

Rosana Richtmann

Infectologista, membro da Comissão
Técnica para Revisão dos Calendários
Vacinais e Consensos da SBIm

Indicações especiais para a vacina HPV

A vacina HPV (*Human Papillomavirus*) é um sucesso no que se refere a saúde pública e pessoal em várias partes do mundo, para a população indicada, ou seja, mulheres a partir dos 9 anos de idade, e para homens de 9 a 26 anos de idade. Visto ser uma vacina altamente imunogênica e segura, a discussão hoje se torna necessária quando pensamos em pacientes especiais candidatos a receberem esta vacina.^(1, 2)

Quando pensamos sobre as indicações especiais da vacina HPV, temos que dividir, de forma didática, em pacientes imunocomprometidos HIV/Aids e pacientes imunocomprometidos não HIV/Aids, como, por exemplo, pacientes submetidos a tratamentos imunossupressores ou com doenças que afetem sua resposta imune. Outra situação especial são os homens que fazem sexo com homens (HSH) e também os pacientes que apresentam infecção pelo HPV de forma recorrente e dramática, como, por exemplo, os pacientes com papilomatose recorrente laríngea da infância.

A seguir, faremos uma revisão deste tema tão importante, com o intuito de pensarmos na ampliação das indicações da vacina HPV.

PACIENTES HIV/AIDS

Devemos recordar alguns fatos já estabelecidos:⁽³⁻⁵⁾

- 20% a 50% dos HSH que são HIV têm HPV (condiloma acuminado);
- HPV nesta população especial é de difícil tratamento;
- frequente recidiva do HPV;
- altamente infeccioso;
- risco anual de aquisição do HPV: 29% a 39%;
- menor probabilidade de clareamento (do que pessoas HIV-).

Diante desses fatos, o Advisory Committee on Immunization Practices (Acip) recomenda vacina HPV para todos os pacientes HIV/Aids, independentemente do CD4, tanto para mulheres (9 a 26 anos) quanto para homens (11 a 26 anos), idades licenciadas naquele país.⁽⁶⁾ Quando analisamos as recomendações do programa de vacinação da Austrália (IMMUNISE. Health.gov.au), vemos as seguintes considerações e recomendações:

- 1 Pacientes HSH e “HPV naive”, levando-se em conta que a eficácia da vacina é de 95% para infecção intra-anal e 75% para neoplasia anal intraepitelial de alto risco, para os tipos vacinais, a recomendação australiana é que para HSH indiquem-se três doses da vacina quadrivalente, independente de ser HIV+, pelo maior risco de exposição e maior risco de infecção persistente e doenças associadas, incluindo neoplasias.⁽⁷⁾
- 2 A vacina também está recomendada para imunocomprometidos (incluindo HIV+) homens e mulheres, nas idades licenciadas (9-45 anos para mulheres e de 9-26 anos para homens, sendo que para homens até 45 anos a decisão deverá ser tomada de forma individual). No mesmo documento, afirmam que não existe *clinical trials* sobre eficácia da vacina em imunocomprometidos, mas temos dados de segurança e imunogenicidade.

Dochez e colaboradores, em recente publicação sobre o tema, afirmam que mulheres HIV+ têm maior prevalência ao HPV e em geral são infectadas por múltiplos tipos desse vírus, além de apresentarem maior infecção persistente e progressão para HSIL/CIN3, quando comparadas com pacientes HIV-.⁽⁸⁾ Afirmam que estudos de fase I/II conduzidos na África do Sul (em mulheres HIV+) com a vacina bivalente do HPV (tipos 16 e 18) mostraram imunogenicidade e boa tolerância em até 12 meses de seguimento pós-vacinação, com 100% de soroconversão, embora títulos menores nas pacientes HIV+ quando comparadas com pacientes HIV-. Resultados semelhantes foram observados com a vacina quadrivalente.^(9, 10)

Um ponto a ser considerado quando pensamos em indicações especiais da vacina HPV na população HIV+ no Brasil é que temos dados sobre a soroprevalência dos tipos do HPV contidos na vacina nesta população específica. Estudo realizado no Rio de Janeiro comparou a soroprevalência dos tipos vacinais do HPV (6, 11, 16 e 18), em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV, para responder se existe potencial benefício da vacina HPV para nossas mulheres HIV+.⁽¹¹⁾ Foram avaliados 1.100 soros de mulheres do Rio de Janeiro para VLPs/Elisa. Os resultados de soroprevalência do HPV nas mulheres HIV+ para os tipos 6, 11, 16 e 18 foram, respectivamente: 29,9%, 8,5%, 56,2% e 38,0%; e para as mulheres HIV-: 10,9%, 3,5%, 30,8% e 21,7%, respectivamente. Em uma visão geral, 69,4% nas HIV infectadas, 41,5% nas HIV não infectadas já haviam entrado em contato com pelo menos um dos tipos vaci-

nais. Quando se analisa a prevalência de mulheres HIV infectadas que já haviam tido contato com os quatro tipos de HPV contidos na vacina, este número foi de 4,7% versus 1,1% nas mulheres HIV não infectadas. Este último grupo de mulheres, em teoria não teriam nenhum benefício com a vacinação. Assim, os autores concluíram que existe benefício em vacinar as mulheres HIV+ brasileiras.

