



Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
Departamento de Farmacologia
VI Jornada de Farmacologia na Clínica

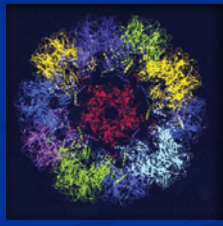
Vacinas contra HPV

Pedro Ribeiro Santos
Thiago Abramo Alves
Orientador: Dr. José Geraldo Leite

Belo Horizonte, 28 de agosto de 2008

Sumário

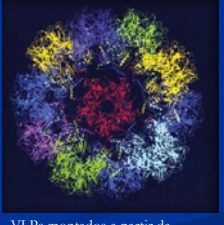
- Introdução.
- História Natural da Infecção pelo HPV.
- Vacina.
 - Composição
 - Mecanismo
 - Indicações
- Conclusão.



VLPs montados a partir da proteína L1 do HPV 16

Sumário


- Introdução.
- História Natural da Infecção pelo HPV.
- Vacina.
 - Composição
 - Mecanismo
 - Indicações
- Conclusão.



VLPs montados a partir da proteína L1 do HPV 16

Introdução

- Vírus não envelopado com DNA de dupla fita.
- Mais de 100 tipos identificados.²
- ~30–40 anogenitais^{2,3}
 - ~15–20 oncogênicos^{2,3,a}
 - HPV-16 e 18 são responsáveis pela maioria dos cânceres do colo do útero em todo o mundo (cerca de 70%)⁴
 - Tipos não oncogênicos^b
 - HPV-6 e 11 são mais frequentemente associados a verrugas genitais externas³



Human Papilloma Virus

1. Howley PM, Lowy DR. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001:2197–2229. 2. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:906–934. 3. Wiley DJ, Douglas J, Boomer K et al. *Curr Infect Dis* 2002;35(suppl 2):S210–S224. 4. Munoz N, Bosch FX, Castiblanco N et al. *Int J Cancer* 2004;112:272–285.

Epidemiologia

- A infecção pelo HPV está dentre as DSTs mais incidentes no Brasil, depois de Clamídia, Gonorréia, Sífilis e Herpes genital.
- Nos EUA cerca de 6,2 milhões de pessoas são infectadas todos os anos, sendo a infecção genital sexualmente transmissível mais comum neste país.
- A maior prevalência ocorre em mulheres de 15 a 25 anos, declinando com a idade.

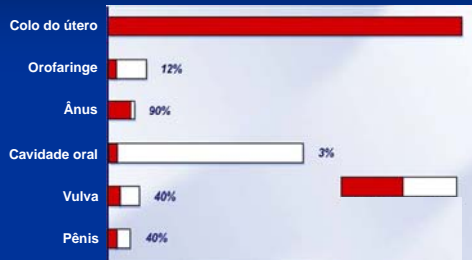
MMWR, March 12, 2007 / 56(Early Release): 1-24

Epidemiologia - Brasil

- A cada dia, 21 mulheres morrem por câncer do colo do útero.¹
- É a segunda causa de morte por câncer em mulheres.¹
- Estima-se que 18.680 novos casos de câncer do colo do útero ocorrerão em 2008.²

1. *11th Situational Analysis of Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean*. Washington, DC: Pan American Health Organization World Health Organization; 2004. 2. Ferencik LL. (Ed). 1999;140(1415-23. 3) Munoz N, et al. *STD 1996*;23:504-510-4) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006. Incidência de câncer no Brasil Rio de Janeiro: INCA, 2005.

PRINCIPAIS TIPOS DE CÂNCER ATRIBUÍDOS AO HPV



Mundo/ano: 510 000 casos e 288 000 óbitos.

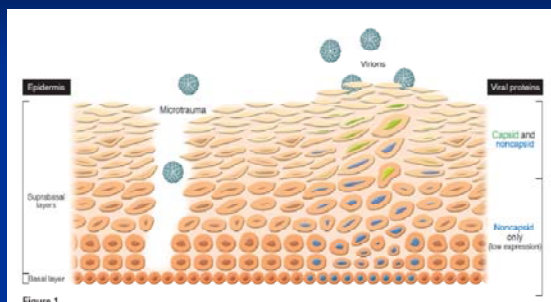
PARKIN, D.M. *Int J Cancer*, 2006.



Transmissão

- Contato sexual.
- Contato não sexual (fômites).
- Materno fetal.

Fisiopatologia



Desenvolvimento da infecção pelo vírus HPV.

Lowy, D R, Schiller, J T. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 116, n. 5, may 2006.

Verrugas Vulgares



Verrugas vulgares – Pápulas queratóticas de superfície áspera e irregular.

Verruga plantar (mirmécia). Área central deprimida envolta por um anel hiperqueratótico.

