

PREVENÇÃO DA INFECÇÃO POR HPV E LESÕES ASSOCIADAS COM O USO DE VACINAS

HPV INFECTION AND LESION PREVENTION USING HPV VACCINE

Paulo C Giraldo¹, Maria José PMA Silva², Edison N Fedrizzi³, Ana Katherine S Gonçalves⁴, Rose Luce G Amaral⁵, José Eleutério Junior⁶, Iaponira V Figueiredo⁷

RESUMO

O descobrimento de uma vacina capaz de alterar o curso natural do câncer de colo uterino e outras neoplasias decorrentes da infecção pelo HPV criou grandes perspectivas não só na comunidade médica, mas também entre diferentes segmentos da população mundial, tendo sido incluída no calendário vacinal de vários países. Os autores revisam o tema que sugere que a vacina profilática contra o HPV, apesar de isoladamente não ser capaz de eliminar totalmente o câncer de colo uterino, poderá trazer uma importante contribuição para a saúde pública, quando associada aos programas de rastreamento do câncer cervical. Mesmo sabendo da alta eficácia das vacinas profiláticas contra tipos específicos do vírus, serão necessários novos estudos com maior tempo de duração para avaliar os resultados em longo prazo, uma vez que os estudos mais prolongados atingiram apenas nove anos e meio de seguimento. Até o momento, os resultados encontrados sugerem não haver a necessidade de reforço da vacina, mas serão necessárias as avaliações com mais de 10 anos para verificar a duração da eficácia, segurança e o tempo de validade da vacina profilática contra o HPV.

Palavras-chave: HPV, câncer, verrugas genitais, vacina, DST

ABSTRACT

The discovery of a vaccine capable of altering the natural course of cervical and other cancers resulting from HPV infection, not only has great perspectives in the medical community but also among the different segments of the population. Due to this, it now participates in the immunization schedules of various countries. The aim of this paper is to review the fact that the prophylactic vaccine against HPV, which although alone is not able to completely eliminate cervical cancer, can, in fact bring an important contribution to public health, when associated to screening programs for cervical cancer. Even knowing the high efficacy of prophylactic vaccines against specific types of HPV, further studies, to assess the results in the long term, will be required, since the longest term studies up to press have only reached an 9.5 year follow up period. So far, the results suggest no need for a vaccine booster, however a greater than ten year follow up period will be necessary to evaluate efficacy, safety time lapse and time of validity of the prophylactic vaccine against HPV.

Keywords: HPV, cancer, genital warts, vaccine, STD

EPIDEMIOLOGIA

O câncer cervical corresponde a aproximadamente 10% de todos os casos de câncer em mulheres no mundo e é a segunda causa mais comum de morte por neoplasia, depois do câncer de mama¹. Atualmente é um importante problema de saúde pública, em especial nos países menos desenvolvidos, nos quais ocorrem 80% dos casos².

A cada ano ocorrem cerca de 500 mil casos de câncer de colo uterino no mundo, resultando em 270 mil mortes. Ou seja, a cada 2 minutos morre uma mulher de câncer cervical no mundo³. Estimativas indicam que, se forem mantidas as tendências atuais, a perspectiva é que em 2050 sejam 1 milhão de casos novos por ano³. No Brasil ocorrem cerca de 20.000 casos e 4.000 mortes por ano, com um risco estimado médio de 19:100.000 mulheres⁴.

Outros grandes problemas de saúde pública mundial associados às infecções pelo HPV são as verrugas genitais e as lesões pré-cancerosas do trato anogenital masculino e feminino. Segun-

do dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 630 milhões de homens e mulheres (1:10 pessoas) estão infectados por este vírus no mundo³. No Brasil, estima-se que haja 9 a 10 milhões de infectados pelo HPV e que, a cada ano, 700 mil casos novos surjam, podendo ser considerada, portanto, uma epidemia.

Mundialmente, estimam-se 32 milhões de casos novos de verrugas genitais a cada ano (Brasil, em torno de 1,9 milhão/ano), sendo a grande maioria associada aos HPV 6 (70% dos casos) e 11 (20% dos casos)⁵.

O risco de aquisição da infecção HPV durante a vida para homens e mulheres sexualmente ativos é de no mínimo 50%. Aos 50 anos, ao menos 80% das mulheres terão adquirido a infecção genital pelo HPV⁶.

HISTÓRIA NATURAL

Hoje, a infecção genital pelo HPV é considerada a doença sexualmente transmissível mais frequente em todo o mundo⁷, com uma prevalência estimada de 20-40% em mulheres sexualmente ativas aos 20 anos de idade, apresentando um declínio com a maturidade^{8,9}. Em contrapartida, o câncer cervical é incomum nas mulheres com menos de 25 anos e sua incidência aumenta progressivamente, sendo maior nas mulheres acima dos 40 anos², em função do intervalo grande entre a contaminação e a transformação maligna, em média superior a 10 anos¹.

O HPV pertence a uma família grande de vírus (Papilomaviridae), sendo identificados mais de 200 tipos diferentes, divididos principalmente em dois grandes grupos, o de baixo e o de alto

¹ Professor associado livre-docente da Universidade Estadual de Campinas.

² Professora assistente mestre da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

³ Professor de Ginecologia e Obstetrícia da UFSC.

⁴ Professora-adjunta doutora da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

⁵ Pós-graduanda (Doutorado) da Universidade Estadual de Campinas.

⁶ Professor-adjunto doutor da Universidade Federal do Ceará.

⁷ Pós-graduanda (mestrado) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

risco oncogênico^{10,11}. Cerca de 45 tipos diferentes infectam a área anogenital, entretanto, os HPV 6, 11, 16 e 18 são os responsáveis pela maioria das lesões HPV induzidas nesta região^{10,11}. Os HPV de baixo risco mais frequentes são 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81, e os de alto risco, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 73 e 82¹¹.

A presença de microtraumatismos no epitélio facilita o acesso direto das partículas virais até as camadas mais profundas, infectando as células basais do epitélio genital. O período de latência entre a infecção e o desenvolvimento de uma lesão (benigna ou maligna) é extremamante variável, sugerindo que outros fatores, como comportamento sexual, status imunológico, predisposição genética, nutrição, tabagismo, nível socioeconômico, virulência viral e a concomitância com outras infecções sexualmente transmissíveis (*Chlamydia trachomatis*, herpesvírus, por exemplo) possam estar atuando como cofatores¹²⁻¹⁷.

