



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

ALINE DE JESUS BARÇALAR

**IMUNIZAÇÃO CONTRA PAPILOMAVÍRUS HUMANO:
UMA BREVE ABORDAGEM**

ARIQUEMES – RO
2012

Aline de Jesus Barçalar

**IMUNIZAÇÃO CONTRA PAPILOMAVÍRUS HUMANO:
UMA BREVE ABORDAGEM**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do Grau de Bacharelado em: Farmácia

Orientadora: Prof^a Ms. Fábila Maria Pereira de Sá

Co-orientadora: Prof^a. Esp. Milena Pietrobon Paiva Machado Coelho

Ariquemes – RO

2012

**Ficha Catalográfica elaborada pela bibliotecária Elaine de Oliveira Machado, na Biblioteca
"Júlio Bordignon", da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA em
Ariquemes/RO.**

615.69518

B242i

BARÇALAR, Aline de Jesus

Imunização contra papilomavírus humano: uma breve abordagem. / Aline de Jesus Barçalar –
Ariquemes: [s.n], 2012.

32 f.il. ; 30cm.

Monografia de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Educação e
Meio Ambiente – FAEMA.

Orientador: Prof.^a Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá

1. Câncer de colo uterino 2. Papilomavírus humano 3. Vacinas. I. BARÇALAR, Aline de Jesus II.
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. III. Imunização contra papilomavírus humano: uma
breve abordagem.

Aline de Jesus Barçalar

**IMUNIZAÇÃO CONTRA PAPILOMAVÍRUS HUMANO:
UMA BREVE ABORDAGEM**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente- FAEMA, como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá

Co-orientadora: Prof^a. Esp. Milena Pietrobon Paiva Machado Coelho

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof^a. Esp. Nelson Pereira da Silva Junior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof. Esp. Cláudia Santos Reis
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 30 de junho de 2012.

A Deus, fonte de vida.

A minha família, razão da minha existência.

A minha segunda família, pelo incentivo e por não me deixar desistir.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a DEUS, que tem me dado força, ânimo, coragem para nunca desistir de alcançar o meu objetivo, por ter me iluminado e me acompanhado em todos os momentos da minha vida, sejam eles tristes ou alegres.

Agradeço minha família, principalmente minha mãe Maria Rosa pessoa essencial na minha vida, minha base em tudo, que a todo instante me passou força, segurança com tanto amor e carinho fazendo orações para que esse sonho se realizasse.

Ao Adalberto e a Milena pessoas maravilhosas que Deus colocou na minha vida pessoas muito especial para mim que nunca hesitaram em me ajudar nas horas que eu mais precisei, suas palavras me orientaram, mostrando-me o caminho certo me dando apoio e condições para que essa vitória se concretizasse.

Ao Giovanni e Matheus pessoinhas que coloriram os meus dias, meus companheiros de todas as horas, que fez e faz minha vida mais feliz a cada dia. Obrigada por vocês existirem e fazer parte da minha vida.

À minha professora Ms orientadora Fábria Maria Pereira de Sá, pela dedicação e confiança em toda etapa deste trabalho.

Aos professores de modo geral por ter compartilhado seus conhecimentos, colocando em nossas mãos as ferramentas necessárias.

Aos amigos e amigas que ganhei nessa caminhada, em especial Elisiane e Simone pelos sofrimentos, alegrias, expectativas que passamos juntas e pela grande amizade que jamais vai se apagar ou ser esquecida.

A todos, que por ventura eu venha a esquecer de mencionar, muito obrigado por acreditarem em mim e por fazerem parte da minha vida.

*“A ciência trabalha com duas mãos;
em uma das mãos leva a imaginação,
e na outra, a invenção”.*

Aldemar Marques Marinho

RESUMO

O presente trabalho vem discorrer sobre a Biologia do agente etiológico do *Papilomavírus humano* (HPV), Mecanismo de virulência, Associação com o câncer de colo de útero, Métodos de diagnóstico, Epidemiologia, Vacinas utilizadas contra o HPV, Histórico da utilização das vacinas, Tipos de vacinas contra HPV e o Mecanismo de ação das vacinas contra HPV, pois através destes estudos pretende-se demonstrar a eficácia e importância da vacina. É relevante a vacinação de mulheres na faixa etária de 9 á 26 anos, pois através da pesquisa bibliográfica realizada houve a comprovação da eficácia da vacina no organismo humano, porém como essa é uma vacina recente não se sabe a persistência do nível de anticorpos e a sua real duração.

Palavras-chave: Câncer de colo uterino, Papilomavírus humano, Vacinas.

ABSTRACT

This work discusses the biology of the etiologic agent of the human papillomavirus (HPV), the mechanism of virulence, associated with cancer of the cervix, methods of diagnosis, epidemiology, vaccines used against HPV, the history of the use of vaccines, types of HPV vaccines and the mechanism of action of HPV vaccines. This study is intended to demonstrate the effectiveness and importance of the HPV vaccine and its relevance to the vaccination of women 9 to 26 years of age. The literature review showed the efficacy of the vaccine in humans. As this is a new vaccine, the persistence of antibody levels and their actual duration is not known.

