

Editorial

Infecções estão intimamente ligadas às neoplasias. Cerca de um quinto dos cânceres são conseqüência da presença de algum agente infeccioso e, com larga vantagem, figura o papiloma-vírus humano (HPV) como o organismo infectante mais apto a provocar neoplasias. Nem todos os tipos de HPV, entretanto, são capazes de originar tumores, sendo o 16 e o 18 os responsáveis por 60% dos casos de câncer de colo do útero em todo o mundo. Os HPV tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 também são considerados potenciais carcinógenos, mas sua associação com câncer do colo é menos intensa em comparação aos tipos 16 e 18¹.

Se é verdade que o câncer de colo é uma doença potencialmente detectável em fases pré-invasoras, também é verdadeiro que os programas de rastreamento, baseados na colpocitologia oncológica, são repletos de falhas. A mais importante, certamente, é a necessidade de infra-estrutura assistencial bem adaptada e onerosa, o que se confirma pelo fato de que, principalmente em países em desenvolvimento, o carcinoma cervical se mantenha como uma doença de alta prevalência, incidência e mortalidade². O caminho natural encontrado pela comunidade científica foi voltar-se para, num primeiro momento, desenvolver técnicas capazes de detectar o HPV e, num segundo, após identificados os tipos mais prevalentes, desenvolver instrumentos para a prevenção primária do câncer do colo, vacinando mulheres contra estes tipos. Esta realidade se faz presente, com dois conglomerados da indústria farmacêutica anunciando a conclusão da fase de testes clínicos de vacinas profiláticas para a infecção pelo HPV. Obviamente, estes anúncios geraram expectativas, na maior parte das vezes otimistas, em relação à possibilidade de efetivamente modificar o panorama epidemiológico do câncer de colo. Não é prudente, contudo, esperar um futuro brilhante sem antes examinar cuidadosamente a plethora de dados atualmente disponíveis sobre as vacinas profiláticas para HPV³.

O início do desenvolvimento das vacinas não foi muito promissor. Não havia técnicas laboratoriais que permitissem obter partículas virais em cultura de tecidos e inexistiam modelos animais para a infecção. Enquanto a maioria das vacinas contra vírus é baseada no uso de *virions* para induzir a produção de anticorpos, não se conseguia produzir *virions* de HPV. A solução apareceu quando se descobriu que uma proteína, chamada então de L1, em combinação com outra, chamada L2, gerava uma estrutura semelhante àquela encontrada nos *virions*. Esta estrutura, morfológicamente assemelhada aos vírus, porém vazia, foi denominada de *virus-like particles* (VLP). VLPs são destituídas de DNA e, assim, são consideradas seguras, pois induzem forte resposta imune sem o risco de infecção ou de produzir uma neoplasia³. Outra grande vantagem das VLPs é que podem ser produzidas utilizando células de insetos, bactérias recombinantes ou até mesmo fungos^{3,4}.

Correspondência:

Sophie Françoise Mauricette Derchain
Rua Dr. Antônio Hossri, 629 – Cidade Universitária
CEP 13083-370 – Campinas/SP
Fone (19) 3788-9305
E-mail: derchain@fcm.unicamp.br

Recebido

04/06/2007

Aceito com modificações

26/06/2007

¹ Livre Docente, Professora do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

² Doutor, Professor Assistente do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

Estava, então, resolvido o problema da falta de *virions*, agora substituídos pelas eficazes VLPs. Mas surgia outro, tão desafiador quanto o anterior e para o qual não se encontrou solução igualmente eficaz. É claro que seria desejável uma vacina que tivesse a capacidade de prevenir todos os casos de câncer do colo, mas as VLPs são capazes de induzir anticorpos apenas contra tipos específicos do HPV, e não é possível combinar, numa mesma vacina, muitas VLPs diferentes, por razões técnicas e financeiras. Como o HPV 16 é o tipo mais comum, com uma prevalência global próxima de 50%, e o HPV 18, com uma prevalência global ao redor de 15%, é responsável pela maioria das lesões ocultas, as primeiras gerações das duas empresas responsáveis pela manufatura da vacina produziram, com nuances técnicas diferentes, vacinas contra os tipos 16 e 18³. Uma das diferenças entre as duas vacinas disponíveis é que um fabricante optou por incluir VLPs contra os tipos 6 e 11, responsáveis por cerca de 90% das lesões verrucosas genitais, embora não implicados na gênese do câncer do colo^{5,6}. Restaram, portanto, 13 outros tipos de HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 60, 73 e 82), até então conhecidos, para cuja infecção continua não havendo profilaxia.

