

COIMBRA, 16 E 17 DE FEVEREIRO DE 2007

Vacina Contra o HPV

REUNIÃO DE CONSENSO NACIONAL



Vacina Contra o HPV

Reunião de Consenso Nacional

COIMBRA, 16 E 17 DE FEVEREIRO DE 2007

Organização | Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica
Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal
Sociedade Portuguesa de Ginecologia

Participantes |

Alexandre Morgado;	Fernando Mota;	Margarida Barros;
Ana Félix;	Filomena Santos;	Margarida Borrego;
Ana Francisca;	Francisco dos Mártires;	Margarida Roldão;
António Alves;	Francisco N. Martins;	Maria Clara Coelho;
António Azinhais;	Guy Vieira;	Maria José Pires;
António Lagoa;	Isabel Boto;	Mónica Nave;
António Tomé;	Isabel Henriques;	Natália Amaral;
Boaventura Alves;	Isabel Macedo Pinto;	Ondina Campos;
Carlos Coimbra;	Isabel Passos;	Paula Alves;
Carlos Marques;	Isabel Riscado;	Paula Augusto Cavaleiro;
Cláudia Marques;	Isabel Santana;	Paula Jacinto;
Cristina Frutuoso;	José Furtado;	Paula Serrano;
Daniel P da Silva;	José M. Moutinho;	Paulo Correia;
Deolinda Pereira;	José Manuel Teixeira;	Paulo Ribas;
Dulce Raimundo;	José A. Moutinho;	Pedro Vieira de Castro;
Elisabete Castelo Branco;	José Silva Couto;	Rosa Calisto;
Elsa Abraúl;	Luís Sá;	Teresa Carvalho;
Eugénia Cruz;	Luísa Carvalho;	Vanda Patrício;
Fátima Peralta;	Lurdes Salgado;	Vera Paiva; Vera Tomé;
Fátima Vaz;	Manuel Pontes;	Vítor Baltar.

Redactores |

Almerinda Pereira;	Helena Solheiro;	Natália Reis;
Ana Henriques;	Henrique Nabais;	Paula valente;
Ana Matos;	Joana Belo;	Rui Medeiros;
Carlos Freire de Oliveira;	Jorge Borrego;	Serafim Guimarães;
Daniel P da Silva;	José Martinez de Oliveira;	

Colaboração | Sociedade Portuguesa de Pediatria
Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral
Sociedade Portuguesa de Papiloma Vírus Humano
Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia

Índice

QUADRO RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES

- 1 Introdução
- 2 Papiloma Vírus Humano e carcinogénese
- 3 Prevalência da infecção pelo HPV e peso global da doença associada ao HPV
- 4 Bases imunológicas para a vacinação
- 5 Características das vacinas HPV
- 6 Eficácia da vacina
- 7 Segurança da vacina
- 8 Duração da imunidade
- 9 Imunidade cruzada
- 10 Idade de vacinação
- 11 Impacto da vacina no rastreio do cancro do colo do útero
- 12 Situações especiais
 - Gravidez
 - Imunodeficiência
- 13 Contra-indicações
- 14 Implementação da vacina
 - Vacinação nos rapazes
 - Educação
 - Análise Custo/ eficácia
 - Aceitabilidade
 - Impacto nos comportamentos sexuais
- 15 Aspectos que necessitam de esclarecimentos suplementares

BIBLIOGRAFIA

Vacinas HPV – Recomendações

Quadro resumo das recomendações

Tipos de HPV abrangidos	<ul style="list-style-type: none">• Vacina Quadrivalente - 6,11,16 e18 e Vacina Bivalente - 16,18• 16 e 18 genótipos mais frequentes no cancro do colo do útero (70%-75%);• 6 e 11 genótipos mais frequentes nos condilomas genitais (~90%) e do tracto respiratório.
População alvo para a vacinação	<ul style="list-style-type: none">• Mulheres entre os 9 - 26 anos.
Oportunidade óptima para a vacinação	<ul style="list-style-type: none">• Antes do início da actividade sexual
Idade recomendada para a vacinação	<ul style="list-style-type: none">• 11-13 anos.
Idade alternativa para a vacinação	<ul style="list-style-type: none">• 9-10 anos de acordo com indicação médica;• 14-26 anos em mulheres que não foram vacinadas ou não terminaram a vacinação (vacinação de repescagem);• Actualmente a vacinação não é recomendada para mulheres com mais de 26 anos ou para homens.
Mulheres com CIN	<ul style="list-style-type: none">• A vacina não está recomendada;• As vacinas não são terapêuticas.
Mulheres tratadas por CIN	<ul style="list-style-type: none">• As vacinas podem reforçar a imunidade natural, mas desconhece-se o seu benefício potencial.• As vacinas dão protecção contra os genótipos de HPV ainda não adquiridos.
Esquema de vacinação	<ul style="list-style-type: none">• Gardasil® 3 doses aos 0,2 e 6 meses• Vacina bivalente 3 doses aos 0,1 e 6 meses• 0.5 ml intramuscular• A quadrivalente pode ser administrada juntamente com a vacina da hepatite B recombinante

