

## Editorial

# ***Vacina Quadrivalente contra HPV 6, 11, 16, 18: a Mais Nova Ferramenta de Prevenção***

Atualmente as manifestações clínicas causadas pelo HPV (Papilomavírus humano), tais como câncer de colo de útero, vagina, vulva, ânus, laringe, orofaringe e verrugas genitais podem ser considerados doenças imunopreveníveis. Recentemente a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) autorizou o registro e comercialização da vacina quadrivalente contra HPV 6, 11, 16 e 18 no Brasil, apenas dois meses após a primeira licença mundial emitida pelo FDA (agência regulatória americana – *Food and Drug Administration*) **Figura 1.**

As vacinas são reconhecidas como uma das medidas mais efetivas de saúde pública. Sob o ponto de vista individual, a vacinação pode determinar a diferença entre saúde e doença, vida e morte. Neste contexto, o profissional de saúde desempenha papel central, educando a população sobre doenças potencialmente graves e os benefícios da vacinação. A disponibilidade desta nova vacina contra HPV amplia as especialidades médicas responsáveis diretamente pela a prescrição vacinal. Tradicionalmente, a pediatria tem sido a área mais ligada à imunização, devido ao grande número de vacinas direcionadas à população infantil.

O ginecologia já contava com a citologia oncológica (Papanicolaou) e a colposcopia como mediada profiláticas contra o câncer de colo de útero, vagina e vulva. Acreditamos que a disseminação do impacto da infecção por HPV, dos conceitos básicos da imunização e das características da vacina quadrivalente contra HPV é fundamental para que o ginecologista possa utilizar efetivamente mais esta ferramenta de prevenção, pois muitas vezes somente ele tem acesso a uma grande parcela da população feminina, sendo, portanto um dos maiores responsáveis pela promoção da saúde da mulher.

## **Impacto da infecção por HPV**

Dos mais de 100 tipos de HPV identificados, apenas aproximadamente 30 tipos afetam a genitália, desses 15 são oncogênicos. Os tipos de HPV 16 (50%) e HPV 18 (20%) são os principais responsáveis pelo câncer do colo uterino em todo o mundo **Figura 2.** A relação entre o câncer de útero e o HPV é muito mais forte do que a do câncer de pulmão como cigarro. Foi observado que uma grande parcela das mulheres infectadas por HPV não desenvolviam câncer associado a este patógeno, porém todas aquelas que tinham câncer de colo uterino também tinham HPV. Por outro lado, nem todos os indivíduos que apresentavam câncer de pulmão tinham histórico de tabagismo.

O INCA (Instituto Nacional do Câncer) estima que o câncer de colo do útero seja a terceira neoplasia maligna mais comum entre as mulheres brasileiras, com cerca de 20 mil novos casos e quatro mil mortes por ano. O câncer de colo do útero é o que mata mulheres na região norte, o segundo no nordeste e o terceiro nas demais regiões. **Figura 3.**

Estima-se que metade dos indivíduos sexualmente ativos terá contato com HPV. Mundialmente, acerca de 30 milhões de pessoas desenvolvem verrugas genitais associadas principalmente ao HPV 6 (70%) ao HPV 11 (20%), as quais podem ocorrer em região vulvar, vaginal, anal, na orofaringe, na cavidade bucal e na laringe. Embora estes não apresentem potencial de alto risco, os condilomas acuminados podem ser de difícil manejo pela alta recorrência, falta de adesão ao tratamento, muitas vezes prolongado e doloroso, com importantes traumas emocionais e seqüelas locais. **Figura 4.**

## **Conceitos básicos de imunização e características da vacina quadrivalente contra HPV (tipos 6, 11, 16, 18)**

A imunidade adquirida ou adaptativa é caracterizada por especificidade e memória. É mediada por linfócitos B, linfócitos T e seus produtos, tais como anticorpos e citocinas. Estas células, ao entrarem em contato com um dado antígeno produzem uma resposta específica (direcionada ao agente indutor). A estimulação repetitiva, com o mesmo antígeno induz uma resposta quantitativa e qualitativamente cada vez mais vigorosa, com altos níveis de anticorpos, memória imunológica e proteção de longa duração. Tradicionalmente a imunogenicidade, capacidade de induzir uma resposta imune específica é mensurada pela quantificação de anticorpos.