Na maioria das vezes, o vírus é eliminado em um período de aproximadamente 2 anos, sem deixar sequelas e muitas vezes sem manifestar qualquer sintoma. A duração da infecção é mais longa para o HPV de alto risco oncogênico que para os de baixo risco¹⁸. A persistência da infecção viral associa-se ao aumento do risco de aparecimento de lesões¹⁵. Cerca de 1% da população infectada irá manifestar alguma lesão verrucosa e 4% terão alterações diagnosticadas à citologia¹⁶.

A infecção pelo HPV está associada principalmente ao desenvolvimento de lesões benignas e malignas da área anogenital masculina e feminina. Entretanto, esta infecção pode ter uma localização extragenital como olhos, laringe e trato aerodigestivo^{19,20}. A maioria das doenças HPV relacionadas é atribuída aos HPV tipos 6, 11, 16 e 18. Os do tipo 6 e 11 são responsáveis por mais de 90% dos casos de verrugas anogenitais em ambos os sexos e 25% das lesões intraepiteliais cervicais de baixo grau. Os HPV tipos 16 e 18 estão associados a aproximadamente 25% dos casos de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, 50% das de alto grau, 70% dos casos de carcinoma epidermoide e 90% dos adenocarcinomas

de colo uterino e, ainda, 70% dos outros carcinomas genitais na mulher e 90% dos casos de carcinoma anal^{11,21}. Os tipos de HPV associados principalmente ao câncer de colo uterino apresentam uma pequena variação, de acordo com a região no mundo estudada. No entanto, os HPV 16 e 18 são os mais frequentes no mundo inteiro, sendo no Brasil, responsáveis por 55,3% e 14,1% dos casos de câncer cervical, respectivamente (**Figura 1**).

A prevalência do HPV nos carcinomas anogenitais foi recentemente avaliada por Carter e cols.²¹, e pode ser vista na **Tabela 1**. Os homens, além de serem os transmissores mais frequentes da infecção para a mulher, são atingidos por cerca de 10.000 casos de carcinoma associados ao HPV (pênis, ânus, laringe, orofaringe e cavidade oral). Nos últimos anos tem-se observado um aumento importante dos casos de câncer anal, principalmente em homens que mantêm relações sexuais com homens. Um grupo considerado de altíssimo risco para esta doença é o dos HIV infectados. A taxa anual de carcinoma anal é de 35/100.000 homens HIV-negativo e 200/100.000 para o grupo HIV-positivo²²⁻²⁴. Quando analisamos algumas regiões específicas do Brasil (Nordeste, por exemplo), a incidência de câncer anal e peniano é a maior do mundo. A vacinação de ambos, homens e mulheres, com uma vacina que contenha estes quatro tipos virais mais importantes, resultará em uma substancial redução da aquisição desta infecção e, conseqüentemente, uma queda brutal na doença HPV induzida e sua repercussão econômica.

O DNA viral apresenta-se livre no núcleo da célula hospedeira (forma epissomal) nas lesões benignas, e integrado ao genoma (forma integrada) nas lesões pré-malignas e malignas. Este segundo mecanismo é o responsável pela inibição das proteínas celulares p53 e pRb, e pelos genes E6 e E7, respectivamente, induzindo ao processo de imortalização celular e oncogênese^{25,26}. O HPV 18 parece ser mais agressivo e estar associado a evolução mais rápida dos carcinomas. Comparado com os tumores contendo HPV 16, a média das idades de mulheres com carcinoma associado ao HPV 18 é 8 a 12 anos mais jovens, e as taxas de recorrência são maiores

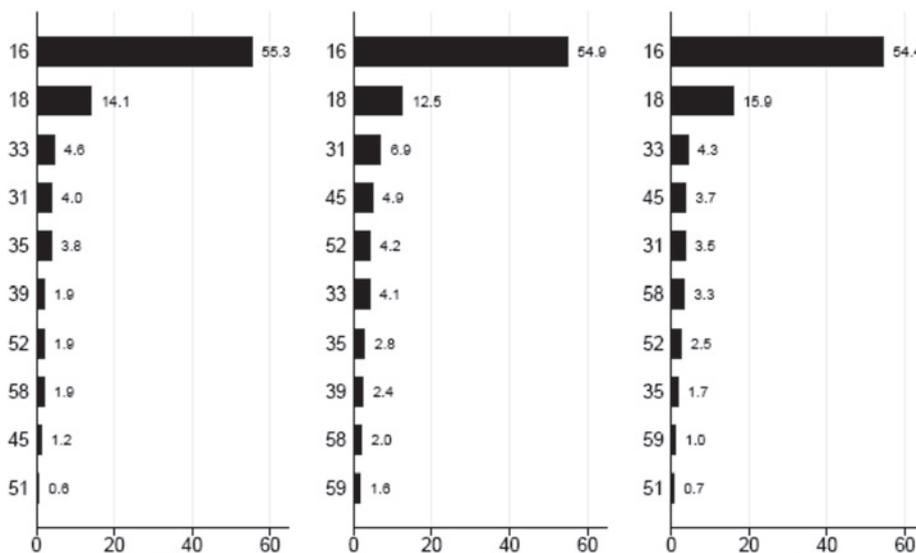


Figura 1: Os dez mais frequentes tipos de HPV (%) em mulheres com câncer cervical no Brasil, em comparação com a América do Sul e o mundo.

Tabela 1: Prevalência do DNA HPV nos carcinomas anogenitais (%)

Câncer	(n)	HPV (+)	HPV 16	HPV 18	HPV 30s ^a	Múltiplos ^b	Outros ^c
CCEC ^d	149	89,3	64,4	18,1	6,7	8,0	8,0
ACC ^e	132	81,8	40,9	44,7	1,5	12,1	8,3
Vulva	219	89,0	71,2	5,9	9,6	5,0	7,3
	Is ^f	181	91,2	74,6	6,6	8,8	6,1 7,2
	Inv ^g	38	79,0	55,3	2,6	13,2	0,0 7,9
Vagina	54	90,7	63,0	5,6	3,7	9,3	27,8
Anal	64	93,8	79,7	9,4	6,2	10,9	10,8
	♀	45	95,6	82,2	11,1	6,7	11,1 8,9
	♂	38	94,7	76,3	5,3	7,9	7,9 13,2
Pênis	33	81,8	69,7	3,0	6,0	9,1	12,1

Referência 21

^a Inclui HPV 31, 33, 35 e 39^b Contém mais de um tipo de HPV^c Inclui HPV 6, 45, 52, 54, 58, 66, 72, 73 e HPV desconhecido^d CCEC: carcinoma de colo espinocelular^e ACC: adenocarcinoma de colo (*in situ* e invasivo)^f Is: *in situ*^g Inv: invasor

Tabela 2: Odds Ratios (OR) ajustadas para a detecção de DNA HPV e câncer de colo uterino, segundo Muñoz e cols. e Clifford et al.