Quadro resumo das recomendações

Avaliação pré e pós-vacinação	<ul style="list-style-type: none">• Não estão recomendados quaisquer exames ou testes.
Rastreio de cancro do colo do útero	<ul style="list-style-type: none">• As recomendações não devem ser alteradas em mulheres vacinadas devendo continuar o rastreio.
Gravidez e amamentação	<ul style="list-style-type: none">• A vacina quadrivalente pode ser dada a mulheres a amamentar• A vacina não está indicada durante a gravidez• Se a mulher engravidar no decurso da vacinação deve atrasar a toma da 2ª ou 3ª dose para depois do parto. O esquema de três doses deve ser administrado no período de um ano.• Não foram observados efeitos adversos durante a gravidez, mas os dados são limitados até ao momento.
Doentes Immunodeprimidos	<ul style="list-style-type: none">• Vacina pode ser dada mas a resposta imune e a eficácia clínica podem ser limitadas.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none">• História prévia de hipersensibilidade ao alumínio ou outro componente da vacina.
Precauções	<ul style="list-style-type: none">• História de doença autoimune, como o Lúpus Eritematoso Sistémico ou Artrite Reumatóide
Duração da protecção	<ul style="list-style-type: none">• A longevidade da protecção é desconhecida.• Está comprovada por 4-5 anos, mas os estudos continuam.
Efeitos adversos	<ul style="list-style-type: none">• As vacinas têm um bom perfil de segurança/tolerabilidade.• As reacções no local da injeção como dor ligeira e eritema são as perturbações mais frequentes.

1. Introdução

As lesões provocadas pelo papiloma vírus humano (HPV) têm uma incidência muito elevada em todo o mundo.

Assume papel de destaque o cancro invasivo do colo do útero, com particular relevo em Portugal, atendendo à sua elevada frequência (13,5/100,000) e taxa de mortalidade (4,5/100,000)^{1,2}. O aparecimento de vacinas, que têm como objectivo central a prevenção de um cancro, é um desiderato perseguido desde longa data por toda a comunidade científica.

A FDA dos USA aprovou a vacina quadrivalente (VLP do HPV 6,11,16 e 18) (Gardasil®) em Junho de 2006 e a OMS emitiu recomendações para o seu uso³.

Na Europa a EMEA recomendou o uso da vacina em Julho de 2006 e em Setembro a Comissão Europeia aprovou-a.

O processo para aprovação da vacina bivalente (VLP do HPV 16 e 18) está em curso.

A aprovação de vacinas contra os tipos 16 e 18 do papiloma vírus humano (HPV) que estão envolvidos na génese de 70-75% dos casos de cancro invasivo do colo do útero, uma já no mercado e outra prestes a ser introduzida, torna acessível um meio eficaz de prevenção primária, que pode configurar uma redução significativa deste grave problema de saúde pública no nosso país.

Para se atingir os objectivos pretendidos torna-se indispensável traçar directrizes que optimizem a utilização da vacina e dos custos que lhe são inerentes.

2. Papilomavírus Humano e carcinogénese

O Papiloma Vírus Humano é um vírus de DNA com cerca de 8000 pares de bases e uma cápside viral composta por 2 proteínas L1 e L2. Cerca de 200 genótipos de HPV estão identificados, dos quais cerca de 40 infectam preferencialmente os genitais: vulva, vagina, colo, pénis e áreas perianais⁴.

Os vírus infectam as células basais, onde chegam através de microtraumas da mucosa. A infecção pode evoluir de 2 formas:

1 replicação episomal progressiva ao longo das várias camadas do epitélio malpighiano, até que os viriões se libertem na superfície da mucosa pela esfoliação das células escamosas superficiais, infectando as células vizinhas;

2 o genoma viral integra o genoma da célula e os proto-oncogénos (E6, E7) dão início à carcinogénese⁵.

