

Jessica dos Reis Santos

# Papiloma Vírus Humano no Sexo Masculino

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Miguel Matos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Jessica dos Reis Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009186, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo desta Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de julho de 2014

---

(Jessica dos Reis Santos)

A Tutora:

Ana Miguel Matos

(Professora Doutora Ana Miguel Matos Duarte Silva)

A Aluna:

Jessica dos Reis Santos

(Jessica dos Reis Santos)

## **Agradecimentos**

*Quero agradecer à Professora Doutora Ana Miguel Matos pela orientação incansável no decorrer destes longos meses de pesquisa e escrita da minha monografia. Por todo o seu apoio e paciência, sugestões e comentários e, acima de tudo, pela sua disponibilidade e simpatia constantes.*

*Agradecer, como não poderia deixar de ser, aos meus pais e irmão pelo esforço e luta incansáveis ao longo dos 5 anos da minha formação académica. Por me mostrarem, a cada dia, que sou capaz e a nunca desistir dos meus sonhos. Sem eles não seria o que sou hoje e, estou certa de que, ser-lhes-ei grata para sempre.*

*Por último, mas não menos importante, às minhas 3 colegas, amigas, companheiras fiéis nesta longa jornada, que foi a maravilhosa vida universitária proporcionada por esta cidade, Coimbra, à Ana Teresa Oliveira, à Ana Pacheco e à Cátia Fernandes, obrigada por construírem comigo os 5 melhores anos, aqueles que jamais esqueceremos, das nossas vidas.*

Obrigada a Coimbra!

## Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
1.Introdução.....	5
2.Estrutura e replicação viral.....	5
3.Recorrência da infecção, latência e imunossupressão.....	7
4.Subtipos de HPV preponderantes e incidências.....	8
5.História natural da infecção pelo HPV no homem.....	8
6.Tipos de cancro e patologias associadas no homem.....	9
6.1Verrugas Genitais.....	9
6.2Cancro do Pénis.....	9
6.2.1Circuncisão.....	10
6.3Cancro Anal.....	10
6.4Cancro da Cabeça e Pescoço e Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR).....	11
7.Vacinação.....	11
7.1Quais os benefícios de vacinar homens e rapazes?.....	12
7.2Vacinação universal VS vacinação nas mulheres VS metodologia de <i>screening</i> (cervical e vaginal) - Resultados de um estudo.....	13
7.3Programas de vacinação na Europa.....	15
7.4Questões relacionadas com a vacinação.....	15
7.5Educar pais e filhos e possíveis novas formas de transmissão.....	15
8.Relação custo-efetividade da vacinação do homem.....	17
9.Tratamento da infecção por HPV.....	17
9.1Opções Terapêuticas Correntes.....	18
9.1.1Tratamento Tópico.....	18
9.1.2Tratamento Cirúrgico ou citodestrutivo.....	20
9.1.3Tratamento Sistémico.....	21
10.Perspetivas futuras da terapia.....	22
10.1Vacinas Terapêuticas.....	22
10.1.1Vacinas baseadas em vetores.....	22
10.1.2 Vacinas baseadas em peptídeos/ proteínas.....	23
10.1.3 Vacinas baseadas em células dendríticas.....	24
11.Conclusões.....	25
12.Bibliografia.....	26
13.Anexos.....	28

## **Abreviaturas**

**ALA** – Ácido aminolevulínico

**CC** – *Cervical Cancer*

**CCU** – Cancro do Colo do Útero

**CD** – Células dendríticas

**DST** – Doença Sexualmente Transmissível

**ECDC** – *European Centre for Disease Prevention and Control*

**ECGC** – Epigalhocatequina galhato

**EUA** – Estados Unidos da América

**HLA** – *Human Leukocyte Antigen* (Antigénio leucocitário humano)

**HPV** – *Human Papillomavirus* (Papiloma Vírus Humano)

**IARC** – *International Agency for Research and Cancer*

**LCR** – *Long Control Region* (Região Longa de Controlo)

**NIA** – Neoplasia Intraepitelial Anal

**NIC** – Neoplasia Intraepitelial Cervical

**PDT** – Terapia Fotodinâmica

**PPIX** – Protoporfirina IX fotossensibilizada

**PRR** – Papilomatose Respiratória Recorrente

**TLR** – *Toll-like receptors* (Recetores *Toll-like*)

**UE** – União Europeia

## Resumo

O papiloma vírus humano (HPV) é um vírus comum, frequentemente presente em seres humanos e que, dependendo do subtipo de HPV, tem a capacidade de causar um alargado leque de doenças com morbidade e mortalidade variável, constituindo assim mais um significativo encargo social. É largamente estudado no sexo feminino, mais propriamente como principal causador do cancro do colo do útero (CCU). [1] Porém, este vírus também afeta os homens e é uma problemática cada vez mais presente e atual, embora não muito estudado, que conduziu à crescente expansão e interesse na investigação. Trata-se de um vírus silencioso, que não apresenta na grande generalidade sinais ou sintomas que conduzam a uma consulta médica, sendo este um dos fortes motivos que leva a ciência a explorar mais aprofundadamente este vírus, na tentativa de encontrar terapias efetivas e que erradiquem o vírus do organismo. As perspetivas futuras são promissoras e são esperadas vacinas altamente imunogénicas, capazes de tratar a infeção por HPV quer no sexo feminino quer no masculino. [2-4]

A nossa atualidade depara-se com vacinas preventivas já instituídas e que, têm vindo a gerar alguma discussão e discordância quanto ao benefício da relação custo-efetividade da vacinação universal (em ambos os sexos), sendo que alguns grupos de investigação defendem e explicam o claro benefício da vacinação universal e, outros, revelam estar em desacordo, apoiando a ideia de que se a população feminina for vacinada nas proporções inicialmente idealizadas, a relação custo-efetividade seria bastante mais favorável. [1,2,5]

**Palavras-chave:** HPV, homens, vacinas terapêuticas, custo-efetividade

## **Abstract**

The human papillomavirus (HPV) is a common virus, often present in humans and depending on the subtype of HPV, it has the ability to cause a wide range of diseases with variable morbidity and mortality and therefore constitutes a significant social burden. It is widely discussed in females, more properly as the main cause of cervical cancer (CC). [1] However, this virus also affects men and is an issue increasingly present and current, though not much discussed, which led to the expansion and increasing interest. The HPV is a silent virus, which does not present in the vast majority signs or symptoms that lead to medical consultation, this being one of the strongest motives that leads science to further explore this virus in an attempt to find effective therapies and to eradicate the viruses from the human body. The future prospects are promising and highly immunogenic vaccines that can treat HPV infection are expected. [2-4]

Our present time is faced with preventive vaccines already in place, that have been generating some discussion and disagreement regarding the cost-effectiveness of universal vaccination (in both sexes), and some research groups defend and explain the preventive vaccines clear benefit of universal vaccination and others reveal disagree, supporting the idea that if the female population is vaccinated in initially idealized proportions, the cost-effectiveness would be much more favorable. [1,2,5]

**Keywords:** HPV, men, therapeutic vaccines, cost-effectiveness



## **I. Introdução**

O papiloma vírus humano (HPV) é um vírus frequente que conduz à formação de lesões designadas por papilomas ou verrugas. Existem, atualmente, mais de 120 subtipos de HPV descritos, com diferente expressão clínica. A infeção pelo papiloma vírus humano, no caso dos órgãos genitais, é uma doença sexualmente transmissível (DST) muito comum em algumas zonas do mundo e é expectável que até 70% da população, nesses locais, venha a ficar infetada em algum momento das suas vidas. [6,7] É, atualmente, a DST mais comum nos Estados Unidos da América (EUA), contando com aproximadamente 20 milhões de infetados e cerca de 6.2 milhões de novos casos a cada ano. [8,9] A maior parte destas infeções são subclínicas e benignas, não apresentando na grande generalidade dos indivíduos, sintomas ou sinais óbvios, tratando-se, assim, de uma infeção silenciosa. [6]

É do conhecimento geral que, a infeção por HPV com maior expressão e importância clínica é o CCU, sendo a causa de morte de cerca de 25 mil mulheres, anualmente, em todo o mundo. No entanto, o vírus apresenta um leque variado de expressões clínicas que se podem manifestar na região anogenital, pés, mãos e até no trato respiratório superior. O HPV provoca infeções igualmente graves mas menos comuns no sexo masculino, como, por exemplo, o cancro do pénis. Na Europa, 30% dos casos de cancro que ocorrem nos homens estão relacionados com o HPV, correspondendo a 17 mil casos por ano. [5]

Com este trabalho pretendo fazer referência e salientar aspetos do HPV no sexo masculino, a meu ver fulcrais mas que, no entanto, não são largamente estudados, sendo até, por vezes desconhecidos, camuflados e ainda, interrogados. A expressão deste vírus no homem é, hoje, um assunto em franca investigação e expansão no mundo da ciência, tal como toda a envolvência económica subjacente. Procuo, ainda, abordar alguns aspetos recentes da terapêutica em desenvolvimento salientando novas medidas e perspetivas futuras bastante promissoras. [5]

