



Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV)

Maio de 2008

Direcção-Geral da Saúde
Comissão Técnica de Vacinação

Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV)

Maio de 2008

Direcção-Geral da Saúde
Comissão Técnica de Vacinação

Autores e colaboradores

Direcção-Geral da Saúde

Comissão Técnica de Vacinação

Maria Teresa Ventura – Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Hospital Dona Estefânia

Maria da Graça Freitas – Direcção-Geral da Saúde

Ana Francisca – Instituto Português de Oncologia de Lisboa

Ana Leça – Direcção-Geral da Saúde

Guilherme Gonçalves – Administração Regional de Saúde do Norte, I.P., Centro de Saúde de Vila Nova de Famalicão

Jacinta Azevedo – Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, I.P., Centro de Saúde da Lapa

Kamal Mansinho – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E., Hospital de Egas Moniz

Luis Almeida Santos – Hospital de São João, E.P.E.

Luísa Rocha – Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, I.P., Centro de Saúde da Cova da Piedade

Manuel do Carmo Gomes – Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Margarida Menezes Ferreira – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

Maria da Graça Rocha – Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E., Hospital Pediátrico de Coimbra

Maria Etelvina Cale – Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, I.P., Centro de Saúde da Amadora

Paula Maria Valente – Administração Regional de Saúde do Alentejo, I.P., Centro de Saúde do Redondo

Paula Valente – Hospital de Santa Maria, E.P.E.

Teresa Maria Alves Fernandes – Direcção-Geral da Saúde

Outros colaboradores

Ana Meireles – Direcção-Geral da Saúde

Nota: Este documento expressa a opinião da DGS com a assessoria da Comissão Técnica de Vacinação e contributos de Especialistas externos, de Instituições, de Serviços e de Sociedades Científicas que responderam a uma consulta pública promovida pela DGS.

Índice

Resumo	7
1. Introdução	8
2. História natural da infecção por HPV	9
<i>Caracterização do HPV</i>	9
<i>Transmissão da infecção</i>	9
<i>Bases imunológicas</i>	11
<i>Desenvolvimento do cancro do colo do útero</i>	11
<i>Outras situações oncológicas</i>	13
<i>Outras patologias associadas ao HPV</i>	13
<i>Infecções por múltiplos tipos de HPV</i>	13
<i>Factores de risco da infecção persistente por HPV</i>	14
3. Epidemiologia do HPV	14
<i>Dados portugueses</i>	14
<i>Dados internacionais</i>	17
4. Estratégias para o controlo do cancro do colo do útero	19
5. Rastreio citológico e cancro do colo do útero	20
6. As vacinas e a vacinação	21
6.1. As vacinas	21
6.1.1. Vacina bivalente contra o HPV (tipos 16 e 18)	22
<i>Caracterização genérica</i>	22
<i>Indicações terapêuticas</i> (transcrito do ponto 4.1 do RCM da vacina Cervarix®)	23
<i>Propriedades farmacodinâmicas</i> (transcrito do ponto 5.1 do RCM da vacina Cervarix®)	23
<i>Protecção contra outros genótipos</i>	25
<i>Administração simultânea com outras vacinas</i>	25
<i>Vacinação durante a gravidez</i>	25
<i>Vacinação durante a amamentação</i>	26
<i>Reacções adversas</i>	26
<i>Vacinação dos homens</i>	26
<i>Precauções e contra-indicações</i>	26
<i>Esquema recomendado</i>	26

6.1.2. Vacina tetravalente contra o HPV (tipos 6, 11, 16 e 18)	27
<i>Caracterização genérica</i>	27
<i>Indicações terapêuticas</i> (transcrito do ponto 4.1 do RCM da vacina Gardasil®)	27
<i>Propriedades farmacodinâmicas</i> (transcrito do ponto 5.1 do RCM da vacina Gardasil®)	27
<i>Protecção contra outros genótipos</i>	31
<i>Administração simultânea com outras vacinas</i>	31
<i>Vacinação durante a gravidez</i>	31
<i>Vacinação durante a amamentação</i>	31
<i>Reacções adversas</i>	31
<i>Vacinação dos homens</i>	32
<i>Precauções e contra-indicações</i>	32
<i>Esquema recomendado</i>	32
6.2. Enquadramento europeu e mundial	32
6.3. Pareceres das Sociedades Científicas Portuguesas	34
6.4. Estratégias de vacinação	35
6.4.1. Estratégia de vacinação contra infecções contra HPV em Portugal	36
6.4.2. Custos da inclusão da vacina contra o HPV no PNV	38
7. Vigilância e resultados esperados	38
8. Questões para o futuro	39
Referências bibliográficas	39
Outra bibliografia consultada	42
Seleccção de <i>links</i> para consulta	43