Keywords: Cervical cancer, Human papillomavirus, Vaccines.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DNA	Ácido Desoxirribonucleicos
DST	Doença sexualmente Transmissível
FAEMA	Faculdade de Educação e Meio Ambiente
FDA	<i>Foodand Drugs Administration</i>
HLA	<i>Human Leukocytes Antigens</i>
HPV	Papilomavirus Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LCR	Região Longa de Controle
NIC	Neoplasias Intra-epiteliais Cervicais
PRb	Proteína Retinoblastoma
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
VLP	<i>Virus- Like Particles</i>
PV	Papilomavírus

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVO ESPECIFICO	13
3 METODOLOGIA	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV).....	15
4.1.1 Biologia do agente etiológico	15
4.1.2 Mecanismo de virulência	18
4.1.3 Associação entre HPV e câncer de colo de útero	19
4.2 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	20
4.3 EPIDEMIOLOGIA DO HPV	21
4.4 VACINAS PARA HPV.....	22
4.4.1 Histórico da utilização das vacinas.....	22
4.4.2 Tipos de vacinas contra HPV	23
4.4.3 Mecanismo de ação das vacinas contra HPV	24
CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27

INTRODUÇÃO

Os Papilomavírus humano (HPV) são vírus de transmissão sexual, responsáveis por um elevado número de infecções que, na maioria das vezes, são assintomáticas. (NADAL; MANZIONE, 2006). Fazem parte de um grupo com mais de 200 tipos já identificados e que se distinguem entre si na sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA), dos quais cerca de 100 acometem os seres humanos. (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010; FEDRIZZI, 2011).

De acordo com o seu potencial oncogênico, os HPV podem ser classificados como vírus de baixo risco ou de alto risco oncogênico. (CASTANHEIRA; KRAWCZYK; MOURA, 2011). Os de alto risco estão associados a lesões persistentes, pré-cancerosas e carcinomas. Já os de baixo risco apresentam menor probabilidade para o desenvolvimento de câncer, já que, na maioria dos casos, provocam apenas lesões do tipo verrugas genitais, as quais não oferecem risco de progressão para malignidade, apesar de serem encontrados em uma pequena parcela de tumores malignos. (NADAL, 2008).

A maioria das doenças relacionadas a este agente é causada por quatro tipos: HPV 6, HPV 11, HPV 16 e HPV 18. Os dois primeiros estão relacionados a lesões de baixo grau e 90% das verrugas anogenitais. E os dois últimos estão associados ao aparecimento do câncer cervical invasivo. (NADAL; MANZIONE, 2006).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que ao ano ocorram cerca de 18430 novos casos de câncer de colo de útero. O índice de transmissão do HPV é muito alto, acredita-se que este vírus seja o agente causador da infecção de maior prevalência entre as doenças sexualmente transmissíveis (DST). (HOSSNE, 2008).

A descoberta de que as verrugas e o câncer cervical estão associados ao HPV levou ao desenvolvimento de vacinas para prevenir o câncer de colo de útero. Atualmente, existem duas vacinas profiláticas contra o HPV: Gardasil (*guardianofsquamousintraepiteliallesion*) também conhecida por Silgard, desenvolvida por Merck Sharp &Dohme (New Jersey, Estados Unidos) e Cervarix

(cervical + Rixenxart) desenvolvida por GlaxoSmithKline (Rixenxart, Bélgica). A primeira previne contra os HPV 6, 11, 16 e 18, e a segunda contra os HPV 16 e 18. (LINHARES; VILLA, 2006).

A vacinação contra o HPV possui grande potencial de diminuir a morbimortalidade associada às infecções por esse vírus, sendo considerado importante instrumento de prevenção primária ou terapêutica, pois induzem a regressão de lesões precursoras e remissão do câncer. (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer, sobre os principais aspectos relacionados às vacinas disponíveis no mercado contra o HPV.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comentar sobre aspectos biológicos, patogênicos e epidemiológicos do HPV;

Comentar sobre aspectos químicos das vacinas contra o HPV;

Descrever o mecanismo de ação das vacinas contra HPV;

Pontuar as limitações das vacinas existentes contra o HPV.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura. Para tanto se optou pela consulta a livros, revistas, artigos científicos, periódicos e monografias disponibilizadas na biblioteca “Julio Bordignon” da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, localizada em Ariquemes, Rondônia. Além das buscas eletrônicas em bases de dados, como: *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO); Literatura Latino Americana e do Caribe em ciências da saúde (LILACS); Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); Google Acadêmico; Sites oficiais, a exemplo do ministério da Saúde; entre outros, utilizando artigos no período de 2000 á 2011.

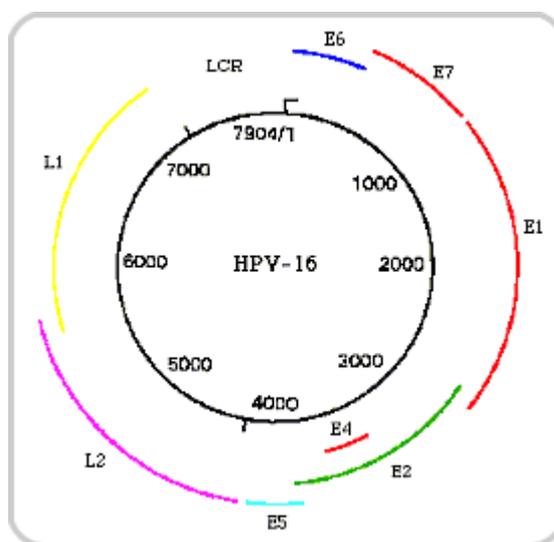
4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

4.1.1 Biologia do agente etiológico

Os HPV são pertencente à família *Papillomaviridae* e infectam células epiteliais da pele ou mucosas, podendo provocar o aparecimento de lesões de caráter benigno, como verrugas, ou lesões de caráter malignos, aos quais têm a capacidade de regredir espontaneamente ou se transformar em câncer invasivo. (CHEN,et al.,2008).

