto, indispensáveis para a replicação viral dentro das células. Assim sendo, essas três glicoproteínas são o alvo das vacinas anti-herpéticas.

As primeiras tentativas de se produzirem vacinas contra o vírus do herpes foram feitas nos anos 1970, eram as chamadas vacinas de “primeira geração”, que utilizavam vírus mortos ou atenuados. Posteriormente, vieram as vacinas de segunda geração, que se valeram da descoberta de que as proteínas de superfície poderiam ser

usadas por possuírem um grande valor imunogênico. Mas as vacinas glicoproteicas só se tornaram realidade após 1991. As glicoproteínas gB e gD do HSV mostraram-se fundamentais na estimulação da imunidade celular específica, ativando a população de linfócitos citotóxicos. As vacinas de “segunda geração” já passaram pelos estudos clínicos de fases I e II, com cobaias, e já se encontram em fase avançada de estudo em voluntários com herpes genital recorrente. Apesar dos resultados promissores, as vacinas apresentam algumas restrições, como potência imunogênica reduzida e durabilidade curta. Seu custo e sua eficácia ainda não se comparam aos da terapêutica supressiva com antivirais¹⁴.

Outra classe de vacinas é a das vacinas gênicas ou de DNA. As chamadas vacinas DISC (*disabled infectious single cycle*) foram desenvolvidas com partículas não infectantes, os vírions. Eles são incapazes de produzir doença e podem, portanto, ser inoculados em grande quantidade, utilizando-se as mucosas como via de administração, reproduzindo a via normal de infecção do HSV. Após serem inoculados, eles podem produzir resposta imunológica contra seis glicoproteínas da superfície do vírus. As vacinas gênicas têm o potencial de estimulação da imunidade celular e humoral, sem os riscos associados às vacinas com organismos vivos. Em estudos com animais, a vacina DISC para o HSV-1 mostrou-se eficiente tanto na primoinfecção, quanto em quadros recorrentes. A vacina DISC para o HSV-2 teve resultados semelhantes, e a proteção em modelos animais chegou a 100% após a administração do segundo e do terceiro reforço¹.

As vacinas anti-herpéticas ainda não são uma realidade disponível para o uso clínico rotineiro, mas seu estudo tem contribuído de forma decisiva para o surgimento de novas tecnologias em imunoprofilaxia. As correlações entre o HSV e o hospedeiro humano também são muito mais bem entendidas atualmente, abrindo caminho para novas formas de tratamento das moléstias virais.

Hepatite B

O uso compartilhado de seringas e agulhas entre usuários de drogas, assim como relações sexuais sem preservativos, são as

¹ Professor do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Setor de Infecções em Ginecologia e Obstetria do Hospital de Clínicas da UFPR, Coordenador da disciplina de Infecções de Transmissão Sexual da UFPR.

² Acadêmica do Curso de Medicina da UFPR.

³ Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEMPAR).

formas mais preocupantes de contaminação da população, sendo a relação sexual a mais importante forma de transmissão. A vacina existente no Brasil é feita por engenharia genética por meio da inserção de um plasmídeo contendo o antígeno de superfície do vírus B (AgHBs) em levedura. A vacinação é feita em três doses: a primeira no momento zero, e as demais em 1 e 6 meses após a primeira dose. Caso haja falha no esquema de vacinação, não é necessário recomeçar as doses para a imunidade ser adquirida, apenas se completa o esquema.

A eficiência da vacina é alta, porém condicionada à idade. Após a terceira dose, cerca de 90% dos adultos jovens e 95% das crianças e adolescentes desenvolvem imunidade. Já na população acima de 60 anos, apenas 75% desenvolvem imunidade após a terceira dose da vacina.

Além da idade, existem outros fatores que podem alterar a resposta imune à vacina, como local da aplicação (a aplicação deve ser intramuscular), conservação, peso acima de 70 kg, tabagismo, fatores genéticos, doenças crônicas, sexo e condição nutricional. Quanto aos efeitos adversos, os mais comuns são dor no local da aplicação e febrícula. Esses sintomas são mais comuns em adultos e costumam desaparecer em 24 a 48 horas após a aplicação.

