



INTERVENÇÕES INOVADORAS NA PROMOÇÃO DA SAÚDE: VACINAS TERAPÊUTICAS E ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DO HPV

INGRID ANDRÊSSA DE MOURA

RESUMO

Introdução: A saúde da família e da comunidade é um campo essencial para promover o bem-estar coletivo, abrangendo áreas como a rede de atenção à saúde, atenção primária e fatores que afetam grupos comunitários. Nesse âmbito, um tema relevante que conecta diversas áreas mencionadas é o desenvolvimento de vacinas terapêuticas, com foco especial no tratamento de magnilidades causadas pelo Vírus do Papiloma humano (HPV). **Objetivo:** O trabalho busca realizar uma revisão de literatura sobre estratégias de controle do HPV, explorando o potencial terapêutico das vacinas em lesões pré-existentes. **Metodologia:** A pesquisa utilizou bases de dados acadêmicas, excluindo estudos não relacionados e informações desatualizadas, focando em artigos científicos publicados nos últimos oito anos. **Resultados e Discussão:** As atuais técnicas de prevenção incluem vacinação profilática e rastreamento para lesões pré-cancerosas do colo do útero. As vacinas existentes são eficazes na prevenção, mas não têm impacto terapêutico estabelecido. O rastreamento, embora eficaz, enfrenta desafios de acessibilidade e custo-efetividade. A falta de programas eficazes em países de baixa renda contribui para altas taxas de câncer cervical. As opções de tratamento convencionais, como quimioterapia, cirurgia e radioterapia, têm limitações e efeitos colaterais significativos. A imunoterapia, incluindo vacinas terapêuticas, emerge como uma abordagem promissora. Estudos clínicos avaliam diferentes tipos de vacinas terapêuticas, destacando vantagens e desvantagens, desde vetores bacterianos até ácidos nucleicos. **Conclusão:** Dessa forma, o trabalho destaca a necessidade de abordagens integradas na promoção da saúde comunitária, enfatizando o papel das vacinas terapêuticas no tratamento do HPV. A pesquisa contínua e a implementação efetiva dessas estratégias são cruciais para transformar o controle do HPV e melhorar os resultados terapêuticos.

Palavras-chave: Saúde coletiva; Profilaxia; Imunoterapia; Câncer cervical; Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A saúde da família e da comunidade é um campo crucial na promoção do bem-estar coletivo, abrangendo diversas áreas, como a rede de atenção à saúde, atenção primária e fatores que interferem na saúde de grupos comunitários. No contexto dessas práticas, intervenções inovadoras têm ganhado destaque, especialmente no que diz respeito à promoção da saúde, tratamento e prevenção de doenças (MICHAELSON; PILATO; DAVISON, 2021). Nesse âmbito, um tema relevante que conecta diversas áreas mencionadas é o desenvolvimento de vacinas terapêuticas, com foco especial no tratamento de magnilidades causadas pelo Vírus do Papiloma humano (HPV).

O HPV é uma preocupação global de saúde pública, sendo associado a diversos tipos de câncer, incluindo o câncer cervical. O câncer do colo do útero associado ao HPV é o quarto câncer mais comum na população feminina e é considerado um problema crítico de saúde

pública em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento (ARBYN et al., 2020; BRUNI, L. ET AL., 2021). As estratégias atuais de controle da infecção viral estão fundamentadas na triagem de rotina e na vacinação profilática, implementada como programa mundial de vacinação (BASOYA; ANJANKAR, 2022; OLIVEIRA; NICCOLAI, 2021). No entanto, a aceitação da vacina preventiva contra o HPV pode ser prejudicada por desinformação, mitos e estigmas relacionados à sexualidade. Em muitas culturas, a relutância em discutir questões de saúde sexual pode resultar em resistência à vacinação, afetando a cobertura vacinal (VORSTERS et al., 2017). Em países em desenvolvimento, as desigualdades sociais e econômicas podem resultar em acesso desigual às campanhas de vacinação e aos programas de triagem (BRUNI, L. ET AL., 2021). Por sua vez, a falta de educação em saúde sobre o HPV e a importância da vacinação contribui para baixas taxas de procura por imunização.

