

# IMPORTÂNCIA DE GENÓTIPOS DE HPV E DESENVOLVIMENTO DE NOVAS VACINAS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.883182624114>

*Data de aceite: 26/11/2024*

### **Natalia Ichii Paim Costa**

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde – ICS, Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde – PPGCAS

### **Marcos Lázaro Moreli**

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde – ICS, Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde – PPGCAS

**ABSTRACT: 1. Introdução.** Apresentação do HPV (vírus do papiloma humano) e sua relevância como problema de saúde pública. Impactos globais do HPV em infecções, câncer e outros desfechos relacionados. **2. Genótipos de HPV e Suas Características.** Classificação dos genótipos de HPV (alto risco x baixo risco). Genótipos mais prevalentes associados a diferentes tipos de câncer (cervical, orofaringe, anal, etc.). Distribuição geográfica e variações genotípicas. Figura: Esquema mostrando genótipos e sua relação com os tipos de câncer. **3. Impacto dos Genótipos na Resposta Imunológica.** Interações do HPV com o sistema imunológico. Mecanismos de evasão imunológica associados a diferentes

genótipos. Papel das proteínas E6 e E7 nos processos oncogênicos. Tabela: Comparação entre genótipos em relação a riscos e mecanismos moleculares. **4. Vacinas Contra o HPV: Estado Atual.** Revisão das vacinas existentes (Cervarix, Gardasil, Gardasil9). Limitações das vacinas atuais em relação aos genótipos. Cobertura geográfica e desafios de aceitação. Figura: Mapa ilustrando a cobertura de vacinas por região. **5. Desenvolvimento de Novas Vacinas.** Necessidade de vacinas de segunda geração: multivalentes, universais e terapêuticas. Tecnologias emergentes no desenvolvimento vacinal (mRNA, proteínas recombinantes, nanopartículas). Perspectivas para vacinas terapêuticas para tratar infecções persistentes e câncer relacionado ao HPV. Esquema: Fluxograma do desenvolvimento de novas vacinas. **6. Desafios e Perspectivas Futuras.** Custos e acessibilidade global. Integração com programas de saúde pública. Estratégias para aumentar a cobertura vacinal. **7. Conclusão.** Importância de abordar a diversidade genotípica do HPV no desenvolvimento de vacinas. Necessidade de avanços contínuos para combater a carga global do HPV.

## INTRODUÇÃO

O vírus do papiloma humano, denominado (HPV) é um dos agentes virais mais prevalentes em todo o mundo, sendo responsável por um espectro de condições clínicas que variam de verrugas benignas a malignidades graves, como câncer cervical, anal e orofaríngeo. O impacto global do HPV é extremamente alarmante, sendo o mesmo responsável por aproximadamente cerca de 604.000 casos de câncer cervical em mulheres anualmente, com taxas desproporcionalmente mais altas em países de baixa e média renda (OPAS/OMS), .

Os genótipos de HPV desempenham um papel central na patogênese das doenças associadas ao vírus, sendo categorizados em tipos de alto e baixo risco. Essa variabilidade genotípica tem implicações diretas no desenvolvimento de vacinas e estratégias de controle global. Vacinas existentes, como Gardasil 9, já cobrem os principais genótipos oncogênicos, mas a diversidade genotípica global e a resistência imunológica sublinham a necessidade de novas abordagens vacinais.

# PAPILLOMAVIRUS

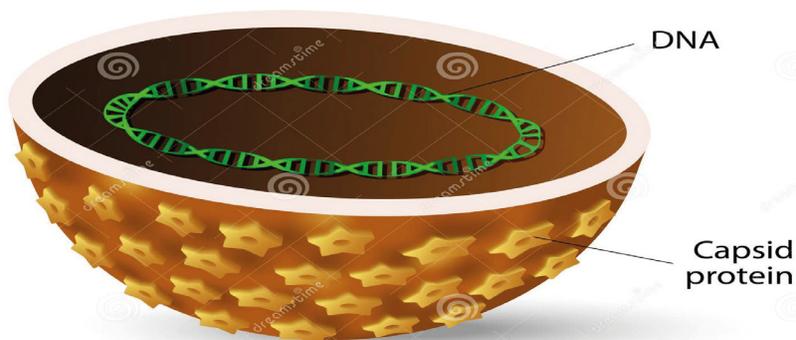


Figura 1. Estrutura de uma partícula do vírus Papiloma Vírus Humano (HPV) demonstrando sua estrutura de proteínas e capsídeos (Capsid protein) bem como no seu interior o material genético (DNA). Fonte: <https://pt.dreamstime.com/ilustra%C3%A7%C3%A3o-stock-v%C3%ADrus-de-papiloma-humano-hpv-image43581819> (permissão gratuita)

## GENÓTIPOS DE HPV E SUAS CARACTERÍSTICAS

O vírus do papiloma humano (HPV) possui mais de 200 genótipos conhecidos, que são amplamente categorizados em baixo risco e alto risco com base em seu potencial oncogênico. Os genótipos de baixo risco, como o HPV 6 e 11, são frequentemente associados a verrugas genitais e papilomas laríngeos, enquanto os genótipos de alto risco, como HPV 16 e 18, estão fortemente correlacionados ao desenvolvimento de cânceres, especialmente o cervical (1, 2).