A infecção por HPV é muito frequente, mas na maioria dos casos é transitória e auto-limitada. Ao fim de 1 – 2 anos, tem resolução espontânea em 80% dos casos. A infecção torna-se persistente nos restantes 20%, condição predisponente para uma evolução desfavorável. Em 3 a 4 % dos casos evolui para neoplasias intraepiteliais, dos quais 0,7 a 1% para CIN 2-3 (verdadeira lesão pré-cancerosa) e 0,1% para cancro invasivo, com um tempo de progressão variável, em geral longo, à volta dos 15 anos.^{5,6}

A origem vírica do cancro cervical está solidamente estabelecida. Diversos estudos mostraram que o ADN do HPV pode ser encontrado em 99,7% dos cancros cervicais (escamosos e adenocarcinomas), sendo os tipos 16, 18, 45 e 31 os encontrados com maior frequência^{4,7}. Baseados nestas observações, os HPVs anogenitais foram divididos em dois grupos: - o primeiro associado ao desenvolvimento do cancro genital foi denominado de alto risco (HPV16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) e o segundo associado a lesões benignas, com baixo potencial oncogénico, denominado HPVs de baixo risco (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81).^{4,8}

Há provas evidentes que uma infecção prévia por um HPV de alto risco é um pré-requisito necessário, embora não suficiente, para o desenvolvimento do cancro cervical. Os co-factores desempenham um papel fundamental na evolução da infecção, dos quais se destacam a inflamação crónica; contraceção hormonal; tabagismo; imunodeficiência; infecções por clamídia, HSV e outras.^{9,10}

Os subtipos de alto risco estão na génese nas lesões pré-malignas (CIN 2-3, AIS, VIN 3 e VaIN 3), dos carcinomas pavimentosos e adenocarcinomas e os de baixo risco, são responsáveis pelos condilomas e displasias leves.

3. Prevalência da infecção pelo HPV e impacto da doença associada

A infecção por HPV é, das sexualmente transmissíveis, a mais frequente na actualidade. Cerca de 50% dos casos ocorrem entre os 15-25 anos. A prevalência em mulheres jovens varia entre 27 a 46%¹¹. A probabilidade de uma mulher de 50 anos ser infectada com o HPV, ao longo da sua vida, atinge os 70-80%.¹²

A prevalência dos diversos génotipos de HPV em infecções mistas não está estabelecida. Alguns autores referem que em 20-30% dos casos há infecção por mais de um tipo.¹²

A prevalência da infecção por HPV não é conhecida em Portugal.

O CIN 2-3 foi aceite por organismos internacionais credenciados (FDA, OMS, EMEA) como a única lesão verdadeiramente pré-cancerosa, aceitando-o como marcador clínico fiável da eficácia de uma vacina contra o cancro do colo do útero.¹²

No programa de rastreio da região centro, envolvendo cerca de 360.000 mulheres, as lesões pré-malignas têm as seguintes taxas de prevalência: CIN 2-3 0,5% e carcinoma invasivo 0,07%¹³ Em países europeus, com taxas de incidência relativamente elevadas como Portugal, a relação entre CIN2-3 / carcinoma invasivo é de 10 para 1.¹⁴

O cancro do colo do útero tem uma elevada incidência a nível mundial com cerca de 510.000 novos casos e 280.000 mortes/ano¹¹. É a segunda causa de morte por cancro nas mulheres com menos de 44 anos. Tem particular relevo nos países em vias de desenvolvimento da América do Sul, África e Ásia.¹¹

No continente europeu, afecta particularmente os países do leste, tendo sido responsável por 33 386 novos casos e 14.638 óbitos, com 10/100.000 de taxa de incidência e 3,4/100.000 de taxa de mortalidade, em 2002. Em Portugal, no mesmo ano, registaram-se 956 novos casos e 378 óbitos, o que correspondeu a uma taxa de incidência de 13,5/100.000 e uma taxa de mortalidade de 4,5/100.000, o valor mais elevado da Europa dos quinze.²

Outros cancros menos frequentes, estão associados ao HPV: cancro anal, vulvar, vaginal, peniano e nasofaríngeo.¹⁵

Não se conhece a incidência de condilomas na população portuguesa. Alguns estudos dos USA e UK revelam que a sua frequência tem aumentado significativamente na última década, sobretudo nos mais jovens, estimando-se que 1% dos indivíduos com menos de 50 anos tenham sido tratados a condilomas genitais.

4. Bases imunológicas para a vacinação

Na maior parte dos indivíduos a infecção natural por HPV desencadeia forte resposta local da imunidade celular, com erradicação da infecção e protecção significativa (embora não de 100%) contra infecções subsequentes pelo mesmo tipo de HPV. Na maioria dos indivíduos infectados, são produzidos anticorpos (imunidade humoral) contra as proteínas L1 da cápside viral. Os anticorpos L1 produzidos em resposta à infecção natural aparecem tardiamente e têm concentrações baixas, porque a infecção não provoca virémia, nem inflamação local e as partículas virais espalham-se nas superfícies mucosas com pobre exposição às células apresentadoras de antígeno.^{16,17}