Assim, é crucial adotar abordagens abrangentes que incluam educação em saúde, estratégias de conscientização culturalmente sensíveis, melhorias na infraestrutura de saúde e o fortalecimento dos sistemas de saúde em geral. No entanto, nesse ínterim, a carência na adesão vacinal faz com que a população sexualmente ativa seja infectada pelo vírus (KALLIALA et al., 2020). Embora as vacinas existentes sejam eficientes na prevenção de novas infecções, não têm impacto terapêutico estabelecido (LIU et al., 2022). Essa limitação acarreta um problema para as pessoas que já carregam a infecção crônica pelo HPV, dado que os tratamentos atualmente disponíveis, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, são apenas moderadamente bem-sucedidos, e pouco eficientes contra lesões de alto grau (OLIVEIRA; NICCOLAI, 2021). Apesar dessas limitações, o desenvolvimento vacinas terapêuticas representa uma abordagem inovadora na luta contra o HPV (LIU et al., 2022). Essas vacinas têm o potencial de estimular respostas imunológicas específicas, fortalecendo a capacidade do corpo de combater o tumor e diminuir as complicações associadas aos métodos de tratamento convencionais (SAXENA et al., 2021).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre as estratégias atuais de controle da infecção viral do HPV e explorar o potencial das vacinas terapêuticas no tratamento de lesões pré-existentes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa abrangente nas bases de dados acadêmicas PubMed, Scopus e ScienceDirect utilizando os termos de busca “Prevention”; “HPV” e “Therapeutic Vaccines” e “HPV”. Foram excluídos artigos não relacionados ao tema, estudos com metodologias questionáveis e informações desatualizadas. Foram incluídos estudos científicos, revisões sistemáticas e meta-análises publicados nos últimos oito anos. Os dados extraídos incluíram informações sobre estratégias atuais de controle do HPV, desafios enfrentados por essas estratégias e evidências relacionadas ao potencial terapêutico das vacinas terapêuticas direcionadas a doenças relacionadas ao HPV.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As técnicas atuais de prevenção da infecção por HPV e do câncer cervical incluem uma variedade de medidas preventivas. Entre essas intervenções destacam-se os programas de vacinação que visam a imunização contra o HPV, bem como a introdução de programas de rastreio para diagnóstico precoce de lesões pré-cancerosas do colo do útero (OLIVEIRA; NICCOLAI, 2021).

A vacinação profilática contra o HPV é uma das estratégias mais eficazes. Atualmente, as vacinas disponíveis (Cervarix®, Gardasil®, Gardasil® -9 e Cecolin) são

baseadas em partículas semelhantes a vírus que contêm a proteína viral L1, com o objetivo de estimular a produção de anticorpos neutralizantes (CHENG; WANG; DU, 2020; MARKOWITZ; SCHILLER, 2021). Além de prevenir o aparecimento de cânceres cervicais e anogenitais e a formação de verrugas, reduz o risco de outros tipos de câncer associados ao HPV, como cânceres anais, vulvares, vaginais e de cabeça e pescoço (DE SANJOSÉ et al., 2018; DIANA; CORICA, 2021). No entanto, devido ao seu mecanismo de ação focado na resposta humoral antes de uma possível infecção, essas vacinas atuais não eliminam com sucesso os tumores estabelecidos porque não podem gerar respostas celulares para atacar as células infectadas (LIU et al., 2022). Assim, a realização de exames de rastreio é crucial para detectar precocemente lesões pré-cancerosas do colo do útero.

A identificação precoce de lesões pré-cancerosas por meio de testes de detecção de HPV, isoladamente ou em combinação com exames de Papanicolaou, identifica efetivamente as mulheres em risco de desenvolver câncer cervical (BASOYA; ANJANKAR, 2022). No entanto, possuem desafios relacionados à acessibilidade, disseminação, custo-efetividade e detecção em estágios avançados (TSU et al., 2018). Em muitos países, o HPV é considerado a infecção sexualmente transmissível mais prevalente (BRUNI, L. ET AL., 2021). Como resultado, o câncer cervical é a segunda doença mais frequente entre as mulheres a nível mundial e é uma das principais causas de morte em países em desenvolvimento (ARBYN et al., 2020). Essa disparidade é atribuída à falta de programas eficazes de triagem e à disponibilidade limitada de vacinas profiláticas contra o HPV (DORJI et al., 2021). Consequentemente, os países de baixa e média renda possuem a maior carga da doença e lesões identificadas tardiamente aumentando a incidência de neoplasia intraepitelial e carcinoma *in situ* (KALLIALA et al., 2020).

