

Papiloma Vírus Humano (HPV)

Human Papillomavirus (HPV)

BRAGAGNOLO, A.L.¹; ELI, D.¹; HAAS, P.²

RESUMO - Está estabelecido que o HPV (Human Papillomavirus) é o causador de cerca de 99% dos casos de câncer de colo de útero e de uma fração variável de câncer de vagina, vulva, pênis e ânus. Este dado está relacionado a mais de 100 tipos de HPV existentes com diferentes seqüências de DNA. A incidência de casos de câncer de colo de útero atinge principalmente mulheres de 20 anos a 29 anos de idade, sendo que a morbidade nesta faixa etária pode ser diminuída com o rastreamento de lesões do colo de útero e células infectadas pelo HPV, bem como, com a imunização através da vacina bivalente ou quadrivalente. A vacinação preventiva deve ser dada antes da infecção pelo HPV, devido a seu efeito profilático, para que o sistema imune reconheça e evite a infecção viral antes da entrada do vírus na célula. Conseqüentemente, as lesões de colo de útero classificadas como NIC II, NIC III e câncer de colo de útero serão impedidas de instalar-se. Existem duas vacinas desenvolvidas atualmente, a Gardasil® - Merck (quadrivalente) e a Cervarix® - GlaxoSmithKline (bivalente), sendo que ambas utilizam partículas de L1 viral específicas contra o genótipo do HPV, evitando o desenvolvimento de infecção. Estima-se que a eficácia seja de até 5 anos, os quais ainda estão em curso para comprovação. A vacina deverá ser incorporada ao novo calendário brasileiro de imunização, sendo obrigatório para pessoas com doze anos ou mais, assim que sua eficácia e o custo benefício forem comprovados. Desta forma, pretende-se diminuir a estimativa de câncer de colo de útero, infecções genitais e esterilidade decorrente destas doenças. Entretanto, o preventivo da citologia cervico-vaginal continua sendo necessário para a triagem e diagnóstico de possíveis lesões decorrentes de outros motivos que não o HPV.

PALAVRAS-CHAVE - HPV, câncer de colo de útero, vacina.

SUMMARY - It is known that HPV (Human Papillomavirus) is the cause of about 99% of cervical cancer cases of a variable fraction of vagina, vulva and penis and anus cancer. This data is related to more than a 100 types of existing HPV with different sequences of DNA. The incidence of cervical cancer affects mainly women who become sexually active in their 20s to their 30s and the morbidity in this age group can be reduced by tracking the injury in the uterus and cervix cells infected by HPV and the immunization through bivalent vaccine or quadrivalent. The vaccination should be given before HPV infection, because of its prophylactic effect, so that the immune system recognizes it and avoids a viral infection before the entry of the virus in the cell. Consequently the lesions of the cervical are classified as CIN II, CIN III and cervical cancer and genital warts will be prevented from installing themselves. There are two vaccines developed now, the Gardasil® - Merck and Cervarix® - GlaxoSmithKline, both use L1 viral particles directed against HPV genotype, avoiding the infection development. It is estimated that the efficiency is up to 5 years, which are still underway. The vaccine should be incorporated into the new Brazilian immunization calendar, and being obliged for people with twelve years or more, so their efficiency and cost benefits are proven. Thus, it is intended to reduce the estimate of cervical cancer, genital infections and sterility caused by such diseases. However the prevention of cervical - vaginal cytology remains necessary for the triage and diagnosis of possible injuries resulting from other reasons than HPV.

KEYWORDS - HPV, cervical cancer, vaccine.

INTRODUÇÃO

Um dos descobrimentos mais importantes da investigação etiológica do câncer nos últimos 25 anos é a relação causal entre a infecção pelo vírus de papiloma humano (HPV) e o câncer de colo de útero (1). Atualmente, está amplamente estabelecido que o HPV seja o causador de cerca de 99% dos casos de câncer de colo de útero e de uma fração variável de câncer de vagina, vulva, pênis e ânus (20). Outros fatores que contribuem para a etiologia deste tumor são o tabagismo, baixa ingestão de vitaminas, multiplicidade de parceiros sexuais, iniciação sexual precoce e uso de contraceptivos orais (4).

Estimativas indicam que infecções por algum tipo de HPV ocorrem em até 75% das pessoas com vida sexual ativa. Atualmente, existem mais de 100 tipos de HPV identificados, com diferentes seqüências de DNA, e 30 destes já foram encontrados em infecções da mucosa anogenital (1). São divididos em baixo-risco (HPVs tipo 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, e CP6108), encontrados geralmente em pacientes com verrugas genitais, e de alto-risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 e 82), sendo os tipos HPV 16 e 18, relacionados com aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical invasivo e mais de 90% das lesões intra-epiteliais graves (8; 22; 27).

Com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo

(29), o câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, sendo responsável pelo óbito de aproximadamente 230 mil mulheres por ano. Mais de 80% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento, onde a população não tem acesso fácil ao exame do preventivo do câncer de colo de útero e nem a tratamento adequado (12).