Verrugas anogenitais

- 90% causadas pelos HPV 6 e 11.



Condiloma gigante na vulva

Condiloma acuminado perianal

1. Soper DE. In: Berek JS, ed. *Novak's Gynecology*. 13th ed. Filadélfia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:453-470. 2. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K et al. *Clin Infect Dis*. 2002;35(suppl 2):S210-S224. 3. Maw RD, Reitano M, Roy M. *Int J STD - AIDS*. 1998;9:571-578. 4. Kodner CM, Nasrany S. *Am Fam Physician* 2004;70:2335-2342, 2345-2346.

Verrugas anogenitais



Condiloma no pênis – múltiplas lesões papulosas vegetantes.

Papelomatose Bowenóide – pápulas hiperpigmentadas castanho-enebrecidas no pênis.

Condiloma vulvar e perianal – múltiplas lesões papulosas e vegetantes espiculares.

Lesões de pele

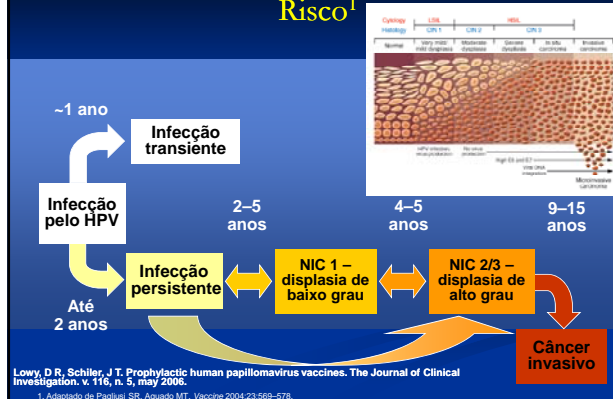


Epidermodisplasia verruciforme – pápulas planas, hipocrômicas disseminadas.



Epidermodisplasia verruciforme – múltiplas lesões de ceratose actínica e carcinomas espinocelulares.

História Natural da Infecção pelo HPV de Alto Risco¹



Diagnóstico

- **Clínico.**
Exame clínico e coloscopia.
- **Laboratorial:**
 - Citopatológico (Papanicolaou)
 - Detecção do DNA
 - PCR
 - Hibridização do DNA/RNA
 - Biópsia



Tratamento

- **Químicos:** ácido tricloroacético e podofilina.
- **Quimioterápicos:** 5 – fluoracil, interleucina 2
- **Imunoterápico:** Interferon alfa e beta, imiquimod e retinóides.
- **Cirúrgicos:** curetagem, excisão com tesoura, excisão com bisturi, excisão com alça de cirurgia de alta frequência (CAF) e o LASER.

Prevenção

- Uso de preservativo – previne a infecção pelo vírus (70 – 80%).
- Acompanhamento ginecológico anual com realização do exame preventivo Papanicolaou – não previne a infecção pelo vírus.
- Vacina → Profilático



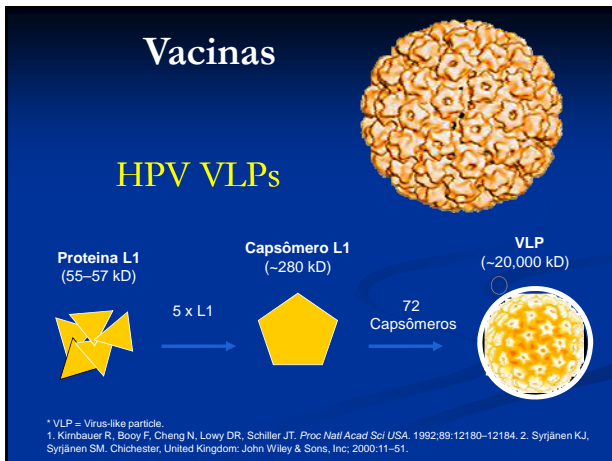
Vacinas

- Vacina Quadrivalente (GARDASIL® Merck)
- contra HPV's 6, 11, 16 e 18.
- Vacina Bivalente (CERVARIX® GSK)
- contra HPV's 16 e 18.



A Vacina é composta por VLPs específicos da proteína L1 de cada um dos vírus (6, 11, 16 e 18).