## **2. Estrutura e replicação viral**

O HPV é um vírus nu de estrutura relativamente pequena com cerca de 55 nanómetros de diâmetro, esférico, com uma cápside icosaédrica composta por 72 capsómeros. [10] O HPV possui uma dupla cadeia de DNA circular superenrolada, contendo toda a informação genética em apenas uma das cadeias. [6,7,10] O genoma do vírus é pequeno, com 8 kb e codifica um máximo de 8 genes. Seis destes, codificam proteínas não estruturais ou proteínas precoces, E1, E2, E4, E5, E6 e E7 e, os restantes dois genes, codificam proteínas estruturais ou proteínas tardias, L1 e L2, sendo diferentemente expressas consoante o momento do ciclo infeccioso. [10] Estes dois últimos genes codificam

a cápside esférica que protege o DNA viral da degradação e permite uma eficiente ligação à célula-alvo. A proteína L1 representa a principal proteína da cápside do virião. [3] Apesar do genoma ser pequeno, o número de genes produzidos é muito maior devido ao uso complexo do *splicing* do genoma, originando proteínas diferentes e em grande número. [10, 11] (Figura 1)

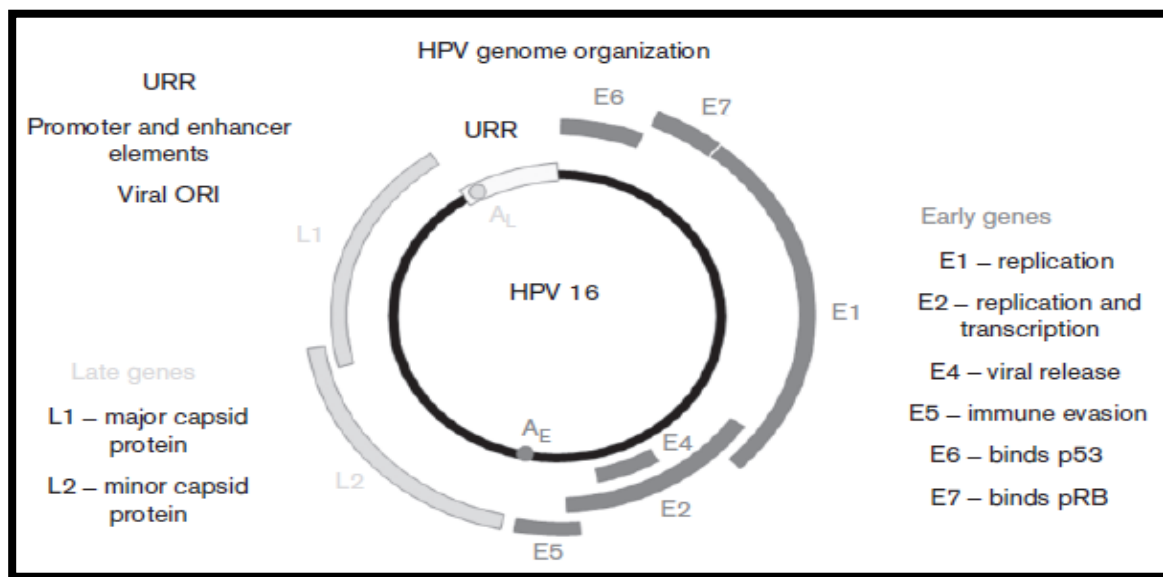


Figura 1 – Estrutura viral do subtipo 16 do HPV. [11]

As proteínas precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) são responsáveis pelo ciclo de vida viral e pela oncogénese. Desempenham um papel importante na regulação e codificação de proteínas envolvidas na replicação viral e transformação da célula. A integração do DNA viral na célula hospedeira resulta na desregulação e no descontrolo da ativação dos genes E6 e E7 que, promovem a transcrição de oncoproteínas. Estas duas proteínas precoces ligam-se e inativam a expressão de proteínas por parte dos genes supressores de tumores, p53 e pRb (proteína retinoblastoma), resultando na proliferação celular e no potencial maligno. As proteínas E1 e E2 são responsáveis pelo controlo da transcrição de outros genes virais e pela replicação do genoma viral. [7,12]

A região precoce e tardia encontram-se separadas pelo LCR (*long control region*), uma região de controlo que apesar de não ter função de codificar é essencial no processo de replicação, uma vez que contém o local de origem de replicação do DNA viral. O DNA só replica se as proteínas precoces (E1 e E2) se ligarem a esta região. [7]

As células alvo e as únicas capazes de receber o vírus são as células da camada basal da epiderme (pele e membranas mucosas) mas, não é nestas células que o vírus se replica. Note-se que consoante o nível de diferenciação celular, são expressas diferentes proteínas. Caso a célula não se diferencie é de esperar que o vírus não se replique. Na presença de

células completamente diferenciadas, as proteínas tardias começam a ser produzidas e a infecção é produtiva. Quando a descamação começa a ocorrer dá-se a liberação de novos vírus que apenas são capazes de infectar novas células se houver alteração da integridade da pele e membranas mucosas. Mas, por vezes, o genoma viral integra o genoma da célula e dá-se uma infecção persistente, sendo que a célula está permanentemente a produzir proteínas E6 e E7 e pode tornar-se maligna, dando origem ao cancro (Figura II). [7,10]

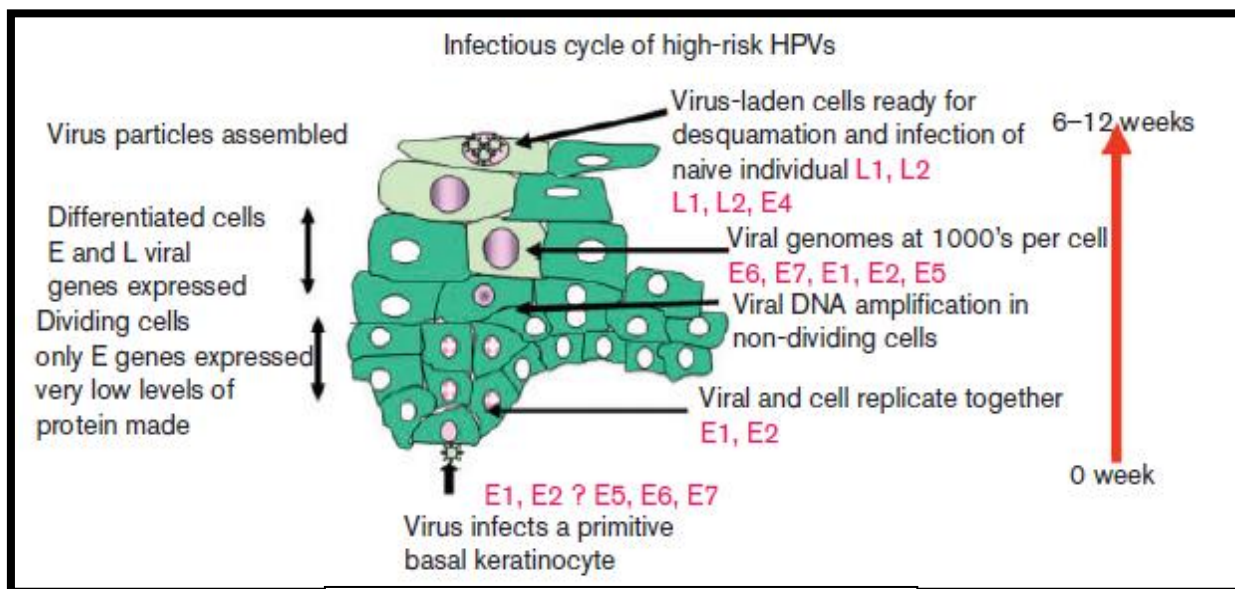


Figura II – Ciclo de vida do HPV de alto risco. [11]

### 3.Recorrência da infecção, latência e imunossupressão

A regressão espontânea das verrugas é mediada pelo sistema imunitário e, apesar de não haver libertação do vírus, o genoma deste pode ser detetado em epitélios aparentemente normais, muitos meses ou anos após a regressão da verruga. A imunidade mediada por células, a sua força e localização atuam conjuntamente e geram a regressão de lesões provocadas pelo HPV, o que, provavelmente, controla a infecção latente. Em indivíduos imunocompetentes a recorrência de patologias é improvável. Contrariamente, a imunossupressão predispõe à reativação, como foi demonstrado em estudos, pelos elevados níveis de infecção por HPV a nível genital e neoplasias observadas em doentes imunossuprimidos recetores de órgãos transplantados, tal como em indivíduos co-infetados com HIV. [11]

Uma complicação extra da infecção provocada pelo HPV é o fenómeno de latência. Após a infecção por HPV, o seu DNA pode permanecer latente dentro das células infetadas. [11]

#### **4.Subtipos de HPV preponderantes e incidências**

A maioria das infecções causadas pelo HPV não causam sintomas e são, geral e espontaneamente, eliminadas pelo hospedeiro. Alguns tipos de HPV podem causar verrugas, enquanto outros podem levar ao CCU, cancro da vulva, vagina, pênis, ânus e cavidade oral. Foram já descritos mais de 120 subtipos de HPV, sendo que estão divididos em elevado risco e baixo risco, de acordo com a sua associação ou não ao CCU, respetivamente. Os principais subtipos de HPV de alto risco, classificados como carcinogénicos para humanos, pela *International Agency for Research and Cancer (IARC)* em 1995, são o 16 e 18, responsáveis por 70% dos CCU e, estão também, relacionados com lesões pré-cancerígenas noutras regiões do corpo para além das genitais. Relativamente aos subtipos de baixo risco, os principais são o 6 e 11, responsáveis por cerca de 90% das verrugas genitais, sendo que 70% das infecções são eliminadas após um ano e 90% em dois anos. [6]