5. Características das vacinas HPV

As duas vacinas são geradas por tecnologias recombinantes e são compostas por partículas semelhantes aos vírus (VLP).¹⁸ As VLPs são produzidas clonando os principais genes da cápside viral (L1)

de diferentes tipos de HPV e inseridas em vectores (baculovírus – vacina bivalente e levedura – vacina quadrivalente). Estas VLP têm grande semelhança com os viriões do HPV, não contêm material genético, pelo que não são infecciosas, nem oncogénicas. Induzem níveis elevados de anticorpos neutralizantes quando administradas por via intramuscular, com rápido acesso das VLP's aos vasos sanguíneos e gânglios linfáticos. São, por outro lado, potentes activadoras das células apresentadoras de antígeno. As VLPs purificadas são misturadas com o adjuvante Hidróxido de alumínio + MPL monofosforil lípido A (ASO4) na vacina bivalente e com o amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio (AAHS) na vacina quadrivalente.¹⁹

6. Eficácia da vacina

As duas vacinas diferem na concepção e nos objectivos profilácticos:

6.1. Vacina quadrivalente

Gardasil® (já aprovada e comercializada) - contém VLPs dos HPV 16, 18, 6 e 11.

O esquema de vacinação utilizado foi 1 dose intramuscular aos 0, 2 e 6 meses.

O programa de estudo da Gardasil® incluiu cerca de 27 000 voluntários (adolescentes dos 9 aos 15 anos e mulheres dos 16 aos 26 anos) recrutados em 33 países de todos os continentes.^{13,20-23}

Os ensaios clínicos de Fase III randomizados e em dupla ocultação, realizados com a vacina quadrivalente para avaliação de eficácia, envolveram cerca de 18.000 mulheres. Após 2 anos de seguimento demonstraram 100% de eficácia em lesões pré-cancerosas cervicais (CIN 2-3 e AIS), vulvares (VIN 2-3), vaginais (VaIN 2-3) e condilomas genitais associadas ao HPV tipos 6, 11, 16 e 18.²⁰⁻²⁴

Resultados publicados aos 5 anos, demonstraram uma eficácia de 96% (95% IC: 84-100) na infecção persistente e de 100% (95% IC:75-100) em CIN 1-3 e condilomas, relacionados com HPV 6, 11, 16 e 18.²³

A avaliação da imunidade induzida pela Gardasil® demonstrou níveis elevados de anticorpos para os tipos 45, 31 que são geneticamente próximos dos HPV 16 e 18 cobertos pela vacina, o que é altamente promissor de protecção cruzada.²⁵ Estão em curso estudos para avaliar a importância clínica desse achado.

Estão a decorrer ensaios para avaliar a eficácia da vacina quadrivalente em homens, no que respeita a prevenção de lesões provocadas pelos 4 tipos de HPV que envolvem, bem como o seu impacto na transmissão da infecção.

Vacinas HPV – Recomendações

6.2. Vacina bivalente (em processo de aprovação) – contém VLPs 16 e 18.

O esquema de vacinação utilizado foi 1 dose intramuscular aos 0, 1 e 6 meses.

Foi efectuado 1 ensaio de Fase II, randomizado e em dupla ocultação, que envolveu 1.113 mulheres dos 15 aos 25 anos, a que se seguiu novo ensaio com 776 participantes, para prolongamento de seguimento por mais 36 meses. Os resultados publicados aos 4,5 anos são os seguintes: eficácia de 100% (95% IC, 30 – 100) na infecção persistente do HPV 16 e 18; protecção de 100% (95% IC, 42 – 100) para qualquer grau de CIN.^{26,27} Estão em curso ensaios de Fase III, que envolvem cerca de 35.000 mulheres de diversos países.

Nos ensaios fase II, a avaliação da imunidade induzida pela vacina bivalente, demonstrou níveis elevados de anticorpos para os tipos 45, 31, 52 e 58, que são geneticamente próximos dos HPV 16 e 18 cobertos pela vacina. A avaliação da eficácia clínica desses achados aos 53 meses, revelou uma redução de 54,5% para as infecções transitórias relacionadas com o HPV 31 e 94,2% para o HPV 45.^{26,27}

A projecção dos benefícios das duas vacinas tem sido objecto de vários estudos já publicados. Se considerarmos uma cobertura de 100%, podemos esperar que ambas as vacinas reduzam a incidência de cancro do colo em 70 -75%; CIN 2 e 3 - 50%; CIN1 25%, para além da redução de outros carcinomas relacionados com o HPV 16 e 18.²⁸

A vacina quadrivalente permite esperar um acréscimo na redução das CIN1 em mais de 10% e 90% de redução na incidência dos condilomas, para além de redução de outras lesões relacionadas com o HPV 6 e 11, como é o caso da papilomatose laríngea.²⁸

As duas vacinas de HPV não modificaram significativamente o curso da doença em mulheres com lesões no momento da vacinação, pelo que não têm eficácia terapêutica.²⁹

7. Segurança da vacina

Tanto a vacina quadrivalente como a bivalente demonstraram nos estudos efectuados ser seguras e bem toleradas, não existindo dados que demonstrem diferença significativa na tolerabilidade de uma em relação à outra.¹⁸