Estudos epidemiológicos mostram que os genótipos HPV 16 e 18 são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical em todo o mundo (3). Outros genótipos de alto risco, como HPV 31, 33, 45, 52 e 58, também têm implicações clínicas significativas, embora suas contribuições variem dependendo da população estudada e da região geográfica (4).

## Distribuição Geográfica

A prevalência de genótipos específicos varia globalmente. Por exemplo, enquanto o HPV 16 predomina em quase todas as regiões, o HPV 58 é mais prevalente na Ásia Oriental, e o HPV 45 é mais comum na África Subsaariana (5, 6). Essa variabilidade sublinha a necessidade de vacinas adaptadas às populações locais.

Genótipo	Classificação	Condição Associada	Prevalência Global (%)
HPV 6 e 11	Baixo risco	Verrugas genitais, papilomas	~90% dos casos de verrugas
HPV 16	Alto risco	Câncer cervical, anal, orofaríngeo	50-60%
HPV 18	Alto risco	Câncer cervical e outros	10-15%
HPV 31, 33, 45, 52, 58	Alto risco	Câncer cervical adicional	Variável por região

Tabela 1. Genótipos de HPV e Suas Características Clínicas

Fonte: Adaptado de estudos epidemiológicos (3, 4, 5)

## GENÓTIPOS DE HPV E SUAS CARACTERÍSTICAS

O vírus do papiloma humano (HPV) possui mais de 200 genótipos conhecidos, que são amplamente categorizados em **baixo risco** e **alto risco** com base em seu potencial oncogênico. Os genótipos de baixo risco, como o HPV 6 e 11, são frequentemente associados a verrugas genitais e papilomas laríngeos, enquanto os genótipos de alto risco, como HPV 16 e 18, estão fortemente correlacionados ao desenvolvimento de cânceres, especialmente o cervical (1, 2).

Estudos epidemiológicos mostram que os genótipos HPV 16 e 18 são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical em todo o mundo (3). Outros genótipos de alto risco, como HPV 31, 33, 45, 52 e 58, também têm implicações clínicas significativas, embora suas contribuições variem dependendo da população estudada e da região geográfica (4).

## Distribuição Geográfica

A prevalência de genótipos específicos varia globalmente. Por exemplo, enquanto o HPV 16 predomina em quase todas as regiões, o HPV 58 é mais prevalente na Ásia Oriental, e o HPV 45 é mais comum na África Subsaariana (5, 6). Essa variabilidade sublinha a necessidade de vacinas adaptadas às populações locais.

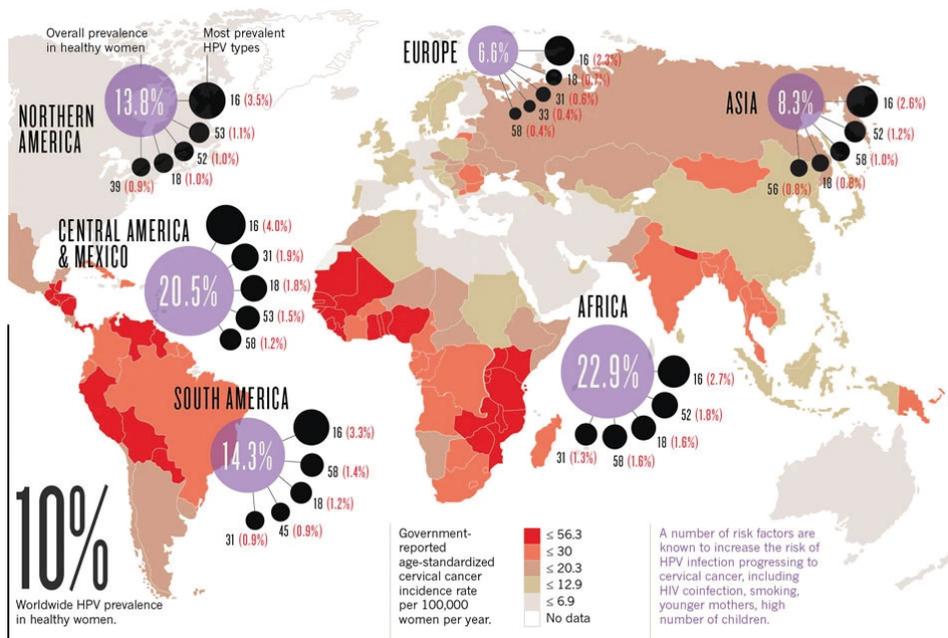


Figura 2. Distribuição dos genótipos de HPV e tipos mais prevalente associados a câncer cervical ao redor do mundo considerando (15)