Os HPV (Figura 1) são vírus não envelopados, arredondados, com diâmetro aproximadamente em torno de 55 nm, apresentam simetria icosaédrica. 72 capsômeros da proteína estrutural. Seu genoma é dividido em três regiões, a distal(L), a precoce (E) e região longa de controle (LCR). As regiões L e E codificam as proteínas virais, já a LRC é uma região não codificante. (ROCHA et al., 2007).



Fonte: Baldi (2008)

Figura 1 –Representaçãoesquemática do genoma do HPV 16

O genoma possui oito genes na região não codificadora, também chamada região longa de controle localizada em uma das fitas. A região LCR contém elementos reguladores da origem da replicação e da expressão de genes reguladores da transcrição viral, sua função é controlar as transcrições virais. Embora ocorram variações no tamanho e na sequência dos genes e das LCRs entre os diferentes Papilomavírus, todos têm a mesma organização genômica, essa região está localizada entre o fim da L1 e o começo de E6. A região precoce E (de *earlyregion*) codifica várias proteínas – E1, E2, E4, E5, E6 e E7 que regulam a transcrição e a replicação viral e controlam o ciclo celular, conferindo a esse vírus potencial para transformar e imortalizar as células hospedeiras. Na região chamada tardia L ou região distal (de *late region*), localizam-se os genes L1 e L2, responsável por codificar as proteínas do capsídeo viral. (FERRARO, et al., 2011). O Quadro mostra a descrição das funções dos genes do Papilomavírus humano.

Gene	Função
E1	<ul style="list-style-type: none"> - Codifica proteínas para manutenção do genoma viral. - Papel importante na replicação e na repressão da replicação.
E2	<ul style="list-style-type: none"> - Regulador da transcrição e replicação viral, controle da região de expressão precoce (Early), necessária para replicação viral eficiente junto com E1.
E4	<ul style="list-style-type: none"> - Associado ao citoesqueleto de queratina celular. - Possível papel na regulação da estabilidade do RNAm. - Papel na liberação de vírus, provavelmente auxilia na saída do vírus

	da célula.
E5	- Possivelmente estimula o início da proliferação celular in vivo, mas pode ter um papel na iniciação da carcinogênese.
E6 e E7	<ul style="list-style-type: none"> - Juntas te papel no processo de transformação. - Inibem a função de proteínas supressoras de tumor, como p53 e RB (retinoblastoma). - Induzem síntese de DNA em células em repouso.
L1 e L2	Responsáveis pela síntese de proteínas do capsídeo viral

Fonte: Rocha et al.(2007)

Quadro 1 – Descrição das funções dos genes do Papilomavírus humano

De acordo com o comitê internacional de taxonomia viral, os HPV pertencem à família *Papillomaviridae*, composta por 16 gêneros, dos quais 6 possuem espécies que infectam os seres humanos.

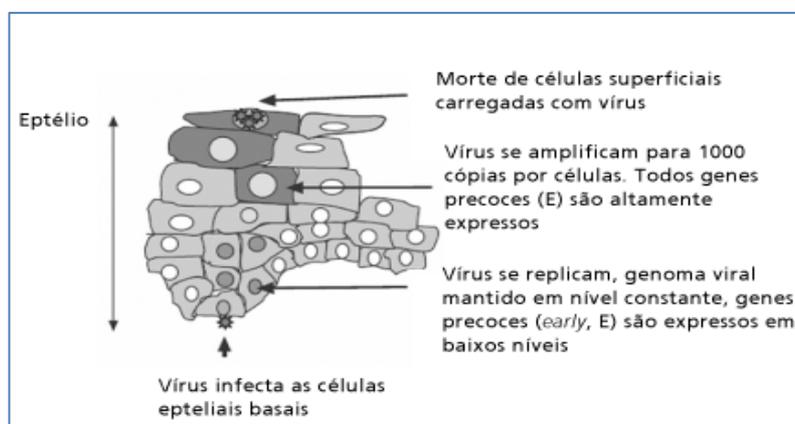
O nome papilomavirus vem do latim *papila*, diminutivo de *papula*, usada pelos antigos médicos gregos para designar as tumorações ou os entumescimentos. As espécies de papilomavírus são nomeadas de acordo com o grupo de animais que eles infectam, seguindo uma nomenclatura binominal, em inglês *papillomavirus*. À medida que diferentes tipos de HPV foram sendo descobertos, receberam números sequenciais como, por exemplo: HPV-6, HPV-11, HPV-16 e HPV- 18. Sua classificação é feita com base nas diferenças do próprio genoma. A classificação

atual dos HPV em tipos baseia-se na comparação de sequências de nucleotídeos do gene L1 dos diversos HPV. (REGENMORTEL et al., 2000).

4.1.2 Mecanismo de virulência

O meio de transmissão mais frequente do HPV é através da relação sexual. A maioria das pessoas infectada pelo vírus HPV, elimina a infecção de forma natural em um período de um a dois anos após o diagnóstico inicial. (GONÇALVES; DONADI, 2004).

Acredita-se que o HPV penetra a camada superficial da pele ou mucosa através de pequenos traumatismos chegando às células da camada basal do epitélio, esse é o local de afinidade do vírus, onde se ligam aos receptores localizados na membrana superficial das células epiteliais. Dentro das células eles conseguem se replicar acompanhando o processo de diferenciação celular. Capaz de se manter em forma latente (Figura 2). (FERRARO et al., 2011).