Em relação aos estudos de segurança e imunogenicidade em pacientes HIV+, foi apresentado na Croi (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) em 2008, estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com a vacina quadrivalente HPV em 126 crianças HIV+ (55 meninos, 71 meninas, idade entre 7 a <12 anos, com média de 10 anos), sob terapia antirretroviral (TARV), baseline CD4 de 34% e média de carga viral de 2,6 copies/mL (log10).⁽¹²⁾ Destas, 90 crianças receberam vacina e 36 não. Nos resultados, 28 semanas após a vacinação, o CD4 e carga viral em ambos os grupos variaram de forma semelhante, com soroconversão para o HPV para os tipos contidos na vacina (6, 11, 16 e 18) de: 98%, 99%, 100% e 95%, respectivamente. Importante observação foi que em 36 crianças houve também resposta de anticorpos para o tipo 31.

Kahn e colaboradores publicaram estudo em 2013 avaliando segurança e resposta imune de 99 mulheres HIV+ entre 16 e 23 anos.⁽¹³⁾ A vacina foi bem tolerada na população estudada e em relação à resposta imune, esta foi comparável à de mulheres HIV+ sob TARV e mulheres HIV-, após quatro semanas da 3ª dose da vacina, sendo a resposta para as mulheres HIV+ sem TARV uma resposta inferior, especialmente para o tipo 18 (100% soroconversão sob TARV versus 92,3% sem TARV).

Assim, as questões que ficam em relação aos pacientes HIV/Aids são em relação ao tempo de proteção e faltam dados de eficácia da vacina. Esperamos em breve termos estas respostas. No último Guideline do IDSA, publicado em dezembro 2013, recomenda-se a vacina HPV quadrivalente tanto para mulheres quanto para homens, independentemente do grau de imunodeficiência, com idade entre 11 a 26 anos, como *strong, very low*, o que quer dizer que a vacina é fortemente recomendada, embora tenha muito baixa evidência na literatura médica. A preferência pela vacina quadrivalente sobre a bivalente para o IDSA é que a primeira previne verrugas genitais (muito prevalentes nesta população), embora não apresente diferença entre as vacinas quanto à prevenção de displasia cervical nas mulheres HIV+.⁽⁵⁾

OUTRAS INDICAÇÕES EM SITUAÇÕES ESPECIAIS, EXCETUANDO-SE HIV/AIDS

Kumar e colaboradores estudaram a imunogenicidade da vacina quadrivalente para pacientes após transplante de órgão sólido, visto que esta população apresenta maior risco de morbidade relacionada ao HPV e a vacina é recomendada após transplante, embora não tenhamos dados suficientes sobre imunogenicidade.⁽¹⁴⁾ O esquema utilizado foi o de três doses (0, 2 e 6 m), e controle da soroconversão quatro semanas após a 3ª dose (tipo específico VLP/Elisa). A soroconversão observada para os tipos vacinais (6, 11, 16 e 18): 63,2%, 68,4%, 63,2% e 52,6%, respectivamente. Os autores apontam que os fatores associados à baixa resposta imune foram os seguintes: transplante de pulmão, nível sérico elevado de Tracolimus, e vacinação PRECOCE após o transplante (< 12 meses após o transplante). Após 12 semanas da vacinação, os níveis foram ainda mais reduzidos, especialmente para o tipo 18.

Outro estudo publicado recentemente, sobre pacientes após transplante renal, mostrou que apesar de a população da amostra ser pequena (somente 14 pacientes), a vacina foi bem tolerada, sem nenhum caso de rejeição aguda ao transplante, e com 100% de soroconversão.⁽¹⁵⁾ A recomendação atual do guideline do IDSA, é que a vacina HPV seja realizada antes do transplante ou de qualquer imunossupressão programada, para se obter melhor resposta imune. Nas situações de vacinação pós-transplante ou terapia imunossupressora, a recomendação é que a vacina seja feita a partir de três meses após a quimioterapia ou mais de seis meses após o transplante, em três doses usuais. Claramente, necessitamos de mais estudos para podermos fazer uma recomendação com base em evidências.

INDICAÇÕES DA VACINA HPV EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Papilomatose laríngea recorrente

Sabemos que a papilomatose laríngea recorrente é um quadro dramático relacionado sobretudo ao HPV Tipo 11, quando 79% das crianças acometidas necessitam de traqueostomia ou ressecções frequentes para desobstruir

a via aérea. Esta doença acomete crianças com idade em média de 3 a 4 anos. Em 2011 foi relatado em Praga, República Tcheca, o caso de uma menina de 5 anos, nascida de um parto sem intercorrências, e mãe sem história de verruga genital.⁽¹⁶⁾ Aos 2 anos de idade, observou-se mudança no timbre da voz, além de infecções respiratórias frequentes. A laringoscopia revelou tratar-se de papilomatose laríngea recorrente pelo HPV tipo 11.