Tipo HPV	Muñoz et al. (11) OR	Clifford et al. (22) 95% IC	OR	95% IC
Qualquer	172,6	122,2-243,7	-	-
HVP 6	4,3		3,6	(0,4-31,9)
HVP 11	11,2		7,5	(0,7-76,2)
HVP 16	434,5		281,9	(196,3-404,8)
HVP 18	248,1		222,5	(130,8-378,4)
HVP 16	+		18	327,2 146,2 (61,9-345,1)
HVP 31	123,6		124,9	(55,3-281,6)
HVP 33	373,5		573,4	(74,6-4.402,9)
HVP 35	73,8		62,0	(22,5-171)
HVP 45	197,6		157,9	(79-315,5)
HVP 51	66,5		88,3	(28,3-275,5)
HVP 52	200,0		190,6	(65,4-555,3)
HVP 56	45,1		70,3	(25,8-191,8)
HVP 58	114,8		91,3	(38,2-218,1)
HVP 59	419,2		205,8	(46,1-917,7)
HVP 68	53,7		44,4	(3,7-523,1)
HVP 73	106,4		164,5	(19,6-1.375,5)
HVP 16	+		AR	617,4 126,0 (46,1-344)
HVP 16	+		BR	130,8 38,8 (8,0-169,5)
HVP 18	+		AR	187,0 258,3 (75,9-879,3)
2 Tipos	HVP 52,3		-	-
3 Tipos	HVP 65,4		62,7	(23-171,1)
4 ou 5 HVP	-		48,8	(8,3-287,8)

AR: outro tipo de HVP de alto risco; BR: outro tipo de HVP de baixo risco.

(45% versus 16%) (27). Muñoz e cols. (11) referem riscos diferentes para o carcinoma cervical aos diferentes tipos virais, sendo o HPV 16 o de maior risco com uma OR = 435, seguido pelo HPV 59 (OR = 419), menos frequente em nosso meio (**Tabela 2**). Os resultados encontrados por Clifford e cols.²² são bastante semelhantes e podem ser vistos também na **Tabela 2**.

PREVENÇÃO

Desde a década de 1940, a colpocitologia oncótica ou exame de Papanicolaou constitui o método de triagem e prevenção para as lesões precursoras do câncer do colo uterino. Introduzido pelo médico grego-americano George Papanicolaou (1883-1962), este

exame sofreu modificações na sua realização (convencional, citologia líquida, automatizada) e classificação, mas a sua essência continua a mesma²⁸. É um teste efetivo, de baixo custo e considerado a melhor estratégia de saúde pública para a prevenção do câncer cervical^{29,30}, capaz de reduzir em cerca de 80% sua incidência com um programa organizado de rastreamento³¹. Entretanto, a taxa média de falso-negativo e falso-positivo é de 20% e 10%-30%, respectivamente, mesmo em laboratórios que apresentam bom controle de qualidade³¹. A associação com testes de DNA do HPV oncogênico pode reduzir consideravelmente estes números, se utilizada de forma adequada^{32,33}. Num futuro próximo, outros marcadores poderão ser incorporados aos métodos de rastreamento, como a expressão da proteína p16 ou RNAm de HPV de alto risco (principalmente HPV 16 e 18).

A infecção por HPV é uma doença sexualmente transmissível, cuja contaminação se faz por meio de contato direto com a mucosa ou pele. O grau de contágio é relativamente alto, chegando a 65% logo após o contato com o indivíduo infectado. Apesar de a grande maioria destas infecções ser de transmissão sexual (95%), cerca de 5% poderão ocorrer através do contato com mãos, toalhas, roupas ou objetos, desde que haja secreção com vírus vivo e o contato com uma pele ou mucosa não íntegra³⁴. O uso do preservativo, essencial na prevenção de todas as DST, infelizmente não fornece proteção total contra o HPV. Todavia, é bem alta e está em torno de 60%³⁵. O DNA HPV tem sido identificado em aproximadamente 20% das mulheres que nunca tiveram coito vaginal, sugerindo que a abstinência da penetração vaginal não é um fator que confere total prevenção da infecção³⁴.

A transmissão vertical, da mãe para o recém-nascido, é frequente, mas a repercussão desta infecção é rara na criança. O problema mais sério associado a este tipo de contaminação é a papilomatose laríngea recorrente em crianças ou adolescentes, com consequências respiratórias graves, necessitando de inúmeros tratamentos cirúrgicos^{7,36}. O parto por via alta não é uma forma adequada de prevenção da infecção infantil, uma vez que sua morbimortalidade é superior à da infecção por HPV. Logo, a indicação de cesárea nos casos de mães infectadas pelo HPV é puramente obstétrica.

VACINAS ANTI-HPV

Atualmente, existem dois principais grupos de vacinas contra o papilomavírus em desenvolvimento: as vacinas profiláticas e as vacinas terapêuticas^{21,37}. A vacina profilática baseia-se na estimulação da resposta imunológica humoral. Os antígenos utilizados para estímulo da produção de anticorpos são as proteínas L1 do capsídeo viral produzidas por tecnologia recombinante de engenharia genética, chamadas de VLP (*virus like particles* ou "partículas semelhantes a vírus") que são morfológicamente idênticas aos vírions de HPV. Por não conter material genético viral, não há risco de infecção com as VLP³⁸.

Já a vacina terapêutica estimula o desenvolvimento da resposta imune celular, ao sensibilizar células imunocompetentes para atuar no combate à infecção viral. São produzidas a partir de peptídeos, proteínas recombinantes, DNA de plasmídeos ou células dendríticas^{39,40}. Os ensaios clínicos das vacinas terapêuticas encontram-se em fases 1 e 2 de investigação, sendo os resultados de sua eficácia ainda não muito animadores para uso como terapêutica primária e

com dados que diferem bastante em função das características da população estudada^{40,41}.