Fonte: Rivoire et al. (2006)

Figura 2 – Representação da replicação viral das células cervicais

Todos os tipos de HPV são replicados exclusivamente no núcleo da célula hospedeira. A replicação viral depende da diferenciação celular do hospedeiro, sendo os queratinócitos o lugar ideal para sua replicação. (GEIMANEN et al., 2011).

De acordo com Ligenfritz (2009), o HPV tem ação oncogênica quando este interfere no mecanismo que controla a proliferação celular. É possível que a ação ocorra através de interação com proteínas reguladoras do ciclo celular. Em

particular, E6 e E7 que interagem com as proteínas *p53* e *pRb* (Proteína Retinoblastoma) causando desregulação do ciclo celular. Essas duas proteínas atuam prevenindo a transformação celular, interrompendo sua divisão e proliferação.

Segundo Ferraro et al. (2011) quando o HPV se encontra no interior da célula epitelial germinativa, a infecção pode ser latente, produtiva ou transformante. Quando o DNA circular viral esta presente com poucas copias esta infecção é denominada latente. Na infecção produtiva ocorrem alterações morfológicas nos queratinócitos denominados coilócitos, estas modificações ocorrem devido à multiplicação acentuadas dos vírus. Quando o DNA viral agrega-se ao genoma da célula hospedeira causando diferenciação celular, este processo infeccioso é considerado transformante ou não produtivo.

Após a integração do vírus á célula, o gene de regulação E2 é quebrado e as oncoproteínas E6 e E7 são expressas levando a imortalização celular. Este processo prejudica a função do gene onco-supressor, com reparação do DNA, diminuindo a apoptose, e eventual morte celular. Originando um processo maligno. (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

4.1.3 Associação entre HPV e câncer de colo de útero

De acordo com a história, a associação do vírus HPV com o câncer de colo de útero teve início em 1949, quando o patologista George Papanicolau introduziu o exame mais difundido do mundo para detectar a doença. No entanto o reconhecimento de que o vírus HPV é o principal fator etiológico da neoplasia do colo de útero teve início na década de 70, mas, as primeiras observações que associava as lesões verrugosas cutâneas ou mucosas com um agente infeccioso tiveram início na década de 20. Sabe-se que, em 1933, Shope e Hurst identificaram os primeiros Papilomas Vírus (PV) nas lesões verrugosas dos coelhos, confirmando a suspeita da etiologia infecciosa das lesões verrugosas nas espécies animais. Os genomas do HPV são encontrados no núcleo das células infectadas do colo uterino normal. (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

Segundo Albring et al. (2006), o processo que leva a formação do câncer de colo de útero é progressivo. O vírus infecta a camada basal que origina o epitélio

levando a anormalidade no crescimento e diferenciação celular. Esses graus das lesões aumentam à medida que estas células mutantes invadem outras camadas mais profundas do epitélio progredindo assim para o câncer cervical podendo provocar alterações celulares do epitélio do colo uterino, considerada como lesão intra-epitelial cervical (NIC) ou carcinoma invasor quando atravessa a camada basal do epitélio.

Estas transformações acontecem por haver um desequilíbrio citogenético, ou seja, os genes supressores irão perder sua ação levando a célula a um crescimento inadequado. (RIVOIRE et al., 2006; MAGALHÃES et al., 2008).

Atualmente a infecção por HPV é considerada uma causa necessária para o câncer de colo de útero, porém não suficiente. Outros fatores ou cofatores devem estar envolvidos na progressão das lesões precursoras. De maneira geral, a evolução desta infecção depende do inter-relacionamento entre as características do indivíduo, como sua composição genética e sua resposta imunológica ao tipo viral. (FERREIRA, 2007).

4.2 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

A mortalidade relacionada ao câncer cervical esta intensamente associada ao diagnóstico tardio da doença. Mesmo com programas utilizados para detecção precoce das infecções causada pelo HPV, o número de casos de câncer de colo de útero não apresenta redução. (CAETANO et al., 2006)

O Papanicolau é um método sugestivo, é o exame preventivo mais comum de triagem primária de baixo custo, é considerado um método simples de prevenção do câncer cervical. Ele não detecta o vírus, mas sim as alterações que ele pode causar nas células. Apesar do teste ser viável sob o ponto de vista econômico e ser considerado o único marcador sorológico confiável, ainda não consegue ser utilizado para diagnóstico devido à assincronia com a infecção e a sua regressão. (JORDÃO et al., 2003).

Outros testes vêm sendo utilizado para diagnosticar a infecção com alto grau de exatidão como o ensaio da (PCR) reação em cadeia da polimerase e a captura híbrida. (CAETANO et al., 2006).

PCR é uma técnica utilizada em testes clínicos para detecção de alterações genéticas ou infecções por diferentes agentes etiológicos, podendo ser considerada

a mais sensível na identificação do DNA do HPV nos mais diferentes materiais clínicos. A detecção por PCR pode ser qualitativa indicando a presença dos microorganismos em questão, ou quantitativa, a qual pode avaliar a quantidade de material genético em uma amostra biológica. (CARMO; FIORINI, 2007).

Os métodos de diagnósticos para a infecção por HPV baseado em PCR têm a maior sensibilidade de detecção dos genomas virais, quando comparados com outras metodologias. Por intermédio da PCR é possível detectar e identificar o material genômico dos HPVs, o que permite saber se o vírus é de alto ou baixo risco oncogênico. A PCR pode ser realizada de duas formas: PCR genérico, que identifica variados tipos de HPV através da utilização de oligonucleotídeos indicadores específicos e PCR específico capaz de detectar variações nos genes E6 e E7 em cada tipo de HPV. (MAGALHÃES et al., 2008).