Ambas as vacinas atualmente disponíveis foram desenvolvidas com VLPs oriundas de uma única proteína viral, o L1, que é a maior proteína estrutural do vírus, e que contém o seu epítipo imunodominante. As vacinas são injetadas por via intramuscular e alcançam vasos linfáticos no local da injeção, mimetizando uma viremia e estimulando a produção de anticorpos neutralizantes em quantidade muito maior do que a produzida na infecção natural. Ambas as vacinas são administradas em três doses para se obter o máximo efeito imunogênico^{3,5-10}. O primeiro estudo duplo-cego, controlado, com VLP L1 16 foi realizado em 72 voluntários (58 mulheres e 14 homens) e mostrou que a vacina desenvolvida no National Cancer Institute, no regime de três doses, é bem tolerada e altamente imunogênica. Na maioria dos indivíduos vacinados, os títulos de anticorpos séricos foram 40 vezes maiores que na infecção natural⁷. No ano seguinte, um estudo randomizado e duplo-cego, tendo como objetivo a persistência do HPV 16 ou a presença de displasia cervical relacionada ao HPV 16, também confirmou a eficácia da vacina. Não houve casos de HPV 16 persistente ou neoplasia intra-epitelial (NIC) nas mulheres vacinadas e acompanhadas por 18 meses. Todos os 41 casos de nova infecção pelo HPV 16, incluindo nove casos de NIC, ocorreram em mulheres que receberam placebo, conferindo à vacina uma eficácia de 100% contra HPV 16 persistente ou NIC. A vacina foi altamente imunogênica e os títulos de anticorpos observados foram 60 vezes maiores que nas mulheres com infecção natural pelo HPV 16.

Entretanto, a proteção conferida pela vacina monovalente foi essencialmente HPV tipo específico, ou seja, infecções persistentes por outros tipos de HPV assim como lesões induzidas por outros tipos de HPV ocorreram de maneira semelhante nas mulheres vacinadas e naquelas do grupo controle⁸.

São recentes os primeiros resultados referentes às vacinas que estão chegando ao mercado. Em relação à vacina tetravalente contra HPV 6/11/16/18, produzida num sistema de fungos, cada injeção inclui 20 µg de HPV 6, 40 µg de HPV 11, 40 µg de HPV 16 e 20 µg de HPV 18 VLP em um adjuvante de 225 g de hidroxissulfato de alumínio (alum). O composto é altamente eficaz e bem tolerado, prevenindo efetivamente contra a aquisição de infecção e o aparecimento de doença⁶. No artigo que demonstrou a eficácia da vacina para os quatro tipos de HPV, seus autores, entretanto, finalizam assinalando que os estudos em larga escala ainda estão em andamento e que a vacinação será mais efetiva quando implementada em adolescentes de 10-13 anos, que são mais provavelmente HPV negativos. Outra consideração importante naquele artigo é que, aparentemente, a vacinação contra HPV 16 e 18 não se justifica em homens heterossexuais, pois estes raramente desenvolvem câncer genital induzido por HPV, embora a vacina contra HPV 6 e 11 possa ser considerada na profilaxia de verrugas genitais tanto em homens como em mulheres. Em 2007, novas publicações reafirmaram a eficácia da vacina quadrivalente contra neoplasias intra-epiteliais vulvares e vaginais graus 2 e 3, assim como contra neoplasias intra-epiteliais escamosas cervicais graus 2 e 3 e adenocarcinoma *in situ*^{11,12}.

Paralelamente, foi avaliada a eficácia da vacina bivalente HPV 16/18, manufaturada num sistema de células de inseto. Cada injeção inclui 20 µg de HPV 16 VLP e 20 µg de HPV 18 VLP num adjuvante de 500 µg de hidróxido de alumínio com 50 g de 3-deacilato monofosforil lipídio A (AS04). Em 1.113 mulheres entre 15 e 25 anos, a vacina ou placebo foram administrados nos meses 0, 1 e 6⁹. O estudo duplo-cego foi conduzido na América do Norte e no Brasil e as mulheres foram acompanhadas por um período de 18 a 27 meses. Posteriormente, Harper et al. (2006)¹⁰ demonstraram eficácia sustentada por quatro anos e meio contra HPV 16 e 18 persistente e lesões citológicas e histológicas causadas por HPV 16 e 18. A soropositividade contra HPV 16 e 18 foi mantida durante todo o seguimento em 98% dos casos. A eficácia da vacina para infecção incidente por estes dois tipos de HPV foi de 96,9% e para infecção persistente foi de 94,3 aos seis meses e 100% aos 12 meses. Numa análise combinada da eficácia inicial e seguimento estendido, a eficácia da vacina foi de 100% contra NIC, induzida por HPV 16 ou 18. Embora os autores tenham verificado uma proteção cruzada parcial contra infecções contra HPV 45 e um pouco menor contra HPV 31, não se observou diferença para infecções por HPV 33, 52 e 58¹⁰.