As vacinas estão indicadas de forma universal para todas as crianças e os adolescentes e para os adultos pertencentes aos grupos de risco: politransfundidos, pacientes submetidos à diálise, profissionais da saúde, contactantes domiciliares com portador crônico, parceiro sexual de portador crônico, usuários de drogas injetáveis, pessoas de vida sexual promíscua e imigrantes de áreas endêmicas. Em gestantes AgHBs e HIV-positivo, recém-nascidos com menos de 2 kg ou nascidos de 34 semanas ou menos de gestação recomenda-se, também, além das vacinas, uma dose de imunoglobulina hiperimune contra a hepatite B. Recém-nascidos de mães positivas para o AgHBs podem receber o leite materno, desde que já tenham sido imunizados⁴.

Atualmente, existe a proposta de se realizar a vacinação contra a hepatite B por via intradérmica, principalmente para quem não responde ao esquema vacinal tradicional. Moreira *et al.*³ avaliaram a resposta ao esquema de vacinação contra hepatite B em profissionais da área da saúde e encontraram, entre os 259 testados após três doses de vacina, taxas de resposta imunológica em 93,4% da amostra. Após mais duas doses de reforço, sete indivíduos continuaram sem resposta à vacina. Para cinco deles foram dadas doses adicionais de vacina por via intradérmica, o que induziu resposta imunológica, com níveis detectáveis de anti-HBs em todos. A inoculação intradérmica do antígeno vacinal parece ser mais imunogênica que a injeção intramuscular e requer apenas 10% da dose convencional, o que traz a vantagem adicional em relação ao custo³.

A imunização contra a hepatite B é, sem dúvida, uma das maiores conquistas da medicina na atualidade, visto que houve um grande declínio no número de infectados pelo vírus em todo o mundo, graças às campanhas de vacinação⁴.

Hepatite C

A hepatite C (HCV) tem como forma de contágio também a via sanguínea e o contato sexual. Não existe ainda vacina contra o HCV. O quadro clínico da hepatite C é muito sério, principalmente por se tratar de uma doença que pode demorar anos para se mani-

festar e, quando o paciente percebe os sintomas, o fígado já pode estar comprometido por cirrose hepática ou hepatocarcinoma.

Pesquisadores da *University of Saskatchewan's Vaccine and Infectious Disease Organization* (VIDO)² anunciaram que estão tentando desenvolver uma vacina contra a hepatite C. Segundo o estudo, eles conseguiram reduzir em uma proporção de 100.000 a carga viral em ratos, comparados com o grupo-controle, em uma técnica que utiliza as próprias células dendríticas do corpo, componentes-chave do sistema imunológico. Conforme Bhagirath Singh, nos pacientes com hepatite C crônica existem evidências de que a função das células dendríticas está alterada, e que se houver um meio de “ensinar” às células dendríticas como proceder corretamente para ativar a resposta imune e depois a fornecer ao paciente como uma vacina, os pacientes não se infectariam, ou pelo menos controlariam a infecção. O maior problema, observado pelos pesquisadores, é que o vírus da hepatite C está sempre mutando. Por exemplo, um paciente pode ser infectado por genótipos diferentes, de forma simultânea. Segundo Bhagirath, a vacina usa uma proteína viral que é comum aos genótipos diferentes, assegurando efetividade contra todos eles².

Atualmente, a única forma de se evitar a hepatite C ainda é a prevenção. É importante ressaltar que milhões de pessoas estão contaminadas com o vírus em todo o mundo e desconhecem tal situação. O diagnóstico precoce da doença é importante para um tratamento eficaz, com significativa chance de cura.