De salientar que, 9% a 10% das consultas médicas na área de saúde sexual, são devidas a infecções provocadas pelo HPV 6 e 11. O número de verrugas genitais aumentou muito nas últimas décadas, surgindo anualmente na Europa, 287 a 326 mil novos casos, reportados em homens, associados aos subtipos de HPV 6 e 11, os principais responsáveis por provocarem verrugas genitais. Segundo um estudo epidemiológico realizado em Inglaterra, a idade de incidência do cancro vulvar, da vagina e do pênis manteve-se relativamente constante desde 1960. Já a incidência do cancro anal aumentou tanto no sexo masculino como no feminino desde a mesma data. [5]

#### **5.História natural da infeção pelo HPV no homem**

A infeção pelo HPV no homem conduz a uma substancial morbilidade e mortalidade nas mulheres. [1] No entanto, a prevalência da infeção pelo HPV no homem varia consoante as diferenças da população em estudo, as amostras recolhidas e os métodos de deteção do DNA do HPV. Segundo um estudo recente, 50.5% dos homens apresentam positividade para pelo menos um tipo de HPV oncogénico ou não-oncogénico e 14.7% são positivos para uma infeção por um tipo de HPV não classificado. O HPV 16 é o subtipo mais comum, apresentando uma incidência de 6.5%. Observou-se, ainda, que o corpo do pênis, a glande e o escroto são os locais que apresentam maior presença de HPV, revelando uma incidência de 95%. [13]

Contraopondo ao que se verifica nas mulheres, não há um padrão de idade para o surgimento e aquisição de infeções por HPV nos homens. [15] Esta não existência de um padrão de idade no homem, sugere que a prevalência de HPV relativamente constante, verificada em estudos, pode dever-se a uma aquisição contínua de infeções durante toda a

vida. O tempo médio de regressão da infecção é cerca de 5.9 meses, sendo que 75% das infecções regridem totalmente em 12 meses.

Foram realizados estudos sobre parceiros heterossexuais e a relação com o HPV. Um dos estudos comparava a presença de HPV no colo do útero e no sémen de parceiros heterossexuais. Kyo *et al.* demonstraram que 75% das mulheres com parceiros HPV positivos tinham DNA de HPV no colo do útero, enquanto apenas 39% dos homens com parceiras HPV positivas, apresentavam DNA de HPV no sémen. [14]

## **6. Tipos de cancro e patologias associadas no homem**

### **6.1 Verrugas Genitais**

*Condylomata acuminata* ou verruga genital resulta da infecção por HPV, e representa a DST mais comum nos EUA. As verrugas genitais são altamente contagiosas através do contacto sexual, com uma taxa de transmissão estimada e próxima dos 65%. [13] O período de incubação ronda as 3 semanas a 8 meses com o aparecimento de sinais clínicos entre 2 a 3 meses e estão, maioritariamente, associadas aos subtipos de HPV 6 e 11. [3] São caracterizadas pelo crescimento de pequenas protuberâncias na zona genital quer do homem quer da mulher, podendo variar na coloração, geralmente de acordo com o tom de pele do indivíduo infetado. Podem ter uma aparência pequena ou grande, são geralmente indolores e podem ter uma textura rugosa ou suave. Nas mulheres, surgem em volta da vagina e dos lábios vaginais, bem como em toda a área genital, enquanto que nos homens aparecem frequentemente no pénis ou no prepúcio.

Nos EUA surgem 1 milhão de casos de verrugas genitais a cada ano. É importante salientar que as verrugas genitais são benignas e não estão associadas a mortalidade, pois cerca de 20 a 30% das verrugas regridem espontaneamente. Cerca de 1/3 das verrugas estão associadas à infecção por vários tipos de HPV, incluindo co-infecção com tipos de alto risco ou oncogénicos. [10,13,14]

### **6.2 Cancro do Pénis**

O cancro no pénis corresponde a cerca de 0.5% de todos os cancros no mundo mas, apesar de raro, está associado a elevada morbilidade e mortalidade. Existe uma relação estreita entre a ocorrência de CCU e de cancro no pénis, uma vez que nos locais onde o CCU apresenta maior prevalência, verifica-se um aumento dos casos de cancro no pénis, sendo o HPV 16, o principal responsável pela ocorrência deste cancro. Em países desenvolvidos é menos incidente que o CCU, o que nos indica uma relação direta com a taxa de circuncisão, que é conhecida como um fator de proteção. Nos países com baixas

taxas de circuncisão, os principais condutores e fatores de risco ao aparecimento deste cancro são a fimose e os comportamentos sexuais, nomeadamente o início precoce da atividade sexual, o elevado número de parceiros sexuais e a não utilização de preservativo. [14] Outros fatores como ter um parceiro sexual com neoplasia intraepitelial cervical (NIC), histórico de outras doenças/infeções sexualmente transmissíveis, verrugas genitais e ser fumador, também contribuem para o desenvolvimento de cancro no pênis. [1,15]

## 6.2.1 Circuncisão

A prática da circuncisão está associada a uma redução do risco de infeção por HPV no pênis, pois a prega cutânea que recobre a glândula (prepúcio) fornece um ambiente favorável à sobrevivência do vírus e posterior infeção, sendo que a sua remoção conduz a uma notável redução do risco de infeção e, também, a uma redução significativa do risco de CCU invasivo nas mulheres, parceiras de homens que foram circuncidados. As mulheres monogâmicas com maridos circuncidados, que tiveram no máximo até 6 mulheres, têm menos 58% de risco de desenvolver CCU do que mulheres com parceiros não circuncidados.

Um estudo com 5500 homens entre os 14 e os 49 anos sendo uns circuncidados e outros não, revelou que nos primeiros, 18% estavam infetados com HPV de alto risco enquanto os segundos, 27.9% apresentavam essa prevalência. Giuliano *et al.* especularam que a circuncisão influenciava a deteção do DNA do HPV, alterando as taxas de persistência e a duração da infeção por HPV. Este estudo revelou, assim, um efeito protetor da circuncisão. [14,15]

## 6.3 Cancro Anal

O cancro anal é mais raro que o CCU mas, a sua incidência tem vindo a aumentar na população em geral, quer no homem quer na mulher. [1] Cerca de 85% dos casos de cancro anal são devidos ao HPV. [14] Apesar de pouco comum, 1 em 100 mil casos de cancro anal na população em geral, é muito comum em grupos de risco, como homens que têm sexo com homens e, particularmente, HIV positivos. Neste grupo, a incidência ronda os 37 em 100 mil casos, dado este que não difere muito da incidência de CCU, nos EUA, antes da introdução do *screening* através de citologia. Mulheres e homens com histórico de transplante de órgãos, também constituem um grupo de risco, tal como os indivíduos com HIV. Os fatores de risco associados ao cancro anal são: histórico de verrugas anogenitais, número de parceiros, ser fumador e ser solteiro. [1]

Estima-se que a prevalência de infeção anal pelo HPV ronda os 15% em homens heterossexuais, 60% em homens que têm sexo com homens HIV negativos e 95% em

homens que têm sexo com homens HIV positivos. Os homens heterossexuais infetados com HPV, para além de aumentarem o risco de contrair cancro anal e do pênis, também contribuem para aumentar o risco de desenvolver CCU na parceira sexual. [16]

#### **6.4 Cancro da Cabeça e Pescoço e Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR)**

Os cancros da cabeça e pescoço incluem os cancros da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe e estão, geralmente, associados ao tabaco e ao álcool, mas a sua associação com o HPV é crescente. [14] Estima-se que 33 a 72% dos cancros da orofaringe e 10% da laringe estão associados ao HPV e o subtipo, mais frequentemente relacionado com a ocorrência de cancro oral, é o 16. [14,17] Apesar de menos comum que as infeções anogenitais, o vírus atinge essencialmente as amígdalas tendo como consequência grave a PRR. A PRR corresponde à formação de lesões semelhantes a verrugas no trato respiratório, provocadas pelo HPV 6 e 11. Esta patologia tem dois picos de incidência, em crianças e adultos jovens, sendo mais agressivo na criança, devido à elevada taxa de recorrência e à necessidade de recorrer a cirurgia para a remoção das lesões. [14] O primeiro pico de incidência ocorre em crianças (incidência 4.3 em 100 mil crianças) através da transmissão vertical, isto é, a transmissão ocorre de mãe para filho durante o parto, sendo a incidência relativamente igual em ambos os sexos. O segundo pico de PRR, ocorre em jovens adultos entre os 20 e os 30 anos, sendo mais frequente em homens (incidência 1.8 em 100 mil adultos) e a aquisição de HPV relaciona-se com o comportamento sexual, particularmente pela prática de sexo oral. [1,14,17]

### **7. Vacinação**

O HPV é responsável por condilomas, cancro oral, vaginal, vulvar e colo do útero, nas mulheres, e cancro do pênis e anal nos homens, sendo os subtipos 6, 11, 16 e 18, os principais agentes responsáveis. Mais concretamente, este vírus é responsável por 40.4% dos cancros vulvares, 69.9% dos cancros vaginais e 84.3% dos cancros anais. A redução da incidência dos casos, acima citados, deveu-se essencialmente ao sucesso do teste Papanicolau e da introdução da vacinação. No entanto, os casos de cancros relacionados com o HPV, principalmente nos homens são, muitas vezes, ofuscados e mal caracterizados. [5]