A incidência por câncer do colo do útero torna-se evidente na faixa etária de 20 anos a 29 anos de idade e o risco aumenta na faixa etária de 45 anos a 49 anos de idade. Em países desenvolvidos, a sobrevida média em cinco anos varia de 59% a 69%. Nos países em desenvolvimento, os casos são encontrados em estágios relativamente avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é de aproximadamente 49% após cinco anos. A média mundial estimada também é de 49%. O número de novos casos de câncer de colo de útero estimados para o Brasil em 2008 foi de 18.680 casos, com um risco estimado de 19 casos a cada 100 mil mulheres. Na região sul do Brasil, estima-se 24 casos em 100 mil mulheres (22).

O diagnóstico do câncer de colo uterino tem, nos últimos 50 anos, agregado ferramentas para a prevenção deste tipo de câncer, incluindo métodos de baixa tecnologia como o exame visual com ácido acético e o ácido acético amplificado, além de intervenções mais desenvolvidas. Estudos têm demonstrado importantes avanços alternativos à técnica do Papanicolau convencional, como a citologia de base

Recebido em 12/11/2008

Aprovado em 07/01/2010

¹Acadêmicas do curso de Farmácia - Análises Clínicas - UFSC

²Profa. Departamento de Análises Clínicas (ACL), UFSC

líquida e biomarcadores, bem como novas e potentes técnicas diagnósticas (provas de detecção genérica ou específica do HPV) (7). No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o exame de colo de útero (Papanicolau) a cada três anos para todas as mulheres entre 25 anos e 59 anos de idade que apresentaram citologia normal no último exame (5).

É estimado que uma redução de cerca de 80% da mortalidade por este câncer pode ser alcançada através do rastreamento de mulheres na faixa etária de 25 anos a 65 anos de idade com o teste de Papanicolau e tratamento das lesões precursoras com alto potencial de malignidade ou carcinoma *in situ* (20).

A vacinação é historicamente o método mais barato e efetivo de se combater uma doença infecciosa (32) e a incorporação da vacina contra o HPV pode se constituir no futuro, uma importante ferramenta no controle do câncer de colo do útero (4).

Duas vacinas contra o HPV estão disponíveis comercialmente: a bivalente Cervarix® (GlaxoSmithKline) e a quadrivalente Gardasil® (Merck). Ambas objetivam prevenir o HPV tipo 16 e 18 que, mundialmente, são responsáveis por 70% dos casos de câncer cervical, 50% das lesões pré-cancerosas de alto risco e 25% das lesões de baixo risco. A vacina quadrivalente também previne contra os tipos 6 e 11, os quais estão associados à verrugas na região genital e lesões cervicais de baixo risco. A vacina bivalente está indicada para mulheres entre 10 anos e 45 anos de idade enquanto a quadrivalente foi autorizada para mulheres entre 9 anos e 25 anos de idade e meninos entre 10 anos e 15 anos de idade (8). No Brasil, foi autorizado em 2006, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, a comercialização da vacina quadrivalente.

O diagnóstico do HPV é basicamente clínico e pode ser confirmado por biópsia e através de citopatologia. O diagnóstico definitivo é feito pela presença do DNA viral por meio de testes de hibridização molecular (hibridização *in situ*, reação em cadeia de polimerase [PCR] e captura híbrida). Relativamente à identificação dos vários tipos de HPV ainda não está claro seu valor na prática clínica e as decisões quanto às condutas clínicas não devem ser feitas com base nesses testes (9).

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sistemática de artigos que abordam o HPV (human papillomavirus), verificando as seguintes variáveis: características e a transmissão do HPV; patologia e epidemiologia do vírus; vacinas para a prevenção do HPV e novas perspectivas de prevenção da infecção.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada no presente trabalho, para a pesquisa de artigos, seguiu critérios de inclusão restritos como: vírus HPV, vacinas comercialmente disponíveis, vacinas terapêuticas e dados epidemiológicos no período de 2003 a 2008 em todos os idiomas. As bases de dados utilizadas foram PubMed (Medline) e Bireme. Os dados epidemiológicos foram baseados em publicações do IARC e INCA.

Biologia do HPV (*human papillomavirus*)

Papiloma vírus são vírus de DNA espécie - específicos. Muitos mamíferos diferentes abrigam este vírus que infecta as células do epitélio basal (pele e mucosas). Eles também são local-específico dentro do epitélio de um determinado organismo, significando que alguns tipos causam apenas verrugas cutâneas em humanos e outros causam doenças, especificamente na região anogenital (1).