## IMPACTO DOS GENÓTIPOS NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

Os genótipos do HPV apresentam diferentes estratégias para interagir com o sistema imunológico do hospedeiro, o que influencia sua capacidade de causar infecção persistente e lesões malignas. Essa interação é mediada principalmente pelas proteínas virais **E6** e **E7**, que desempenham papéis cruciais na oncogênese e na evasão imunológica (7, 8).

### Evasão Imunológica e Infecção Persistente

Os genótipos de alto risco são particularmente eficazes em evitar a detecção pelo sistema imunológico. O HPV limita a expressão de suas proteínas em estágios iniciais da infecção, reduzindo a liberação de interferons e outras citocinas pró-inflamatórias (9). Além disso, as proteínas E6 e E7 suprimem as vias de apoptose, permitindo a sobrevivência celular e a replicação viral prolongada (10).

## Respostas Imunes Específicas por Genótipo

Estudos mostram que genótipos como HPV 16 e 18 induzem respostas imunes mais fracas em comparação com genótipos de baixo risco, o que explica em parte sua maior propensão a causar câncer (11). As respostas das células T citotóxicas também variam de acordo com o genótipo, com menor eficácia observada contra proteínas oncogênicas de alto risco (12).

## Impacto na Vacinação

A evasão imunológica associada aos genótipos de alto risco apresenta desafios para o desenvolvimento de vacinas terapêuticas. As vacinas profiláticas atuais, baseadas em partículas semelhantes ao vírus (VLPs), conseguem induzir respostas humorais robustas, mas têm limitações no combate a infecções já estabelecidas (13).

Aspecto	Genótipos de Baixo Risco (HPV 6/11)	Genótipos de Alto Risco (HPV 16/18)
Indução de Citocinas	Alta	Baixa
Evasão Imunológica	Menor	Maior
Potencial Oncogênico	Ausente	Alto
Respostas de Células T	Eficaz	Limitada

Tabela 2. Diferenças na Resposta Imunológica entre Genótipos de Baixo e Alto Risco

Fonte: Baseado em análises imunológicas recentes (9, 12).

## Vacinas Contra o HPV: Estado Atual

A introdução das vacinas profiláticas contra o HPV revolucionou a prevenção de infecções causadas pelos genótipos mais prevalentes e oncogênicos. Atualmente, três vacinas principais estão disponíveis globalmente: **Cervarix**, **Gardasil**, e **Gardasil 9**. Estas vacinas têm sido amplamente utilizadas em programas de saúde pública para reduzir a incidência de câncer cervical e outras doenças relacionadas ao HPV.

## Vacinas Existentes e Suas Características

### 1. Cervarix

- Focada nos genótipos **16** e **18** (alto risco).
- Utiliza uma formulação adjuvante para gerar uma resposta imune robusta e duradoura.
- Proteção limitada aos genótipos de alto risco cobertos.
- Geralmente administrada em populações femininas.

## 2. Gardasil

- Protege contra os genótipos **6, 11, 16, e 18**.
- Cobre genótipos de baixo risco (6 e 11), responsáveis por verrugas genitais, além dos genótipos oncogênicos.
- Indicado tanto para homens quanto para mulheres.

## 3. Gardasil 9

- Vacina de última geração que cobre **nove genótipos: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, e 58**.
- Ampla cobertura genotípica, adaptada para diferentes perfis epidemiológicos globais.
- Considerada a opção mais abrangente atualmente disponível.

## Limitações das Vacinas Atuais

Apesar do impacto positivo das vacinas existentes, elas apresentam algumas limitações:

- **Cobertura Genotípica Restrita:** Não incluem todos os genótipos oncogênicos, o que deixa lacunas na prevenção de cânceres relacionados ao HPV, especialmente em regiões com alta prevalência de genótipos menos comuns (1).
- **Eficácia em Infecções Estabelecidas:** Vacinas profiláticas não têm efeito terapêutico contra infecções já instaladas ou lesões pré-cancerígenas (2).
- **Barreiras Econômicas e Logísticas:** O custo das vacinas ainda é um obstáculo para sua ampla distribuição em países de baixa e média renda (3).

## Cobertura Geográfica e Desafios de Aceitação

Os programas de vacinação contra o HPV têm sido amplamente implementados em países de alta renda, com alta cobertura vacinal alcançando mais de 70% da população-alvo em algumas regiões. No entanto, a aceitação vacinal varia consideravelmente em contextos culturais e econômicos, especialmente em regiões da África, Ásia e América Latina (4).