Papilomavírus

O papilomavírus humano (HPV) é um DNA-vírus de transmissão preferencialmente sexual, com elevada prevalência em ambos os sexos. A sua prevalência entre a população sexualmente ativa é tão grande, que se estima que cerca de 75% da população serão infectados ao longo da vida. A infecção pelo HPV pode causar verrugas genitais, neoplasias intraepiteliais anogenitais e câncer anogenital. Em termos de saúde pública, o câncer do colo do útero é o mais importante, sobretudo pela sua prevalência, situando-se em segundo lugar entre os cânceres que acometem a mulher em nosso País, e com significativa taxa de morbidade e letalidade. O grande problema das infecções pelo HPV é que a única forma de se evitar o contágio é a abstinência sexual, uma vez que os preservativos não garantem a proteção completa da área genital e, se houver uma lesão nas áreas expostas, o vírus pode ser transmitido para o parceiro.

Existem mais de 250 genótipos de HPV catalogados. A maioria das doenças relacionadas é causada pelos seguintes tipos: os HPV 6 e 11, responsáveis por um pequeno percentual das lesões de baixo grau e 90% das verrugas anogenitais, e os tipos 16 e 18, que causam 70% das NIC de alto grau e o câncer cervical invasivo, além de lesões de baixo grau também. Ainda os tipos 45 e 31 apresentam importância, pois se situam em terceiro e quarto lugares entre os mais observados nos carcinomas do colo uterino, além de o tipo 45 se apresentar como um dos mais frequentes na variante adenocarcinoma do colo uterino. As vacinas anti-HPV são compostas pela proteína L1 do vírus, na forma de *virus-like particles* (VLP), ou seja, partículas semelhantes ao vírus. As VLP são destituídas de DNA viral e induzem uma alta reação imunológica, sem ter o potencial de causar infecção ou neoplasia. A vantagem

da utilização das VLP é que elas podem ser produzidas em células de insetos, bactérias recombinantes ou em fungos. **As vacinas utilizadas atualmente são a bivalente, para os subtipos 16 e 18, e a quadrivalente, contra os subtipos 6, 11, 16 e 18.** A vacina bivalente mostrou eficácia de 91,6% contra infecção incidental e 100% contra as persistentes pelos HPV 16/18, além de se apresentar altamente segura e imunogênica também para os subtipos 45 e 31. A vacina quadrivalente protege contra os subtipos 6, 11, 16 e 18, apresentando ainda imunogenicidade contra os tipos de HPV dos mesmos grupos destes, embora não apresente esta propriedade contra o HPV 45⁵. Igualmente, conferiu 100% de eficiência para prevenir doenças associadas aos tipos virais 16 e 18⁵.

A vacinação será mais efetiva quando aplicada em adolescentes de 10 a 13 anos, que são o grupo denominado *naive*, ou seja, que ainda não entraram em contato com o HPV, e aquele que mais poderia beneficiar-se da vacinação^{5,6,12}. As vacinas não garantem que não será mais necessária a triagem para o câncer de colo uterino, pois não são eficazes contra todos os HPV envolvidos na oncogênese. E, além disso, as vacinas não apresentam propriedades curativas^{5,6,12}.

Os trabalhos mostram alta eficácia da vacina quadrivalente em homens, e já foi liberada pela FDA e União Europeia para homens entre 9 e 26 anos. Entretanto, as vacinas contra o HPV ainda apresentam custo elevado e fora da realidade para a maioria dos países em desenvolvimento. Além disto, ainda apresentam esquema vacinal fora do ideal, já que crianças e adolescentes podem ter receio de tomar três doses da vacina, por não terem ainda vida sexual ativa, opinião compartilhada também por alguns médicos¹⁷. Em relação ao tempo de eficácia e manutenção de anticorpos, já existem estudos demonstrando tais propriedades por até 7,3 anos após a aplicação inicial, o que leva a crer que ao menos com uma das vacinas, a dose de reforço posterior possivelmente não deverá ser necessária¹⁵.