Agradecimentos

A Direcção-Geral da Saúde (DGS) agradece a todos os Especialistas, Instituições, Serviços e Sociedades Científicas que tiveram a amabilidade de rever o texto e de nos remeter os seus pareceres.

No essencial e na maioria dos casos, os pareceres foram concordantes com o texto original, mas outros expressaram opiniões diversas e enriquecedoras para a discussão que vai continuar a fazer-se em relação à vacina contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV) e a outras estratégias preventivas, nomeadamente as relacionadas com o cancro do colo do útero.

Resumo

Vírus do Papiloma Humano (HPV)

- Identificados mais de 200 tipos de HPV.
- Classificados em vírus de “baixo risco” e “alto risco”, em função do seu potencial oncogénico.
- A infecção por HPV é mais frequente nos mais jovens e nos primeiros anos após início da actividade sexual sendo a infecção de transmissão sexual mais frequente nestas idades.
- A maioria das infecções regride espontaneamente; cerca de 10% persistem e 3 a 4% evoluirão para lesões intraepiteliais, das quais 0,7 a 1% poderão evoluir para lesão de alto grau. Destas, 0,1% evoluirão para cancro invasivo se não detectadas e tratadas precocemente.
- A evolução para cancro do colo do útero (CCU) é muito lenta e, geralmente, assintomática.
- Aproximadamente 100% dos casos de CCU estão relacionados com infecção por HPV.
- O CCU é o 2º cancro mais comum nas mulheres, a nível mundial.
- Mortalidade total por CCU (Portugal, 2005): 4,5/100.000 acima dos 15 anos de idade.
- 70 a 75% dos casos de CCU estão relacionados com infecção pelos genótipos 16 e 18.
- 90% de casos de condilomas estão relacionados com infecção pelos genótipos 6 e 11.

Vacinas contra HPV

- Vacina bivalente - inclui os genótipos 16 e 18.
- Vacina tetravalente - inclui os genótipos 16, 18, 6 e 11.
- As vacinas contra HPV são produzidas por tecnologia recombinante. São constituídas por partículas semelhantes aos vírus (*virus like particles* - VLP), não infecciosas.
- As vacinas são seguras e eficazes.
- A vacinação completa implica a administração de três doses por via intramuscular, não sendo para já possível excluir a necessidade de reforços.
- As vacinas protegem contra os genótipos de HPV ainda não adquiridos, pelo que devem ser preferencialmente administradas antes do início da actividade sexual.

Vacinação

Proposta da DGS com a assessoria da Comissão Técnica de Vacinação (CTV)

- a) Vacinação anual de rotina, integrada no Programa Nacional de Vacinação (PNV), das raparigas com 13 anos de idade, iniciando-se em 2008, com a coorte nascida em 1995;
- b) Campanha de repescagem, entre 2009 e 2011, inclusive, vacinando a coorte de raparigas que completa 17 anos de idade no ano da campanha (coortes nascidas em 1992, 1993 e 1994);
- c) A partir da altura em que estiver terminada a repescagem, passar-se-á a vacinar apenas uma coorte por ano.

A CTV considera ainda ser de ponderar a comparticipação da vacina, tendo em atenção questões de acessibilidade, equidade e justiça social uma vez que, além das jovens abrangidas pela vacinação no âmbito do PNV e pela respectiva “campanha de repescagem”, mulheres jovens de outras idades poderão também beneficiar com a vacinação.