Vários estudos randomizados e placebo-controlados têm sido realizados para determinar a segurança e imunogenicidade das VLP isoladas (vacinas monovalentes tipos 11, 16 e 18) ou associadas (vacina bivalente ou quadrivalente) em seres humanos³⁷. Cada estudo tem medido os anticorpos anti-HPV antes, durante e após as vacinações. Em todos os casos, as VLP têm induzido altos níveis de anticorpos, com concentrações muito maiores que as encontradas em indivíduos infectados naturalmente pelo HPV⁴²⁻⁴⁸.

Em 2006, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA) regulamentou a comercialização da Vacina Quadrivalente Recombinante contra o Papilomavírus Humano (6, 11, 16 e 18)TM da Merck Sharp & Dohme (MSD). Mais recentemente também foi aprovada a Vacina Bivalente ou contra HPV Oncogênio (16 e 18)TM da Glaxo Smith Kline (GSK). Ambas são semelhantes e apresentam alta eficácia contra os HPV existentes na vacina (**Quadro 1**). Estas vacinas têm-se mostrado altamente promissoras e apresentaram excelentes resultados após mais de 5 anos de acompanhamento, em pesquisas controladas, com cerca de 35 mil mulheres dos principais continentes^{37-39,43,44,46-56}.

Muitos estudos apontam com entusiasmo o papel das vacinas profiláticas na redução do câncer de colo uterino, sugerindo a incorporação desta nova tecnologia ao serviço público de saúde^{44,57-59}. Tal afirmação justifica-se não só em decorrência da sua importância complementar na prevenção do câncer de colo uterino, mas também pelo seu potencial uso na prevenção de outras doenças e cânceres associados ao HPV⁶⁰.

VACINA MONOVALENTE ANTI-HPV

Vários ensaios clínicos têm testado as vacinas anti-HPV monovalentes para os tipos 11, 16 e 18. A vacina anti-HPV 16 continua sendo avaliada até o presente, com 9 anos e meio de acompanhamento, mantendo a mesma eficácia de 100% de proteção^{43,61}.

Os eventos adversos mais observados nestes estudos foram a dor e a reação no local da injeção. A dor foi frequentemente associada a ambas imunizações, placebo ou VLP, entretanto, tais reações foram mais comuns no grupo vacinado e com maiores doses da VLP. Os eventos adversos sérios foram extremamente raros e não relacionados à vacina⁴⁵.

Uma vez que vários tipos de HPV causam doenças em nosso organismo e a resposta imune com as vacinas é principalmente tipo-específica, a vacinação pode trazer um benefício muito maior com a combinação das VLP, ou seja, as vacinas multivalentes^{46,62}.

VACINA BIVALENTE ANTI-HPV (16 e 18)

A vacina bivalente anti-HPV (16 e 18) também é produzida através de tecnologia recombinante para obtenção das VLP 16 e 18, e utiliza o sistema de expressão com baculovírus em células de insetos *Trichoplusia ni*. O adjuvante utilizado nesta vacina é o ASO4 com 500 µg de hidróxido de alumínio e 50 µg de monofosforil lipídio-A 3-desacilado⁴⁷⁻⁵⁰.

Estudos randomizados e duplo-cegos de fase 2 da vacina bivalente anti-HPV (16 e 18) foram conduzidos na América do Norte e no Brasil⁴⁷. Em um estudo de extensão de 4 anos e meio, mais de 98% de soropositividade foram mantidos para os HPV 16 e 18.

Quadro 1: Características das vacinas anti-HPV

CARACTERÍSTICA	QUADRIVALENTE	BIVALENTE																
Composição																		
➤ Tipo	VLP L1 HPV 6,11,16,18	VLP L1 HPV 16,18																
➤ Concentração	20 µg HPV 6 e 18 / 40 µg HPV 11 e 16	20 µg HPV 16 e 18																
➤ Adjuvante	225 µg sulfato de hidroxifosfato amorfo de alumínio (AAHS)	500 µg hidróxido de alumínio + 50 µg de monofosforil lipídio-a (ASO4)																
➤ Tecnologia recombinante	Expressão em levedura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Expressão com baculovírus em células de inseto (<i>Trichoplusia ni</i>)																
Nome comercial	Vacina Quadrivalente Recombinante contra Papilomavírus Humano® (Brasil)	Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18 Recombinante com ASO4)® (Brasil)																
Posologia	0,5 mL IM 0, 2 e 6 meses	0,5 mL IM 0, 1 e 6 meses																
Indicação (Brasil)	Mulheres de 9 a 26 anos	Mulheres de 10 anos a 25 anos																
Eficácia (mulheres de 16 a 26 anos nãive)																		
➤ Verruga genital / = NIV / = NIVA	<table border="0"> <tr> <td>PROTOCOLO</td> <td>EFICÁCIA (%)</td> </tr> <tr> <td>• 007</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>• FUTURE I</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>• FUTURE II</td> <td>98,6</td> </tr> <tr> <td>• COMBINADOS</td> <td>99,1</td> </tr> </table>	PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)	• 007	100,0	• FUTURE I	100,0	• FUTURE II	98,6	• COMBINADOS	99,1	Não há dados						
PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)																	
• 007	100,0																	
• FUTURE I	100,0																	
• FUTURE II	98,6																	
• COMBINADOS	99,1																	
➤ NIC 2/3 / AIS	<table border="0"> <tr> <td>PROTOCOLO</td> <td>EFICÁCIA (%)</td> </tr> <tr> <td>• 005</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>• 007</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>• FUTURE I</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>• FUTURE II</td> <td>98,0</td> </tr> <tr> <td>• COMBINADOS</td> <td>99,0</td> </tr> </table>	PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)	• 005	100,0	• 007	100,0	• FUTURE I	100,0	• FUTURE II	98,0	• COMBINADOS	99,0	<table border="0"> <tr> <td>PROTOCOLO</td> <td>EFICÁCIA (%)</td> </tr> <tr> <td>• PATRICIA</td> <td>100,0</td> </tr> </table>	PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)	• PATRICIA	100,0
PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)																	
• 005	100,0																	
• 007	100,0																	
• FUTURE I	100,0																	
• FUTURE II	98,0																	
• COMBINADOS	99,0																	
PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)																	
• PATRICIA	100,0																	
Eficácia (mulheres de 26 a 45 anos nãive)																		
➤ Verruga Genital / = NIV / = NIVA	<table border="0"> <tr> <td>PROTOCOLO</td> <td>EFICÁCIA (%)</td> </tr> <tr> <td>• FUTURE III</td> <td>100,0</td> </tr> </table>	PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)	• FUTURE III	100,0	Não há dados												
PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)																	
• FUTURE III	100,0																	
➤ NIC / AIS	<table border="0"> <tr> <td>PROTOCOLO</td> <td>EFICÁCIA (%)</td> </tr> <tr> <td>• FUTURE III</td> <td>90,1</td> </tr> </table>	PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)	• FUTURE III	90,1	Não há dados												
PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)																	
• FUTURE III	90,1																	
Eficácia (homens de 16 a 23 anos nãive)																		
➤ Verruga genital	<table border="0"> <tr> <td>PROTOCOLO</td> <td>EFICÁCIA (%)</td> </tr> <tr> <td>• 020</td> <td>89,4</td> </tr> </table>	PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)	• 020	89,4	Não há dados												
PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)																	
• 020	89,4																	
➤ NIP 1-3	<table border="0"> <tr> <td>PROTOCOLO</td> <td>EFICÁCIA (%)</td> </tr> <tr> <td>• 020</td> <td>100,0</td> </tr> </table>	PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)	• 020	100,0	Não há dados												
PROTOCOLO	EFICÁCIA (%)																	
• 020	100,0																	
Imunogenicidade																		
➤ Soroconversão	100% para os quatro tipos de HPV	100% para os dois tipos de HPV																
➤ Resposta anamnésica	Evidente e robusta	Evidente e robusta																
Segurança																		
➤ Geral	Geralmente segura e bem tolerada	Geralmente segura e bem tolerada																
➤ Gravidez	Categoria B / não associada a malformação ou má evolução obstétrica	Não há dados																
➤ Lactação	Segura e bem tolerada	Segura e bem tolerada																
Proteção cruzada																		
➤ HPV 31/45	Eficácia (NIC 2/3 ou AIS) 62% (95% IC 10-85)	Eficácia (infecção persistente) 60% (97,9% IC 28-79)																
➤ HPV 31/33/45/52/58	43% (95% IC 07-66)	41% (97,9% IC 20-56)																
➤ HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59	38% (95% IC 06-60)																	