O genoma do HPV foi seqüenciado e consiste de aproximadamente 8.000 pares de base circulares de DNA, com 8 *open reading frames (ORFs)* que codifica proteínas estruturais necessárias à replicação e ao revestimento viral. A expressão destes ORFs é controlada por uma região longa de controle (RLC) não-codificadora que contém fatores de transcrição locais que originam a replicação viral (6). Essas proteínas são divididas em duas classes: *early proteins* e *late proteins*. As *early proteins* regulam a replicação do DNA virótico (E1 e E2), a transcrição do RNA virótico (E2), a reorganização do citoesqueleto (E4) e a transformação da célula (E5, E6 e E7). As *late proteins* (L1 e L2) são componentes estruturais do capsídeo virótico (16). Cinco proteínas L1 juntas formam um pentâmero, sendo que, 72 destes pentâmeros se tornam a partícula viral (responsável pela resposta humoral e formação de anticorpo) (11). A expressão destas duas classes de proteínas é altamente regulada e estão associadas à diferenciação de células epiteliais infectadas pelo HPV (16).

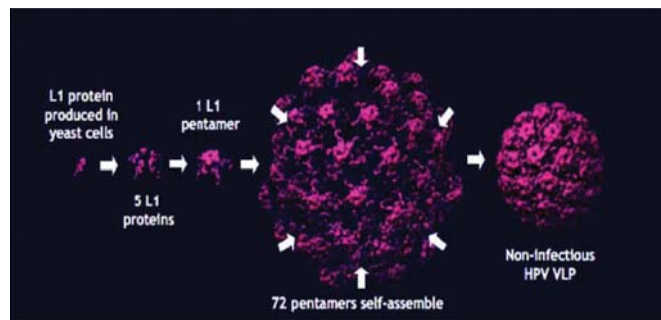


Fig. 1 Seqüência, em formação, da partícula viral utilizada na vacina quadrivalente

Fonte: HENDRIX, 2008.

A proteína E2 tem uma importante função na replicação viral e regulação da expressão gênica do HPV. Esta proteína liga-se a quatro sítios da RCL do HPV e, pela interação proteína-proteína, aumenta a ligação com a E1, iniciando a replicação viral. Em células infectadas pelo HPV, supõe-se que a ligação entre RCL e E2 reprima a expressão gênica do vírus e desta forma contribui para o controle de proliferação da célula pela regulação da expressão de E6 e E7. No entanto, em carcinomas cervicais, o genoma do HPV frequentemente é integrado ao genoma da célula hospedeira, o que leva à diminuição da expressão de E2. Isto conduz a altos níveis de E6 e E7 e, conseqüentemente, a uma proliferação celular aumentada (6). Além disso, estudos demonstraram que a proteína E2 do HPV 16, independente de E6 e E7, é capaz de provocar apoptose em células infectadas (30) e, também interagir diretamente com p53 (18). No estudo de Brown e colaboradores, em 2008, observa-se a comprovação da interação de p53 com E2, inibindo a replicação do HPV 16 e, também, a modulação da atividade de transcrição desta proteína.

Os cânceres cervicais estão principalmente, associados aos subtipos de alto risco (por exemplo os tipos 16 e 18) que expressam as oncoproteínas E6 e E7, que atuam na indução e manutenção do fenótipo transformado, regulando o ciclo de vida viral na célula. Estas oncoproteínas associam-se com fatores supressores de tumor; E6 associa-se a níveis celulares de p53 e E7 relaciona-se com a proteína retinoblastoma (pRb), também supressora de tumor (6; 14). A proteína E6 de HPV de alto risco liga-se à p53 que é, então, degradada por ação do proteossoma. Com a função de p53 diminuída, ocorre descontrole do ciclo celular (aumentan-

do a proliferação), diminuição da apoptose e do reparo no DNA. Este defeito pode servir de força motriz para a progressão de uma displasia ou câncer. A oncoproteína E7, entre muitas outras funções, liga-se à pRb e aumenta a proliferação celular desfazendo o complexo pRb-E2F e a segmentação pRB para a degradação do proteossoma. Com isso, também, ocorre perda do controle do ciclo celular. A perda combinada de p53 e da função de Rb parece agir sinergicamente para a formação de um processo maligno (1; 6). Estudos recentes, como de Mellone e colaboradores, confirmam a atuação destas oncoproteínas na diminuição da função de p53 e pRb. Há pesquisas que também demonstram a variabilidade genética entre E6 e E7, onde E6 mostra-se mais variável enquanto E7 mais conservado geneticamente (24).

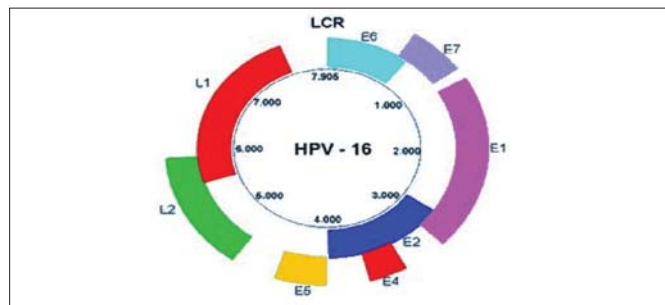


Fig. 2 Esquema da região longa de controle (RLC): early proteins (E1 – E7) e late proteins (L1 e L2).
Fonte: MS, 2008.

