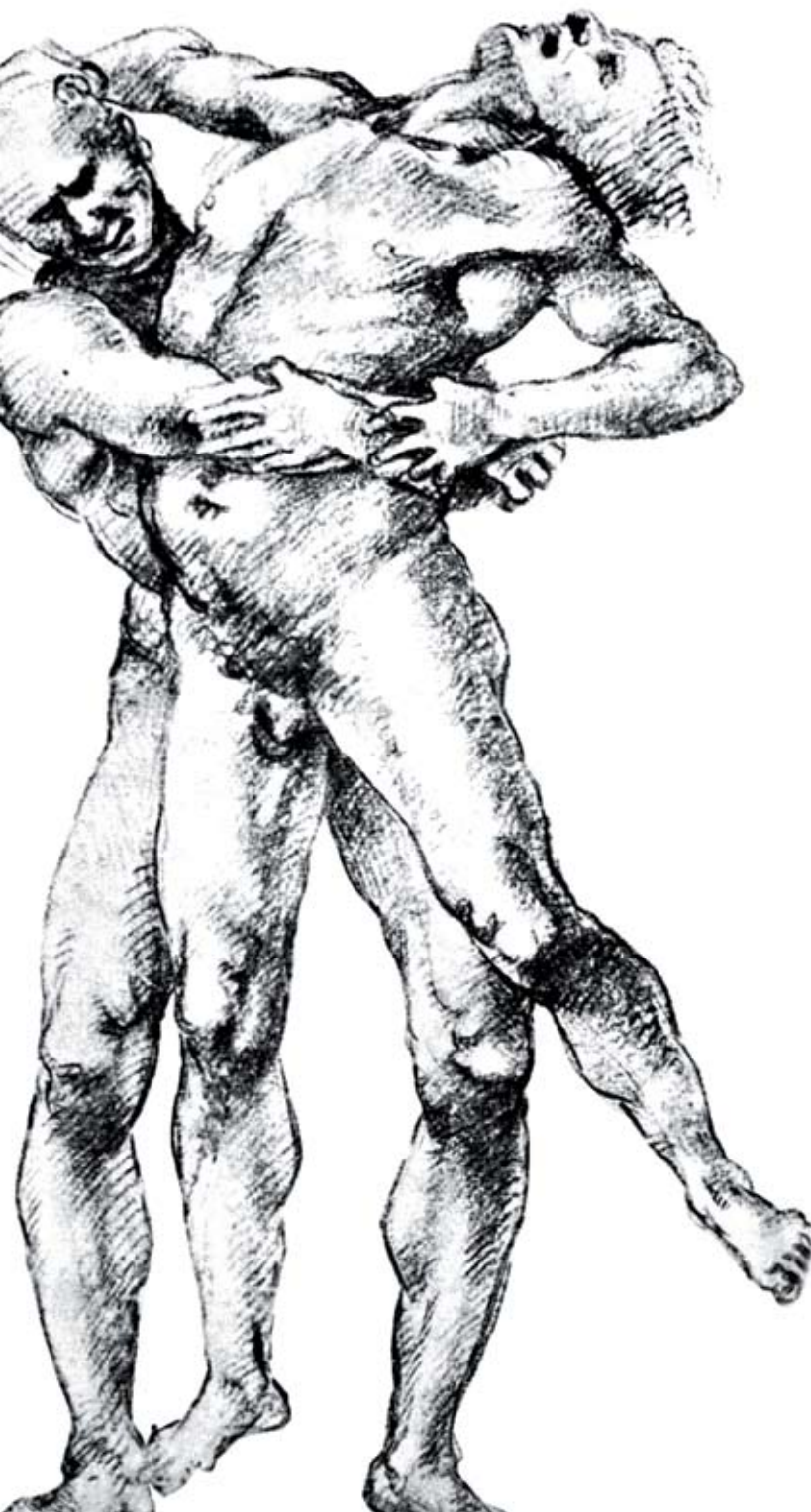


Proteção ampliada

Testes da vacina contra HPV em homens acirram debate sobre quem deve recebê-la

MARCOS PIVETTA

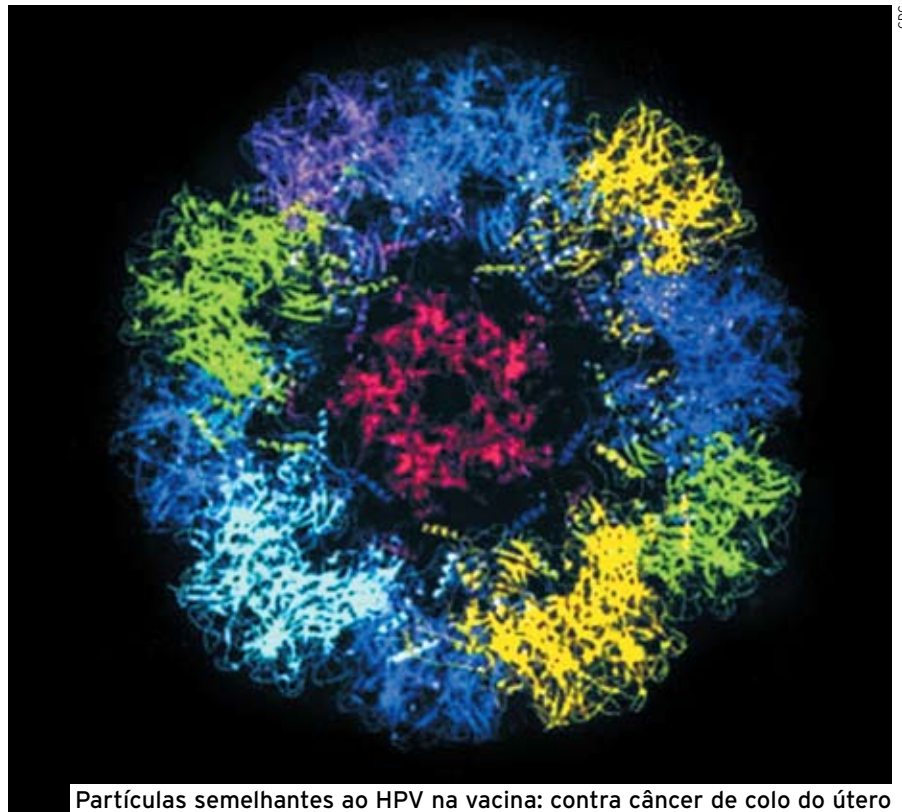


No final do ano passado surgiram os primeiros indícios mais concretos de que os homens também poderiam se beneficiar das vacinas contra o papilomavírus humano (HPV), hoje aprovadas em muitos países, Brasil inclusive, apenas para uso em jovens do sexo feminino como uma das armas contra o câncer de colo do útero, o segundo tipo de tumor mais letal em mulheres de todo o mundo. Resultados preliminares de testes clínicos que estão sendo realizados desde 2005 em 3 mil heterossexuais com a vacina Gardasil, nome comercial do imunizante desenvolvido pelo laboratório Merck Sharp & Dohme contra quatro tipos de HPV, sugerem que o produto também confere uma boa proteção ao sexo masculino. “Em 90% dos casos, a vacina preveniu o aparecimento de verrugas genitais e em 86% evitou o surgimento de infecções”, afirma Luisa Villa, diretora da filial brasileira do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, que já coordenou estudos do imunizante em mulheres e atuou como consultora científica dos testes em homens no Brasil. “Os dados ainda não são definitivos e temos de esperar mais um ou dois anos até termos uma análise mais detalhada.” Financiados pela Merck, os testes clínicos, feitos em indivíduos sem infecção prévia pelo HPV e com idade entre 16 e 26 anos, são também realizados em vários países do mundo, inclusive no Brasil. Homossexuais também participam do estudo, mas ainda não foram divulgadas informações específicas da ação da vacina sobre essa parcela da população masculina.

Até agora as caras vacinas contra o HPV, administradas em três doses ao longo de seis meses a um custo total no Brasil frequentemente acima de R\$ 1 mil, faziam parte do universo médico feminino. Eram um tema quase marginal entre os homens. Era natural que fosse assim. Como está bem demonstrado na literatura médica, as infecções e lesões causadas pelo papilomavírus