A vacina quadrivalente contra HPV, é uma **vacina inativada**, pois não inclui antígenos (Ag) com capacidade de replicar-se no indivíduo receptor; ao contrário de **vacinas atenuadas**, cujo agente vacinal teve sua virulência diminuída – por intermédio de diferentes processos, tais como agentes físicos, químicos e mutações entre outros – mantendo a capacidade de se reproduzir no indivíduo receptor, mimetizando a infecção natural. Ainda, a vacina quadrivalente contra HPV, é produzida por técnicas modernas de biologia molecular. A produção de algumas proteínas virais *in vitro* resulta na organização espontânea (*self-assembly*) de estruturas que se assemelham ao vírus inteiro – chamadas de

partículas semelhantes a vírus (VLP – *Virus Like Particles*). A vacina quadrivalente contra HPV, é o primeiro imunobiológico que contém partículas VLP, as quais são mais imunogênicas que as proteínas solúveis utilizadas nas vacinas tradicionais. Esta vacina, não apresenta potencial infeccioso, nem oncogênico, pois não possui material genético viral no interior das VLP. **Figura 4.**

A vacina quadrivalente contra HPV VLP L1 tipos 6, 11, 16, 18 induz títulos de anticorpos específicos elevados,<sup>12</sup> os quais se mantêm, por pelo menos cinco anos pós-vacinação, acima dos níveis observados quando de uma infecção natural por vírus HPV selvagens.<sup>13</sup> Igualmente durante este período de cinco anos de acompanhamento, demonstrou-se proteção de longa duração, com redução de 96% da incidência de infecção persistente e doença pelos tipos de HPV incluídos na vacina.<sup>13</sup>

A vacina quadrivalente contra HPV é indicada para mulheres com idade entre 9 e 26 anos objetivando a prevenção das seguintes doenças causadas pelos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV (Papilomavírus humano): câncer cervical e verrugas genitais (condiloma acuminado). E, para prevenção das seguintes lesões pré-cancerígenas ou displásicas: adenocarcinoma cervical *in situ* (AIS); neoplasia cervical intraepitelial (NIC) graus 2 e 3; neoplasia vulvar intraepitelial (NIV) graus 2 e 3; neoplasia vaginal intraepitelial (NIVA) graus 2 e 3 /; e neoplasia cervical intraepitelial (NIC) grau 1. Atualmente, encontra-se em fase avançada, estudos clínicos em mulheres com idade superior a 26 anos e em homens, que visam suportar a ampliação da indicação das populações alvo de vacinação.

A vacina quadrivalente é segura e eficaz.<sup>12-13</sup> Nos ensaios clínicos de desenvolvimento não foram identificados eventos adversos significativos, sendo as únicas reações adversas atribuídas à vacina dor no local de injeção e febre baixa. Os estudos sorológicos em adolescente de 9-15 anos de idade e estudos de proteção entre 15-26 anos. Considerando os tipos de HPV incluídos na vacina estima-se eficácia de aproximadamente 95% para todos os graus de lesões uterinas e 100% para as lesões de alto grau (colo, vagina e vulva). E, de 99% para verrugas genitais. Embora apresente alta eficácia, demonstrada em estudos clínicos, é importante que o médico alerte seus pacientes que a vacina contra HPV, como qualquer outra vacina, pode não proteger todos os vacinados. Esta vacina não protege contra doenças que não são causadas por HPV. Embora exista alguma evidência de proteção cruzada, não se pode afirmar que as vacinas contra HPV protejam satisfatoriamente contra infecções por tipos de HPV não incluídos em sua composição. As vacinas contra HPV, atualmente, são profiláticas e não são indicadas para o uso terapêutico de verrugas genitais, câncer cervical, NIC, NIV ou NIVA. Estas vacinas também não são recomendadas para administração em gestantes. As vacinas HPV não foram associadas à causalidade de eventos adversos para gestação ou desenvolvimento do feto. Contudo, os dados sobre vacinação contra HPV durante a gravidez são limitados. Como evidenciado em estudos clínicos a presença ou ausência de uso de contraceptivos hormonais não altera a eficácia da vacina.