Certamente, com as vacinas atualmente disponíveis, não devemos observar a redução significativa do rastreamento do câncer do colo uterino, embora com a instituição de programas de vacinação populacional possa ocorrer a redução significativa na incidência deste tipo de câncer.

Vírus da imunodeficiência humana/aids

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana HIV/aids é uma DST com caráter epidêmico mundial. Estima-se que 33,2 milhões de pessoas vivem atualmente com o vírus. No Brasil, estima-se que existam 600 mil pessoas infectadas pelo HIV. Mais de 90% dessas novas infecções tiveram como causa a relações sexuais sem proteção¹³.

Desde o surgimento da doença, no início dos anos 1980, cientistas tentam encontrar uma vacina que seja eficaz contra este vírus. Vários estudos já foram realizados, mas ainda não se conseguiu chegar a um resultado satisfatório. Mesmo tendo características semelhantes às do vírus da gripe, como a capacidade de mutação, o HIV apresenta ainda outros fatores que dificultam o desenvolvimento de uma vacina, sendo a variabilidade fenotípica do vírus uma das principais¹². Além disso, pelo fato de o HIV ter vários subtipos, fica difícil testar uma vacina feita nos Estados Unidos em um portador do continente africano¹². Outra dificuldade seria a

capacidade de mutabilidade do vírus, que traz como consequência novas variantes virais. Para uma vacina ser eficiente, ela teria que diminuir a carga viral de 30 mil cópias/mL para 1.700, quantidade com a qual raramente uma pessoa teria infecção.

Entretanto, ainda que se consiga uma vacina que possa prevenir a infecção pelo HIV, para o controle da epidemia de aids ainda será necessário o combate à doença através da eficácia dos medicamentos antirretrovirais (ART) e do uso de preservativos para controle da transmissão.

Um experimento inusitado ocorreu em 2007, quando uma empresa farmacêutica testou em humanos uma vacina contra a aids feita com o adenovírus tipo 5, um vírus da gripe. Como ele é frequentemente encontrado no meio ambiente, muitas pessoas já tinham imunidade preexistente. O resultado foi uma vacinação ineficaz que até aumentou o risco com relação à doença¹².

É fato que uma vacina seria a melhor solução para todos, principalmente porque o tratamento para aids ainda é bastante dispendioso. No entanto, encontrar uma vacina que seja eficiente e com pouca ou nenhuma contraindicação ainda parece estar muito longe da realidade.

Chlamydia trachomatis

A infecção genital pela clamídia é também um problema de saúde pública mundial, sendo a principal causa de uretrite e cervicite em mulheres. Entretanto, as sequelas dessa infecção, incluindo doença inflamatória pélvica (DIP), gravidez ectópica e infertilidade por fator tubário são de ocorrência muito frequente e uma grande causa de morbidade populacional. Estima-se que 8 a 10% das infecções agudas irão progredir para DIP, e entre as pessoas afetadas, 10% apresentarão gravidez ectópica ou infertilidade. Mais tardiamente, a infecção por clamídia pode ser um fator predisponente para o desenvolvimento de neoplasia cervical, ao que parece atuando junto com o HPV neste processo oncogênico.

Várias vacinas vêm sendo testadas em laboratório contra diferentes antígenos de membrana externa (MOMP) e também contra outros antígenos não MOMP. No entanto, ainda não se conseguiu desenvolver uma vacina para a infecção do trato genital em humanos causada pela *C. trachomatis*. De qualquer forma, alguns avanços têm sido alcançados, como a identificação dos diferentes sorovares existentes, expressos pelas diferentes proteínas externas de superfície. Sabe-se que uma vacina baseada apenas em um antígeno não é suficiente para gerar uma resposta imunológica efetiva.

Ainda não é possível prever o real impacto dessa vacina, mas um estudo mostra que mesmo a vacina não conferindo uma imunidade em longo prazo, teria significância no decréscimo da prevalência na população mundial¹⁶.