7.1. Vacina quadrivalente

Nos estudos fase IIb os efeitos adversos locais mais comuns foram eritema, dor e edema mas que não excederam 10% em relação ao placebo. Os efeitos adversos sistémicos mais relatados foram a

temperatura sub-febril (10% com a vacina vs 9% com o placebo) e cefaleia (19% com a vacina vs 20% com o placebo). Não houve incidência significativa de efeitos adversos graves, nomeadamente broncoespasmo.²³

Durante os estudos algumas mulheres ficaram grávidas. No global 10,7% (1.115) das mulheres engravidaram no grupo que fez Gardasil® e 12,6% (1.151) no grupo placebo. Entre as mulheres que ficaram grávidas nos 30 dias após a vacinação houve cinco casos de anomalias congénitas em contraste com zero no grupo placebo mas nenhuma destas anomalias foi relacionada com a vacinação. Por outro lado, em mulheres cuja gravidez teve início mais do que 30 dias após a vacinação ocorreram 10 casos de anomalias no grupo da vacina e 16 casos no grupo placebo. Um painel de peritos em teratologia concluiu que estes eventos provavelmente não estavam associados a Gardasil® ou ao seu adjuvante. É de notar que a taxa de malformações congénitas nos USA é de 2 a 4%.^{18,30}

Houve 995 mulheres que amamentaram durante os ensaios (500 com vacina e 495 no placebo) sem que se verificasse reacções adversas relacionadas com a vacina nas crianças amamentadas ou qualquer perturbação na amamentação.

7.2. Vacina Bivalente

Os resultados de ensaios fase IIb mostraram que os efeitos adversos locais mais comuns foram eritema, dor e tumefacção no local da injeção, mas que não excederam 5 – 9% em relação ao placebo. Efeitos adversos sistémicos como cefaleias, fadiga, prurido e sintomas gastrointestinais foram verificados em igual proporção no grupo placebo e no grupo da vacina. No global 16,6% dos vacinados e 13,6% do grupo placebo teve temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. No que respeita a efeitos adversos graves, não se verificou qualquer aumento de incidência no grupo da vacina.^{26,27}

Dados relativos à gravidez e malformações congénitas ainda não foram publicados.

É importante efectuar estudos de vigilância a longo prazo para monitorizar a segurança das vacinas e identificar eventuais efeitos adversos raros.

Foi demonstrada a compatibilidade da administração concomitante de Gardasil® com a vacina contra a Hepatite B.

Não foi ainda estudada a compatibilidade destas vacinas quando administradas juntamente com outras.¹⁸

8. Duração da imunidade

Aos 4-5 anos as duas vacinas mantêm níveis de anticorpos muito elevados (10 - 14 vezes superiores aos níveis da infecção natural).

A imunogenicidade efectiva está garantida e mantém os 100% de eficácia aos 53 meses com a vacina bivalente²⁷ e aos 60 meses com a quadrivalente²³, na prevenção de displasias cervicais provocadas pelo HPV 16 e HPV 18 e dos condilomas (no caso da quadrivalente).

Os títulos de anticorpos após a vacinação são mais altos que os induzidos pela infecção natural e parecem durar mais tempo, sugerindo que a duração da protecção com a vacina poderá ser maior. A duração da protecção após a vacinação é desconhecida actualmente e será determinada por estudos de *follow-up* de longo prazo, que estão em curso.

Um estudo recente revela que a administração de uma dose da vacina quadrivalente aos 5 anos, foi acompanhada de um aumento altamente significativo na concentração de anticorpos, com concentrações plasmáticas superiores às primeiras administrações da vacina, o que garante a presença de memória imunológica e permite antever uma capacidade protectora prolongada, ao mesmo tempo que demonstra a eficácia do reforço, caso venha a estar indicado.²³ Contudo, serão necessários alguns anos para se definir a necessidade de reforço e, caso seja necessário, quais são os intervalos recomendados. Estão a decorrer estudos de *follow-up* com Gardasil® numa coorte sentinela de mulheres vacinadas nos países nórdicos (n=5.800) pelo menos 4 anos antes da introdução da vacina no mercado, o que permitirá avaliar a necessidade de uma dose de reforço.¹⁸

9. Imunidade cruzada

Há resultados que sugerem que a duas vacinas podem conferir algum grau de imunidade cruzada contra o HPV 31 (relacionado com o HPV 16) e o HPV 45 (relacionado com o HPV 18) também associados ao cancro do colo do útero em 8-10% dos casos, tendo-se verificado aumentos significativos de anticorpos específicos daqueles dois tipos, com ambas as vacinas.^{25,27} São necessários estudos de longo prazo para determinar o significado clínico desta resposta imunitária.

Nos ensaios da vacina bivalente verificou-se aos 2 anos uma redução de 94,2% das infecções transitórias relacionadas com o HPV 45 e 54,5% nas relacionadas com o HPV 31.²⁷

Não se conhecem, ainda, dados de eficácia clínica cruzada para a vacina quadrivalente.