MMWR. March 12, 2007 / 56(Early Release): 1-24



Vacinas

Imunogenicidade X Eficácia

REVIEW

For reprint orders, please contact:
reprints@futuremedicine.com

Prophylactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: review of the Phase II and III trials

Diane M Harper
Dartmouth Medical School,
Departments of Obstetrics
and Gynecology and
Community and Family
Medicine,
Dartmouth College,
Wassenaar and Gender Studies
Program,
Hanover, NH 03755, USA
Tel: +1 603 659 1300
E-mail: Diane.M.Harper@
dartmouth.edu

Cervical cancer may be substantially prevented by human papillomavirus (HPV) vaccination. The two most common oncogenic HPV types causing 70% of all cervical cancers are represented in the vaccines by synthetic virus-like particles to the L1 protein of HPV 16 and 18. The virus-like particles and adjuvant systems promote long-term antibody response. Phase II trials indicated vaccine efficacy against type-specific infection, initial vaccine immunogenicity and the tolerability of initial vaccination. Although designed to be preliminary evidence of disease prevention, the Phase II trials have become the sentinel beacon of longer-term efficacy for infection and disease outcomes, immunogenicity and safety after at least 5 years of follow-up. Both vaccines were approved for licensure after corroborative favorable Phase III trial data on efficacy, immunogenicity and safety. Vaccination programs targeted to a large age range of women will achieve cervical cancer reductions several decades from now.

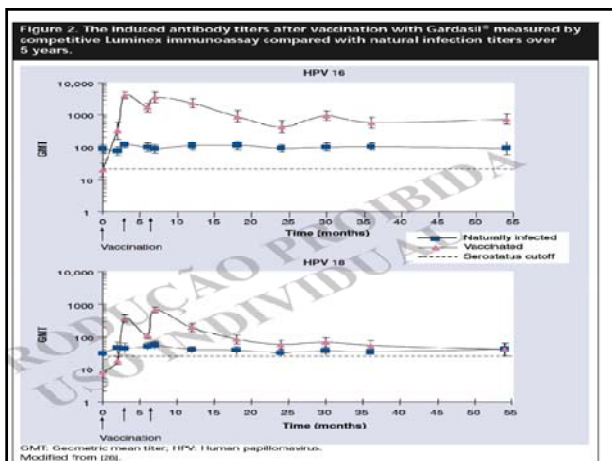
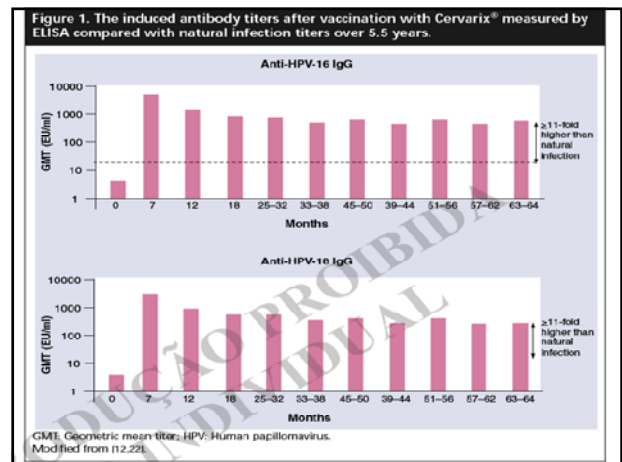



Table 2. Phase IIb efficacy results.

End point	Cervarix® 5.5-year follow-up	Gardasil® 5-year follow-up
Incident infection with HPV 16/18	96% (95% CI: 88–99) PV: 66/3 events (n = 776, ATP)	Not study aim
Persistent infection caused by HPV 16/18	100% (95% CI: 88–100) PV: 29/0 events (n = 775, ATP)	96% (95% CI: 83–100) PV: 45/2 events (n = 458, PP)
Abnormal cytology ≥ASCUS caused by HPV 16/18	96% (95% CI: 86–100) (n = 1002, ITT*) PV: 51/2 events (n = 951, ITT*)	Not study aim
CIN 1–3 caused by HPV 16/18	100% (95% CI: 62–100) PV: 11/0 events (n = 951, ITT*)	100% (95% CI: 32–100) PV: 7/0 events (n = 514, MITT†)
Ref.	[12]	[13]

Vacina Quadrivalente (Merck)


- Vacina Quadrivalente HPV (Tipos 6, 11, 16, 18) L1 VLPs produzidas em *Saccharomyces cerevisiae*
- Adjuvante: Hidroxidofosfato de alumínio 225 µg por dose
- Volume: 0.5 mL IM
- 3 doses: 0, 2 e 6 meses
- Intervalos mínimos:
 - 1ª - 2ª: 1 mês 2ª - 3ª: 3 meses
 - 1ª - 3ª: 6 mês (?)



1. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-278
2. MMWR. March 12, 2007 / 56(Early Release): 1-4

Vacina Quadrivalente (Merck)

- Eventos: locais.
- Gravidez: contra-indicação.
- Idade: 9 a 26 anos.
- Uso com outras vacinas.
- Duração da imunidade (reforço?)
- Conservar entre 2 a 8°C; não congelar.



1. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-278
2. MMWR. March 12, 2007 / 56(Early Release): 1-4

Vacinas - Eficácia

- Aproximadamente 100% de eficácia nos estudos clínicos.
- Previne: - Verrugas anogenitais;
- Lesões pré-cancerosas na vagina, vulva e colo uterino.
- Número de doses X Eficácia.
- Centers for Disease Control (CDC) e Food and Drug Administration (FDA) – Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – Fase 4.

