

Pediatria em destaque

Maria Conceição Alves Jucá

Editora da seção

Opinião sobre as ações básicas da saúde da criança e do adolescente e da clínica pediátrica

HPV – DOENÇA E VACINA

João Cláudio Jacó

Especialista em Pediatria. Diretor médico da Clínica de Vacinação Dra. Núbia Jacó.

Até recentemente a infecção pelo HPV estava associada somente a doenças benignas e auto-limitadas. Evidências epidemiológicas antigas começaram a relacionar câncer de colo uterino e a atividade sexual, mas foi somente na década de 1980 que foi estabelecida a associação causal entre este câncer e a infecção por alguns tipos de HPV.

Através de tecnologia de sequenciamento genético, verificou-se a presença do DNA do HPV em quase 100% das amostras de câncer de colo uterino pesquisadas. Estava definida a relação causal entre o HPV e este câncer. Outros tipos de cânceres também foram relacionados ao HPV: anal (90% deles relacionados), vagina e vulva (40%), pênis (40%), orofaringe (12%) e cavidade oral (3%).

Em todo o mundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) calcula que ocorram cerca de 500.000 novos casos de câncer de colo anualmente, dos quais aproximadamente 273.000 casos resultam em óbito, principalmente nos países em desenvolvimento. Além destes números, são diagnosticados 10 milhões de lesões pré-cancerígenas de alto grau, 30 milhões de lesões cervicais de baixo grau e estima-se que ocorram aproximadamente 30 milhões de novos casos de verrugas genitais anualmente.

No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), cerca de 18.680 novos casos de câncer cervical foram diagnosticados em 2008, abaixo apenas do câncer de mama entre as incidências das neoplasias malignas.

O VÍRUS

O papilomavírus é um vírus que costuma infectar tecidos de revestimento: pele e mucosas. Frequentemente, a infecção evolui com regressão espontânea. Algumas vezes, entretanto, sua infecção pode provocar o crescimento descontrolado das células, a depender de fatores como: potencial oncogênico do tipo viral, estado imunológico do portador, idade, tabagismo, gestação, entre outros.

Existem mais de 100 tipos identificados de HPV. Cerca de 30 deles tem o potencial de causar infecção em humanos, a maioria deles afetando o trato genital. Esses tipos de HPV são classificados em: **TIPOS DE ALTO RISCO** (16, 18, 45, 31, 33, 52 etc – maior potencial oncogênico) e **TIPOS DE BAIXO RISCO** (6, 11, 42, 43, 44 etc – relacionados a verrugas genitais e lesões de baixo grau).

Destacam-se como mais importantes entre os de alto risco os tipos 16 e 18, sendo responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer de colo em todo mundo (com pequenas variações regionais). São seguidos em importância pelos tipos 45 e 31, responsáveis por cerca de mais 10% dos casos de câncer de colo. Entre os tipos de baixo risco, destacam-se o 6 e o 11 que são responsáveis por cerca de 90% das verrugas genitais.

A transmissão do HPV, em quase todos os casos, ocorre por via sexual, mas o contágio através do contato com a pele sem penetração também é pos-

sível. A utilização de preservativo durante o ato sexual não é 100% eficaz.

A distribuição do vírus HPV é bastante ampla, não se limitando a classes sociais, comportamento sexual promíscuo ou áreas geográficas. Estudos com jovens universitárias norte americanas demonstraram que 3 a 4 anos após o início da atividade sexual, aproximadamente a metade delas já tinha sido infectada por um ou mais tipos de HPV.^{1,2}

A DOENÇA

No momento do contágio, o HPV penetra no epitélio através de microfissuras, infectando as células da camada basal, onde passa a se replicar e atingir novas células. A partir daí passa também a poder infectar os contactantes do portador. Ocasionalmente, alguns tipos de HPV podem incorporar parte do seu material genético ao DNA da célula epitelial, sendo este o ponto de partida para as alterações teciduais que podem evoluir até um câncer. Tais alterações podem levar a Neoplasias Intraepiteliais Cervicais – NIC (que são classificadas de 1 a 3, dependendo do grau de comprometimento tecidual), ou Adenocarcinoma *In Situ* – AIS. Essas transformações podem levar meses, anos ou até décadas após a infecção inicial pelo vírus. Apesar de outros locais do aparelho urogenital poderem ser afetados, é o colo uterino que mais tem susceptibilidade a essas alterações. Isso ocorre pela existência da zona de transformação, local onde ocorre a transformação do epitélio colunar que reveste o canal endocervical em epitélio escamoso que reveste a parte externa do colo uterino. É nesta área de metaplasia que ocorrem 99% dos cânceres genitais relacionados ao HPV.

A infecção propriamente dita pelo HPV não é detectada pelos métodos convencionais de diagnóstico. Por outro lado, a detecção das lesões provocadas pela infecção é base para a prevenção secundária, que é feita através da avaliação cito e histológicas no exame de Papanicolau, popularmente conhecido como “preventivo”.

AS VACINAS

A identificação de um vírus como o agente causal

de um câncer humano tão freqüente, nos deu uma oportunidade excepcional de fazer uma prevenção de câncer através de vacinação. O desenvolvimento das vacinas contra HPV se baseou na utilização de VLPs (partículas semelhantes a vírus), formadas pela união de 72 capsômeros, contendo cada um, 5 proteínas estruturais do HPV (proteínas L1). A constatação de que essas VLPs induzem a formação de anticorpos protetores contra aquele determinado tipo de HPV foi a base para a prevenção primária da infecção através das vacinas.