CONCLUSÃO

Vacinas para DST são uma necessidade. Mesmo nos dias atuais, em que se fala incessantemente no sexo seguro e no uso de preservativos, ainda temos uma quantidade bastante grande de pessoas infectadas com as mais diversas doenças.

Portanto, além da manutenção das pesquisas para o desenvolvimento das vacinas, é importante também que se continue realizando campanhas de prevenção contra as DST. Desta forma, exceção

feita em relação às infecções pela hepatite B e pelo HPV, em que pese não se incluírem todos os tipos virais, é importante ressaltar que, no momento, a melhor vacina para as DST ainda é a prevenção através de sexo seguro e uso de preservativos. Igualmente, através da educação, sobretudo chamando a atenção dos adolescentes para a existência e os efeitos patogênicos destas infecções de transmissão sexual, também de importância para a tentativa de controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lupi O. Imunoprofilaxia anti-herpética utilizando vírus geneticamente modificado: vacina DISC. Artigo de revisão. *An Bras Dermatol*, [online]. 2003; 78:3.
- Yu H, Huang H, Xiang J, Babiuk LA et al. Dendritic cells pulsed with hepatitis C virus NS3 protein induce immune responses and protection from infection with recombinant vaccinia virus expressing NS3. *J Gen Virol* 2006; 87:1-10.
- Moreira RC, Saraceni CP, Oba IT et al. Soroprevalência da hepatite B e avaliação da resposta imunológica à vacinação contra a hepatite B por via intramuscular e intradérmica em profissionais de um laboratório de saúde pública. *J Bras Patol Med Lab out.* 2007; 43(5): 313-318.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Vacina contra hepatite B – revisão sistemática da literatura. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Agosto, 2002.
- Derchain SFM, Sarian LOZ. Vacinas profiláticas para o HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet jun.* 2007; 29(6):281-284.
- De Carvalho NS, Teixeira J, Fedrizzi EN, Focchi J, Mortozza G et al. Recomendações da Comissão de patologia do Trato Genital Inferior da FEBRASGO para uso da vacina contra o HPV. *Femina – abril de 2009, FEBRASGO.*
- Nadal LRM, Nadal SR. Indicações da Vacina Contra o Papilomavirus Humano. *Rev Bras Coloproct*, 2008; 28(1):124-126.
- Eluf Neto J. A vacina contra o papilomavírus humano. *Rev. Bras. Epidemiol set.* 2008; 11(3): 124-126.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid 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. *The Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:271-8.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM et al., the HPV PATRICIA Study Group 2007. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:2161-2170.
- Watkins DI. The hope for an HIV vaccine based on induction of CD8+ T lymphocytes: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2008; 103(2):119-129.
- Esparza J. The Global HIV Vaccine Enterprise. *Int microbiol jun.* 2005; 8(2): 119-129.
- Silva LJ, Rictmann R. Vacinas em desenvolvimento: estreptococo do grupo B, herpes-zóster, HIV, malária e dengue. *J. Pediatr July* 2006; 82(3): 115-124.
- De Carvalho NS, Roteli-Martins C, Teixeira J et al. 25th International Papillomavirus Conference (Abstract p. 29.15), 2009.
- Hafner LM and McNeilly C. Vaccines for Chlamydia infections of female genital tract. *Future Microbiol.* 2008; 3(1):67-77.
- de Carvalho NS, Teixeira LM, Pradel EM, Gabardo J, Joly C, Urbanetz AA. Vaccinating against HPV: physicians' and medical students' point of view. *Vaccine* 2009 May 5; 27(20):2637-40.

Endereço para Correspondência:

NEWTON SÉRGIO DE CARVALHO

Hospital de Clínicas UFPR

Departamento de Tocoginecologia – Maternidade do HC – 6º andar

Av. General Carneiro, 181

Curitiba – PR – CEP: 80060-900

Tel.: 3360-1865

E-mail: newton@hc.ufpr.br

mari_iolando@brturbo.com.br

Recebido em: 20.10.2009

Aprovado em: 27.11.2009