Assim, as opções convencionais de tratamento para indivíduos com câncer cervical avançado ou recorrente envolvem quimioterapia, cirurgia e radioterapia (OLIVEIRA; NICCOLAI, 2021). Embora essas modalidades terapêuticas tenham sido amplamente utilizadas, estão associadas a riscos de recorrência da doença, sobrevida curta e efeitos adversos significativos (BOILESEN; NIELSEN; HOLST, 2021). A quimioterapia utiliza substâncias como paclitaxel, cisplatina, adriamicina, ifosfamida, e fluorouracil com o objetivo de impedir a proliferação de células cancerígenas no colo do útero (KAUR et al., 2020; MOORE et al., 2007; SCATCHARD et al., 2012). No entanto, essa abordagem traz consequências indesejáveis, como náuseas, diarreia, vômitos, queda de cabelo e fadiga (REGALADO PORRAS; CHÁVEZ NOGUEDA; POITEVIN CHACÓN, 2018). Por outro lado, a cirurgia envolve vários procedimentos como criocirurgia, ablação a laser e conização para lesões pré-malignas, e histerectomia e linfadenectomia que visam eliminar o tumor em estágios mais avançados (DIO et al., 2023; GUIMARÃES et al., 2022). Infelizmente, esta técnica acarreta riscos cirúrgicos, incluindo infecção, recorrência, disfunção sexual e sangramento (DIO et al., 2023). Por último, a radioterapia depende de radiação ionizante que pode causar cansaço e irritação da pele (CHARGARI et al., 2022).

Apesar dessas limitações, a imunoterapia demonstrou um potencial significativo no tratamento de vários tipos de câncer, incluindo o câncer cervical (ROSTAMIZADEH et al., 2022). A imunoterapia estimula o sistema imunológico do paciente a reconhecer e combater as células tumorais de forma mais eficaz (KOURY et al., 2018). Essas terapias mais recentes buscam minimizar efeitos adversos e oferecer uma abordagem mais específica contra o câncer cervical, seja de forma individual ou como terapia combinada (AGHBASH et al., 2022). Nesse sentido, as vacinas terapêuticas representam uma estratégia promissora em imunoterapia (LIU et al., 2022). Essas vacinas visam estimular uma resposta imune específica contra antígenos tumorais para promover a eliminação de células cancerígenas e prevenir a recorrência da doença (SAXENA et al., 2021). Estudos clínicos e pré-clínicos estão em andamento para avaliar a eficácia e segurança dessas vacinas no tratamento do câncer cervical (LOPES;

VANDERMEULEN; PRÉAT, 2019). Esses estudos consistem em vacinas de primeira geração (vetores bacterianos e virais), vacinas de subunidades (peptídeos e proteínas), células imunes e vacinas de terceira geração (ácidos nucleicos). De modo geral, as vantagens e desvantagens de cada tipo vacinal podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de vacinas terapêuticas contra o Câncer Cervical.

Vacina	Vantagens	Desvantagens	Referências
Vetores Bacterianos	Induzem imunidade duradoura;	Podem gerar respostas contra o vetor e causar doença em pessoas imunocomprometidas. Maior possibilidade de reações adversas.	(ASMAMAW MENGSTIE, 2022; SRIVASTAVA et al., 2021; TRAVIESO et al., 2022)
	Eficazes com uma única dose;		
Vetores Virais	Induzem imunidade robusta; Eficazes com uma ou duas doses;		
Peptídeos	Menos propensos a causar reações adversas graves; Podem ser facilmente modificadas.	Imunidade pode não ser tão duradoura; Menor resposta imune comparado a vacinas vivas.	(ABDELMAGEED et al., 2020; CALVO TARDÓN et al., 2019; HADIANAMREI; ZHAO, 2022)
Proteínas	Mais estáveis e fáceis de produzir em larga escala; menos reações adversas em comparação com vacinas vivas.	Necessidade de adjuvantes para aumentar a eficácia.	(AKHATOVA et al., 2021; MARDANI et al., 2016)
Células Imunes	Altamente específicas para o patógeno; Potencial para tratamento de doenças crônicas.	Elevado custo; Complexidade técnica; Reações adversas possíveis.	(HU; OTT; WU, 2018; POLLARD; BIJKER, 2021; ZHENG et al., 2021)
Ácidos Nucleicos (DNA/RNA)	Rápido desenvolvimento e produção; Não contêm vírus ou organismos vivos; Potencial para rápida adaptação a variantes virais.	Armazenamento e transporte a baixas temperaturas (para algumas formulações); Novidade tecnológica, com monitoramento a longo prazo limitado. Imunogenicidade reduzida (vacinas de DNA).	(ABRAMSON et al., 2022; DE MOURA et al., 2022; HOBERNIK; BROS, 2018)