Referências 47-56, 62-64, 67-73.

Foram observadas uma eficácia significativa sobre a prevenção da infecção incidente (96,9%-95%, IC 81,3-99,9) e persistente para 12 meses (100%-95%, IC 33,6-100). Numa análise combinada de eficácia inicial e estendida, a eficácia contra NIC foi de 100% (95% IC 42,4-100). Entretanto, quando se avaliou apenas NIC 2 ou lesão mais grave (NIC 2+), o intervalo de confiança não foi significativo para o HPV 16 (95%, IC -7,7-100) e não pôde ser calculado para o HPV 18, por não ter havido nenhum caso em ambos os grupos. Foi observada ainda uma proteção contra a infecção incidente por HPV 45 (94,2%-95%, IC 63,3-99,9) e HPV 31 (54,5%-95%, IC 11,5-77,7)⁵⁰.

Esta vacina demonstrou ser muito segura, com reações adversas leves e transitórias. O grupo vacinado apresentou mais efeitos no local da vacina que o placebo e os sintomas gerais como astenia, distúrbio gastrointestinal, cefaleia, prurido e *rash* cutâneo foram iguais em ambos, placebo e vacina^{47,50}.

O estudo de Fase 3, conhecido como PATRICIA, acompanhou 18.644 mulheres em idade de 15 anos a 25 anos por 15 meses. Foram observados dois casos de NIC 2+ no grupo vacinado (um caso por HPV 16 e um caso por HPV 18) e 21 no grupo-placebo, com uma eficácia de 90,4% (97,9%, IC 53,4-99,3) para HPV 16 e 18. Quando observamos isoladamente, porém, a eficácia para NIC 2+ para o HPV 18 foi de 83,3% (-78,8-99,9)⁴⁹.

Foi ainda demonstrada, como nos estudos Fase 2, uma eficácia para infecção persistente para outros tipos de HPV. A eficácia para infecção persistente de 6 meses foi de 59,9% (97,9%, IC 2,6-85,2) para o HPV 45, 36,1% (97,9%, IC 0,5-59,5) para o HPV 31 e 31,6% (97,9%, IC 3,5-51,9) para o HPV 52. No entanto, esta eficácia não foi significativa para 12 meses de infecção persistente: HPV 45: 62,3% (97,9% IC -93,2-95,4), HPV 31: 10,8% (97,9% IC -115,2-63,6) e HPV 52: 46,5% (97,9% IC -12,3-75,8)⁴⁹.

As reações adversas foram semelhantes às observadas na Fase 2 e não houve diferença entre o grupo vacinado e o placebo na evolução da gestação das mulheres que engravidaram na fase de vacinação. A proporção de mulheres com novas doenças crônicas ou de origem autoimune foi a mesma nos dois grupos⁴⁹.

Outros três ensaios clínicos avaliaram a imunogenicidade e segurança da vacina bivalente anti-HPV. Dois em adolescentes (meninas e meninos) e o terceiro em mulheres de 26 a 55 anos. O primeiro⁶³ avaliou meninas de 10 a 14 anos, sendo observados 100% de soroconversão e títulos duas vezes maiores que o grupo de mulheres jovens de 15 a 25 anos. A avaliação sorológica destas meninas mostrou que 3% eram positivas para HPV 16 e 4% para o HPV 18 na entrada do estudo, enquanto no grupo de 15 a 25 anos foi de 10% e 9%, respectivamente. A vacina foi segura e bem tolerada.

O segundo⁶⁴ avaliou a imunogenicidade e segurança em meninos de 10 a 18 anos. Da mesma forma que para as meninas, houve uma soroconversão em 100%. Os títulos observados foram maiores que os observados para as meninas de 10 a 14 anos. A vacina foi bem tolerada, com efeitos colaterais transitórios e leves.

Atualmente, a infecção HPV tem apresentado um pico de incidência bimodal, com primeiro pico em adolescentes e o segundo em mulheres de 45 a 50 anos⁶⁵. As lesões pré-cancerosas também regredem menos frequentemente nas mulheres mais velhas (50%-80%) comparadas com as mulheres mais jovens (> 90%)⁶⁶. O ter-

ceiro estudo⁶⁷ avaliou mulheres de 26 a 55 anos. A vacina foi bem tolerada e 100% soroconverteram 1 mês após a terceira dose. O pico de anticorpos nas mulheres de 46-55 anos no mês 7 (1 mês após a terceira dose da vacina) foi 84 vezes e 57 vezes maior para os HPV 16 e 18, respectivamente, que a infecção natural. A medicação foi bem tolerada e a dor no local da injeção foi o evento adverso mais frequente. Nenhum evento adverso sério foi observado.