Atualmente, existem duas vacinas que previnem a infeção por HPV: Cervarix<sup>®</sup>, uma vacina bivalente aprovada pela FDA, em Outubro de 2009, apenas em mulheres, que previne da infeção provocada pelo HPV 16 e 18 (as duas estirpes mais patogénicas e oncogénicas) e a vacina quadrivalente HPV 6, 11, 16 e 18, designada de Gardasil<sup>®</sup>, aprovada em Junho de

2006, em mulheres, e em 2009, em homens. A vacina Gardasil® foi originalmente lançada por proteger contra lesões genitais pré-malignas (colo do útero, vulva e vagina), CCU casualmente relacionado com tipos oncogénicos de HPV e verrugas genitais mas, desde a sua introdução no mercado, verificou-se, também, eficaz na prevenção de infeções provocadas pelo HPV no ânus e neoplasia intraepitelial anal (NIA) em ambos os sexos. [1,2,9] A FDA aprovou o uso da vacina quadrivalente, em rapazes e homens com idades entre os 9 e os 26 anos, para prevenção de verrugas genitais. [18] Esta vacina foi aprovada e recomendada nos EUA e Austrália para prevenção do cancro anal, NIA e verrugas e, tem vindo a ser crescentemente utilizada e recomendada, particularmente na Austrália, no sexo masculino (Tabela I). [1,5,15,19]

<b>Comparação das vacinas preventivas de HPV: Cervarix® e Gardasil®</b>		
	<b>Cervarix</b>	<b>Gardasil</b>
<b>Fabricante</b>	Merck&Co	GlaxoSmithKline
<b>Tipos de HPV</b>	16,18	6,11,16,18
<b>Antigénio (/dose)</b>	20 µg L1 HPV-16	20 µg L1 HPV-6
	20 µg L1 HPV-18	20 µg L1 HPV-11
		20 µg L1 HPV-16
		20 µg L1 HPV-18
<b>Fonte de antigénio</b>	Baculovírus	Levedura
<b>Adjuvante</b>	AS04 composto por:	225 µg de sulfato hidroxifosfato de alumínio
	500 µg de hidróxido de alumínio	
	50 µg 3-O-desacetil-4'-monofosforil Lípido A	
<b>Administração recomendada</b>	IM (0.5ml aos 0, 1 e 6 meses)	IM (0.5 ml aos 0, 2 e 6 meses)
<b>Preço aproximado (/dose)</b>	72.47 €	119.81€
<b>Idades aprovadas</b>	10 – 25 anos	9 – 26 anos
<b>Títulos de anticorpos (1 mês após a vacinação completa, comparada à infeção natural)</b>	HPV-16: 107 vezes HPV-18: 82 vezes	HPV-6: 11 vezes HPV-11: 7 vezes HPV-16: 105 vezes HPV-18: 19 vezes
<b>Geométrica média dos títulos de anticorpos aos 7 meses</b>	HPV-16: 313715 HPV-18: 13732	HPV-16: 8682 HPV-18: 1886

Tabela I: Comparação das vacinas preventivas de HPV: Cervarix® e Gardasil®. (Adaptada da referência 4)

## 7.1 Quais os benefícios de vacinar homens e rapazes?

A prática da vacinação nas mulheres tem o intuito de as proteger e, automática e indiretamente, proteger os homens. Esta prática é apoiada por uns, que salientam os efeitos benéficos e efetividade da vacinação praticada em mulheres, tendo em linha de conta a situação económica. [18] Refutando esta ideia, outros enaltecem a vacinação universal e



demonstram através de estudos, claros benefícios na redução da infeção por HPV como explicarei mais adiante. [1]

Estima-se que cerca de 30% de todos os novos casos de cancro atribuídos ao HPV 16 e 18 que ocorrem, anualmente na Europa, acontecem no sexo masculino e, ao contrário do que se verifica com o CCU, não há metodologias de *screening* para a deteção precoce de cancros de HPV não cervicais. [2]

Um estudo demonstrou que, se as raparigas forem vacinadas aos 12 anos, a redução no surgimento de carcinomas relacionados com o HPV 16 e 18, é de 84% nas raparigas e de 61% nos rapazes. Quando são vacinados conjuntamente rapazes e raparigas, o decréscimo é de 90% nas raparigas e de 86% nos rapazes. [5] Através destes dados, são claros os benefícios na saúde em vacinar homens e rapazes, para além de vacinar as mulheres, embora nem todos os países estejam, financeiramente disponíveis, para acarretar custos tão elevados. Estes benefícios prendem-se ao nível da redução de patologias associadas ao HPV em homens e rapazes e na prevenção da transmissão do HPV a mulheres. [1,9] Os benefícios da vacinação universal de HPV levou, recentemente, a Austrália a ser o primeiro país a proporcionar a vacinação a rapazes tal como a raparigas, incluindo-os no plano de vacinação. O Canadá e os EUA, também recomendaram, recentemente, a vacinação dos rapazes mas, é ainda, um caminho longo a percorrer. No que concerne à Europa, a Áustria foi o 1º país a incluir os rapazes no programa de vacinação nacional de HPV. [2,19]

## **7.2 Vacinação universal VS vacinação nas mulheres VS metodologia de screening (cervical e vaginal) - Resultados de um estudo**

Foi realizado um estudo 26 países europeus, com o objetivo estimar o benefício da vacinação universal, utilizando a vacina quadrivalente de HPV, através da comparação com a vacinação praticada apenas na mulher. Foram avaliados os benefícios em termos de redução da incidência de patologias provocadas pelo HPV 6, 11, 16 e 18, nomeadamente CCU, cancro vaginal, vulvar, anal, do pénis, da cabeça e pescoço e verrugas genitais.

A introdução da vacinação na Europa, praticada exclusivamente em mulheres, com a perspectiva de abranger 70% das raparigas era uma estratégia associada a uma notável redução da incidência de patologias associadas ao HPV, em homens e mulheres, comparando somente com a metodologia de *screening* da infeção por HPV aplicada nas mulheres, nomeadamente a nível cervical e vaginal (doravante designada apenas por *screening*). Eram estimados cerca de 288.959 casos anuais de verrugas genitais e 32.562 casos de cancro, associado ao HPV, nas mulheres. Relativamente aos homens, esperavam-se 325.722 casos de verrugas genitais e 15.497 casos de cancro. Através da associação da vacinação dos homens

à das mulheres, os benefícios eram substanciais, principalmente ao nível de redução de verrugas genitais. Esta vacinação universal, levaria a que fossem evitados 35.164 e 87.900 casos de verrugas genitais em homens e mulheres, respetivamente.

Globalmente, a vacinação de ambos os sexos foi projetada para conduzir a uma redução de 89% da incidência de verrugas genitais em homens e 91% nas mulheres comparadas ao *screening*.

O impacto mais absoluto, ocorreu ao nível do cancro da cavidade oral com uma redução de 5015 para 1828 casos reportados. Outra redução significativa surgiu ao nível do cancro anal no homem, conduzindo a uma redução de 86% quando comparada com os 63%, resultantes da vacinação apenas da mulher. O mesmo aconteceu no cancro do pénis, em que houve uma redução da incidência de 68%, quando comparada com o *screening*.

De salientar que, na ausência de vacinação, surgiram 32.562 casos de carcinomas em mulheres relacionados com o HPV; com a vacinação da mulher, os casos reduziram para 5217 e, com a vacinação de ambos os sexos, os casos foram 3155, num período de um ano. Nos homens, a redução de cancros relacionados com o HPV é de 65%, relativamente aos casos que surgem quando a vacinação é realizada, apenas em mulheres. É, portanto, notória a crescente redução de infeções provocadas pelo HPV.

Este estudo indica-nos que, a vacinação de ambos os sexos, conduz a uma redução de 40% de incidência de cancros associados ao HPV e um decréscimo de 58% da incidência de verrugas genitais, nas mulheres, quando comparada com a vacinação apenas praticada nas mulheres. Já nos homens, a redução da incidência de cancros é de 65% e nas verrugas genitais é de 71%. [5]

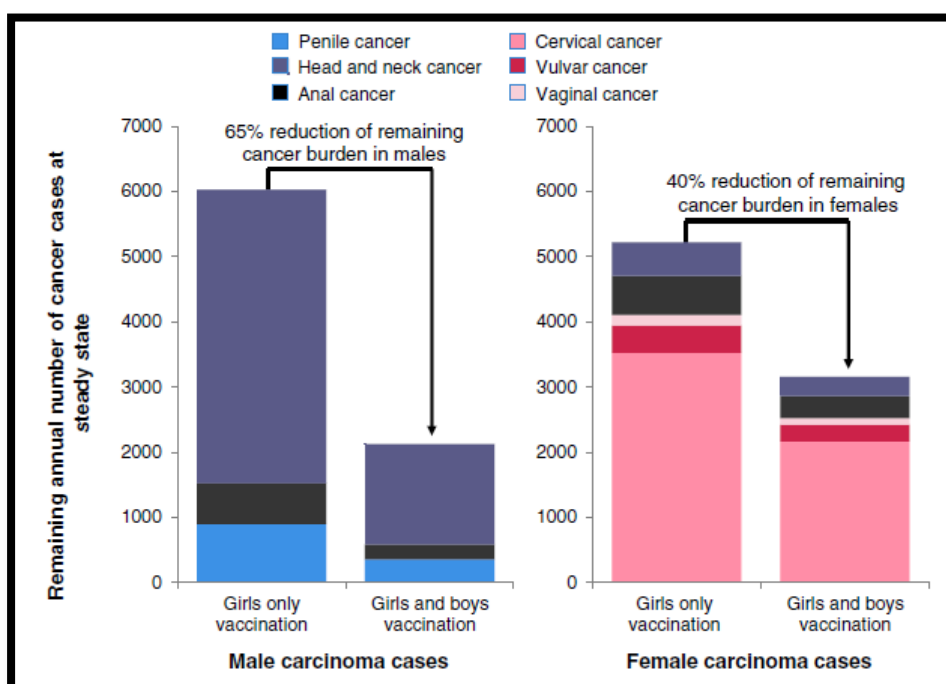


Figura III: Estratégia de vacinação: universal versus feminina.