Não resta dúvida, portanto, de que as vacinas atualmente disponíveis são alta e duradouramente eficazes contras os HPV aos quais se destinam. Mas, tanto nos grupos vacinado quanto nos grupos placebo, em todos os estudos, mulheres

desenvolveram lesões citológicas e histológicas induzidas por outros tipos virais. Surge, portanto, a primeira e, provavelmente, mais importante indagação sobre as vacinas: o que ocorrerá, do ponto de vista epidemiológico, com os tipos virais contra os quais não há vacinação e quais serão as repercussões clínicas das infecções por estes vírus? Apesar da atestada efetividade das atuais vacinas contra os HPV 6, 11, 16 e 18, pouco se pode dizer das repercussões clínicas advindas da vacinação futura. Pode-se inferir que, ainda que seja realizada em larga escala, a vacinação atualmente possível não evitará que as mulheres sejam submetidas aos programas tradicionais de rastreamento para câncer do colo. Sabe-se que a proteção das vacinas L1, além de ser tipo-específica, somente é efetiva antes da exposição ao vírus. Para interromper os programas de controle baseados na detecção das lesões precursoras do câncer cervical uterino, a vacina deveria ser polivalente, incluindo os tipos virais dominantes em cada população a ser imunizada. É possível antecipar que outros tipos de HPV, cujos potenciais oncogênicos variam, permanecerão causando lesões cervicais clinicamente significativas, ainda que seja muito provável que, em médio prazo, se tenham vacinas com maior abrangência. Foram produzidos até hoje VLPs para dez tipos de capsídeos (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 e 58), permitindo inferir que vacinas polivalentes poderão ser tecnicamente viáveis.

Assim, ainda que as atuais vacinas profiláticas protejam as mulheres ainda não infectadas contra os vírus de maior potencial oncogênico, aquelas infectadas antes da vacinação ou infectadas com outros tipos virais não incluídos na vacina ainda irão requerer diagnóstico e tratamento de lesões pré-neoplásicas. Em países com programas de rastreamento efetivos, um objetivo da vacinação seria reduzir o número de resultados citológicos anormais. Se este objetivo for atingido, o percentual de citologias positivas irá cair, valendo ressaltar que a eficácia da vacinação dependerá, em parte, do desejo do público a ser vacinado de recebê-la. Ainda em termos de saúde pública, restam definir estratégias para atingir adolescentes e pré-adolescentes e permitir amplo acesso da população à vacinação. Vale ressaltar, além do câncer cervical, outros cânceres anogenitais, orais e alguns cânceres de pele que são também atribuídos aos HPV's oncogênicos. Uma vacina bem sucedida poderia ainda ter maior impacto nas doenças HPV induzidas e suas seqüelas⁶.

Mas as considerações sobre as vacinas ainda vão além da estrepitosa dúvida sobre as implicações clínicas e epidemiológicas da vacinação contra apenas dois dos inúmeros tipos de HPV com alto potencial oncogênico. Restam várias lacunas no conhecimento, não sendo conhecidas, por exemplo, a segurança em longo prazo e na gestação. Não se sabe ainda o tempo durante o qual os indivíduos estarão protegidos, já que os estudos atuais estão limitados a cinco anos. Outros aspectos ainda não esclarecidos se referem a qual seria a real proteção cruzada contra outros tipos de HPV, se as infecções precoces serão afetadas, se haverá proteção para homens, se há moduladores da proteção desconhecidos e se há marcadores imunológicos de proteção disponíveis. A vacina ideal deveria ter alguns atributos:

1. ser segura, pois será administrada em indivíduos jovens, normais, dos quais a grande maioria, mesmo sem serem vacinados, não desenvolverá câncer HPV induzido;
2. ser passível de uso em lugares de recursos escassos, tendo preço acessível para produção e venda;
3. ser efetiva em dose única e não ser administrada somente por via injetável;
4. conferir proteção duradoura, pois não é prático nem desejável revacinar frequentemente;
5. conferir uma redução substancial na incidência do câncer cervical, utilizando, para isto, os tipos virais mais encontrados nos carcinomas³.

Pelo que vimos acima, quantos destes requisitos são cumpridos pelas vacinas oferecidas atualmente?

Não obstante as lacunas apontadas no parágrafo anterior, é preciso também ressaltar alguns importantes pontos fracos das vacinas profiláticas:

1. sua fabricação é relativamente cara;
2. são difíceis de distribuir, pois dependem de injeção intra-muscular e precisam de cadeia de distribuição abastecida com congeladores e geladeiras, pois as vacinas devem ser armazenadas em baixas temperaturas;
3. dificilmente crianças e adolescentes se adaptarão a um esquema de vacinação que inclui três injeções intra-musculares num período de seis meses¹³.