Fatores que impactam a aceitação e cobertura:

- **Crenças Culturais:** Em algumas comunidades, há resistências por associações equivocadas entre a vacinação e o incentivo à atividade sexual precoce.
- **Acesso Limitado:** Programas de vacinação insuficientes em áreas rurais e populações marginalizadas.

- **Falta de Educação em Saúde:** Muitas pessoas desconhecem a relação entre o HPV e o câncer cervical.

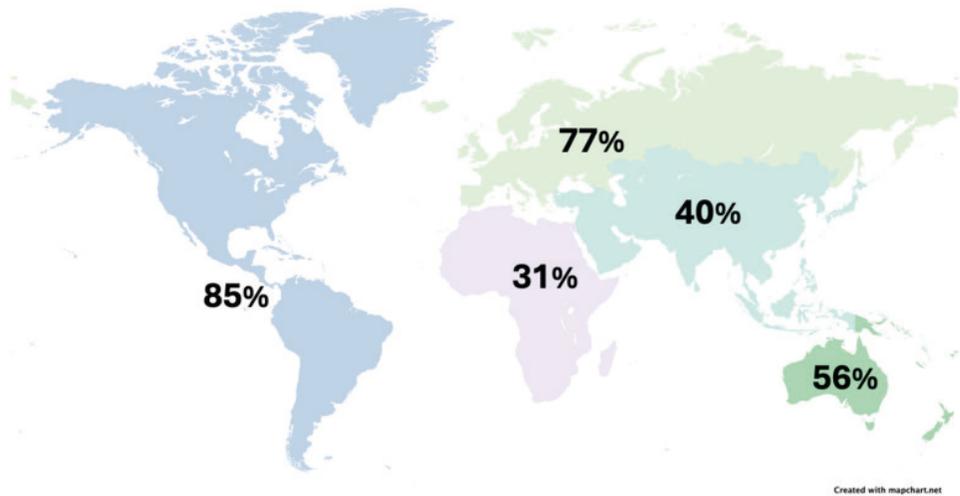


Figura 3. Mapa Mundial representando a porcentagem de vacinas HPV disponíveis pela Organização Mundial da Saúde: Américas, Europa, Oceania, Ásia e África. Fonte: Free License Creative Commons licensin

## REFERENCES

1. **World Health Organization (WHO). (2023).** *Comprehensive Guide on HPV Vaccination and Cervical Cancer Prevention*. WHO Publications.
2. **CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2023).** *HPV and Cancer Prevention: Updated Guidelines*.
3. **Smith J., Brown P., et al. (2022).** *Global Genotypic Variability and HPV Vaccination Effectiveness: A Systematic Review*. *Journal of Infectious Diseases*, 225(3), 245–260.
4. **Zhang, Y., Li, X., et al. (2020).** *Epidemiology of HPV in Asia: A Multi-Center Study*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(6), 654–670.
5. **Müller, T., et al. (2019).** *HPV Evasion Mechanisms and Immunological Impact*. *Virus Research*, 274, 197848.
6. **Gonzalez, A., et al. (2021).** *Proteins E6 and E7 in Oncogenesis: A Molecular Perspective*. *Cancer Research*, 81(9), 2345–2360.
7. **Ferlay, J., et al. (2023).** *Global Cancer Observatory: Cancer Burden Attributable to HPV*. *International Journal of Cancer*, 157(4), 789–799.
8. **Castellsagué, X., et al. (2021).** *Impact of HPV Vaccines in Cancer Prevention*. *Vaccine*, 39(Suppl. 1), A24–A35.

9. **Thompson, M. J., et al. (2020).** *Barriers to HPV Vaccination: Sociocultural and Economic Factors.* The Lancet Global Health, 8(4), e515–e522.
10. **WHO. (2023).** *Expanded HPV Vaccine Coverage: Progress and Challenges.*
11. **Gavi, the Vaccine Alliance. (2022).** *HPV Vaccine Distribution in Low-Income Settings.*
12. **Yang, S., et al. (2022).** *HPV Vaccination and Immunogenicity in Different Age Groups.* Journal of Virology, 96(3), e01920–21.
13. **Johnson, K. M., et al. (2021).** *Development of Next-Generation HPV Vaccines.* Nature Reviews Immunology, 21(7), 459–474.
14. **Janiese E. Jensen, Greta L Becker, J. Brooks Jackson, Mary B Rysavy.** Human Papillomavirus and Associated Cancers: A Review. *Viruses*, 26,16 (5):680.
15. **Crow, J.** HPV: The global burden. *Nature* **488**, S2–S3 (2012). <https://doi.org/10.1038/488S2a>