Atenção especial deve ser dispensada às pré-adolescentes e adolescentes, muitas vezes não alcançadas por pediatras e ginecologistas, estimulando-se a vacinação contra o HPV, preferencialmente, antes ou no início da vida sexual. Assim, toda visita ao pediatra ou ao ginecologista deve ser encarada como oportuni-

de para educação e vacinação. Por outro lado, mulheres sexualmente ativas, expostas previamente ou não ao HPV, podem e devem ser imunizadas com a vacina contra este agente. Mulheres sexualmente ativas podem não ter o benefício total da vacinação, pois podem ter sido infectadas previamente por HPV(s) incluído(s) na vacina. Assim, níveis distintos de efetividade podem ocorrer, mas, a maior parte das mulheres poderão se beneficiar da vacinação. Com base nas orientações do Comitê Americano de Imunização (ACIP – *Advisory Committee on Immunization Practices*), a decisão para vacinação não deverá ser baseada em exames laboratoriais, tais como Papanicolaou, testes moleculares e/ou sorologia.

A paciente deve ser orientada e estimulada para o uso de preservativos e a continuidade da citologia oncológica (Papanicolaou).

Para concluir, podemos dizer que a vacina contra HPV, recentemente licenciada, tem ótimo perfil de segurança e eficácia, proporcionando proteção de longa duração contra câncer, lesões pré-cancerígenas de baixo/alto grau e verrugas genitais, que acometem o colo de útero, vagina, vulva, que estão associados aos tipos incluídos na vacina.

A indicação da vacinação pelo médico possibilitará a redução não somente da mortalidade, mas também permitirá evitar o sofrimento caracterizado por reações frequentes de choque, negação, vergonha, medo, sentimento de traição, conflito e rejeição, que nós, ginecologistas (e outros médicos e profissionais de saúde), observamos frequentemente em nossa prática diária.

**Figura 1 - Vacina Quadrivalente HPV 6,11, 16,18.**

<b>Composição</b>	Vacina Quadrivalente HPV 6/11/16/18
<b>Indicação</b>	Mulheres de 09 a 26 anos Prevenir Lesões Pré-Cancerígenas <u>Colo, Vagina, Vulva e Verrugas Genitais</u> <i>Exposta ou Não ao HPV</i>
<b>Esquema</b>	0, 2, 6 meses
<b>Aplicação</b>	Deltóides e Vasto Lateral da Coxa
<b>Tipo de Vacina</b>	VLP L1 Levedura
<b>Concentração</b>	HPV6: 20µg; HPV11: 40µg HPV16: 40µg; HPV18: 20µg
<b>Adjuvante</b>	225µg Alum. Sulfato de Hidroxifosfato
<b>Situação Regulatória</b>	<b>Licenciada FDA – 8.05.2006</b> <b>Licenciada ANVISA – 28.08.2006</b> <b>Licenciada EMEA – 23.09.2006</b>

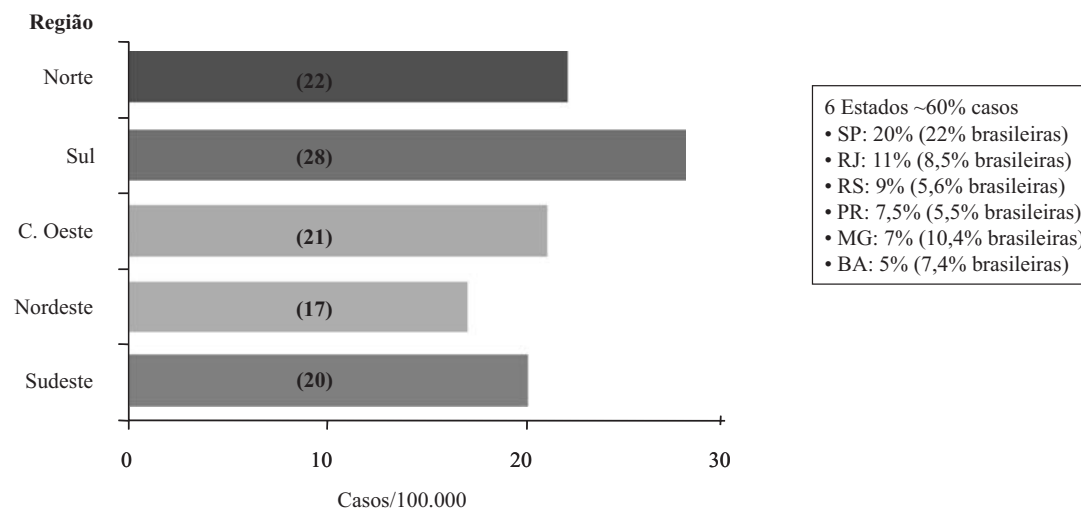
**Figura 2** - Detecção dos Tipos de HPV nos Cânceres Cervicais de Diferentes Regiões no Mundo<sup>1,2</sup>.