humano dos tipos 16 e 18, dois dos quatro tipos de HPV presentes no imunizante da Merck, estão associadas ao surgimento de 70% dos casos de câncer de colo do útero (a vacina ainda contém o HPV-6 e o HPV-11, ligados ao aparecimento de verrugas genitais). Esse tipo de tumor aparece anualmente em mais de meio milhão de mulheres de todo o mundo, sendo que 80% dos casos estão concentrados em países pobres ou em desenvolvimento. Estima-se que 290 mil mulheres morram a cada ano devido ao câncer de colo do útero. Na população masculina, as infecções por HPV ainda são pouco estudadas, mas podem levar à ocorrência de cânceres bem mais raros, como os tumores no pênis (2% dos casos de neoplasias entre homens no Brasil) e no ânus, este último mais comum em homossexuais. Diante dos primeiros estudos que mostram, também no homem, a relação do HPV com o surgimento de tumores nos órgãos genitais e dos resultados preliminares da vacina quadrivalente em testes clínicos com indivíduos do sexo masculino, a Merck requereu recentemente a autorização do Food and Drug Administration (FDA), o órgão do governo norte-americano que controla a venda de alimentos e remédios, para administrar a Gardasil em meninos e jovens de idade entre 9 e 26 anos a fim de prevenir verrugas e outras lesões genitais. A aprovação ainda não saiu.

Embora a discussão no meio médico sobre a eficiência e o alto custo de se imunizar milhões de mulheres com vacinas contra o HPV ainda esteja longe de terminar, os homens passaram recentemente a ser o mais novo foco de trabalhos sobre o papilomavírus. Estudo publicado em agosto do ano passado na revista *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* mostrou que 65% dos homens carregavam alguma forma de HPV. Quase metade dos participantes infectados abrigava tipos do vírus capazes de causar câncer, às vezes de maneira isolada, mas frequentemente misturados a formas não oncogênicas do HPV. Entre os tipos de papilomavírus que predisõem



Partículas semelhantes ao HPV na vacina: contra câncer de colo do útero

ao aparecimento de tumores, os mais encontrados nos homens do estudo foram o HPV-16, HPV-51 e HPV-59. O trabalho procurou pela presença do vírus nos órgãos genitais de 1.200 homens dos Estados Unidos, México e Brasil, de idade entre 18 e 70 anos, sem histórico de doenças sexualmente transmitidas ou infecção pelo HPV. A prevalência total do vírus foi maior no Brasil (72,3%) do que nos Estados Unidos (61,3%) e no México (61,9%).

Fatores de risco - Promiscuidade sexual, falta de higiene íntima e de acesso à rede pública de saúde são fatores que aumentam o risco de a população masculina (e também feminina) contrair o HPV. “Talvez o fato de haver mais homens circuncidados nos Estados Unidos seja um fator de proteção para aquela população contra o vírus”, comenta Luisa Villa, uma das autoras do estudo ao lado de colegas mexicanos e norte-americanos. Prática comum entre os judeus por motivos religiosos, a retirada

do prepúcio, dobra de pele que reveste a extremidade (glande) do pênis, facilita a limpeza do órgão sexual masculino e parece reduzir os níveis de infecção por HPV. Procedimento altamente recomendável, usar preservativos nas relações sexuais diminui a chance de pegar e de disseminar o vírus, mas não elimina totalmente o risco. O HPV é transmitido por meio do contato direto com a pele infectada e o vírus se esconde em locais não cobertos pela camisinha, como a bolsa escrotal. Há cerca de 200 tipos de HPV, dos quais 15 estão associados ao surgimento de tumores. Ninguém questiona que a associação entre HPV e câncer de colo do útero é realmente muito forte e está presente em quase 100% das ocorrências. No caso dos homens, também há forte ligação entre o vírus e tumores no pênis e no ânus.

Um trabalho do Instituto Nacional do Câncer (Inca) e da Fiocruz do Rio de Janeiro, divulgado em outubro passado, contribui para delinear o papel do HPV em tumores típicos dos homens.



Os pesquisadores cariocas mostraram que o papilomavírus estava presente em 75% dos 80 casos de câncer de pênis analisados. “Trabalhos anteriores mostravam uma associação do vírus e desse tipo de câncer em apenas 40% das ocorrências”, comenta Antônio Augusto Ornellas, urologista do Inca, um dos autores do estudo. “Hoje temos técnicas refinadas, como o PCR, que possibilitam encontrar mais facilmente o DNA do vírus nos tecidos cancerosos.” Segundo Ornellas, há poucos trabalhos sobre HPV e câncer de pênis justamente devido à raridade desse tipo de tumor, mais comum em países subdesenvolvidos. “Demoramos quatro anos para conseguir esses 80 casos”, diz o urologista. De posse desses dados, o pesquisador se diz favorável à imunização de mulheres e de homens com vacinas contra o HPV. Além da Gardasil, da Merck, também está disponível em vários países, entre eles o Brasil, a Cervarix, vacina da GlaxoSmith Kline, que confere imunidade contra o HPV-16 e HPV-18, os dois tipos mais ligados ao câncer de colo do útero. “O problema das vacinas é o preço”, comenta o médico do Inca.