A vacina que integrará o Programa Nacional de Vacinação (PNV) é escolhida através de concurso realizado pela Administração Central do Sistema de Saúde, I. P. (ACSS), com a colaboração da Direcção-Geral da Saúde (DGS). Poderão ser submetidas a concurso a vacina bivalente e a vacina tetravalente no entanto, apenas será escolhida uma delas, uma vez que não são intercambiáveis.

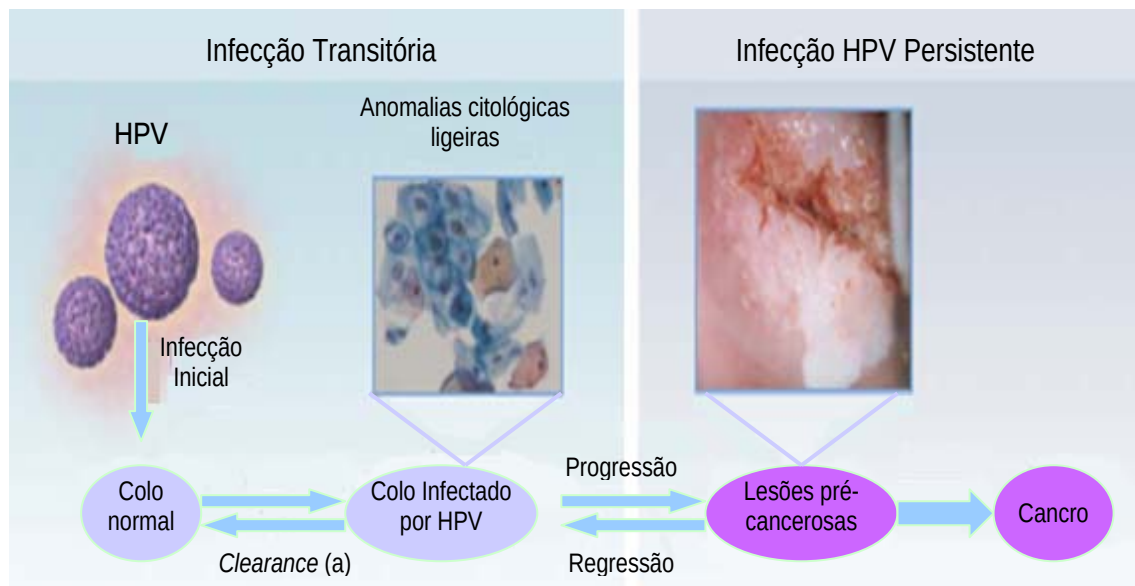
1. Introdução

O Vírus do Papiloma Humano (HPV) é responsável por um elevado número de infecções, que na maioria das vezes são assintomáticas e de regressão espontânea. Pode, no entanto, originar lesões benignas, como as verrugas anogenitais/condilomas acuminados e as lesões benignas da orofaringe, e, em situações relativamente raras, pode evoluir para cancro, com destaque especial para o cancro do colo do útero (CCU).

Na população sexualmente activa, 50 a 80% dos indivíduos adquirem infecção por HPV nalguma altura da sua vida, apesar de, na grande maioria dos casos, não haver evolução para doença sintomática. Esta é uma das infecções de transmissão sexual mais comuns a nível mundial.

Em termos de magnitude da doença, o cancro do colo do útero, o segundo tipo de cancro mais frequente na mulher em todo o mundo, é a patologia mais relevante associada à infecção por HPV, especialmente quando não é detectado precocemente, evoluindo para formas invasivas.

A infecção persistente por HPV tem um período de latência prolongado (anos ou mesmo décadas entre o início da infecção e o desenvolvimento de tumores) e várias fases evolutivas. Consequentemente, as diversas coortes de mulheres que desenvolvem infecção persistente apresentam diferentes graus de risco para o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e de doença invasiva, nomeadamente CCU, cuja carcinogénese está resumida na figura 1.



(a) Regressão para níveis não detectáveis.