A vacina bivalente anti-HPV (16 e 18) demonstrou ser imunogênica e bem tolerada em todos os ensaios clínicos e sua eficácia tem sido confirmada até 6,4 anos, com mais de 98% de soropositividade e 100% de eficácia na prevenção de NIC 2+ (95% IC 51-100)⁶⁸.

A vacina contra HPV oncogênico está na rede pública do Reino Unido. Na Espanha, o governo dá a liberdade de escolha entre as duas vacinas, bivalente (HPV 16 e 18) e quadrivalente (HPV 6, 11, 16 e 18).

VACINA QUADRIVALENTE ANTI-HPV (6, 11, 16 e 18)

A vacina quadrivalente anti-HPV é composta por uma mistura de quatro tipos diferentes de VLP derivadas das proteínas L1 do capsídeo dos HPV 6, 11, 16 e 18. Estas VLP L1 tipo-específicas são geradas em cultura usando tecnologia recombinante em leveduras do tipo *Saccharomyces cerevisiae* e, após purificação, são adsorvidas ao adjuvante sulfato de hidroxifosfato amorfo de alumínio⁵¹.

Vários estudos Fases 2 e 3 duplo-cegos, placebo-controlados, têm sido conduzidos com a vacina quadrivalente anti-HPV em homens, mulheres e adolescentes. Em uma análise combinada de quatro estudos clínicos randomizados⁵³, com 20.583 mulheres de 16 a 26 anos, observou-se uma eficácia de 99% (95% IC 93-100) na prevenção de NIC 2/3 e AIS (adenocarcinoma *in situ*) em mulheres que eram negativas para os tipos de HPV contidos na vacina (PCR do trato genital negativo e sorologia anti-HPV negativa). Numa avaliação de todas as mulheres randomizadas, incluindo as mulheres infectadas e que fizeram pelo menos uma dose da vacina, a eficácia foi de 44% (95% IC 31-55) em 3 anos.

Em uma outra análise combinada de três estudos clínicos randomizados⁵⁴ envolvendo cerca de 18.000 mulheres na mesma faixa etária, observou-se uma eficácia de 100% para as lesões intraepiteliais de vulva (NIV 2/3) e vagina (NIVA 2/3) e 99% para o condiloma acuminado. Quando foram avaliadas todas as mulheres randomizadas, incluindo as infectadas e que fizeram pelo menos uma dose da vacina, a eficácia para estas lesões foi de 71% (95% IC 37-88).

Cerca de 2.266 mulheres engravidaram de forma inadvertida durante o período de vacinação. Não houve diferença entre as mulheres do grupo que recebeu a vacina e que recebeu placebo quanto à ocorrência de eventos adversos sérios e anormalidades do desenvolvimento embrião-fetal, sendo classificada como categoria B pelo FDA (*Food and Drug Administration Control*). No entanto, por ser uma medicação nova, não deverá ser realizada durante a gravidez⁵².

Um estudo com adolescentes, meninos e meninas de 9 a 15 anos⁵⁶ demonstrou uma excelente resposta imunogênica na produ-

ção de anticorpos do tipo neutralizante contra os HPV 6, 11, 16 e 18, com níveis inclusive superiores aos das mulheres jovens (16 a 26 anos) sexualmente ativas. A segurança e persistência da imunogenicidade também foram observadas em um grupo de 1.781 pré-adolescentes e adolescentes de ambos os sexos⁶⁹. Este resultado pressupõe que o efeito protetor também seja adequado para este grupo etário. Com base nestes resultados de imunogenicidade em adolescentes meninos, a vacina quadrivalente anti-HPV já foi aprovada para adolescentes (9 a 15 anos) em 46 países.

Cerca de 4.065 homens (heterossexuais e homossexuais) de 16 a 26 anos estão sendo acompanhados há 3 anos para avaliar a eficácia da vacina quadrivalente contra o condiloma acuminado e as lesões pré-cancerosas e câncer do trato anogenital. Da mesma forma que a vacina foi eficaz para as lesões externas nas mulheres, observou-se uma eficácia de 90% para as lesões anogenitais benignas (condiloma acuminado) e até o momento (com 30 meses de acompanhamento), 100% de eficácia na prevenção das lesões pré-malignas e malignas anogenitais masculinas⁷⁰.

Recentemente, foram divulgados os primeiros resultados de eficácia de um estudo com 3.819 mulheres de 24 a 45 anos na prevenção de doença associada aos HPV 6, 11, 16 e 18 ao longo de 2 anos⁷¹. A eficácia na prevenção de doença genital externa e cervical associada aos quatro tipos de HPV contidos na vacina foi de 90,5% (95%, IC 73,7-97,5). Para as doenças associadas isoladamente aos HPV 16 e 18, a eficácia foi de 83,1% (95%, IC 50,6-95,8).

Em uma avaliação preliminar de proteção cruzada contra outros tipos de HPV não presentes na vacina em mulheres de 16 a 26 anos, foi observada a eficácia contra NIC 2/3 e AIS de 62% (95%, IC 10-85) para os HPV 31/45, 43% (95% IC 7-66) para cinco HPV diferentes da vacina (31/33/45/52/58) e 38% (95% IC 6-60) para dez tipos diferentes (31/33/35/39/45/51/52/56/58/59)⁷². Frente a estes resultados, nove países (Austrália, Caribe, Chile, Colômbia, Equador, Filipinas, Guatemala, Honduras e México) já aprovaram o uso para mulheres até 45 anos.

A vacina foi segura e bem tolerada em todos os grupos estudados. Não houve diferença estatística entre o grupo que recebeu a vacina e o grupo-placebo quanto aos eventos adversos, e nenhum caso de óbito associado ao uso da vacina foi relatado. Os efeitos colaterais mais frequentes foram locais, como dolorimento, inchaço e hiperemia local^{51-56,69-71}.

Até o momento, (7 anos de acompanhamento) não há evidência da necessidade de uma dose de reforço. Os níveis de anticorpos declinam após a vacinação e permanecem estáveis após o 24º mês até cerca de 6 anos. Um estudo avaliou a resposta imune após a utilização de uma nova dose da vacina (desafio) aos 5 anos⁷³. Observou-se uma resposta anamnésica importante, com níveis de anticorpos, após 7 dias da injeção, superiores aos observados após a terceira dose. Esta demonstração de excelente memória imune suporta a ideia de que a vacina tenha uma eficácia duradoura (pelo menos 10 anos), mas a certeza disso só teremos com o passar dos anos.