O preço é o problema mais evidente. Mas não o único. Os críticos da prescrição em massa da vacina contra o HPV exibem uma série de argumentos em defesa de sua posição, mais cauteloso-

sa do que a exibida por outros médicos e pesquisadores. As versões do imunizante, seja a da Merck ou a da Glaxo SmithKline, são teoricamente capazes de evitar no máximo 70% dos casos de câncer de colo do útero, mas não eliminam a necessidade de as mulheres fazerem periodicamente o Papanicolau, tradicional e eficaz exame preventivo desse tipo de câncer. Também não se sabe por quanto tempo dura a proteção imunológica oferecida pela vacina, em teste há no máximo dez anos. Não está ainda totalmente claro se o imunizante é realmente eficiente na população feminina mais velha, já exposta ao papilomavírus, embora haja dados nesse sentido, provenientes de estudos com mulheres de 26 e 45 anos.

Custo-benefício - Num ponto há grande consenso: jovens que ainda não iniciaram sua vida sexual ou estão no início dela devem ser o público prioritário para receber a vacina. Um estudo publicado na edição de 21 de agosto do *New England Journal of Medicine*, uma conceituada revista médica dos Estados Unidos, questiona a imunização generalizada da população feminina com as atuais vacinas contra o HPV. “O custo-benefício da vacinação contra o HPV dependerá do tempo de duração da proteção oferecida pelas vacinas e será mais bem otimizado por meio da imunização

de garotas pré-adolescentes, centralizando os esforços iniciais em mulheres de até 18 ou 21 anos”, escreveram Jane J. Kim e Sue J. Goldie, da Universidade Harvard, autoras do artigo. Se for necessária uma nova dose de reforço da vacina ao longo da vida, a imunização talvez seja cara demais para ser bancada por um sistema público de saúde e o mais recomendável seria investir ainda mais no Papanicolau. “Apesar das grandes expectativas e dos resultados promissores em estudos clínicos, ainda não temos evidência suficiente de que haja uma vacina eficiente contra o câncer de colo do útero”, opinou a pesquisadora Charlotte J. Haug, editora do *Journal of the Norwegian Medical Association*, em editorial publicado na edição já citada do *New England Journal of Medicine*.

Há também reportagens na imprensa, como a assinada por Elisabeth Rosenthal em 21 de agosto passado no *New York Times*, descrevendo as táticas de propaganda e pressão da indústria farmacêutica junto a médicos, políticos, meios de comunicação e público em geral para promover a vacina contra o HPV. Além de falar das dúvidas sobre a real eficácia dos imunizantes e de possíveis efeitos colaterais, o texto da repórter menciona médicos e enfermeiras que teriam ganho US\$ 4.500 da Merck para dar palestras promocionais sobre a vacina e o câncer de colo do útero e pesquisadores que fazem trabalhos científicos sobre a Gardasil e recebem honorários ou ganhos de consultoria do fabricante. Ainda bem que hoje em dia as melhores revistas científicas pedem aos autores de trabalhos aceitos que explicitem os casos de conflito de interesse. A reportagem termina dizendo que os laboratórios agora querem ampliar o público-alvo da vacina: conseguir sua aprovação para mulheres mais velhas e meninos e jovens do sexo masculino.

Ainda assim, a despeito das dúvidas e limitações da vacina, muitos pesquisadores sérios no exterior e no Brasil defendem a imunização de mais mulheres, talvez até dos meninos antes da iniciação sexual. Aqui o sistema público

A busca da injeção que cura

Vacina candidata a debelar o câncer de colo do útero deverá ser testada em São Paulo no próximo ano

não adotou a vacina contra o HPV em seu calendário, mas o produto está disponível nas clínicas particulares para quem pode pagar o seu preço. “Vacinar os homens também é uma forma de proteger as mulheres do contágio com o vírus”, afirma Edison Fedrizzi, professor de ginecologia e obstetrícia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e chefe de um dos centros no país que testa a vacina quadrivalente em ambos os sexos. “Dessa forma, obtemos a chamada imunização de rebanho.” Ele ainda argumenta que algumas dúvidas que hoje cercam o imunizante contra o HPV também rondaram outras vacinas, como a da hepatite B, e foram dirimidas com o tempo. “As vacinas hoje existentes não são perfeitas, mas não podemos simplesmente esperar pela vacina ideal”, diz Luisa Villa, que vai chefiar o recém-criado Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) das Doenças do Papilomavírus, agraciado com uma verba de R\$ 7 milhões (metade oriunda da FAPESP e metade do governo federal). “Há mulheres morrendo por causa do câncer de colo do útero.” Em 2008, quase 19 mil novos casos da doença devem ter surgido no Brasil, segundo o Inca.