A aquisição do HPV no trato genital ocorre rapidamente após o ato sexual e, na maioria das infecções, incluindo os tipos de alto risco, não leva à displasia. A cura espontânea pode ocorrer dentro de 2 anos, não sendo detectado nenhum resíduo de DNA do vírus. As mulheres que desenvolvem lesões cervicais, citologicamente ou histologicamente detectáveis, em resposta a infecções pelo HPV, terão uma efetiva resposta imune mediada por células com consequente regressão da lesão. Em uma pequena proporção de mulheres, a infecção persistente continua podendo levar ao desenvolvimento de lesões cervicais de alto-grau e câncer cervical. Uma resposta imune sistêmica considerável, com neutralização de anticorpos anti HPV tipo-específico, acontece em apenas 50% a 60% das mulheres infectadas. Esta resposta é considerada fraca e lenta, ocorrendo vários meses após a infecção inicial. Estudos da história natural da doença provêm evidências contraditórias para a proteção por anticorpos naturalmente adquiridos contra reinfecção com o mesmo genótipo, embora exista evidência de proteção a nível celular, do qual pode ser até mesmo pertinente na ausência de anticorpos. Em alguns indivíduos, o vírus pode permanecer durante muitos anos em estado inativado, nas células do epitélio basal, mas pode ser reativado com supressão da imunidade (26).

Vacina do HPV

A descoberta de que as verrugas genitais e o câncer cervical estão relacionados com a etiologia do HPV levou ao desenvolvimento de vacinas que podem prevenir o câncer de colo do útero. A vacinação preventiva deve ser dada antes da infecção pelo HPV, a fim de ajudar o sistema imune a reconhecer e evitar a infecção viral antes da entrada do vírus na célula, ou antes que a doença se estabeleça. O conhecimento da biologia viral é essencial para o desenvolvimento destas vacinas que contêm o vírus atenuado,

gerando anticorpos neutralizantes dirigidos às proteínas L1 e L2 do capsídeo, a qual tem papel importante na entrada do vírus na célula (29;16).

Estas vacinas, que tem efeito profilático sobre o HPV, são constituídas pelo vírus recombinante mono infeccioso, como a partícula L1 do capsídeo, induzindo à ativação do sistema imune pela fagocitose das partículas e formação de anticorpo contra o tipo específico de partícula do capsídeo viral recombinante. Logo, a vacina bivalente induz à formação de anticorpo contra HPV 16 e 18 (responsáveis por 70% dos casos de câncer cervical), enquanto que a quadrivalente leva à produção de anticorpo anti- HPV 6, 11, 16 e 18 (responsáveis por 90% dos casos de câncer cervical). Desta forma, supõe-se que a vacina quadrivalente evite lesões de colo de útero classificadas como NIC II, NIC III, câncer de colo de útero e verrugas genitais, sendo que este último não é evitado pela vacina bivalente (19). Em estudo recente, Hildesheim e colaboradores, avaliaram a eficácia terapêutica da vacina contendo partículas virais contra HPV 16 e 18 (Cervarix®) em mulheres com lesões pré-cancerosas causadas HPV 16 e/ou 18. Essas mulheres foram avaliadas por um período de 12 meses e ficou demonstrado que a vacina não acelera a liberação viral e não deveria ser usada com propósito de tratar infecções.

As proteínas L1 e L2 não são expressas no interior da célula basal infectadas pelo HPV, diferentemente das proteínas E6 e E7 que são expressas, nas infecções viróticas, em todos os níveis do epitélio infetado. Desta maneira, vacinas contendo proteínas E6 e E7 auxiliam também na progressão da doença, gerando células T mediando à resposta imune contra estas proteínas. Existem vários estudos visando o desenvolvimento da vacina terapêutica tendo como alvo as proteínas E6 e E7, já com testes pré-clínicos e clínicos como as vacinas utilizando peptídeos ou base protéica, vacinas com vetor atenuado, vacinas de base celular e vacinas de DNA. Entre as diferentes formas de vacina terapêutica contra o HPV, as que utilizam DNA tornaram-se atrativas e potencialmente efetivas para imunoterapias antígeno-específicas. A molécula de DNA é relativamente segura, estável e de fácil produção, podendo ser usada para sustentar níveis altos da expressão de antígenos em células. Além disso, desde que a vacina de DNA não estimule anticorpos contra o próprio DNA do paciente, ela poderá ser continuamente administrada. Vacinas de DNA, no entanto, são pouco imunogênicas em função da especificidade celular (DNA), além de ter habilidade intrínseca para amplificar ou espalhar-se ao redor das células in vivo. O potencial destas vacinas pode ser melhorado pela segmentação do DNA ou pela codificação de antígenos e, também, pela modificação da propriedade na expressão antigênica, tendo em vista impulsionar a resposta imune provocada pela vacina (16).