Vacina Bivalente (GSK)

- VLPs dos HPV 16 e 18
- Adjuvante AS04
- Ausência de eventos adversos graves
- Esquema: 0, 1 e 6 meses
- Idade: 10 a 25 anos


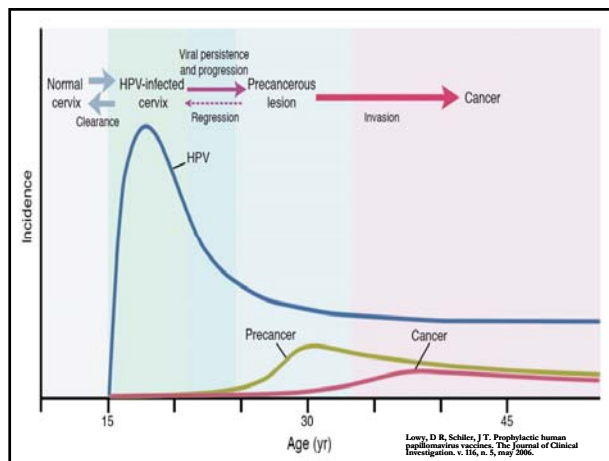


Table 5. Cross protection evidence of vaccine efficacy in Phase III trials for oncogenic HPV types beyond the vaccine associated types.

Population	Incident infection		6-months persistent infection		CIN 2+	
	Carvix [®]	Gardasil [®]	Carvix [®]	Gardasil [®]	Carvix [®]	Gardasil [®]
Naive population						
HPV 31			42% (97.9% CI: -17, 72) PV: 24/14 cases		5	75% PV: 21/5 cases
HPV 45			83% (97.9% CI: 43, 97) PV: 18/3 cases		5	0% PV: 2/3 cases
HPV 31/45			60% (97.9% CI: 28, 79) PV: 42/17 cases	45% (95% CI: 18, 63) PV: 73/41 cases		
HPV 31/33/45/52/58			41% (97.9% CI: 20, 56) PV: 127/76 cases	28% (95% CI: 7, 44) PV: 148/109 cases		
Total population						
HPV 31	54% (95% CI: 15, 76) PV: 35/17 cases		36% (97.9% CI: 1, 60) PV: 74/47		5	
HPV 45	60% (95% CI: 61, 98) PV: 24/3 cases		60% (97.9% CI: 3, 85) PV: 29/10 cases		5	
Ref.	[8]	[32]	[29]	[8]	[20]	



Quando Vacinar ?

- Indicação clara: 9 a 26 anos.
- Mulheres infectadas, ou não infectadas.
- Vacina para homens, ou mulheres acima de 26 anos.
- GSK ou Merck.
- Custo: varia entre R\$900,00 e R\$1200,00.

Conclusão

- Câncer de colo uterino e verrugas anogenitais.
- Comportamento sexual.
- Preservativo.
- Papanicolaou.
- Tratamento das lesões provocadas pelo HPV.
- Outras doenças sexualmente transmissíveis.
- Saúde pública – custo efetivo.
- Vacina.

Referências Bibliográficas

- <http://www.virus HPV.com.br/tratamento.htm>.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2007; 56: 1-24.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med. 2007; 356(19):1928-43.

Referências Bibliográficas

- Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Protocol 016 Study Group. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics. 2006; 118(5):2135-45.
- Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. MMWR 2006; 55 [No. RR-11].
- Harper DM: Prophylactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: review of the Phase II and III trials. *Therapy* 5(3), 313–324 (2008).

Referências Bibliográficas

- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9596):1414.
- Lawrence, M. C.; COX, N. H.. Diagnóstico em dermatologia, Atlas colorido e texto. 1ª edição. Editora Artes Médicas: São Paulo, 1995. p. 68, 150.
- MELO, V. H.; CAMARGOS, A. F.. Ginecologia Ambulatorial. 2ª Edição. Editora Coopmed: Belo Horizonte, 2001.

Referências Bibliográficas

- PETRI, Valeria. Dermatologia, Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. 1ª Edição. Editora Manole Ltda.: São Paulo, 2003. p. 20-m.
- SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A.. Dermatoses por vírus. In: Dermatologia. 2ª Edição. Editora Artes Médicas: São Paulo, 2001. p. 419, 420, 421, 422.
- TRABULSI, L. R.; THUM, F. A.. Papilomavírus. In: Microbiologia. 4ª Edição. Editora Atheneu: São Paulo, 2004. p. 627-629.
- <http://www.cdc.gov/std/hpv/default.htm#resources>

Obrigado!