10. Idade de vacinação

As duas vacinas induziram concentrações elevadas de anticorpos específicos para os 4 ou 2 genótipos de VLPs que contêm. Os níveis de anticorpos induzidos são máximos no fim do 1º mês após a terceira dose da vacina e baixam progressivamente até aos 18 meses estabilizando até aos 4-5 anos – período máximo de avaliação disponível. A resposta imunológica foi máxima no grupo dos 9 aos 15 anos, baixando progressivamente com a idade, mantendo-se sempre significativamente mais elevada que a induzida pela infecção natural.

Sob o ponto de vista clínico as vacinas foram 100% eficazes na prevenção de lesões relacionadas com o HPV 16 e 18 nas jovens sem contacto com o HPV, independentemente da idade.

A precocidade crescente no início da actividade sexual é uma realidade em todo o mundo. Em Portugal um inquérito realizado pela SPG revela que 49,6% das jovens dos 15-19 anos já tinham iniciado a sua vida sexual³¹. Vários estudos revelam que cerca de 50% das mulheres fica infectada pelo menos por um tipo de HPV entre 2 a 5 anos após o início de actividade sexual.³²

Como o HPV 16 e 18 são os genótipos mais frequentes em adolescentes e mulheres jovens o benefício máximo potencial da vacina será atingido se a administrarmos antes do início da actividade sexual.

Baseados na evidência científica disponível, a FDA e a EMEA aprovaram a vacina quadrivalente para o grupo de mulheres entre os 9-26 anos, considerando-se como alvo preferencial para a vacinação as adolescentes antes do início da actividade sexual.³²

O grupo dos 11-13 anos constitui uma óptima oportunidade de vacinação aproveitando o exame global de saúde recomendado pela Direcção Geral de Saúde para este grupo etário.

A vacina não deve ser administrada a crianças com menos de 9 anos, nem em mulheres acima dos 26 anos, enquanto não surgirem resultados que o justifique.

11. Impacto da vacina no rastreio do cancro do colo do útero

As vacinas, que foram objecto dos ensaios já publicados, dirigem-se aos HPV 16 e 18 que estão envolvidos na génese de 70-75% dos cancros invasivos do colo do útero (escamosos e adenocarcinomas).^{4,33} Se a protecção cruzada for efectiva contra os HPV 45 e 31 é possível que haja um acréscimo de mais 5 a 10% de protecção. De qualquer forma não está garantida uma protecção de 100% para os cancros invasivos. Acresce que as mulheres com menos de 26 anos que venham a ser

vacinadas podem estar infectadas quando o fizerem. Por outro lado desconhece-se o impacto da vacina no comportamento de outros tipos de HPV oncogénicos não visados pelas vacinas, e levará alguns anos até que se atinja uma cobertura de 90 a 100% da população alvo, de modo que haja repercussões significativas na incidência do cancro invasivo do colo do útero.

Por essas razões o rastreio organizado com controlo de qualidade e sistema de convite personalizado tem de continuar efectivo nos próximos 20 anos até que a vacina tenha repercussões epidemiológicas significativas.⁶

Nas mulheres vacinadas, fora do programa de rastreio da região centro, poder-se-á considerar iniciar mais tarde a citologia, alongar o intervalo entre as colheitas, ou mudar para o teste HPV.⁶

12. Situações especiais

Gravidez

Nos ensaios com a vacina quadrivalente não se verificou que fosse responsável por qualquer malformação, no entanto os dados são escassos, pelo que não se recomenda a sua administração durante a gravidez. Se a vacina for administrada a uma grávida, não está indicada a interrupção da gravidez, porque não há risco acrescido de malformações.³⁴

Se a mulher engravidar no decurso da vacinação deve atrasar a toma da 2ª ou 3ª dose para depois do parto. O esquema de 3 doses deve ser administrado num período de 1 ano.

A vacina quadrivalente pode ser dada a mulheres a amamentar.³⁴

Não se conhecem ainda os dados referentes à vacina bivalente.

Imunodeficiência

Não se conhecem resultados sobre a segurança e eficácia das vacinas em indivíduos com imunodeficiência ou portadores de HIV. As recomendações de organismos internacionais não contra-indicam a administração das vacinas, atendendo que não contêm qualquer material genético e não provocam qualquer grau de infecção.

13. Contra-indicações

Não se conhecem contra-indicações excepto quando há hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.³⁵

14. Implementação da vacina

Vacinação nos rapazes

Estão a decorrer estudos com a vacina quadrivalente. Se ficar demonstrado que a vacina é eficaz em homens poderá vir a ser recomendada para prevenção de verrugas anogenitais e de cancros anais e do pénis.