As duas vacinas desenvolvidas recentemente (Gardasil® – Merck e Cervarix® – GlaxoSmithKline) utilizam partículas de L1 viral específicas contra o genótipo do HPV, evitando o desenvolvimento de infecção. Gardasil®, vacina profilática quadrivalente, aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2006, foi avaliada em estudo prospectivo de fase II e III, randomizado, *double-blind*, com placebo como controle, com 20.541 mulheres entre 15 anos e 26 anos de idade, em 13 países (15; 3). Esta vacina contém partículas virais inativadas do HPV tipo 6, 11, 16 e 18 e hidróxido de alumínio como adjuvante, com a função de impulsionar a resposta imune. Para a produção da vacina foi utilizado tecnologia de DNA recombinante para produção das partículas virais L1 em levedo de *Saccharomyces*

cerevisiae (23; 29). As mulheres avaliadas, que atendiam as exigências de não estarem grávidas, não apresentarem histórico de exame Papanicolaou com anormalidades, apresentarem não mais que 4 parceiros sexuais, receberam a vacina Gardasil® ou placebo, que foram administradas em 3 doses, em intervalos de 0, 2 e 6 meses. O resultado primário mostrou a incidência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau II ou III, adenocarcinoma *in situ*, ou carcinoma cervical invasivo relacionados com HPV 16 e 18. Resultados secundários incluíam a incidência de cada tipo de lesão individualmente e lesões que continham HPV, indiferente do tipo (HPV 16 e/ou HPV 18). Os resultados foram avaliados em mulheres suscetíveis ao HPV 16 e 18 (por exemplo, mulheres não infectadas pelo HPV 16 ou 18 por 1 mês após a última dose), que receberam 3 doses da vacina (pelo protocolo da população susceptível). Também, em mulheres suscetíveis ao HPV tipo 16 e 18 e que receberam ao menos 1 dose da vacina (população susceptível irrestrita) e em mulheres que apesar de infectadas pelo HPV ou do estado da neoplasia cervical, no começo do estudo aderiram ao protocolo de estudo (população com intenção de tratamento). As mulheres foram acompanhadas com exame ginecológico no primeiro e sexto mês após a última injeção e após 24, 36 e 48 meses. Mulheres com mais de uma lesão histológica foram consideradas apenas na primeira avaliação, como eram as mulheres com ambos os tipos de HPV, ou seja, tipos 16 e 18. Os resultados foram apresentados como taxa de eficácia da vacina, correspondente a redução do risco relativo (3; 15).

Esses resultados foram apresentados após 3 anos de acompanhamento. A idade média das mulheres acompanhadas foi de 20 anos e a maioria tinha vida sexual ativa. No protocolo da população susceptível, houve 98% de eficácia das mulheres que utilizaram a vacina quando comparadas as que utilizaram placebo. A eficácia da vacina na população susceptível, que não seguiu o protocolo (população susceptível irrestrita), foi de 95%. A eficácia para ambas as populações suscetíveis foi de 100% para adenocarcinoma *in situ*. Um percentual de 98% de todas as mulheres analisadas recebeu ao menos uma vacina e uma visita ao médico. As mulheres infectadas na cérvix (antes da administração da vacina) pelo HPV 16 (9%) e as mulheres infectadas pelo tipo 18 (4%), tiveram anormalidades citológicas, mesmo tendo utilizado a vacina, ficando assim demonstrado que a vacina não alterou o curso das lesões. A vacina também não foi eficaz para proteger contra NIC III ou adenocarcinoma *in situ* quando considerados todos os tipos de HPV (HPV tipo diferente de 16 e 18). Em um subgrupo imunogênico, a soropositividade inicial era maior que 99% para todos os tipos de vacina; porém, após 24 meses mais de 90% das mulheres eram soropositivas para HPV tipo 6, 11 e 16 e 68% eram soropositivas para HPV 18. Efeitos adversos eram semelhantes dentre ambos os grupos; porém, no grupo de mulheres que engravidou e que a data de concepção calculada estaria dentro de 30 dias da data última injeção, havia, estatisticamente, aumento significativo do risco absoluto (5 no grupo da vacina e zero no grupo placebo) de crianças nascerem com alguma anomalia congênita (15).

Em 2006, Villa e colaboradores, publicaram dados sobre a eficácia da vacina quadrivalente a partir da segunda fase de avaliação dos 5 anos em curso. Neste estudo, 552 mulheres foram incluídas nos primeiros 3 anos, sendo que um grupo de 241 foi cadastrado no início e, até os 2 anos seguintes, foram incluídos mais 226 mulheres. Nesta amostragem foi verificado que a vacina reduziu a incidência da infecção pelo HPV 6, 11, 16, e 18 em 96% (houveram 2 infectados no grupo vaci-

nado e 46 no grupo controle), NIC e verrugas genitais foram prevenidas em 100% nas mulheres vacinas (28).

Durante a terceira fase do estudo da vacina quadrivalente está sendo avaliada a eficácia em homens, para que toda a população seja imunizada. Dados mais aprofundados, no entanto, poderão ser conhecidos em aproximadamente um ano (11). Em estudo, também, está o tempo de eficácia da vacina que atualmente é estimado em cinco anos (3).