Captura híbrida é o exame mais moderno para fazer diagnóstico do HPV. Apesar de existirem diferentes técnicas de biologia molecular, este é o único teste aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e FDA (Food and Drugs Administration) para o diagnóstico laboratorial da infecção por HPV na clínica do dia-a-dia. Detecta com alta sensibilidade e especificidade o DNA/HPV em amostra de escovado ou biópsia do trato genital inferior, grupo (de baixo ou alto risco) e a carga viral. É evidente para alguns que a detecção do HPV não pode ser utilizada como ferramenta de diagnóstico isoladamente, mas pode melhorar muito a avaliação de NIC na prática clínica. (BARGARELLI; OLLIANI, 2004).

4.3 EPIDEMIOLOGIA DO HPV

A situação epidemiológica do câncer de colo uterino, não pode deixar de ser mencionada. Nos países desenvolvidos essa doença já se encontra controlada, no Brasil esta é ainda um grave problema de saúde pública, com altos índices de morbidade e mortalidade, sendo que esta é uma doença que pode ser prevenida. (BRASIL, 2006).

De acordo com Rama et al. (2008), os principais fatores de risco para a aquisição desta infecção estão no comportamento sexual e a multiplicidade de parceiros, dentre outros, como o uso do contraceptivo oral, gravidez e alterações na imunidade celular.

Transmitido sexualmente é o segundo tumor mais frequente na população feminina, atrás apenas do câncer de mama, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil. Por ano, faz 4.800 vítimas fatais e apresenta 18.430 novos casos. Prova de que o país avançou na sua capacidade de realizar diagnóstico precoce é que na década de 1990, 70% dos casos diagnosticados eram da doença invasiva. Ou seja: o estágio mais agressivo da doença. Atualmente 44% dos casos são de lesão precursora do câncer, chamada *in situ*. Esse tipo de lesão é localizada. Mulheres diagnosticadas precocemente, se tratadas adequadamente, têm praticamente 100% de chance de cura. (BRASIL, 2009).

É importante que haja maior identificação dos fatores e cofatores que possam levar a infecção por HPV e conseqüentemente desenvolvimento de neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC). (MENDONÇA et al., 2010).

Os adultos jovens sexualmente ativos, principalmente no início da vida sexual com idade entre 16 a 25 anos são os mais expostos ao risco de aquisição de HPV. A prevalência de infecção neste grupo é de 3-4 vezes mais do que em mulheres entre 30 e 40 anos porque nessa faixa etária há o desenvolvimento da imunidade tipo-específica á infecção, que tendem a aumentar entre as mulheres acima dos 50 anos de idade. Este aumento da infecção pelo HPV em mulheres com mais idade pode ter vários fatores, entre eles a reativação de infecção latente devido á diminuição natural da imunidade natural corporal ou até mesmo mudanças hormonais. (MAGALHÃES et al., 2008).

É importante ressaltar que os estudos realizados no Brasil são, na maioria das vezes, em mulheres que procuram o serviço de saúde para realização de preventivos ou tratamentos. Desta forma, a maioria das pesquisas realizadas é embasada em pacientes que apresentam o exame citopatológico alterado. (AYRES; SILVA, 2010).

4.4 VACINAS PARA HPV

4.4.1 Histórico da utilização das vacinas

Em 1776 teve inicio a história da vacina, com o medico inglês Edward Jenner (1749-1823), quando ele inoculou no braço de James Phippis (um menino de

oito anos) matéria-prima da pústula da varíola bovina e logo observou que o menino estava protegido contra a varíola. Jenner realizou este experimento porque havia observado que mulheres que ordenhavam as vacas com frequência apresentavam ferimentos em suas mãos e raras vezes contraíam varíola. Em 1798, Jenner publicou seus achados, depois de repetir várias vezes a experiência com resultados idênticos. Foi ele quem escolheu o termo “vacina”, do latim *vacinnus*, que significa “das vacas”. Cem anos depois, Pasteur encontrou a possibilidade de produzir vacinas, inativando os microorganismos causadores de doenças, como o vírus da Raiva. (REZENDE et al., 2002).

Na década passada, iniciaram-se os testes clínicos com várias vacinas que tinham como alvo os tipos comuns do HPV. Foram classificadas como profiláticas ou terapêuticas. As vacinas profiláticas evitam a infecção pelo HPV e as doenças a ela associadas e as terapêuticas induzem regressão das lesões pré-cancerosas e remissão do câncer invasivo. (IGANSI, 2009).

É importante destacar que o desenvolvimento das vacinas contra o HPV não foi tarefa fácil, pois não havia meios de cultivo e não existiam animais para a infecção, tendo em vista que o agente etiológico, ou seja, o vírus HPV é altamente espécie específico, infectando exclusivamente o homem. (DERCHAIN et al., 2007).

4.4.2 Tipos de vacinas contra HPV

No Brasil atualmente, existem apenas duas vacinas anti-HPV comercializadas. Uma delas é quadrivalente a Gardasil, fabricada pelo laboratório Merck Sharp e Dhome que previne contra os subtipos 6, 11, 16 e 18, e a outra é bivalente a Cervarix, fabricada pelo laboratório Glaxo Smith Kline previne somente contra os subtipos 16 e 18 os dois com impacto mais carcinogênico, porque estão associados a 70 % dos casos de cancro do colo do útero, e os tipos 6 e 11, presentes em 90% dos casos das verrugas genitais. Ambas são indicadas para mulheres de 9 a 26 anos de idade. (NADAL; MANZIONE, 2006).