Sub-Sahara África	África Norte	America Central-Sul	Ásia Sul	Europa & N. America
HPV - tipo %	HPV - tipo %	HPV - tipo %	HPV - tipo %	HPV - tipo %
HPV 16 47.7	HPV 16 67.6	HPV 16 57.0	HPV 16 52.5	HPV 16 69.7
HPV 18 19.1	HPV 18 17.0	HPV 18 12.6	HPV 18 25.7	HPV 18 14.6
HPV 45 15.0	HPV 45 5.6	HPV 31 7.4	HPV 45 7.9	HPV 45 9.0
HPV 33 3.2	HPV 33 4.0	HPV 45 6.8	HPV 52 3.1	HPV 31 4.5
HPV 58 3.2	HPV 31 3.4	HPV 33 4.3	HPV 58 3.0	HPV 56 2.2
HPV 56 2.7	HPV 56 2.2	HPV 52 3.6	HPV 33 2.2	HPV 52 1.1
HPV 31, 35, 51 2.3	HPV 35 1.9	HPV 35 3.1	HPV 59 2.0	HPV 35 1.1

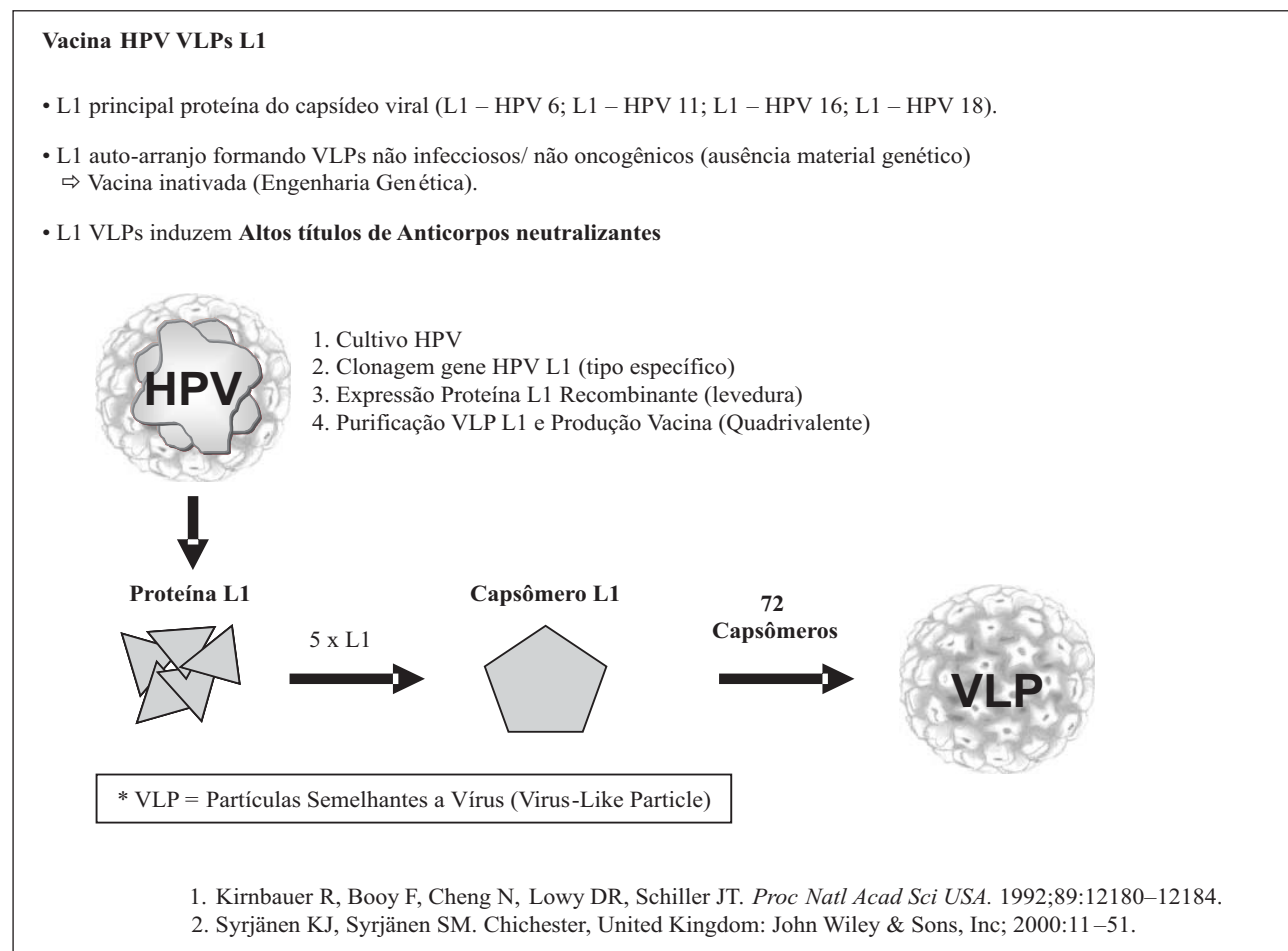
Virtualmente 100% biopsias de cânceres CERVICAIS apresentam HPV DNA.