Fonte: Autora (2023).

4 CONCLUSÃO

Este trabalho reforça a importância de abordagens integradas e inovadoras na promoção da saúde comunitária, destacando o potencial das vacinas terapêuticas como uma ferramenta valiosa no tratamento de lesões pré-existentes causadas pelo HPV. À medida que avançamos, a continuidade da pesquisa, conscientização e implementação efetiva dessas estratégias são essenciais para transformar o panorama do controle do HPV e melhorar substancialmente os resultados terapêuticos para as populações afetadas.

REFERÊNCIAS

ABDELMAGEED, M. I. et al. Design of a Multiepitope-Based Peptide Vaccine against the E

Protein of Human COVID-19: An Immunoinformatics Approach. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 1–12, 11 maio 2020.

ABRAMSON, A. et al. Oral mRNA delivery using capsule-mediated gastrointestinal tissue injections. **Matter**, v. 5, n. 3, p. 975–987, 2022.

AGHBASH, P. S. et al. Monoclonal antibodies in cervical malignancy-related HPV. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 904790, 6 out. 2022.

AKHATOVA, A. et al. The Efficacy of Therapeutic DNA Vaccines Expressing the Human Papillomavirus E6 and E7 Oncoproteins for Treatment of Cervical Cancer: Systematic Review. **Vaccines**, v. 10, n. 1, p. 53, 31 dez. 2021.

ARBYN, M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 2, p. e191–e203, fev. 2020.

ASMAMAW MENGSTIE, M. Viral Vectors for the in Vivo Delivery of CRISPR Components: Advances and Challenges. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 10, p. 895713, 12 maio 2022.

BASOYA, S.; ANJANKAR, A. Cervical Cancer: Early Detection and Prevention in Reproductive Age Group. **Cureus**, 9 nov. 2022.

BOILESEN, D. R.; NIELSEN, K. N.; HOLST, P. J. Novel Antigenic Targets of HPV Therapeutic Vaccines. **Vaccines**, v. 9, n. 11, p. 1262, 1 nov. 2021.

BRUNI, L. ET AL. **ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World.**, 2021. Disponível em: <<https://hpcvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2022

CALVO TARDÓN, M. et al. Peptides as cancer vaccines. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 47, p. 20–26, ago. 2019.

CHARGARI, C. et al. Radiotherapy of cervical cancer. **Cancer/Radiothérapie**, v. 26, n. 1–2, p. 298–308, fev. 2022.

CHENG, L.; WANG, Y.; DU, J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. **Vaccines**, v. 8, n. 3, p. 391, 16 jul. 2020.

DE MOURA, I. A. et al. Enhancing the Effect of Nucleic Acid Vaccines in the Treatment of HPV-Related Cancers: An Overview of Delivery Systems. **Pathogens**, v. 11, n. 12, p. 1444, 30 nov. 2022.

DE SANJOSÉ, S. et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. **JNCI Cancer Spectrum**, v. 2, n. 4, p. pky045, 1 out. 2018.

DIANA, G.; CORICA, C. Human Papilloma Virus vaccine and prevention of head and neck cancer, what is the current evidence? **Oral Oncology**, v. 115, p. 105168, abr. 2021.

DIO, C. D. et al. Early-stage cervical cancer treatment – what’s new? **Menopausal Review**, v. 22, n. 2, p. 87–92, 2023.

DORJI, T. et al. Human papillomavirus vaccination uptake in low-and middle-income countries: a meta-analysis. **EClinicalMedicine**, v. 34, p. 100836, abr. 2021.