A vacina quadrivalente já foi aprovada em mais de 109 países, com 40 milhões de doses administradas, sendo mais de 100 mil doses no Brasil. Vários países, tais como EUA, Canadá, Austrália, Israel, Dinamarca, Grécia, Liechtenstein e Espanha, já incluíram a

vacina quadrivalente anti-HPV no setor público. O poder público brasileiro ainda está avaliando que atitude tomar.

A eficácia da vacina em longo prazo e a necessidade de reforço ainda não estão definidas. Desta forma, o curto período de seguimento dos estudos limita a avaliação do impacto da vacina na redução do câncer de colo uterino, porém uma projeção dos dados atuais sugere que os resultados serão semelhantes.

VACINA TERAPÊUTICA

As vacinas terapêuticas visam erradicar ou reduzir as células infectadas pelo HPV. Uma vez que a infecção pelo HPV já tenha se estabelecido, os anticorpos terão pouca participação na erradicação das células infectadas. Os linfócitos T citotóxicos (LTC) são os efetores primários da rejeição tumoral. Há muitas estratégias para estimular a produção dos LTC envolvendo as células apresentadoras de antígenos. Como a expressão das oncoproteínas E6 e E7 está associada aos casos de tumores, muitos esforços têm sido feitos para estimular os LTC contra E6 e E7. Estímulo dos LTC contra o capsídeo viral pode ter um papel na redução da extensão da infecção, mas não seria efetivo na redução das células neoplásicas⁶².

Para aumentar a imunogenicidade da proteína E7, um estudo fundiu a proteína E7 à *heat shock proteína 65* da vacina BCG. Esta fusão tem sido usada para imunizar homens com lesão de alto grau anal e verruga anogenital. Dos 14 pacientes com verrugas, três tiveram completa resolução e dez tiveram redução no tamanho da lesão em 70%-95%⁷³. Houve uma redução para no mínimo uma lesão de baixo grau em 95% dos homens, com 44% de remissão completa.

Outros estudos têm mostrado que as células dendríticas e os vetores virais podem ser utilizados de forma mais efetiva para o estímulo à produção de LTC. Os melhores resultados para a vacina terapêutica em humanos têm sido obtidos usando vetores virais vivos, tais como um adenovírus para apresentar antígenos. As estratégias para vacina terapêutica estão mudando rapidamente com o entendimento do mecanismo necessário para estimular a imunidade inata e adaptativa^{67,74}.

CONCLUSÃO

As vacinas anti-HPV têm-se mostrado seguras, altamente imunogênicas e eficazes na prevenção da infecção HPV e lesões associadas^{22,37,42-55,61-64,67,68,73}. As vacinas bivalente e quadrivalente apresentam uma eficácia de 100% na prevenção de NIC 2+ e adenocarcinoma *in situ* associados aos HPV 16 e 18 em até 7 anos de acompanhamento^{47-55,63,64,67,68}.

A vacina quadrivalente apresenta, ainda, eficácia de 100% para NIV/NIVA 2+ associadas aos HPV 16 e 18 e 99% para condilomas acuminados associados aos HPV 6 e 11 em mulheres jovens^{54,55}.

Em adolescentes (meninos e meninas) e mulheres de mais idade (até 45 a 55 anos), as vacinas profiláticas demonstraram ser altamente imunogênicas e seguras, com uma tolerabilidade comparada ao placebo^{63,64,67,69,71}. A quadrivalente mostrou eficácia na prevenção de NIC 2+ de 92%⁷¹.

A eficácia em homens jovens sexualmente ativos tem sido de 90% para verruga genital e 100% para as lesões pré-cancerosas

penianas. Aguardam-se os resultados de proteção para as lesões anais em homens que mantêm relações com homens⁷⁰.

Questões como por quanto tempo as vacinas serão efetivas, a necessidade de dose de reforço e a eficácia na prevenção de doenças HPV induzidas extragenitais serão respondidas com o tempo.

As vacinas são altamente eficazes para os tipos de HPV contidos na mesma, logo a proteção não é total para todos os casos de câncer e verrugas genitais, permanecendo a necessidade de manutenção do exame preventivo do colo uterino (Papanicolaou) e o uso consistente de preservativos nas relações sexuais nas mulheres vacinadas⁷⁵.