A criança foi submetida a inúmeras cirurgias a laser, avaliada sua imunidade celular e humoral, sem alterações. A pesquisa de anticorpos contra HPV 6, 11, 16, 18, 31 e 33 foi negativa. O quadro clínico evoluiu de forma dramática, a ponto de serem necessárias intervenções terapêuticas para desobstrução das vias aéreas com intervalo de menos de três semanas. Assim, foi indicada de forma “terapêutica” a vacina quadrivalente HPV, em três doses, com intervalo regular de 0, 2 e 6 meses.

Para surpresa geral, em um *follow up* de 17 meses após a vacinação, a menina encontrava-se livre de lesão laríngea, tendo a laringoscopia se mantido normal e sua voz também. Como se vê, este foi um importante relato, pois deu algum sinal de que a vacina HPV nestas situações, com poucas opções terapêuticas, pode ser uma tentativa. Mais estudos e relatos serão necessários, para que se possa de forma efetiva indicar a vacina HPV nesta situação clínica.

Outras situações em que existem poucos relatos sobre segurança e imunogenicidade da vacina HPV, mas com grande expectativa de benefício, englobam os pacientes com doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, entre outras.

DISCUSSÃO

Discutir novas indicações para a vacina HPV é muito instigante, por se tratar de vacina muito segura, imunogênica e com enorme potencial para populações especiais vulneráveis ao HPV, como pacientes HIV+, HSH que não serão beneficiados de forma indireta pela vacinação das meninas / mulheres, e os pacientes imunocomprometidos por terapêuticas ou doenças de base que levem a esta condição. Ainda não dispomos de dados de eficácia e efetividade, mas creio que indicar a vacina nesta população só traz benefícios, mesmo que em menor intensidade quando comparada à população imunocompetente. Lembrar de indicar a vacina HPV sempre antes da imunossupressão, quando for possível.

Não sabemos nada sobre a duração da proteção nestas situações, mas se for preciso dose de reforço, alguns estudos mostram a presença de resposta anamnésica. Em relação à papilomatose laríngea recorrente, creio que temos que efetivamente discutir esta indicação e disponibilizar esta vacina nos Cries e acompanhar tais casos, para obtermos mais experiência nestas situações.

Assim, o assunto não está encerrado, muito pelo contrário, estamos apenas no início da discussão, que se concretizará com maiores evidências provenientes da literatura.

REFERÊNCIAS

- Schiller, John T.; Lowy, Douglas R.; Markowitz, Lauri E. Human papillomavirus vaccines. In: Plotkin, Stanley A.; Orenstein, Walter; Offit, Paul A. (Orgs.). Vaccines. Elsevier Saunders, 2013, p. 234-256.
- Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR & cols. Fall in Human Papillomavirus Prevalence following a National Vaccination Program. *J Infect Dis* 2012;206:1645-51.
- Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000;283:1031-7.
- Hawes SE, Critchlow CW, Faye Niang MA, et al. Increased risk of highgrade cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical cancer among African women with human immunodeficiency virus type 1 and 2 infections. *J Infect Dis* 2003; 188:555-63.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG & cols. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*, Dec. 2013.
- CDC/ACIP – Advisory Committee on Immunization. Vaccines that might be indicated for adults based on medical and other indications, 2014. Disponível em: www.cdc.gov/vaccines/acip. Acesso em 11/06/2013.
- Australian Government. Department of health and aging. Disponível em: [_http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv](http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv). Acesso em 11/06/2013.
- Dochez C, Bogersb JJ, Verhelsta R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine* 32 (2014) 1595-1601.
- Denny L, Hendricks B, Gordon C, Hervé C, Thomas F, Hezareh M, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa up to 12 months after vaccination. *Int J Gynecol Obstetrics* 2012;119(Supp 3):S323-4.[50].
- Levin MJ, Moscicki A, Song L, Fenton T, Meyer WA, Read JS. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2010;55(2):197-204.
- Nicola AF, Grinsztejn B, Friedman RK, Veloso VG, & cols. Seroprevalence of HPV vaccine types 6, 11, 16 and 18 in HIV-infected and uninfected women from Brazil. *Journal of Clinical Virology* 57 (2013) 147-151.
- Weinberg A, the IMPAACT P1047 Team. Safety and immunogenicity of a Quadrivalent vaccine to prevent human papilloma virus infection in HIV-infected children: IMPAACT P1047. CROI 2008, Boston, Massachusetts, USA, Abstract #619a.
- Kahn JA & cols. Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus-6, -11, -16, -18 Vaccine in HIV-Infected Young Women. *Clin Infect Dis* 57(5):735-44, 2013.
- Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P & cols. Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 2411-2417.
- Moudgil A & cols. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in adolescent transplant recipients. *Am J Transplant* 13(SUPPL. 5):446 2013.
- Mudry P & cols. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child* 2011 96:476-77.