A vacina bivalente Cervarix®, aprovada na Austrália, para meninas e mulheres entre 10 anos e 45 anos de idade e que atualmente aguarda aprovação do FDA, constitui-se também de partícula viral inativada L1, eficaz contra HPV tipo 16 e 18, e utiliza como adjuvante, para impulsionar a resposta imune, um sal de alumínio adicionado de um monofosfolípido (produzido pelo laboratório GlaxoSmithKline). A vacina é produzida utilizando células de inseto infectadas com *baculovirus* e é administrada em três doses (0, 1 e 6 meses). A fase III desta vacina foi testada com 18.644 mulheres entre 15 anos e 25 anos de idade, onde 9.258 recebem a vacina. Na análise primária, estudaram-se mulheres que não apresentavam o vírus HPV e lesões NIC II eram utilizadas como *endpoints* primários. A eficácia da vacina foi de 90,4% para HPV tipo 16 e 18 associados a lesões NIC II, com 93% de eficácia para HPV tipo 16 e 83% para o tipo 18. Uma análise adicional realizada com 23 mulheres com NIC II mostrou que 14 destas apresentavam outros tipos de HPV nas lesões. Em 3 destes casos, a causa da lesão não era o tipo 16, nem o tipo 18. Desta forma pode-se ter uma eficácia de 100%. Para lesões NIC I, a eficácia da vacina bivalente foi de 89%. Assim como a vacina quadrivalente, Cervarix® apresentou reação cruzada contra outros tipos de HPV, como, por exemplo, HPV tipo 45 com 60% e tipo 31 com 36% (3; 29).

Um pré-requisito para a geração de vacinas que impede a infecção por um amplo espectro de tipos de HPV é o de conhecimentos do vírus para a obtenção de determinantes comuns e específicos de cada tipo de resposta imune (25). A vacina contendo partículas virais (*virus-like particles* - VLPs) é estruturalmente e imunologicamente semelhante ao vírus do HPV, como determinado por microscopia eletrônica que tem habilidade em vincular a conformação dependente de anticorpos monoclonais (mAbs) (17). Níveis altos de anticorpos neutralizantes, altamente específicos contra a proteína L1 de cada tipo de HPV, podem ser gerados após a imunização por VLPs. A análise dos diversos tipos de HPV mostra um elevado grau de homologia entre as proteínas L1 de diferentes *papillomavirus*; no entanto, apesar desta semelhança, está bem documentado em estudos de infecções genitais pelo HPV a presença de anticorpo específico para cada tipo viral. Tanto a *linears* como a conformação do epítipo foram identificadas na superfície da VLP L1 do HPV e desta forma, fica bem estabelecido que a conformação do epítipo seja a responsável pela atividade neutralizante do anticorpo (31).

Estudos mostraram que a vacina contendo VLP L1 aumenta a proliferação de células T e a produção de citocinas. A resposta mediada por citocinas mostra-se importante tanto na indução quanto na manutenção da resposta humoral, enquanto que os linfócitos T citotóxicos são responsáveis pela regressão do tumor (10).

As proteínas virais E6 e E7 são antígenos tumorais específicos que atuam nas células hospedeiras. Essas proteínas são o alvo da imunoterapia, que atua através da indução da proliferação de células T de memória (linfócitos CD8) que reconhecem o antígeno protéico através do seu receptor, liberando substâncias que criam um poro na membrana

que lisa a célula hospedeira. Esta célula libera mediadores que irão induzir a apoptose (33). Vacinas contendo E6 e E7, no entanto, ainda estão em fase de estudos. No Brasil, a vacina deverá ser incorporada ao novo calendário anual de imunização, sendo obrigatório para pessoas com doze anos ou mais. Entretanto, o tratamento completo apresenta um custo considerado elevado, fator este que implica em um processo de negociação com o laboratório a fim de diminuir o valor do investimento e conscientizar a população sobre a necessidade e os benefícios da vacina, e assim viabilizar a incorporação ao SUS (4).

CONCLUSÃO

As vacinas disponíveis comercialmente, bivalente e quadrivalente são segundo estudos já publicados e em andamento, eficazes quando se trata de HPV 16 e 18, reduzindo assim, a incidência lesões de alto risco de colo de útero e até mesmo o câncer cervical.

A vacina quadrivalente protege ainda contra o HPV tipo 6 e 11 causadores de verrugas genitais. Pretende-se ainda a realização da vacinação em homens, objetivando protegê-los e também evitar a disseminação do vírus. Apesar da comprovada eficácia da vacina entre as mulheres, ainda há pouca adesão devido ao seu alto custo.

Atualmente, no Brasil, o Sistema Único de Saúde disponibiliza como forma de prevenção contra o HPV, o exame de triagem como o citopatológico do câncer de colo de útero (Papanicolau), para detectar lesões no colo uterino. Estima-se que em breve esteja disponível a vacina terapêutica (a partir das oncoproteínas E6 e E7) para as pessoas que já tiveram contato com o HPV e adquiriram algum tipo de lesão e preventiva para indivíduos ainda não expostos ao vírus.