As vacinas profiláticas anti-HPV são fabricadas através da identificação do gene do DNA do HPV que foi primeiramente codificado para fabricação do capsídeo viral (parte que envolve o genoma do vírus). Em seguida foi usado um fungo (*Saccharomyces cerevisiae*) e células de insetos, obtendo-se a “capa” do Vírus, que

mostrou induzir fortemente a produção de anticorpos quando administrada em humanos. Essa capa viral sem qualquer genoma em seu interior é chamada de partícula semelhante a vírus (em inglês, vírus likeparticle-VLP), que na verdade é um pseudo-vírus (vírus falso). (LOURENÇO, 2009).

Ambas as vacinas são produzidas a partir da proteína L1 do capsídeo viral por tecnologia de DNA recombinante resultando em VLP, mas que não possuem DNA e, portanto, não são infectantes. São capazes de induzir a produção de anticorpos contra os tipos específicos de HPV contidos na vacina. (ANDRADE, 2010).

Em sua composição, a vacina quadrivalente possui os quatro tipos diferentes de VLP derivadas das proteínas L1 do capsídeo dos HPV 6, 11, 16, 18. O gene que codifica a proteína L1 de cada tipo é expresso na levedura *Saccharomyces cerevisiae*. O produto proteico é uma partícula não infecciosa, o VLP, que é idêntico em forma e tamanho ao vírus e adsorvida no adjuvante sulfato de hidroxifosfato. Essa vacina foi aprovada pelo FDA para mulheres entre 9 e 26 anos, idealmente antes da primeira relação sexual. Essas recomendações são baseadas nos seguintes dados: a vacina administrada em meninas jovens mostrou 100% de eficácia sem nenhum evento adverso sério reportado nessa faixa etária, os mais altos níveis de anticorpos foram encontrados após a vacinação. (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011).

A vacina bivalente possui dois tipos diferentes de VLP também derivadas das proteínas L1 do capsídeo dos HPVs 16 e 18. Além de possuírem abrangências diferentes essas vacinas também diferem entre si em relação ao esquema posológico. Ambas possuem três doses que devem ser administrada via intramuscular dentro de seis meses, porém, no caso da Gardasil a dose intermediária deve ser administrada dois meses após a primeira dose, e na Cervarix um mês após a dose inicial. (SANTOS et al, 2011).

4.4.3 Mecanismo de ação das vacinas contra HPV

De acordo com Giraldo et al. (2008), as VLP imitam o HPV fazendo com que o organismo identifique tal estrutura como invasor e produza contra ela um

mecanismo de defesa. A proteção contra a infecção vai depender da quantidade de anticorpos produzidos pelo indivíduo vacinado, a presença de anticorpos no local da infecção e sua persistência durante um longo período de tempo.

A vacina contra o HPV gera uma resposta imunológica específica de memória baseada em anticorpos neutralizantes contra as proteínas do capsídeo viral. A persistência dos níveis de anticorpos em longo prazo ainda não está clara assim como o nível necessário para prevenir a infecção ou a doença. A duração real da proteção conferida só será confirmada quando a vacina for utilizada por vários anos. (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011).

A vacina bivalente, que protege contra os HPV 16 e 18, e a quadrivalente, contra os tipos 6, 11, 16 e 18, tem mostrado redução significativa da incidência de infecções persistentes pelo HPV. A vacina bivalente mostrou eficácia de 91,6% contra infecção incidental e 100% contra as persistentes pelos HPV 16/18. Além disso, a análise dessa vacina contra infecção incidental por outros tipos oncogênicos indicou alto grau de proteção contra o HPV 45 e contra o HPV 31, o terceiro e o quarto tipos virais mais comumente associados ao câncer cervical. (DINIZ, 2009).

A vacina quadrivalente que protege contra os tipos oncogênicos e não oncogênicos mais comuns, também conferiu 100% de eficiência para prevenir doenças associadas aos tipos virais 16 e 18, sugerindo que a vacinação em massa diminuirá o ônus provocado pelas doenças associadas ao HPV. (NADAL; MANZIONE, 2006).

Estudos demonstraram que a vacina é altamente imunogênica, induzindo a produção de anticorpos genótipo-específicos em quantidade dez vezes maior do que a encontrada em infecções naturalmente adquirida. (SANTOS et al., 2009).

Como essa é uma vacina recente não se sabe a persistência do nível de anticorpos e a sua real duração, sabe-se apenas que ela impede o aparecimento de neoplasias intra-epiteliais de alto grau até pelo menos cinco anos após a imunização. (BRAGUETO; SUZUKI, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de vacinas na prevenção de doenças de origem viral está entre as medidas globais mais bem-sucedidas em saúde pública. A vacina funciona estimulando a produção de anticorpos específicos para cada tipo de HPV e tem demonstrado de 90% a 100% de eficácia, em prevenir a infecção persistente de tipo específico de HPV, ou seja, tipos 6, 11, 16 e 18.

A vacinação não substitui a triagem de rotina do colo uterino, até mesmo por que nenhuma das vacinas é capaz de proteger contra todos os sorotipos de HPV, Por esse motivo a mulher necessitará fazer o exame preventivo para câncer ginecológico, o teste de Papanicolau é o indicador adequado para garantir a saúde contra o câncer cervical, além de outras estratégias de prevenção como assegurar um comportamento sexual seguro.

Outro aspecto relevante é o alto custo da vacina e a não disponibilidade na rede pública de vacinação o que impede o acesso para toda a população. As vacinas contra HPV foram seguras, bem toleradas e altamente imunogênicas, embora ainda não se saiba sua real durabilidade imunológica.