### **7.3 Programas de vacinação na Europa**

Em países com programas de vacinação nas escolas como a Inglaterra, as taxas de cobertura de vacinação são de 80% a 90%. O panorama, anteriormente apresentado, revelaria uma grande evolução, se estes programas escolares não abrangessem, apenas, 13% das jovens mulheres que vivem na União Europeia (UE). Em França e na Alemanha, em que a vacinação é realizada sob prescrição, as taxas de cobertura da população feminina são de apenas 50%. Na Noruega, Suécia e Holanda, as taxas de vacinação são elevadíssimas, devido à organização de programas específicos. Em Espanha e Itália, a oportunidade de acesso à vacinação, varia de região para região, dentro do mesmo país e há uma baixa cobertura da população.

Torna-se, assim, crucial, analisar as especificidades de cada país, as políticas de vacinação instauradas a nível nacional, as diferentes taxas de cobertura de cada país e as implicações éticas e sociais das diferentes estratégias. [5]

### **7.4 Questões relacionadas com a vacinação**

Em 2010, segundo o *National Health Interview Survey*, 20.7% das mulheres adultas jovens, entre os 19 e 26 anos, receberam uma ou mais doses da vacina de HPV, enquanto apenas <1% dos homens, da mesma idade, receberam. [8]

Segundo estes e outros dados, a resposta à vacinação do HPV não foi a esperada e, representou uma perda de oportunidade em reduzir a prevalência de estirpes de HPV patogénicas, tal como diminuiu a possibilidade de adquirir imunidade através da vacinação. [20]

As várias razões apresentadas para a não adesão à vacinação foram múltiplas, nomeadamente a atitude, conhecimento e comportamento dos médicos relativamente ao aconselhamento da vacina, sendo que um estudo indicou que 87% das mulheres entre os 18 e os 24 anos, aceitariam ser vacinadas se o seu médico recomendasse, dado este que nos indica uma clara falha e falta de consciencialização, por parte da classe médica (pediatras e ginecologistas) e, uma outra grande barreira à vacinação dos adolescentes, é a preocupação dos pais relativamente à vacina, sendo que, no que concerne aos rapazes, há ainda muito pouca informação disponível. É comum o pensamento por parte dos pais de que, se os seus filhos forem vacinados, estarão a permitir que estes adotem comportamentos de risco e mesmo forçar o início da atividade sexual sem preocupações. [20]

### **7.5 Educar pais e filhos e possíveis novas formas de transmissão**

Primeiramente, é necessário que as vacinas preventivas do HPV deixem de ser estritamente associadas a infeções de carácter sexual. A ênfase dada à transmissão sexual de

HPV levou a ignorar outras potenciais vias de transmissão. Os pais não devem deixar de vacinar os seus filhos por pensarem que estão a permitir que, com a vacinação, estes tenham relações sexuais, precocemente. Não há dados que indiquem a veracidade destes argumentos, pelo contrário desde a introdução da vacinação em 2006, o número de adolescentes vacinadas que afirma continuar sem iniciar a vida sexual, mantém-se constante. Numa amostra de 1243 mulheres, entre os 15 e os 24 anos, verificou-se que as que foram vacinadas não tiveram mais parceiros sexuais devido a esse facto. Conclui-se, ainda, que as mulheres sexualmente ativas vacinadas, estão 3 vezes mais alerta quanto ao uso do preservativo.

Um estudo recente, que recolheu amostras de uma população representativa de americanos, entre os 14 e os 69 anos, mostrou que o HPV foi encontrado em 69% das amostras da cavidade oral. Outro estudo, realizado em 128 mulheres estudantes e universitárias, demonstrou que o HPV foi encontrado, nos dedos de cerca de 30% destas mulheres. Investigadores de outro estudo relacionado, indicam que, 12 em 22 doentes com verrugas genitais, apresentam subtipos de HPV semelhantes nos dedos. Alertaram, ainda, que o HPV patogénico também pode ser encontrado nas sobrelhas, pelos do braço e pernas, couro cabeludo, pelos púbicos, tecido mamário e mamilos.

O HPV é apenas conhecido por ser transmissível através do contacto com a pele, no entanto, este dado, não foi corroborado por um estudo italiano, em que 88 mulheres, apesar de nunca terem tido relações sexuais, eram portadoras de verrugas genitais. Tal como o contacto através da pele, também há evidências da transmissão por fómite. A infeção nosocomial por falta de descontaminação adequada dos aparelhos, permite a transmissão do HPV, uma vez que, este vírus tem elevada facilidade em sobreviver fora do nosso organismo. [20]

Um outro âmbito de educação é a necessidade que há em desmistificar que os cancro genitais, são os únicos cancro associados à infeção por HPV. Foi encontrado HPV na região anal em mulheres que nunca praticaram sexo anal. Este facto, deve-se a que, durante a prática sexual, o escroto (local de infeção) ao contactar com a região anal, pode ter transmitido o vírus.

No aconselhamento aos pais, a vacina deve ser descrita como protetora do cancro da pele e membranas mucosas e, não como simplesmente protetora de infeções sexualmente transmissíveis. Enquanto a aceitabilidade da vacina preventiva contra o HPV não atingir determinados níveis, níveis esses que permitirão atingir a imunidade, nunca veremos a redução extraordinária da transmissão de infeções por HPV como conseguiram atingir os australianos. [15,20]

## 8. Relação custo-efetividade da vacinação do homem

Ao longo do últimos anos, tem sido desenvolvido um vasto número de estudos e análises sobre custo-efetividade, no sentido de perceber se a vacinação dos homens é benéfica ou não, relativamente aos programas de vacinação já instituídos. É, cientificamente aceite, que a vacinação nas mulheres acarreta muitos benefícios e, em termos de custo-efetividade, é favorável, comparando com a ausência de vacinação. No entanto, há muito poucos estudos, que comparam essa relação de custo-efetividade, no que concerne à vacinação de ambos os sexos, comparada à vacinação apenas do sexo feminino. [5,18]

Em 2006 e 2007, em França, o custo total relativo a cancros associados ao HPV rondou os 240 milhões de euros sendo que 84 milhões foram, exclusivamente, destinados ao CCU. Hoy *et al.* desenvolveram um estudo nos EUA, que analisou os custos diretos associados a verrugas genitais e, concluiu que, os gastos associados foram cerca de 104 milhões de dólares americanos, utilizados no tratamento de mulheres e 119 milhões utilizados nos homens. [5]

Um estudo económico recente, concluiu que a vacinação universal de HPV não é benéfica em custo-efetividade. Primeiramente, este estudo baseou-se nas 3 doses administradas quando, cada vez mais, nos movemos em direção da administração de apenas 2 doses. Em segundo lugar, a extensão de estudos económicos é muito limitada, o que significa que o valor da vacinação universal está a ser subestimado. Estes estudos focam-se nos ganhos da qualidade de vida e nos custos elevados do sistema de saúde mas, não têm em conta os impactos na saúde, ignoram o aumento da produtividade, custos dos sistemas não relacionados diretamente com a saúde e a redução da desigualdade de acesso à saúde. [2]

Corroborando o que supracitei, Bogaards *et al.* sugeriram que, aumentar a cobertura de vacinação nas raparigas, é uma estratégia mais efetiva em termos de redução das taxas de infeção pelo HPV do que vacinar rapazes. [5] Segundo o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), uma vez alcançada uma elevada cobertura de vacinação nas mulheres, não é necessária a vacinação masculina, porque não torna favorável a relação custo-efetividade. [2] Existe, assim, uma panóplia de opiniões controversas no que diz respeito à relação custo-efetividade da vacinação do HPV, contudo, um maior número de estudos aponta para o avanço em direção à vacinação universal, como sendo um método mais rentável e futuramente mais benéfico. [5]

## 9. Tratamento da infeção por HPV

Atualmente, não existe nenhum tratamento capaz de erradicar completamente a infeção pelo papiloma vírus humano. A elevada prevalência de infeções genitais provocadas

por HPV, em jovens adultos sexualmente ativos, tornou-se uma preocupação, devido ao facto de não existirem tratamentos antivirais totalmente efetivos. Mas, apesar de não estarem disponíveis terapias antivirais específicas que erradiquem o vírus, têm sido postulados inúmeros potenciais alvos antivirais para as verrugas anogenitais, visto estas terem uma expressão alargada na população. [3]

Presentemente, apesar de existirem várias opções terapêuticas disponíveis como a destruição das verrugas, terapia antiproliferativa e através da imunomodulação, os estudos clínicos comparativos são escassos. Como resultado desta ausência de dados, não existe uma terapia de primeira linha, ou seja, não existe um tratamento ideal para todos os doentes. É necessário, ter-se em conta, vários fatores na decisão da terapia como a quantidade, o tamanho, a morfologia, grau de queratinização, localização anatómica das verrugas, opção do doente, experiência do clínico e os efeitos secundários. Os tratamentos, atualmente disponíveis, demonstram taxas de sucesso entre os 60% e os 90% e são menos efetivos em indivíduos imunossuprimidos. [3]

O progresso e desenvolvimento de terapias efetivas na infeção pelo HPV tem sido lento, muito devido às dificuldades no estudo da biologia e patogenicidade deste vírus que, tem uma replicação complexa e um ciclo de vida único. As terapias não estão direcionadas para o tratamento antiviral mas sim para a remoção física das lesões, indução da inflamação e, conseqüente, resposta imunológica. [11]

## **9.1 Opções Terapêuticas Correntes**

### **9.1.1 Tratamento Tópico**

Os agentes citotóxicos são largamente utilizados no tratamento de verrugas genitais, existindo preparações tópicas que destroem as células através do contacto.