As três etapas da Carcinogénese do colo do útero:

Infecção com genótipos específicos de alto risco oncogénico de HPV, progressão para lesões pré-cancerosas e lesões invasivas. As infecções por HPV são, geralmente, transitórias e estão muitas vezes associadas com anomalias ligeiras da citologia. A infecção persistente por genótipos de HPV de alto risco é pouco frequente e é condição necessária mas não suficiente para progressão da doença.

Figura 1: Carcinogénese do colo do útero. (Adaptado de: Wright e Schiffman, 2003).

Atendendo à história natural, à magnitude da doença, assim como à transcendência social e económica e à vulnerabilidade do cancro do colo do útero à prevenção e ao tratamento, as estratégias para minimizar o seu impacto na saúde das mulheres deverão ser, obrigatoriamente, abrangentes e complementares.

Assim, o controlo do CCU deve privilegiar estratégias integradas que potenciem as acções de prevenção primária (programas de educação para a saúde sexual e reprodutiva e vacinação, por exemplo), prevenção secundária (principalmente o rastreio) e terciária (assegurando a continuidade de cuidados, através da acessibilidade a todos os níveis de intervenção dos serviços de saúde, nomeadamente aos de diagnóstico e tratamento e aos de cuidados paliativos).

2. História natural da infecção por HPV

Caracterização do HPV

O HPV é um vírus cujo genoma é constituído por DNA circular de cadeia dupla contendo cerca de 8.000 pares de bases e com uma cápside, icosaédrica composta por duas moléculas proteicas – L1 e L2 (Muñoz *et al*, 2003).

A replicação de HPV pode ocorrer sob duas formas: por replicação episómal nas células epiteliais (pele e mucosas) em diferenciação, com propagação para as células vizinhas ou por integração do genoma viral no DNA das células epiteliais mais diferenciadas (queratinócitos), conduzindo ao início do processo de carcinogénese (Sociedade Portuguesa de Ginecologia - SPG, 2007).

Até à data, existem mais de 200 tipos de HPV identificados dos quais cerca de 40 infectam, preferencialmente, o trato anogenital: vulva, vagina, colo do útero, pénis e áreas perianais. De acordo com o seu potencial oncogénico, os HPV podem ser classificados em vírus de “baixo risco” e de “alto risco”.

Dos aproximadamente 15 HPV de alto risco (Schiffman e Castle, 2003) que podem infectar o trato anogenital, os genótipos 16 e 18 são responsáveis por 70% a 75% dos casos de CCU (Monk, 2007; Sin, 2006; European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC, 2008), estando também associados a alguns casos de cancro vulvar, vaginal, peniano e anal. Cada um dos restantes genótipos está associado a menos de 5% dos casos de cancro do colo do útero (ECDC, 2008).

Os HPV de baixo risco estão associados ao desenvolvimento de verrugas genitais. Em 90% destas situações são identificados os HPV 6 e 11, não existindo diferenças entre sexos (Greer *et al*, 1995; Kjaer *et al*, 2007). Estes genótipos estão também associados a 80 a 90% dos casos de papilomatose respiratória recorrente, doença muito rara, mas de elevada morbilidade.

Transmissão da infecção

As infecções genitais por HPV são, geralmente, transmitidas por via sexual, através do contacto epitelial directo (pele ou mucosa) e, mais raramente, por via vertical, durante o parto (National Advisory Committee on Immunization – NACI,

2007). Estão também descritos alguns casos de transmissão por contacto orogenital.