Os dados disponíveis de modelos matemáticos mostram que a vacinação dos rapazes poderá não ser custo-efectiva na redução de cancro do colo do útero, na medida em que acresce apenas em 6 a 7% o seu impacto, enquanto os custos duplicariam.^{36,37}

Educação

Vários estudos demonstraram que o conhecimento da população geral sobre HPV é muito limitado pelo que é importante aumentar os níveis de conhecimento sobre este tema, nomeadamente com a sua inclusão na educação para a saúde do curriculum escolar.¹⁸

No âmbito dos profissionais de saúde o conhecimento sobre o HPV também varia nos diferentes grupos e especialidades pelo que deverão ser envolvidos em acções de formação adaptadas às necessidades de cada grupo.¹²

Análise custo/ eficácia

O tempo de progressão da infecção por HPV até ao cancro do colo do útero é longo (15 anos em média) e o tempo de penetração da vacina na população será igualmente longo.

Decorrerão muitos anos até se observar uma redução significativa na incidência e mortalidade por cancro do colo do útero.

Nenhum estudo clínico pode abranger um espaço temporal tão longo de modo a dar resposta a todos os aspectos relacionados com a implementação da vacina, seu impacto na importância social e económica da doença, e assim a determinar o seu verdadeiro custo/efectividade.

Vacinas HPV – Recomendações

Contudo, há um consenso generalizado, baseado em complexos modelos matemáticos e análises de custo/eficácia, de que os programas de implementação da vacina juntamente com os programas de rastreio reduzirão a prevalência de lesões precursoras e do cancro do colo do útero, mas não as eliminarão na totalidade.

Estudos de projecção mostraram que a introdução de vacinas contra o HPV 16 e 18, nos USA, mantendo o rastreio, diminuiria o risco de cancro do colo do útero em 46 a 66%.³⁷

A utilização de um modelo para avaliar as consequências epidemiológicas e custo-efectividade com a introdução da vacina quadrivalente (tipo 6, 11, 16 e 18), no contexto de um programa de rastreio organizado nos EUA demonstrou que, em comparação com a prática corrente, a vacinação de raparigas com idade inferior aos 12 poderá reduzir a incidência de condilomas genitais (83%) e cancro do colo do útero (78%) relacionados com o HPV 6, 11, 16 e 18. Os resultados deste estudo sugerem que a vacinação com a vacina quadrivalente possa ser custo-efectiva.³⁸

Aceitabilidade

Foram realizados vários estudos a mulheres jovens, pais de adolescentes e profissionais de saúde, que sugerem que a aceitabilidade global para uma vacina profilática para o HPV é alta.^{40,41} São vários os factores que influenciam esta atitude: alta eficácia e segurança, severidade das lesões provocadas pelo HPV e recomendação dos profissionais de saúde. A aceitabilidade aumentou com o conhecimento sobre a infecção por HPV.

Impacto nos comportamentos sexuais

O receio de que a vacinação possa vir a aumentar a promiscuidade sexual ou comportamentos sexuais de risco parece não ter fundamento.¹⁸ É importante enfatizar que a vacina se destina à prevenção contra o cancro do colo do útero. Uma vez que a vacina não protege contra todos os génotipos de HPV nem contra outras infecções sexualmente transmissíveis é importante continuar a recomendar as medidas de prevenção adequadas.

15. Aspectos que necessitam de esclarecimentos suplementares

Os últimos 15 – 20 anos foram notáveis no conhecimento da história natural da infecção por HPV e do cancro do colo do útero, até chegarmos à criação da vacina, que constitui por si só um acontecimento de extraordinário impacto.

É fundamental reconhecer que neste momento existem algumas limitações destas vacinas, bem como desconhecimento de alguns aspectos com elas relacionados:¹⁸

1. Não protegem contra todos os génotipos de HPV oncogénico;
2. Não tratam as infecções por HPV existentes/prevalentes;
3. A duração da protecção é desconhecida;
4. O custo da vacinação poderá limitar o seu uso;
5. O regime de 3 doses não é o ideal.
6. Não existem estudos de custo/eficácia em relação à vacinação fora da idade ideal em campanhas de repescagem (*catch-up*).
7. Não se conhece a duração da imunidade induzida pela vacina para além de cinco anos;
8. É necessária mais informação sobre toxicidade reprodutiva e co-administração com outras vacinas para adolescentes;
9. É necessária vigilância epidemiológica da efectividade na redução da doença alvo;
10. É necessário avaliar as alterações da prevalência das lesões e da distribuição dos diversos génotipos de HPV;
11. É necessário obter dados qualitativos e quantitativos da aceitabilidade.
12. É necessário conhecer o impacto no rastreio.