A Podofilotoxina é um extrato purificado da planta podofilina e, pensa-se que, o mecanismo de ação esteja relacionado com a ligação de linhanos aos microtúbulos das proteínas, com paragem do ciclo celular em metáfase, induzindo a necrose das verrugas. É um produto relativamente económico, sendo que na Europa é apresentado na forma de creme e nos EUA em gel, podendo ser facilmente aplicado pelo próprio doente e é, muitas vezes, a primeira linha de tratamento utilizada nas verrugas genitais, com resultados na ordem dos 45% a 77% mas, com taxas de recorrência que rondam os 30%, sendo contraindicado em grávidas. Para além do gel e do creme, está também disponível em solução, sendo este último mais indicado em lesões do pénis. Pode ser aplicado, duas vezes por dia, durante 3 dias consecutivos numa semana, no máximo até 4 semanas, não excedendo uma área de 10 cm<sup>2</sup>. Os efeitos secundários incluem queimadura local,

vermelhidão, dor, prurido e inchaço. As erosões associadas à necrose das verrugas são geralmente autolimitadas.

O ácido tricloroacético é uma terapia tópica que queima a verruga e, apesar de efetiva como a terapia anterior, pode resultar em ulceração, cicatrizes dérmicas e em infecções secundárias, quando mal aplicado. Tem a vantagem de poder ser utilizado na gravidez, uma vez que não possui toxicidade sistémica.

A terapia com Aldara<sup>®</sup>, imiquimode de uso tópico, também pode ser aplicado pelo próprio doente e modula a resposta imune inata, estando disponível em formulações de 3.75% e de 5%. É um agonista do recetor 7 *Toll-like* e, uma vez estabelecida a ligação ao imiquimode, conduz à ativação de células dendríticas, macrófagos e queratinócitos que, por sua vez, libertam interferões tipo I e outras citocinas pró-inflamatórias, aumentando a atividade citolítica contra o HPV. Estudos clínicos, demonstraram eficácia e segurança e, uma redução da recorrência de 12%, quando comparada com o placebo (30%). Os efeitos secundários associados ao creme a 5% incluem prurido, vermelhidão, queimadura, irritação, sensibilidade, ulceração e dor. A nível sistémico pode provocar dor de cabeça, dores musculares, fadiga e mal-estar geral. A formulação de creme a 3.75% acarreta os mesmo efeitos secundários, embora menos pronunciados mas, não possui efeitos a nível sistémico.

O polifenol E foi aprovado pela FDA em 2006 na utilização em verrugas perianais e genitais externas. Corresponde a um extrato retirado das folhas do chá verde da *Camellia sinensis*, pode ser aplicado topicamente pelo próprio doente e demonstrou eficácia contra verrugas genitais (54% a 65%) com baixas taxas de recorrência (5.9% a 12%). A catequina maioritária do polifenol E é a epigalhocatequina galhato (ECGC), uma molécula que intervém em múltiplas vias de sinalização, induzindo paragem do ciclo celular ou apoptose através da ativação das caspases, alterando a expressão da Bcl-2 e inibindo a atividade da telomerase. A ECGC mostrou ter propriedades antioxidantes, antivirais e antitumorais. O mecanismo de ação, mantém-se ainda pouco clarificado mas, pensa-se que produz um efeito imunoestimulante por diversas vias não somente associadas a fatores de transcrição NF-(kappa)B e AP-1, IL-1, IFN-c e TNF-(alfa). As reações secundárias mais comuns incluem vermelhidão local, queimadura, prurido e dor.

O cidofovir é um nucleótido análogo da desoxicidina monofosfato. Após a fosforilação do cidofovir, este vai inibir competitivamente a incorporação da desoxicidina no DNA viral através da DNA polimerase viral. A incorporação do cidofovir interrompe a elongação da cadeia e o objetivo desta terapia é a indução da apoptose em células infetadas.[2] O cidofovir ainda não foi aprovado pela FDA no tratamento de verrugas genitais mas, um estudo demonstrou que a aplicação tópica de cidofovir conduziu à sua

redução em 50%, em 16 dos 19 doentes, sendo que 9 apresentaram uma eliminação total das verrugas. Os efeitos secundários mais comuns associados à aplicação tópica de cidofovir são prurido, dor e dermatite. [3,11]

### **9.1.2 Tratamento Cirúrgico ou citodestrutivo**

As terapias correntes em infeções anogenitais provocadas pelo HPV são, maioritariamente, ablativas ou citodestrutivas. As terapias ablativas para as verrugas genitais incluem crioterapia, excisão cirúrgica, terapia a laser e fotodinâmica. [11]

#### **9.1.2.1 Crioterapia**

A crioterapia envolve o congelamento de tecido anormal através da utilização de agentes de refrigeração, como o nitrogénio líquido. As temperaturas envolvidas na crioterapia são muito baixas, ao ponto de provocar danos vasculares e dérmicos permanentes. É iniciada uma resposta imune, resultando em necrose e eliminação de células anormais. As taxas de eliminação são excelentes, rondando os 79% a 88% com apenas 3 sessões de tratamento. A variabilidade desta técnica depende da temperatura utilizada, do clínico que a executa e do tempo de contacto. Os efeitos secundários incluem destruição do tecido local com formação de vesículas, ulceração, infeção e perda de pigmentação. A crioterapia é considerada uma terapia de primeira linha efetuada por clínicos, devido à facilidade de execução, eficácia e custo. Uma desvantagem é o facto de não tratar lesões subclínicas na pele circundante, embora a resposta imune durante a terapia, facilite o tratamento das lesões adjacentes. As taxas de recorrência rondam os 25% a 40%. Adicionalmente, são necessárias múltiplas visitas ao médico e, a dor inerente ao tratamento, pode levar ao abandono da terapêutica. Os efeitos são inteiramente locais, sendo eficaz e seguro, o seu uso durante a gravidez. A crioterapia pode, ainda, ser utilizada em monoterapia ou em associação com outras técnicas. [3,11]

#### **9.1.2.2 Excisão Cirúrgica**

Um grande vantagem da intervenção cirúrgica é o facto de ter resultados imediatos, especialmente em doentes com verrugas extensas e obstrutivas. As desvantagens incluem a ocorrência de hemorragia, cicatrização lenta e dor. [3]

#### **9.1.2.3 Terapia a Laser**

A terapia a laser que utiliza o dióxido de carbono é uma ferramenta valiosa na eliminação de verrugas genitais e outras infeções causadas por HPV, utilizando a energia da luz infravermelha. Uma vez que as verrugas são vascularizadas, esta terapia induz a coagulação instantânea, permitindo remover a verruga sem hemorragia. [3,11]



### **9.1.2.4Terapia Fotodinâmica**

A terapia fotodinâmica (PDT) mediada pelo ácido aminolevulínico (ALA) tópico demonstrou bons resultados clínicos no tratamento de verrugas genitais. É uma terapia não invasiva baseada na fotossensibilização e fototoxicidade induzida pela luz. O mecanismo de ação envolve a aplicação do pró-fármaco ALA ou do derivado éster na área desejada, onde é internalizado pela células superficiais infetadas e convertido em protoporfirina IX fotossensibilizada (PPIX). A ativação da PDT ocorre quando o PPIX é exposto a determinados comprimentos de onda, de acordo com o espectro de absorção fotosensitivo. O PDT resulta em “fototoxicidade alvo” devido à produção de oxigênio atômico e de radicais livres que causam destruição seletiva das lesões. Quer o PDT tópico quer o sistêmico podem desencadear várias respostas imunes. [3]

### **9.1.3Tratamento Sistêmico**

#### **9.1.3.1Inteferão**

Os interferões são pequenas proteínas e citocinas glicoproteicas produzidas pelas células T, fibroblastos e outras células que se ligam a recetores específicos na membrana das células, de forma a induzir enzimas, suprimir a proliferação de células, inibir a proliferação viral, aumentar a atividade fagocítica dos macrófagos e aumentar a atividade citotóxica dos linfócitos T. Os interferões têm sido largamente utilizados no tratamento de verrugas genitais. Pode ser administrado localmente (dentro da lesão ou topicamente) ou sistêmico (medicação oral ou injeção intramuscular). Os efeitos secundários incluem sintomas semelhantes a uma constipação e, ao nível da aplicação local, podem ocorrer reações como prurido, queimadura e dor. [3]

#### **9.1.3.2Isotretinoína**

A isotretinoína oral, tem sido utilizada no tratamento de verrugas, devido ao seu efeito retinóico, imunomodulador e por afetar a proliferação e diferenciação epitelial. Os retinóides também mostraram regular a transcrição do HPV em células e tecidos afetados. Um estudo avaliou a eficácia da isotretinoína oral em homens e reportou uma eficácia na eliminação de 39.6% com uma taxa de recorrência de 9.5%. Os efeitos secundários são, geralmente, leve a moderados e reversíveis e incluem queilite, secura da mucosa, dermatite retinóide, epistaxe, conjuntivite, descamação, prurido, aumento dos triglicéridos e do colesterol.