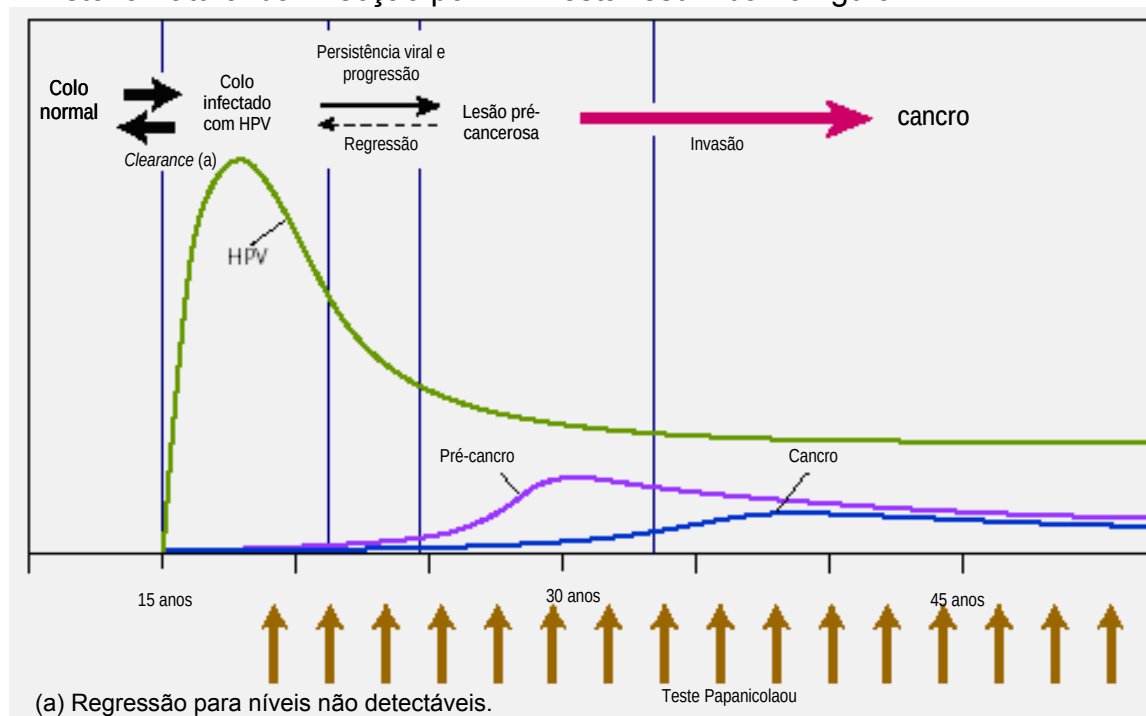
O risco estimado de infecção por HPV ao longo da vida é da ordem dos 50 a 80%, em ambos os sexos (Lowndes, 2006).

A exposição nos primeiros anos após o início da vida sexual é frequente mas não é universal. Num estudo realizado nos EUA (Winer *et al*, 2003), 39% das estudantes universitárias infectaram-se por HPV aos 24 meses após o início da actividade sexual, aumentando para 54% aos 48 meses. Estima-se que, aos 50 anos de idade, 80 % das pessoas sexualmente activas tenham sido infectadas por pelo menos um genótipo de HPV (Zimmerman, 2007).

Outros estudos identificaram infecção assintomática por HPV em 5-40% das mulheres em idade reprodutiva e referem que a maior parte das mulheres e homens sexualmente activos infectar-se-ão com, pelo menos, um tipo de HPV durante a vida (ECDC, 2008).

A maioria das infecções regride espontaneamente mas cerca de 10% podem tornar-se persistentes e 3 a 4% podem evoluir para lesões intraepiteliais, das quais 0,7 a 1% poderão evoluir para lesão de alto grau (CIN 2/3). Destas, 0,1% evoluirão para cancro invasivo se não tiverem sido detectadas e tratadas precocemente (SPG, 2007).

A história natural da infecção por HPV está resumida na figura 2.



Nas mulheres, a prevalência máxima de infecções transitórias por tipos carcinogénicos do HPV (linha verde), tem lugar na adolescência e entre os 20 e 30 anos de idade, após o início da actividade sexual. A prevalência máxima de lesões pré-cancerosas tem lugar aproximadamente 10 anos mais tarde (linha lilás) e a de doença invasiva, nomeadamente CCU, por volta dos 40 a 50 anos de idade (linha azul). A prevenção do CCU, baseia-se num programa de rastreios citológicos, incluindo o teste de Papanicolaou (Pap) e a colposcopia (setas castanhas).

Figura 2: História natural da infecção por HPV e do cancro do colo do útero (CCU). (Adaptado de: Runowicz, 2007).

Bases imunológicas

Após o contacto do vírus com o hospedeiro, ocorre frequentemente a infecção das células basais pela sua penetração através de microtraumatismos da mucosa.