A implementação das vacinas inclui educar o público geral sobre HPV, diminuir o estigma da infecção e ganhar confiabilidade para vacinar adolescentes para uma DST, antes da sua iniciação sexual¹⁴. Do ponto de vista ético, a vacinação universal estaria recomendada, mas não poderia ser obrigatória, e deveria incluir meninas de 10-13 anos durante seus programas de vacinação global. Entretanto, preocupações sobre potenciais danos devem ser consideradas com atenção, lembrando que nem todas as pessoas estão em risco, pois nem todas praticam sexo ou estão expostas ao vírus em suas relações sexuais¹⁵. Os efeitos da vacinação sobre o comportamento sexual dos jovens devem ser avaliados. Uma vez vacinados, acreditando que estão protegidas do HPV e do câncer cervical, podem assumir um comportamento sexual de alto risco com conseqüente aumento de outras DSTs e até eventual diminuição do comparecimento aos programas de rastreamento. Temendo estas

eventuais conseqüências, os planejadores em saúde deverão ser muito diligentes em informar a população de que a vacinação para HPV não resultará em proteção para outras DSTs e que o HPV é responsável por apenas uma parte das conseqüências de relações sexuais sem proteção¹⁶. Importante é o fato de que o uso em larga escala poderá revelar outras reações de maior gravidade, embora as reações adversas às vacinas para HPV tenham, até o momento, se mostrado tênues e toleráveis.

Pode-se inferir, dos dados até então obtidos por meio de estudos em larga escala, que nada justifica euforia em relação às atuais vacinas profiláticas para HPV. É possível que algumas mulheres obtenham algum benefício ao serem vacinadas, mas, do ponto de vista populacional e mesmo individual, são amplamente contestáveis os ganhos. É difícil definir precisamente qual grau de redução do câncer cervical justificaria a utilização difusa da vacina contra o HPV. Está indicado claramente que a cobertura da população é o fator determinante mais importante, provavelmente com maior impacto na eficiência global que os tipos de HPV incluídos na vacina. Por exemplo, com uma eficácia de 95% e uma cobertura de 80%, a vacina contendo os antígenos do HPV 16, 18 e 45 teoricamente levaria a uma redução de 59% na incidência do carcinoma cervical. Note-se que esta redução só ocorreria se a vacinação se fizesse em combinação com um programa eficiente de rastreamento que, por si só, já proveria o diagnóstico destes casos prevenidos pela vacinação. Com coberturas mais baixas, esta redução hipotética cai drasticamente. Uma vacina profilática para HPV 16/18 que seja 75% efetiva em reduzir a persistência da infecção pode prevenir 70 a 83% dos casos de câncer relacionados ao HPV 16/18. O impacto na prevalência total do HPV ou nas lesões de baixo grau pode ser, por outro lado, menos pronunciado. O dado que não pode ser deixado de lado é que as atuais vacinas profiláticas têm cobertura limitada aos HPV 16/18, com enormes conseqüências. Em mulheres hipoteticamente vacinadas para os cinco tipos de HPV (16, 18, 31, 33, 45) responsáveis pela maioria dos carcinomas cervicais, antes de se tornarem sexualmente ativas, haveria redução de risco de câncer em pelo menos 85%, número enormemente diferente da proteção conferida pelas atuais vacinas. Também declinaria de 44 a 70% a frequência de citologias alteradas atribuídas ao HPV¹⁷. Mesmo que extremamente eficiente e com ampla cobertura, um programa de vacinação em massa contra o HPV demoraria anos a apresentar efeitos perceptíveis epidemiologicamente. Certamente, com as vacinas atualmente disponíveis, não haverá ainda alívio significativo para o rastreamento do câncer do colo, seja em nível individual ou populacional.

Referências

- Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S1-S10.
- Lazcano-Ponce E, Alonso P, Ruiz-Moreno JA, Hernandez-Avila M. Recommendations for cervical cancer screening programs in developing countries. The need for equity and technological development. *Salud Publica Mex*. 2003;45 Suppl 3:S449-62.
- Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1167-73.
- Tewari KS, DiSaia PJ. Primary prevention of uterine cervix cancer: focus on vaccine history and current strategy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002;29(4):843-68.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):271-8.
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006;24(27-28):5571-83.
- Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, 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(4):284-92.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1645-51.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuidin A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9447):1757-65.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins 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 randomised control trial. *Lancet*. 2006;367(9518):1247-55.
- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. 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 randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369(9574):1693-702.
- Ault KA; Future II Study Group. Effect of 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 randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369(9576):1861-8.
- Schiller JT, Nardelli-Haeffliger D. Chapter 17: second generation HPV vaccines to prevent cervical cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S147-53.
- Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Chapter 20: issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S171-7.
- Zimmerman RK. Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine*. 2006;24(22):4812-20.
- Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S164-70.
- Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright TC, Weinstein M, Franco E. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer*. 2003;106(6):896-904.