Com a inclusão da vacina no calendário imunológico, disponibilizada pelo SUS, tenderá a uma adesão efetiva a imunização com conseqüente menor incidência de lesões de colo de útero e de vagina. Assim, a longo prazo, será possível obter gastos menores com tratamento curativo e com subsídio a pacientes acometidas durante a idade produtiva. Com isso, a diferença entre tratamento profilático e curativo será positiva para o SUS.

REFERÊNCIAS

- BERRY, J. M. & PALEFSKY, J. M. - A review of human papillomavirus vaccines: from basics science to clinical trials. *Frontiers in Bioscience*, 8: 333-345, 2003.
- BOSCH, F.X; LORINCZ, A; MUNÓZ, N; MEIJER, C.J.L.M; SHAH, K.V. - The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathology*, 55: 244 - 265, 2002.
- BRAATEN, K. P. & LAUFER, M.R. - Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. *Rev. in Obstetrics & Gynecology*, 1 (1): 2-10, 2008.
- BRASIL. Inca (Org.). Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5>. Acesso em: 18 jul. 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde (Org.). Mapa da Saúde do Brasileiro. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=44917>. Acesso em: 18 jul. 2008.
- BROWN, C; KOWALCZYK, A.M; TAYLOR, E.R; MORGAN, I.M; GASTÓN, K. - p53 represses human papillomavirus type 16 DNA replication via the viral E2 protein. *J. Virology*, 5 (5): 1 - 9, 2008.
- CASTELLSAGUÉ, X. & BOSCH, F.X. - Avances en la prevención del cáncer de cuello de útero: vacunas VPH. *Farmacia Hospitalaria*, 31: 261 - 263, 2007.
- CUTTS, F.T; FRANCESCHI, S; GOLDIE, S; CASTELLSAGUÉ, X; DE SANJOSE, S; GARNETT, G; EDMUNDS, W.J; CLAEYS, P; GOLDENTHAL, K.L; HARPER, D.M; MARKOWITZ, L. - Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull. of the World Health Organization*, 85 (9): 719 - 726, 2007.
- DIÓGENES, M. A. R.; VARELA, Z. M. V. & BARROSO, G.T. - Papillomavirus humano: repercussão na saúde da mulher no contexto familiar. *Revista Gaúcha Enfermagem*, 27 (2): 266 - 273, 2006.
- GARCÍA-PIÑERES, A; HILDESHEIM, A.; DODD, L; KEMP, T.J; WILLIAMS, M; HARRO, C; LOWY, D.R; SCHILLER, J.T; PINTO, L.A. - Cytokine and Chemokine Profiles following Vaccination with Human Papillomavirus Type 16 L1 Virus-Like Particles. *Clinical and Vaccine Immunology*. 14 (8): 984 - 989, 2007.
- HENDRIX, S. L. - Assessing Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Safety. *J. American Osteopathic Association*, 108 (2): 8 - 12, 2008.
- HERBERT, J. & COFFIN, J. - Reducing Patient Risk for Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer. *J. American Osteopathic Association*, 108 (2): 65-70, 2008.
- HILDESHEIM, A; HERRERO, R; WACHOLDER, S; RODRIGUEZ, A.C; SOLOMON, D; BRATTI, M.C; SCHILLER, J.T G.ONZALEZ, P; DUBIN, G; PORRAS, C; JIMENEZ, S.E; LOWY, D.R. - Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection: A Randomized Trial. *J. American Medical Association*, 298 (7): 743 - 753, 2007.
- HOSTETLER, K.Y; ROUGHT, S; ALDERN, K.A; TRAHAN, J; BEADLE, J.R; CORBEIL, J. - Enhanced antiproliferative effects of alkoxyalkyl esters of cidofovir in human cervical cancer cells in vitro. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5 (1): 156 - 159, 2006.
- HOWARD, M. & LYTWYN, A. - The HPV vaccine: An analysis of the FUTURE II study. *Canadian Family Physician*, 57: 2157 - 2159, 2007.
- HOSTETLER, K.Y; ROUGHT, S; ALDERN, K.A; TRAHAN, J; BEADLE, J.R; CORBEIL, J. - DNA vaccines for cervical cancer: from bench to bedside. *Experimental and molecular medicine*. 39 (6): 679-689, 2007.
- KIRNBAUER, R; BOOY, F; CHENG, N; LOWY, D.R; SCHILLER, J.T. - Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc. Nacional Acad. Science USA*, 89 (24): 12180-12184, 1992.
- MASSIMI, P; PIM, D; BERTOLI, C; BOUVARD, V; BANKS, L. - Interaction between the HPV-16 E2 transcriptional activator and p53. *Oncogene*. 18: 7748-7754, 1999.
- MCINTOSH, J; STURPE, D.A; KHANNA, N.- Human papillomavirus vaccine and cervical cancer prevention: Practice and policy implications for pharmacists. *J American Pharmacists Association*, 48: 1 - 17, 2008.
- MELLONE M, RINALDI C, MASSIMI I, PETRONI M, VESCHI V, TALORA C, TRUFFA S, STABILE H, FRATI L, SCREPANTI I, GULINO A, GIANNINI G. - Human Papilloma Virus-Dependent HMGA1 Expression Is a Relevant Step in Cervical Carcinogenesis. *Neoplasia*, 10 (8):773-781, 2008.
- MUÑOZ, N; CASTELLSAGUÉ, X; DE GONZÁLEZ, A.B; GISSMANN, L. - HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24 (3): 1 - 10, 2006.
- NORONHA, C. P.; FERREIRA, J. M. O.; OLIVEIRA, J. F. P.; SOUZA, M. M.; SANTOS, M. O.; REBELO, M. S.; REIS, R. S.; LIMA, R. J. C. - Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, INCA, 2007, 96 P.
- OGUNMODEDE, F; YALE, S.H; KRAWISZ, B; TYLER, G.C; EVANS, A.C. - Human Papillomavirus Infections in Primary Care. *Clinical Medicine & Research*, 5(4): 210 - 217, 2007.
- PANDE, S; JAIN, N; PRUSTY, B.K; BHAMBHANI, S; GUPTA, S; SHARMA, R; BATRA, S; DAS, B.C. - Human Papillomavirus Type 16 Variant Analysis of E6, E7, and L1 Genes and Long Control Region in Biopsy Samples from Cervical Cancer Patients in North India. *J. Clinical Microbiology*, 46 (3): 1060 - 1066, 2008.
- ROTH, S.D; SAPP, M; STREECK, R.E; SELINKA, H.C. - Characterization of neutralizing epitopes within the major capsid protein of human papillomavirus type 33. *J. Virology* 83 (3): 1 - 11, 2006.
- SKINNER, S.R.; GARLAND, S.M; STANLEY, M.A; PITTS, M; QUINN, M.A. - Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26?. *Medical J. Australian*, 188 (4): 238 - 242, 2008.
- VILLA, L. L. - Vaccines against papillomavirus infections and disease. *Salud Pública de México*, 45 (3): 443 - 448, 2003.