Estudos futuros da vacina anti-HPV incluem a avaliação de uma segunda geração de vacinas com um número maior de vírus (VLP), vacinas terapêuticas, vacinas quiméricas com ação profilática e terapêutica, uso em crianças e adultos HIV (+), transplantados, em diferentes faixas etárias, doses e vias de administração. Muitas de nossas dúvidas e incertezas do momento só poderão ser sanadas com a continuidade dos estudos e a avaliação da medicação pós-comercialização, sobretudo no que diz respeito à epidemiologia dos tipos virais envolvidos nas doenças causadas por HPV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol* 2006; 208: 152-64.
- Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-9.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002 cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base* 2004; 5: 123-9.
- Ministério da Saúde. Estimativas 2008-2009: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil); INCA 2008; disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2008. Acessado em 23 de março de 2009.
- Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nouraire M, Sotoudeh M et al. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer* 2003; 107(1): 113-8.
- Center for disease Controle and Prevention. Genital HPV infection Fact Sheet. National Prevention Information Network; 2004. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/HPV/hpv.pdf>. Acessado em 23 de julho de 2008.
- Worda C, Huber A, Hudelist G, Schatten C, Leipold H, Czerwenka K et al. Prevalence of Cervical and Intrauterine Human Papillomavirus Infection in the Third Trimester in Asymptomatic Women. *J Soc Gynecol Invest* 2005; 12: 440-4.
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32: 16-24.
- Munoz N, Bosh FX, Castellsague X, Diaz M, De Sanjose S, Hammouda D et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-85.
- Park RB, Androphy EJ. Genetic analysis of human: risk E6 in episomal maintenance of human papillomavirus genomes in primary human keratinocytes. *J Virol* 2002; 76: 11359-64.
- Munoz N, Bosch FX, de San Jose et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002; 89: 191-9.
- Koskela P, Anttila T, Bjorge T, Brunsvig A, Dillner J, Hakama M et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2000; 85: 35-9.
- Pereira DB, Antoni MH, Danielson A, Simon T, Efantis-Potter J, Carver CS. Life stress and cervical squamous intraepithelial lesions in women with human papillomavirus and human immunodeficiency virus. *Psychosom Med* 2003; 65: 427-34.
- Woodworth CD. HPV innate immunity. *Front Biosci* 2002; 7: 2058-71.
- Shepherd LJ, Bryson SC. Human papillomavirus - lessons from history and challenges for the future. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(11): 1025-33.
- Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110(3 Suppl 2): 4-7.
- Molano M, Vand de Brule A, Plummer M et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: A population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 486-94.
- Pfister H. Human papillomaviruses and genital cancer. *Advances in Cancer Res* 1987; 48: 113-47.
- Duggan MA, Bbenoit JL, Mc Gregor SE et al. The human papillomavirus status of 114 endocervical adenocarcinoma cases by dot blot hybridization. *Human Pathol* 1993; 24: 121-5.
- Carter JJ, Madeleine MM, Shera K et al. Human papillomavirus 16 and 18 L1 serology compared across anogenital cancer sites. *Cancer Res* 2001; 61: 1934-40.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88(1): 63-73.
- Ellerbrock TU, Chiasson MA, Bush TJ et al. Incidência de lesões escamosas intraepiteliais cervicais em mulheres infectadas pelo HIV. *JAMA Brasil* 2000; 4(5): 3124-38.
- Wright TC Jr, Ellembrock TU, Chiasson MA et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 591-7.
- Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36: 794.
- Zur Hausen H. Papillomavirus Infections – a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288: F55-78.
- Walker J, Bloss JD, Liad SY et al. HPV genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 781-5.
- Goff BA. Endocervical glandular atypia in Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 101-4.
- Ferenczy A. Viral testing for genital human papillomavirus infections: recent progress and clinical potentials. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5:321-8.
- Law KS, Chang TC, Hsueh S, Jung SM, Tseng CJ, Lai CH. High prevalence of high grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive carcinoma in women with a cytologic diagnosis of low grade squamous intraepithelial lesions. *J Reprod Med* 2001; 46: 61-4.
- Walboomers JM, Husman AM, Snijders PJ, Stel HV, Risse EK, Helmerhost TJ et al. Human papillomavirus in false negative archival cervical smears: implications for screening for cervical cancer. *J Clin Pathol* 1995; 48: 728-32.
- Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saude Publica* 2002; 36: 95-100.
- Finan RR, Irani-Hakime N, Tamim H, Almawi WY. Molecular diagnosis of human papillomavirus: comparison between cervical and vaginal sampling. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9: 119-22.
- Ley C, Bauer HM, Reingold A et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 997-1003.
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645-54.
- Dunn TS, Bajaj JE, Staff CA, Beaty B. Management of the minimally abnormal papanicolaou smear in pregnancy. *J Lower Genit Tract Dis* 2001; 5: 133-7.
- Schiller JT, Castellsagué X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 2008; 26(10): 53-61.
- Lowy DR, Frazer IH. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 71: 111-6.
- 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): 3036-46.
- Bubenik J. Genetically modified cellular vaccines for therapy of human papilloma virus type 16 (HPV 16) - associated tumours. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8(3): 180-6.
- Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Piñeros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the latin america and Caribbean region. *Vaccine* 2008; 26(11): 1-15.
- Evans TG, Bonnez W, Rose RC et al. A Phase 1 study of a recombinant virus-like particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis* 2001; 183: 1485-93.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler C et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-51.

44. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 177(5): 469-79.
45. Harro CD, Pang YY, Roden RB et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 284-92.
46. Villa LL. Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases. *Vaccine* 2006; 24S1: S1/23-8.
47. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.
48. Harper DM. Prophylactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: review of the Phase II and III trials. *Therapy* 2008; 5(3): 313-24.
49. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-70.
50. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
51. Villa LL, Costa RCR, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology* 2005; 6(5): 271-8.
52. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1915-27.
53. The FUTURE II Study Group. Effect of a prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3 and adenocarcinoma in situ: A combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-8.
54. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avilla M, Wheeler CM. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: A combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693-702.
55. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1928-43.
56. Block SL, Nolan T, Sattler C et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135-45.
57. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26(10): 29-41.
58. Muñoz N, Franco EL, Herrero R, Andrus JK, de Quadros C, Goldie SJ et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008; 26(11): 96-107.
59. Harper DM, Paavonen J. Age for HPV vaccination. *Vaccine* 2008; 26(1): 7-11.
60. Garland SM, Cuzick J, Domingo EJ, Goldie SJ, Kim YT, Konno R et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Asia Pacific. *Vaccine* 2008; 26(12): 89-98.
61. Rowhani-Rahbar A, Mão C, Alvarez FB et al. Long-term efficacy of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. Abstract of 25 International Papillomavirus Conference 8-14 may 2009; Malmo, Sweden.
62. Galloway DA. Papillomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 469-74.
63. Pedersen C, Peäjä T, Strauss G et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40: 564-71.
64. Petäjä T, Keränen H, Karppa T et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 anos. *J Adolesc Health* 2009; 44: 33-40.
65. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453-9.
66. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102(5A): 3-8.
67. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A et al. Immunogenicity and tolerability of na HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 anos. *Vaccine* 2009; 27: 581-7.
68. Harper DM, Naud P, Quint W et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long term follow up through 6,4 years in women vaccinated with Cervarix™. *Gynecol Oncol* 2008; 109(1): 158-9.
69. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201-9.
70. Giuliano A, Palefsky J. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. Abstracts SS19-7. EUROGIN, Nice – França 2008.
71. Muñoz N, Mandacostas Jr R, Pitisuttithum P et al. Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years. A randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949-57.
72. Brown D, the FUTURE Study Group. HPV type 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross-protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. Abstract G-1720b. EUROGIN, Nice – França 2008.
73. Olsson S-E, Villa LL, Costa RLR et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931-9.
74. Goldstone SE, Palefsky JM, Winnett MT et al. Activity of HspE7, a novel immunotherapy in patients with anogenital warts. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 502-7.
75. Carvalho NS, Teixeira J, Fedrizzi E, Focchi J, Morteza G. Vacinas contra a infecção pelo HPV: recomendações da Comissão Nacional de Patologia do Trato Genital Inferior da FEBRASGO. *Editorial. Femina* 2009; 37(4): 179-80.

Endereço para Correspondência:

PAULO CÉSAR GIRALDO

Rua Dom Francisco de Campos Barreto, 145.

Campinas, SP, Brasil.

CEP: 13092-160

E-mail: giraldo@unicamp.br

Recebido em: 13/12/2008

Aprovado em: 25/03/2009