REFERÊNCIAS

ALBRING, L.; BRENTANO, J. E.; VARGAS, V. R. A. O câncer do colo do útero, o Papilomavirus Humano (HPV) e seus fatores de risco e as mulheres indígenas Guarani: estudo de revisão. **Revista Brasileira de Análise Clínica**, v. 38, n. 2, p. 87-90, 2006. Disponível em: <http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_38_02/rbac3802_05.pdf>. Acesso em: 14 dez 2011.

ANDRADE, C. J. C. Avaliação econômica do uso da vacina contra o Papilomavirus Humano (HPV) em meninas adolescentes: uma revisão sistemática, (Dissertação). Universidade do Estado de Rio de Janeiro, **Instituto de Medicina Social**, 2010. Disponível em: <bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>. Acesso em: 22 de nov. 2011.

AYRES, A. R. G.; SILVA, G. A. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: Revisão sistemática. **Saúde Pública** Rio de Janeiro, v 44, n. 5, p. 963-974, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n5/1672.pdf>. Acesso em: 21 dez. 2011.

BALDI, C. V. M. Efeito do fator de necrose tumoral (TNF) em queratinócitos humanos que expressam as proteínas E6 e E7 de Papilomavirus Humano 16 (HPV 16) São Paulo, 2008. **Tese (Doutorado em Bioquímica) – Instituto de Química da universidade** de São Paulo. Acesso em: 23 nov. 2011.

BARGARELLI, L. B.; OLLIANI, A. H. Tipagem e Estado Físico de Papilomavirus Humano por Hibridização In situ em Lesões Intra- Epiteliais do Colo Uterino. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v 26, n. 1, p. 59-64, 2004. Disponível em: [HTTP://www.scielo.br/pdf/rbgo/v26n1/19546.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v26n1/19546.pdf). Acesso em: 12 nov. 2011.

BORSATTO, A. Z.; VIDAL, M. L. B.; ROCHA, R. C. N. P. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v 1, n. 57, p. 67-74, 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_57/v01/pdf>. Acesso em: 22 de set. 2011

BRAGUETO, T.; SUZUKI, L. E. Vacinas contra o Papilomavirus Humano - HPV. **NewsLab** Ed. 87, 2008. Disponível em: <<http://www.newslab.com.br/>>. Acesso em: 23 de abr. 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. Reportagens Especiais [Internet]. MS amplia 4. Tratamento integral aos doentes de câncer. Brasília (DF): **Ministério da Saúde**, 2009. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/reportagensEspeciais/def.cfm?>> Acesso em: 13 de jan 2012

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. Brasília: **Ministério da Saúde**; 2006. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/>> Acesso em: 14 de mar. 2012.

CAETANO, R. Et al. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. **Revista Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v 16, n. 1, p.99-118, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/physis/16n1a07.pdf>. Acesso em 12 dez. 2011

CARMO, E. F. S.; FIORINI, A. Principais Técnicas moleculares para detecção do Papilomavirus Humano. **Revista Saúde e Biologia**, Campo Mourão, v 2, n.1, p. 29-31, 2007. Disponível em: <http://www.revista.grupointegrado.br/sabios/>. Acesso em: 15 jan. 2012.

CASTANHEIRA, V. G.; KRAWCZYK, A. D.; MOURA, O. V. K. K. Importância da Vacina Anti-HPV no Controle da Neoplasia Anogenital. **Departamento de Biomedicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás**, 2011 . Disponível em: <<http://www.pucgoias.edu.br>> Acesso em: 10 ago. 2011.

CHEN, Z., et al. Evolutionary Dynamics of Variant Genomes of Human Papillomavirus Types 18, 45 and 97. **Journal of Virology**, v. 83, n. 3, p. 1443-1445, 2008. Disponível em: <http://jvi.asm.org/content/83/3/1443>. Abstract. Acesso em 23 nov. 2011.

DERCHAIN, S. F. M. et al. Vacinas profiláticas para HPV. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v 26, n.6, p. 281-284, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v29n6/a01v29n6.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2011.

DINIZ, G. C. Vírus do Papiloma Humano (HPV): Aspectos moleculares, reações imunológica do Hospedeiro e bases do desenvolvimento da vacina. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v 1, n. 3, p. 114-120, 2009. Disponível

em: <http://www.editoraufjf.com.br/revista/index.php/riee/article/view/953/818>. Acesso em: 12 de set. 2011.

FEDRIZZI, E. N. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. **Revista Brasileira de Patologia Genital Inferior**, v 1, n. 1, p. 3-8, 2011. Disponível em: http://www.colposcopy.org.br/pdf/RBPTGI_v1n1_3-8.pdf>. Acesso em: 13 de dez. 2011.

FERRARO, C. T. L. et al. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v 47, n. 4, p. 451-459, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v47n4/v47n4a10.pdf>. Acesso em: 13 nov.2011.

FERREIRA, M. L. S. M. Motivos que influenciam a não realização do exame de Papanicolau segundo a percepção de mulheres. **Esc Anna Nery Enferm**, v 13, n. 2, p. 378-384, 2007. Disponível em: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/1277/127715322020.pdf>>. Acesso em: 23 de dez. 2011.

GEIMANEN, J et al. Development of a cellular assay system to study the genome replication of high-and low-risk mucosal and cutaneous human papillomaviruses. **Journal of Virology**, v 85, n.7, p.3315-3329, 2011. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3067845/PDF/1985-10.pdf/?tool=pmcentrez. Acesso em 23 nov. 2011.