A isotretinoína é mais eficaz como adjuvante quando utilizada em verrugas refratárias, estando contraindicada na gravidez. [3] (Anexo I)

## 10. Perspetivas futuras da terapia

As vacinas preventivas já instituídas, permitiram uma melhoria na saúde e a redução de casos de infeção pelo HPV, no entanto, as perspetivas futuras relacionadas com vacinas preventivas deverão ter em linha de conta dois aspetos fulcrais, como a redução do custo da vacina, de forma a aumentar a disponibilidade desta aos países em desenvolvimento e aumentar o número de subtipos de HPV incluídos na vacina, maximizando assim a proteção contra o HPV. As vacinas Cervarix<sup>®</sup> e Gardasil<sup>®</sup>, são produzidas em células de insetos e leveduras, respetivamente. Uma solução economicamente mais rentável, seria a produção das vacinas em *E. coli*. A utilização da *E. coli* na produção de capsómeros da L1 demonstrou, através de estudos, ser um caminho de sucesso na indução de anticorpos protetores, em modelos animais.

No que concerne às terapias futuras, os estudos já em desenvolvimento sustentam o sucesso da possibilidade de criar antivirais para as proteínas do HPV. As proteínas E1 e E2 (proteínas precoces) são possíveis alvos antivirais, uma vez que são as mais altamente conservadas proteínas do HPV e, são essenciais na replicação viral do DNA, sendo que a proteína E1 é a única com atividade ATPase e helicase. [4, 11]

### 10.1 Vacinas Terapêuticas

Os antígenos E6 e E7 do HPV representam alvos ideais para vacinas terapêuticas porque são constitutivamente expressos em células infetadas por HPV e não em células saudáveis. O E6 e E7 são essenciais na indução e manutenção da transformação celular e, portanto, não são suscetíveis de serem perdidos numa tentativa de escapar ao sistema imune. O desenvolvimento de várias vacinas terapêuticas já foi iniciado, tendo em conta os alvos E6 e E7 e, incluem vacinas baseadas em vetores, baseadas em peptídeos/proteínas, células e ácidos nucleicos, cada uma com vantagens e desvantagens. Estas vacinas controlam a infeção pelo HPV através da imunidade mediada por células e mostraram ser francamente promissoras em ensaios clínicos e pré-clínicos. [4]

#### 10.1.1 Vacinas baseadas em vetores

Os vetores bacterianos e virais são altamente imunogénicos e replicam-se dentro das células hospedeiras, facilitando a difusão do antígeno. As vacinas baseadas em vetores, entregam assim, os antígenos E6 e E7 às células dendríticas, estimulando a expressão do antígeno através do MHC classe I (para células T citotóxicas CD8+) e do MHC de classe II (para as células T *helper* CD4+). No entanto, os vetores apresentam, inerentemente, um potencial risco de segurança, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Outra

desvantagem é a geração de anticorpos neutralizantes que limitam a eficácia de imunização repetida, tal como a possibilidade de imunidade pré-existente ao vetor.

**Bactérias:** As bactérias atenuadas podem entregar genes ou proteínas de interesse, tais como E6 e E7, às células apresentadoras de antígeno. Foram explorados e estudados vários vetores bacterianos em vacinas terapêuticas contra o HPV, incluindo *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus lactis* e *Lactobacillus plantarum*. A *Listeria monocytogenes* constitui um vetor promissor devido à sua capacidade de infectar monócitos e macrófagos e segregar listeriolisina O, permitindo a evasão de fagossomas. A Listeriolisina O permite à *Listeria monocytogenes* estar presente no citoplasma das células e compartimentos endossomais, resultando na apresentação de antígenos, tanto através da via do MHC de classe I como de classe II, induzindo uma resposta imunológica CD4 + e CD8 +. A potência da vacina à base de *Listeria monocytogenes* pode, ainda, ser melhorada através da codificação de proteínas recombinantes, compostas por antígenos E6 e E7 do HPV, fundida com moléculas imunoestimulantes, por exemplo, através da fusão de E7 com Listeriolisina O. [4]

**Vírus:** as taxas de infecção altamente eficientes e a expressão de antígenos faz dos vetores virais uma opção viável em vacinas terapêuticas contra o HPV. Os vírus que têm sido utilizados nos estudos incluem adenovírus, vírus adeno-associados, vírus vaccinia e alfavírus.

O futuro da vacinas terapêuticas baseadas em vetores requer a identificação de vetores virais e bacterianos eficientes e a melhoria da imunogenicidade destas vacinas baseadas em vetores através da expressão de citocinas ou moléculas co-estimuladoras. [4]

### 10.1.2 Vacinas baseadas em peptídeos/ proteínas

**Péptidos:** as vacinas peptídicas são seguras, estáveis e fáceis de produzir. No entanto, o uso difundido é restringido pela necessidade de identificar epítomos imunogénicos, correspondentes a moléculas polimórficas do MHC, na população. Devido à fraca imunogenicidade destas vacinas, devem ser simultaneamente administrados adjuvantes, tais como quimiocinas, citocinas e ligantes do recetor *Toll-like*. O futuro das vacinas à base de péptidos, baseia-se na aumento da sua imunogenicidade e no aperfeiçoamento do epítomo para evitar a degradação e, assim, prolongar a apresentação de antígenos. [4]

**Proteínas:** vacinas baseadas em proteínas contêm todos os epítomos antigénicos, contornando assim a limitação restritiva do MHC, relacionado com as vacinas peptídicas. No entanto, apesar de serem vacinas seguras, a sua imunogenicidade é também baixa. As estratégias utilizadas para potenciar essa ação são similares às utilizadas para as vacinas de péptidos. [4]

### 10.1.3 Vacinas baseadas em células dendríticas

**Células dendríticas:** a evasão à imunossupressão induzida pelo HPV pode ser conseguida, através da entrega de peptídeos antigénicos, diretamente às células dendríticas, em indivíduos com lesões associadas ao HPV. Neste contexto, as células dendríticas atuam como adjuvantes naturais. No entanto, a preparação e desenvolvimento destas vacinas são dispendiosos e morosos e, o uso generalizado é, conseqüente e atualmente, impraticável. [4] (Anexo II)

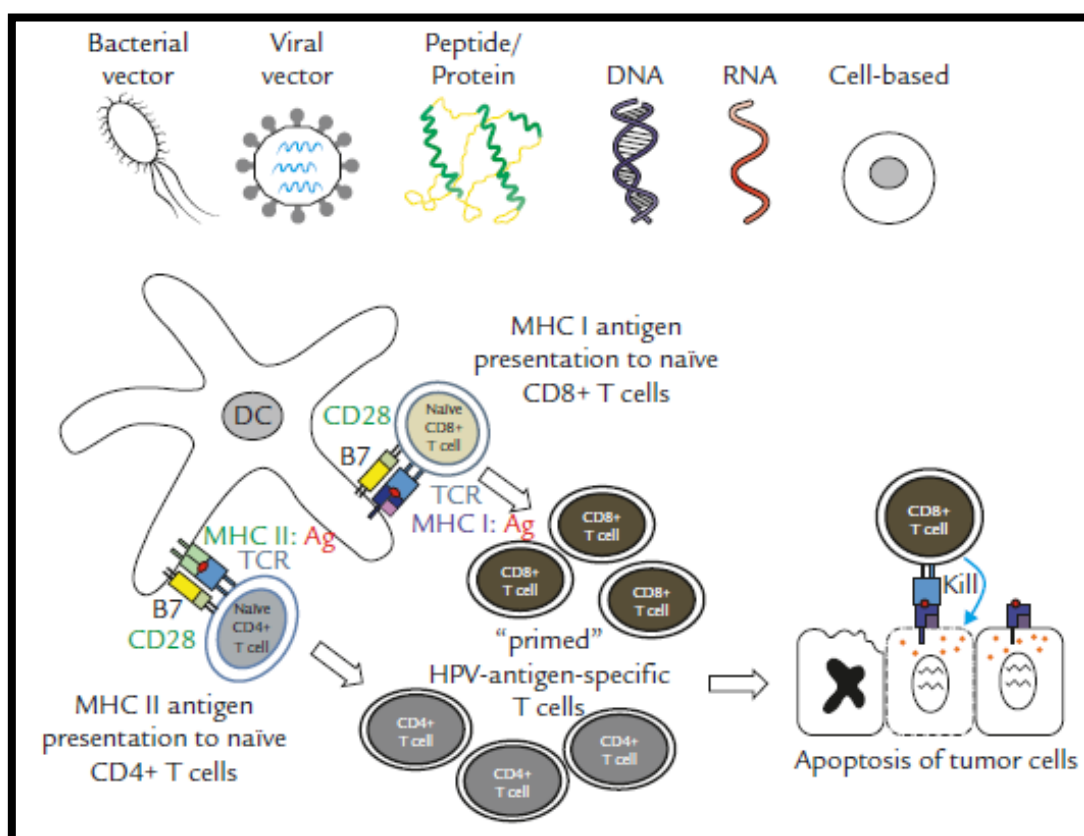


Figura IV – Vacinas terapêuticas de HPV – constituição e formas de atuação. [4]

## II. Conclusões

O papiloma vírus humano apresenta-se como um vírus complexo, pela sua patogenicidade e pelo seu ciclo de replicação viral, que o torna ao mesmo tempo difícil de caracterizar e desafiante de estudar. A problemática e a extensão de infeções por HPV, na população, é cada vez mais um assunto da atualidade entre a comunidade científica, com uma forte componente de investigação, já em curso há largos anos. No entanto, apesar de existirem potenciais alvos antivirais para o HPV, ainda não é conhecida nenhuma terapia antiviral.