Atualmente existem duas vacinas disponíveis para a prevenção de infecção pelo HPV: a vacina quadrivalente, que inclui VLPs dos HPVs tipos 6, 11, 16 e 18 com adjuvante sulfato-hidroxifosfato de alumínio e a vacina bivalente, que inclui VLPs dos HPVs tipos 16 e 18 com adjuvante hidróxido de alumínio e MPL (AS04).

Extensos testes pré-licenciamento dessas vacinas foram realizados, envolvendo mais de 15 mil mulheres em cada estudo, quando foi comparado o surgimento de infecções e lesões pré-cancerígenas no grupo de mulheres vacinadas com o grupo de mulheres que receberam placebo. Os resultados obtidos foram todos de aproximadamente 100% de eficácia clínica, avaliados com diversos desfechos (infecção, lesão de baixo grau, lesão de alto grau, adenocarcinoma *in situ* e verrugas, no caso da vacina quadrivalente). Estes dados de eficácia foram obtidos em uma população sem exposição prévia aos tipos de HPV presentes nas vacinas (população por protocolo), situação ideal para obter o melhor benefício da vacinação. Por isso, observa-se que o momento mais propício para realizar a vacinação da mulher é antes do início da atividade sexual. Levando isso em consideração, entidades como a Sociedade Brasileira de Pediatria - SBP e Sociedade Brasileira de Imunizações - SBIIm se pronunciaram através de seus calendários de vacinação, apontando a idade de 11 anos como o momento ideal para iniciar a vacinação contra o HPV.

Os benefícios das vacinas também foram pesquisados em outras populações, inclusive em pessoas que já haviam sido infectadas por algum tipo de HPV. Nesses casos foi observada proteção contra os outros tipos de HPV presentes na vacina, pelos quais a mulher ainda não havia sido infectada ou que,

mesmo previamente infectada, não porte mais o vírus, já que a infecção natural não induz imunidade.

Um estudo comparativo publicado em 2009 avaliou a imunogenicidade induzida pelas duas vacinas um mês após a terceira dose. A vacina bivalente induziu contra o tipo 16, títulos de anticorpos neutralizantes 2,3 a 4,8 vezes mais elevados do que a vacina quadrivalente e contra o tipo 18, a proporção foi de 6,8 a 9,1 vezes superior.³ Não está totalmente claro qual a relevância clínica destas diferenças em respostas imunes, principalmente se podem representar uma proteção de mais longa duração e proteção contra outros tipos de HPV, que não os contidos nas vacinas.

Devido a sua origem filogenética comum, existem semelhanças antigênicas entre tipos diferentes de HPV, possibilitando que a imunização induza proteção cruzada contra tipos de HPV não contidos nas vacinas. As semelhanças com repercussões práticas mais importantes são entre o tipo 16 e o 31 e entre o tipo 18 e o 45. Em 2007 foram apresentados dados de proteção cruzada da vacina quadrivalente que mostraram eficácia clínica (desfecho em NIC2/3 e AIS) de aproximadamente 76% contra o tipo 31 (grupo vacinado = 5 casos (n=4.616) x grupo placebo = 21 casos (n=4.675)).⁴ Em 2009

os dados de proteção cruzada apresentados da vacina bivalente mostraram eficácia clínica (desfecho em NIC2/3 e AIS) de 100% tanto contra o tipo 31 quanto para o tipo 45 (apesar de intervalo de confiança amplo para o 45 isoladamente devido ao número de 5 casos no grupo placebo).⁵ Aguardamos que com mais tempo, essas mulheres possam continuar sendo observadas e permitam dados de eficácia de proteção cruzada com intervalos de confiança mais estreitos e consequentemente maior significância estatística.

Quanto à segurança das vacinas, ambos os laboratórios apresentaram dados comparando os eventos provocados pelas suas vacinas com eventos provocados por placebo, sem que tenha havido aumento significativo de qualquer evento adverso. Mais comumente foi relatado dor no local da aplicação e febre em uma menor frequência

Existem estudos já concluídos e ainda em andamento por parte dos dois laboratórios produtores com o objetivo de ampliar a faixa etária de indicação para mulheres e inclusão de homens no caso da vacina quadrivalente. Atualmente no Brasil, a vacina quadrivalente está licenciada para a aplicação em meninas de 9 a 26 anos de idade e a vacina bivalente para meninas de 10 a 25 anos de idade.

REFERÊNCIAS

1. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H et al. BJOG 2002;109:96–98.
2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003;157:218–226.
3. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil((R)) human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. Hum Vaccin. 2009 ;5(10):705-19.
4. Brown D. 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. Indiana University School of Medicine [site na internet]. Disponível: <http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/hcp/especialidades/ginecologia/hpv-poster.html>. Acessado: 11 de novembro de 2009.
5. R Skinner, D Apter, SN Chow, C Wheeler, G Dubin. Cross-Protective Efficacy of Cervarix Against Oncogenic HPV Types Beyond HPV-16/18. Abstracts of 25th International Papillomavirus Conference; 2009 May 8-14; Malmo, Sweden:2

Conflito de Interesse: Não declarado

Endereço para correspondência

João Cláudio Jacó

E-mail: joaoclaudio@netbandalarga.com.br