Bibliografia

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*; 2005, 55:74–108,
- 2 Pinheiro PS, Tyczynski JE, Bray F, Matos E, Parkin DM . Cancer incidence and mortality in Portugal, *European J Cancer* 2003;39:2507-2520,
- 3 US Food and Drug Administration. Product Approval Information-Licensing Action: Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine
- 4 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*; 2003, 348:518–527
- 5 Stanley M. HPV vaccines. *Best Pract Res Clin Obst Gynecol* 2006; 20: 279-93.
- 6 Chris Meijer. Expected impact of HPV vaccines on current screening practice. HPV master class, Oral presentation, 2007, Jan 31st, Madrid, Spain
- 7 Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999;189:12–19,
- 8 Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine*. 2005 Mar 18;23(17-18):2388-94.
- 9 Matos A, Moutinho J, Pinto D, Medeiros R The influence of smoking and other cofactors on the time to onset to cervical cancer in a southern European population. *Eur J Cancer Prev*, 2005 Oct.;14(5):485-91.
- 10 Smith JS, Herrero R, Bosetti C, *et al*, International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Nov , 6;94(21):1604-13.
- 11 Pagliusi, S. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer, October 2006
- 12 Myers ER, McCrory DC, Nanda K, *et al.* Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151:1158–1171
- 13 Daniel P da Silva e Odete Real. Rastreamento do cancro do colo do útero no Programa da Região Centro de Portugal. *Acta Méd Port*, 1997, 10:643-52.
- 14 Bosch FX . The burden of HPV and HPV diseases: The European perspective. HPV master class, Oral presentation, 2007, Jan 31st, Madrid, Spain.
- 15 Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S11-25
- 16 Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Brown DR, Ferenczy A, Harper DM, Koutsky LA, *et al* Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006 Jul 7;24(27-28):5571-83
- 17 Stanley M., HPV Master Class, Madrid Jan 2007
- 18 Saslow D, Castle PE, Cox JT, *et al.* American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer J Clin*. . 2007;57(1):7-28
- 19 Douglas R. Lowy and John T. Schiller. Prophylactic human papillomavirus vaccines *Clin Invest* 2006 May. 1; 116(5): 1167–1173.
- 20 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, *et al.* A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645–1651.
- 21 Mao C, Koutsky LA, Ault KA, *et al.* Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18–27.
- 22 Villa LL, Costa RL, Petta CA, *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebocontrolled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271–278.
- 23 Villa LL, Costa RL, Petta CA, *et al.* High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human Papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow up. *British Journal of Cancer* (2006) 95, 1459-1466
- 24 Hampl *et al*, Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obst Gynecol* 2006; 108:1361-68.
- 25 Smith *et al.*, Oral presentation, IPC, September 3rd 2006, Prague, Czech Republic; International Papillomavirus conference, 1st-7th Setembro 2006, Prague, Czech Republic.
- 26 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, *et al.* Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*

- 2004;364:1757ñ1765.
- 27 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247ñ1255.
- 28 Prétet J.L. et al. Human Papillomavirus [HPV] Genotype distribution in High Grade Cervical lesions [CIN 2/3] in France: Results of the EDITH study, poster, International Papillomavirus conference, 1st-7th Setembro 2006, Prague, Czech Republic
- 29 Ferris D. Efficacy of a quadrivalent HPV types 6/11/18/18 L1 virus-like particle vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: a combined analysis. Oral presentation, Papillomavirus conference, 1st-7th Setembro 2006, Prague, Czech.
- 30 Miller NB. Gardasil TM: Quadrivalent Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 VLP Vaccine. Applicant: Merck & Co., Inc. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, May 18, 2006. US Food and Drug Administration.
- 31 Romão F, Relva A, Macedo A, Pereira da Silva D, Silva Carvalho J. Portuguese adolescent contracetion. Poster presented WP158, 8 Nov 2006, XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics.
- 32 Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A. Chapter 14: HPV vaccine introduction in industrialized countries Vaccine. 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S122-31
- 33 Castellsaguë X et al. Hpv type distribution in squamous and adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2006; 276: 1012-23.
- 34 Hymel PA Decreasing risk: impact of HPV vaccination on outcomes. *Am J Manag Care*. 2006 Dec;12(17 Suppl): S473-83
- 35 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists
- 36 Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med* 2006;3:e138
- 37 Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37ñ48
- 38 Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604ñ615
- 39 Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents. *J Low Genit Tract Dis* 2004;8:188ñ194
- 40 Zimet GD, Mays RM, Sturm LA, et al. Parental attitudes about sexually transmitted infection vaccination for their adolescent children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:132ñ137
- 41 Gust DA, Campbell S, Kennedy A, et al. Parental concerns and medical-seeking behavior after immunization. *Am J Prev Med* 2006;31:32ñ35

GINECOLOGIA

Glossário

AAHS - amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio

ASO4 - monofosforil lípido A

CIN - neoplasia intraepitelial cervical

FDA - Food and Drug Administration

HPV - papilomavírus humano

VLP - partículas tipo-vírus