**Figura 3** - Estimativa Anual Brasileira de Incidência do Câncer de Colo Uterino.

Brasil (2006): 19.260 novos casos (risco estimado: 20/100.000 mulheres)<sup>3</sup>.

**Figura 4** - Impacto da doença HPV tipo específica.

Tipos	Mulher	Homem
6/11	>90% das verrugas genitais <sup>4</sup> ~25% das lesões cervicais de baixo grau <sup>5</sup> RRP transmissão de mãe para filho intra-uterina, e/ou pelo Canal do Parto <sup>6</sup>	>90% das Verrugas genitais <sup>4</sup> Transmissão para Mulher <sup>10</sup> RRP transmissão vertical <sup>6</sup>
16/18	~25% das lesões cervicais de baixo grau <sup>5</sup> ~50% das lesões cervicais de alto grau <sup>7</sup> ~70% dos cânceres cervicais <sup>1,7,8</sup> ~70% das lesões vulvares/vaginais de alto grau <sup>9</sup>	~60% dos cânceres anais <sup>11</sup> Transmissão para Mulher <sup>10</sup>

**Figura 4 - Vacina contra HPV – Tecnologia de Produção.**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide a meta-analysis: *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
2. Bosch FX, De Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 3-13.
3. Estimativa 2006: incidência de Câncer no Brasil. INCA; 2005. Acesso: <http://www.inca.gov.br>, acessado em Agosto 2005.
4. Gissmann L, Zur Hausen H, et al. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (*Condylomata acuminata*). *Int J Cancer* 1980; 25:605-609.
5. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesion: comparison by geographic region and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14:1157–1164.
6. Kashima HK, Mounts P, Shah K. Recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23:699–706.
7. Clifford GM, Smith JS, Aguado T et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical cancer worldwide a meta-analysis: *Br J Cancer*. 2003;89:101–105.
8. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of Human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518–527.
9. GARDASIL Prescribing Information. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
10. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz. The male role in cervical cancer. *N Salud Publica Mex* 2003; 45(suppl 3):S345–353.
11. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull* 2002; 49: 194-209.
12. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, 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(5):271-278.
13. Villa LL, RLR Costa, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a profilactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British of Cancer* 2006. (in press)

NELSON VESPA JUNIOR

Médico Titular do Hospital do Câncer – Ginecologia – Setor de Genitoscopia. Investigador e colposcopia dos estudos da vacina quadrivalente contra HPV.