Para lutar contra a associação papilomavírus e tumores, há algumas iniciativas em curso. Vacinas capazes de conferir imunidade a até nove tipos de HPV estão em teste. Em São Paulo, o Instituto Butantan, um dos principais centros de produção de vacinas no país, também trabalha há quatro anos no projeto de uma versão nacional de imunizante contra o HPV. “A vacina contra o papilomavírus tem semelhanças com a da hepatite B, que já fabricamos”, comenta Paulo Lee Ho, diretor do centro de biotecnologia do Butantan. “Já conseguimos produzi-la na bancada do laboratório, mas o problema é fazer isso em escala comercial.” Enquanto um imunizante nacional não fica pronto, uma nova vacina internacional deverá ser testada no Brasil em 2010. A formulação tem um objetivo ambicioso: não apenas prevenir, mas também curar o câncer de colo do útero (ver ao lado). ■

Em 2010 o Brasil deverá ser o primeiro lugar do mundo a testar uma candidata a vacina contra o HPV com características muito particulares: o imunizante tentará não só prevenir as infecções pelo vírus, evitando assim o surgimento do câncer de colo do útero em mulheres não infectadas, mas também erradicar o patógeno e os tumores em pacientes que já manifestaram a doença. Desenvolvida com verba da Fundação Bill & Melinda Gates pela equipe do pesquisador Robert Garcea, da Universidade do Colorado, a nova vacina tem a ambição de ser, ao mesmo tempo, uma ferramenta preventiva e curativa - e que deverá ter um preço muito baixo (alguns poucos dólares por dose), diferentemente dos caros imunizantes lançados pelos laboratórios comerciais. Afinal, seu público-alvo são os países em desenvolvimento, onde as condições de higiene e os serviços médicos precários fazem do HPV um enorme fator de risco para a ocorrência de câncer, e onde não há dinheiro suficiente para bancar as atuais vacinas. “A vacina atualmente está sendo produzida pela empresa BioSidus em Buenos Aires e provavelmente estará pronta para os testes clínicos em São Paulo em 2010”, diz Garcea, em entrevista por e-mail a Pesquisa FAPESP. Os testes iniciais, a cargo da equipe de Luisa Villa, do Instituto Ludwig, vão averiguar se a vacina é segura para mulheres com infecções persistentes por HPV-16 em lesões de baixo grau do colo de útero. Esse tipo de papilomavírus é responsável por uma série de lesões precursoras e por 50% dos casos do câncer de colo do útero.

A vacina pode ser uma evolução das hoje existentes no mercado.

Para induzir a resposta do sistema imunológico ao HPV, os imunizantes atuais injetam no organismo uma formulação muito parecida com o próprio vírus, denominada *virus-like particles*, VLP, na sigla em inglês. Faz parte do VLP a proteína L1, principal constituinte da “capa” que envolve o genoma do HPV. O preparado, no entanto, não contém o DNA do patógeno. Dessa forma, ao ser inoculada no organismo, a vacina, composta de um vírus vazio, sem material genético, provoca a mesma reação imunológica que o contato com o próprio HPV ocasionaria. O organismo produz anticorpos específicos contra o tipo de HPV usado para fabricar o imunizante. Nas vacinas comerciais, a proteína L1 é obtida, com auxílio da engenharia genética, em leveduras ou células de insetos. No caso da nova vacina, os cientistas acreditam ter desenvolvido uma forma mais eficaz e barata de obter uma boa imunização. Usam a conhecida bactéria *Escherichia coli* como meio de síntese da proteína L1 fusionada com uma outra proteína, a E7. O método teria duas grandes vantagens: redundaria numa vacina mais fácil de ser purificada, que poderia ser armazenada na forma de pó, dispensando os gastos com refrigeração em sua conservação; a combinação das duas proteínas na vacina geraria uma resposta imunológica capaz até de debelar infecções já instaladas. Testada em roedores, a vacina funcionou bem.

Se funcionar contra o HPV-16, a vacina terapêutica desenvolvida com dinheiro doado pelo dono da Microsoft poderá rapidamente incorporar mais formulações para atacar todos os tipos de papilomavírus que causam câncer. Pelo menos essa é a esperança dos pesquisadores.