O tema do HPV no sexo masculino é, na minha opinião, um assunto que ainda se esconde e não atravessa a fronteira do meio científico para o conhecimento geral da população, pois na concretização deste trabalho consegui perceber o forte desconhecimento por parte da população em geral, no âmbito desta temática da infeção de HPV no homem e em tudo o que esta acarreta.

Tal como muitas problemáticas em saúde, o HPV gerou uma controvérsia particularmente interessante em termos económicos, que achei relevante salientar. A vacinação universal (homens e mulheres) tem numerosos benefícios, sendo que a vacinação do homem tem benefícios diretos na proteção contra uma série de condições relacionadas com o HPV. No entanto, a vacinação universal foi motivo de grande controvérsia e discussão por parte da comunidade científica, uns alegam o claro benefício e uma relação custo-efetividade favorável, ao invés de outros que, apoiam a metodologia de expansão da cobertura da vacinação nas mulheres, como uma opção mais rentável e eficaz.

A elevada infeciosidade das estirpes de HPV leva a concluir, na minha opinião, que é altamente improvável a sua extinção através da vacinação unicamente praticada na mulher. Assim, para os homens beneficiarem da proteção, é necessária a vacinação universal para além da imunidade adquirida pela vacinação do parceiro.

O foco e preocupação na concretização deste trabalho, foi encontrar uma forma concreta e atual de dar a conhecer e abordar alguns aspetos fulcrais do HPV, de uma forma generalizada e, aprofundar alguns tópicos específicos no sexo masculino, nos quais não nos debruçamos diária e frequentemente mas, que são, no fundo, uma realidade muito próxima. Juntamente, achei que seria de valor explicar possíveis soluções e focar, também, promissoras terapêuticas na erradicação deste vírus silencioso.

## 12. Bibliografia

1. Palefsky, J.M., *Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue*. J Adolesc Health, 2010. **46**(4 Suppl): p. S12-9.
2. Marsh, K., et al., *Mind the gaps: What's missing from current economic evaluations of universal HPV vaccination?* Vaccine, 2014. **32**(30): p. 3732-3739.
3. Fathi, R. and M.M. Tsoukas, *Genital warts and other HPV infections: established and novel therapies*. Clin Dermatol, 2014. **32**(2): p. 299-306.
4. Lin, K., et al., *Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines*. J Formos Med Assoc, 2010. **109**(1): p. 4-24.
5. Marty, R., et al., *Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe*. BMC Cancer, 2013. **13**: p. 10.
6. Crosignani, P., et al., *Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination*. BMC Public Health, 2013. **13**: p. 642.
7. José Veríssimo Fernandes, J. M. *Biology and natural history of human papillomavirus infection*. Open Access Journal of Clinical Trials, 2013. **5** p. 1-12.
8. Bernat, D.H., et al., *Characteristics associated with initiation of the human papillomavirus vaccine among a national sample of male and female young adults*. J Adolesc Health, 2013. **53**(5): p. 630-6.
9. Nicole Liddon, J. H., *Acceptability of Human Papillomavirus Vaccine for Males: A Review of the Literature*. Journal of Adolescent Health, 2010. **46** p. 113-123.
10. Christensen, N. D. *Papillomaviruses*. Encyclopedia of Life Sciences, 2007 p. 1-9.
11. Stanley, M.A., *Genital human papillomavirus infections: current and prospective therapies*. J Gen Virol, 2012. **93**(Pt 4): p. 681-91.
12. Antonio Carlos de Freitas, E. C. *Molecular targets of HPV oncoproteins: Potential biomarkers for cervical carcinogenesis*. Biochimica et Biophysica Acta, 2014. **1845** p. 91-103.

13. Christine M. Pierce Campbell, J. L. *Cutaneous human papillomavirus types detected on the surface of male external genital lesions: A case series within the HPV Infection in Men Study*. Journal of Clinical Virology, 2013. **58** p. 652-659.
14. Anna R. Giuliano, G. A., *Epidemiology and pathology of HPV disease in males*. Gynecologic Oncology, 2010. **117** S15-S19.
15. Garland, S. M. *Prevention strategies against human papillomavirus in males*. Gynecologic Oncology, 2010. **117** S20-S25.
16. Newman, P.A., et al., *HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis*. Sex Transm Infect, 2013. **89**(7): p. 568-74.
17. Aimée R. Kreimer, C. M.-Y. *Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study*. Lancet, 2013. **382** p. 877-887.
18. Gregory D.Zimet, S. L. *HPV Vaccine and males: Issues and challenges*. Gynecologic Oncology, 2010. **117** p. S26-S31.
19. Stephen E. Goldstone, H. J. *Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males*. Vaccine, 2013. **31** p. 3849-3855.
20. Grimes, R.M., L.J. Benjamins, and K.L. Williams, *Counseling about the HPV vaccine: desexualize, educate, and advocate*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2013. **26**(4): p. 243-8.

### 13. Anexos

Tratamentos das verrugas genitais e outras infecções provocadas pelo HPV						
Tipo de tratamento	Mec. de ação	Admin.	Segurança na gravidez	% Eliminação	% Recorrência	Comentários
Podofilotoxina	Ligação aos microtubulos celulares	Utente	Não foi estabelecida; a podofilina é contraindicada	45% - 77%	38%	Custo-efetividade
Imiquimode (Aldara®)	Ligação aos TRLs, induz uma resposta imune mediada por células	Utente	Não foi estabelecida	5%: 40%-70%; 3.75%: 28%	5%: 9%-19%; 3.75%: 28%	Disponível em creme a 5% e 3.75%
Polifenol E	Imunoestimulador - várias vias	Utente	Não foi estabelecida	54%-65%	5.9-12%	Maior eliminação nas mulheres
PPD na lesão	Antigénio na lesão desencadeia uma resposta imune contra o HPV	Médico	Sim	47.5%	Desconhecida	Necessário estudos
Cidofovir	Análogo nucleósido inibe a DNA polimerase	Utente		65%	Desconhecida	Necessário estudos
Crioterapia	Congelamento induz lesão dérmica e vascular	Médico	Sim	79%-88%	25%-40%	Somente terapia local
Excisão Cirúrgica	Remoção Cirúrgica	Médico	Sim			
Terapia a laser	Energia da luz infravermelha na área das lesões	Médico	Sim			Dióxido de Carbono é frequentemente utilizado; indicado em indivíduos imunodeprimidos
Interferão	Terapia imunomoduladora, antiproliferativa e antiviral	Médico	Não			
Isotretinoína	Efeito retinóico e imunomodulador	Utente	Não			

I – Tabela: Tratamentos utilizados em verrugas genitais e outras infecções causadas pelo HPV. (Tabela adaptada da referência 11)



<b>Vantagens e desvantagens das vacinas terapêuticas de HPV e estratégias futuras</b>			
	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>	<b>Perspetivas futuras</b>
<b>Baseadas em vetores</b>	Disponíveis inúmeros vetores; Altamente imunogénicas; Pode ser engendrada para expressar citocinas e moléculas co-estimulatórias.	Imunidade pré-existente; Possível predominância da resposta imune ao vetor viral em vez do antígeno de HPV; Anticorpos neutralizantes que limitam a eficácia de imunização repetida; Risco de patologia.	Melhoria da imunidade através de adjuvantes e proteínas de fusão; Evasão de anticorpos neutralizantes, permitindo a imunização repetida.
<b>Baseadas em peptídeos</b>	Segura e estável; Fácil de produzir; Pode combinar vários epítomos em peptídeos de cadeia longa.	Têm que ser determinados os epítomos; Restrição HLA (Human Leukocyte Antigen); Baixa imunogenicidade.	Aumento da imunogenicidade; Melhoria dos epítomos; Entrega de lipopeptídeos.
<b>Baseada em proteínas</b>	Segura e estável; Sem restrições no MHC.	Baixa imunogenicidade; Limitada resposta das células T citotóxicas.	Aumento da imunogenicidade através de adjuvantes e proteínas de fusão.
<b>Baseadas em Células Dendríticas (CD)</b>	Altamente imunogénicas; Múltiplos métodos disponíveis de apresentação do antígeno.	Caro; Produção requer trabalho intenso e individualizado; Falta de concordância na preparação destas vacinas;	Aumentar a sobrevivência das CD; Maior eficiência na apresentação de antígenos; Identificação das vias mais efetivas de entrega de peptídeos às CD.

II – Tabela: Vantagens e desvantagens das vacinas terapêuticas de HPV e estratégias futuras. (Adaptada da referência 4)