GUIMARÃES, Y. M. et al. Management of Early-Stage Cervical Cancer: A Literature Review. **Cancers**, v. 14, n. 3, p. 575, 24 jan. 2022.

HADIANAMREI, R.; ZHAO, X. Current state of the art in peptide-based gene delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 343, p. 600–619, 2022.

HOBERNIK, D.; BROS, M. DNA Vaccines—How Far From Clinical Use? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, p. 3605, 15 nov. 2018.

HU, Z.; OTT, P. A.; WU, C. J. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. **Nature Reviews Immunology**, v. 18, n. 3, p. 168–182, mar. 2018.

KALLIALA, I. et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. **Annals of Oncology**, v. 31, n. 2, p. 213–227, fev. 2020.

KAUR, J. et al. Redefining Role of 5-Fluorouracil and Exploring the Impact of Taxanes and Cisplatin in Locally Advanced and Recurrent Carcinoma Cervix in Concurrent Setting With Radiotherapy: A Literature Review. **Cureus**, 23 nov. 2020.

KOURY, J. et al. Immunotherapies: Exploiting the Immune System for Cancer Treatment. **Journal of Immunology Research**, v. 2018, p. 1–16, 2018.

LIU, J. et al. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 15, n. 1, p. 28, 18 mar. 2022.

LOPES, A.; VANDERMEULEN, G.; PRÉAT, V. Cancer DNA vaccines: current preclinical and clinical developments and future perspectives. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 38, n. 1, p. 146, dez. 2019.

MARDANI, G. et al. Protein vaccination with HPV16 E7/Pep-1 nanoparticles elicits a protective T-helper cell-mediated immune response: Development of a Therapeutic HPV Vaccine. **IUBMB Life**, v. 68, n. 6, p. 459–467, jun. 2016.

MARKOWITZ, L. E.; SCHILLER, J. T. Human Papillomavirus Vaccines. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 224, n. Supplement_4, p. S367–S378, 30 set. 2021.

MICHAELSON, V.; PILATO, K. A.; DAVISON, C. M. Family as a health promotion setting: A scoping review of conceptual models of the health-promoting family. **PLOS ONE**, v. 16, n. 4, p. e0249707, 12 abr. 2021.

MOORE, K. N. et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 105, n. 2, p. 299–303, maio 2007.

OLIVEIRA, C. R.; NICCOLAI, L. M. Monitoring HPV vaccine impact on cervical disease: Status and future directions for the era of cervical cancer elimination. **Preventive Medicine**, v. 144, p. 106363, mar. 2021.

POLLARD, A. J.; BIJKER, E. M. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 2, p. 83–100, fev. 2021.

REGALADO PORRAS, G. O.; CHÁVEZ NOGUEDA, J.; POITEVIN CHACÓN, A. Chemotherapy and molecular therapy in cervical cancer. **Reports of Practical Oncology & Radiotherapy**, v. 23, n. 6, p. 533–539, nov. 2018.

ROSTAMIZADEH, L. et al. Recent advances in cancer immunotherapy: Modulation of tumor microenvironment by Toll-like receptor ligands. **BioImpacts**, p. 1, 26 mar. 2022.

SAXENA, M. et al. Therapeutic cancer vaccines. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 6, p. 360–378, jun. 2021.

SCATCHARD, K. et al. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2016, n. 9, 17 out. 2012.

SRIVASTAVA, V. et al. Viral vectors as a promising nanotherapeutic approach against neurodegenerative disorders. **Process Biochemistry**, v. 109, p. 130–142, 2021.

TRAVIESO, T. et al. The use of viral vectors in vaccine development. **npj Vaccines**, v. 7, n. 1, p. 75, dez. 2022.

TSU, V. D. et al. Opportunities and challenges for introducing HPV testing for cervical cancer screening in sub-Saharan Africa. **Preventive Medicine**, v. 114, p. 205–208, set. 2018.

VORSTERS, A. et al. Overcoming barriers in HPV vaccination and screening programs. **Papillomavirus Research**, v. 4, p. 45–53, dez. 2017.

ZHENG, J. et al. The Antitumor Activity of CAR-T-PD1 Cells Enhanced by HPV16mE7-Pulsed and SOCS1-Silenced DCs in Cervical Cancer Models. **Cancer Management and Research**, v. Volume 13, p. 6045–6053, ago. 2021.