GIRALDO, P. C. et al. Prevenção da Infecção por HPV e Lesões Associadas com o Uso de Vacinas. **DST- Jornal Brasileiro Doenças Sexualmente Transmissível**, v 20, n. 2, p. 132-140, 2008. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br//revista20-2-2008/9.pdf>>. Acesso em: 12 nov.2011.

GONÇALVES, M. A. G.; DONADI, E. A. Immune Cellular Response to HPV: Current Concepts. **The Brazillian Journal of Infection Diseases**, v 8, n. 1, p. 1-9, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjid/v8n1/a01v08n1.pdf>>. Acesso em: 27 nov. 2011.

HOSSNE, R. S. Prevalencia de Papilomavirus Humano (HPV) perianal assintomatico em pacientes portadores de HPV genital tratados no Hospital das Clinicas da faculdade de medicina de Botucatu. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v 28, n.2, p. 223-226, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbc/v28n2/11.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2011.

IGANSI, C. N. Associação entre polimorfismo de genes do sistema imunológico (IL-10, TNF) E Infecção por HPV nos diferentes graus de Lesões Cervicais. **UFRGS Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Tese de Doutorado)**, Porto Alegre 2009. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/16891/000707044.pdf?sequence=1>> Acesso em: 15 de set. 2011.

Instituto Nacional do Câncer **(INCA)** Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>> Acesso em: 15 nov.2011.

JORDÃO, A. V. et al. Importância da aplicação de critérios morfológicos não clássicos para o diagnóstico citológico de papilomavirus humano. **Jornal Brasileiro de Patologia e Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n.1 p.81-89, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v39n1/39n1a14.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2011.

LIGENFRITZ, C. M. Modelagem por homologia e dinâmica molecular da estrutura selvagem completa de E6 de HPV 16. **Programa de pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular**, Porto Alegre, 2009. Disponível em: <<http://tede.pucrs.br/tdearquivos/3/TDE-2009-09-01-01T112229Z-2107/publico/416220.pdf>>. Acesso em: 22 de jan. 2012.

LINHARES, C. A.; VILLA, L. L. Vacina contra rotavírus e papilomavirus humano (HPV). **Jornal de Pediatria**, v.82, n.3, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?>>. Acesso em: 25/08/2011.

LOURENÇO, P.S. V. Vacinas anti HPV- Vacinas Profiláticas Contra HPV Para prevenção do Câncer de colo Uterino.2009. Disponível em: <<http://drpaulosvl.site.med.br/index.asp?PageName=VACINAS-20-20ANTI-20-20HPV>>. Acesso em: 25jul. 2011.

MAGALHÃES, I. M. et al. Comparação de dois pares de oligonucleotídeos utilizados na relação em cadeia de polimerase para detecção de Papilomavirus Humano em esfregaços cervicais. **DST_ Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v 20, n. 2, p. 93-98, 2008. Disponível em: <http://www.dst.uff.br//revista20-2-2008/4.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2011

MENDONÇA, G. V. et al. Infecção Cervical por papilomavirus humano: genotipagem viral e fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo do útero.

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. v.32 n. 10 Rio de Janeiro 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?> >. Acesso em: 12 jan. 2012.

NADAL, M. R. L.; NADAL, R. S. Indicação da vacina contra o papilomavirus humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia** v.28, n.1,p. 124-126, Rio de Janeiro 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbc/v28n1/a19v28n1.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2011.

NADAL, R. S.; MANZIONE, R. C. Vacinas contra o papilomavirus humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v.26, n.3, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?> >. Acesso em: 25 ago. 2011.

NAKAGAWA, J. T. T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v 63, n. 2, p. 307-311, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v63n2/21.pdf>>. Acesso em: 21 dez. 2011.

RAMA, C. H. et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreada para o câncer cervical. **Revista Saúde Pública**, v42, n.1, p. 123-130, 2008. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v42n1/6028.pdf>> acesso em: 12 nov.2011.

REGENMORTEL, M. H. V. et al. Virus nomenclature: consensus versus chãos. **V DN Virology Division News**. Arch Virol 145/10, 2000. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/yqbungkj68x6jf99/>. Acesso em: 13 de jan. 2012.

REZENDE, F. M. et al. Vacinas de Interesse Ocupacional. Campo Grande, 2002. Disponível em: <<http://www.geocities.ws/mcdobies/seguranca-trab/vacina.pdf>>. Acesso em: 13 de out. 2011.

RIVOIRE, Waldemar Augusto et al. Biologia molecular do câncer cervical. **Revista Brasileira Materno Infantil**, Recife, v 6, n. 4, p. 447-451, 2006. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v6n4/12.pdf>> Acesso em: 14 dez. 2011.

ROCHA, D. A. P.; SOUZA, L. B.; PINTO, L. P. Análise comparativa da proliferação celular entre carcinomas de células escamosas orais HPV- positivos e HPV- negativos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v 43, n. 4, p. 269-274, 2007. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/jbplm/v43n4/a09v43n4.pdf>> Acesso em: 07 nov. 2011.

SANTOS, C. et al. A Enfermagem na Assistência à Saúde e Prevenção do HPV no Homem. Revista de Pesquisa: **Cuidado é Fundamental Online**, v 1, n. 2, p. 372-383, 2009. Disponível em: <<http://www.nursingperformance.br//pdf>>. Acesso em: 08 de jan. 2012.

SANTOS, L. G. et al. O Papilomavírus Humano, seu Diagnostico e a Importância da Vacina Quadrivalente Contra os Tipos 6, 11, 16 e 18. **NewsLab**, edição 108-2011. Disponível em: <http://www.newslab.com.br/newslab/revista_digital/108/artigo-8.pdf>. Acesso em: 22 de Nov. 2011.