28. VILLA, L.; COSTA, R.L.; PETTA, C.A.; ANDRADE, R.P.; AUL, K.A.; GIULIANO, A.R.; WHEELER, C.M.; KOUTSKY, L.A.; MALM, C.; LEHTINEN, M.; SKJELDESTAD, F.E.; OLSSON, S.E.; STEINWALL, M.; BROWN, D.R.; KURMAN, R.J.; RONNETT, B.M.; STOLER, M.H.; FERENCZY, A.; HARPER, D.M.; TAMMS, G.M. YU J; LUPINACCI, L.; RAILKAR, R.; TADDEO, F.J; JANSEN, K.U.; ESSER, M.T; SINGS, H.L.; SAAH, A.J; BARR, E. - 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*, 6: 271-278, 2005.
29. WANG, K. L. - Human papillomavirus and vaccination in cervical cancer. *Taiwan J. Obstetric Gynecology*, 46 (4): 352 - 362, 2007.
30. WEBSTER, K; PARISH, J; PANDYA, M; STERN, P.L; CLARKE, A.R; GASTON, K. - The Human Papillomavirus (HPV) 16 E2 Protein Induces Apoptosis in the Absence of Other HPV Proteins and via a p53-dependent Pathway. *J. Biological Chemistry*, 275 (1): 87 - 94, 2000.
31. WHITE, W.I.; WILSON, S.D.; PALMER-HILL, F.J; WOODS, R.M; GHIM, S.J; HEWITT, L.A; GOLDMAN, D.M; BURKE, S.J; JENSON, A.B; KOENIG, S; SUZICH, J.A. - Characterization of a Major Neutralizing Epitope on Human Papillomavirus Type 16 L1. *J. Virology*, 73 (6): 4882 - 4889, 1999.
32. WINTERS, U; RODEN, R; KITCHENER, H; STERN, P. - Progress in the development of a cervical cancer vaccine. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2(3): 259 - 269, 2006.
33. YAN, J. HARRIS, K; KHAN, A.S; DRAGHIA-AKLI, R; SEWELL, D; WEINER, D.B. - Cellular immunity induced by an ovel HPV 18 DNA vaccine encoding E6/E7 fusion consensus protein in mice and rhesus macaques. *Journal Vaccine*. 26 (40): 5210-5215, 2008.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Prof. Patrícia Haas
Rua Fernando Ferreira de Mello, 172/501-B
CEP. 88085-260 Florianópolis - SC



Há 42 anos, a SBAC se dedica
ao que existe de mais importante
para o seu laboratório...

VOCÊ!

Associe-se à SBAC

www.sbac.org.br

SBAC

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

42 anos com você!