A resposta inicial do hospedeiro à infecção por HPV é inespecífica e tem por efectoras as células *Natural Killer* (NK) produtoras de citocinas, especialmente *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) e interferões, que são também produzidos pelos queratinócitos infectados (Song *et al*, 2007).

A resposta no local da infecção é mediada pela imunidade das células locais, principalmente através da acção das células *T-helper* 1 (Th1), que, na grande maioria dos casos, é suficiente para eliminar a infecção, originando uma subsequente imunidade local que confere protecção contra infecções posteriores por aquele tipo específico de vírus (Song *et al*, 2007).

A resposta humoral sistémica desencadeia a produção de anticorpos contra as proteínas L1 da cápside, principalmente mediada pelas células *T-helper* 2 (Th2). Uma vez que não se verifica uma fase de virémia significativa, esta resposta é tardia e apresenta títulos baixos de anticorpos (Song *et al*, 2007).

Na maioria dos casos a infecção é transitória e auto-limitada. Contudo, se os dois tipos de resposta imunológica não forem suficientes para erradicar a infecção, as partículas virais propagam-se por contiguidade infectando outras células da mucosa. No caso das infecções persistentes, o DNA viral pode integrar-se no genoma das células do hospedeiro originando displasias de grau variável que podem, se não forem detectadas e tratadas, evoluir para carcinoma invasivo (Song *et al*, 2007).

Desenvolvimento do cancro do colo do útero

O cancro do colo do útero (CCU) tem uma etiologia bem conhecida, relacionada com a infecção por Vírus do Papiloma Humano (quase 100% dos casos). Na generalidade dos casos, os genótipos de HPV de alto risco são uma causa necessária mas não suficiente para o desenvolvimento deste cancro.

Assim, a persistência da infecção por genótipos oncogénicos de HPV, associada a co-factores, pode, em algumas mulheres, levar ao desenvolvimento de CCU (Hausen, 2002; Song *et al*, 2007).

O CCU desenvolve-se lenta e progressivamente, podendo levar 20 anos ou mais desde a infecção persistente até ao desenvolvimento de lesões de alto grau e de cancro invasivo (Hausen, 2002; Song *et al*, 2007). A idade de maior incidência da doença é entre os 45 e os 55 anos.

A progressão das lesões microinvasivas e invasivas não tratadas está associada com a integração do genoma de HPV no DNA da célula hospedeira, o que promove a instabilidade genómica, originando a replicação anárquica das células com acumulação de mutações genéticas (Song *et al*, 2007; Anderson *et al*, 2006; Sin, 2006).

Os factores de risco conhecidos, de progressão da infecção por HPV para cancro do colo do útero, centram-se largamente na susceptibilidade individual,

na robustez da resposta imunológica e em outros factores complementares que modulam a resposta do hospedeiro (NACI, 2007).

Situações que comprometam essa imunidade, como desnutrição, tabagismo, múltiplas infecções sexuais, infecção concomitante por outros microrganismos (Vírus Herpes Simplex, *Chlamydia trachomatis*), qualquer situação associada a imunodeficiência (infecção por VIH/SIDA, uso prolongado de corticosteróides ou medicação com imunossuppressores) e outros factores associados ao hospedeiro [sistema *Human Leukocyte Antigen* (HLA) e polimorfismo do p53 (*tumour suppressor gene*)] (NACI, 2007) favorecem a persistência da infecção e a progressão para lesão epitelial.

As mulheres com início precoce das relações sexuais e com múltiplos parceiros nos primeiros anos de vida sexual, ou com um parceiro que tenha múltiplos parceiros, apresentam um risco maior de contraírem esta infecção (Winer *et al*, 2003).

Alguns estudos suportam a hipótese do envolvimento de factores genéticos na susceptibilidade individual à aquisição da infecção por HPV, nomeadamente o sistema HLA (Mahmud *et al*, 2007).

A prolongada fase de latência até ao aparecimento de cancro do colo do útero, conjugada com a existência de testes adequados, tornou este cancro elegível para ser integrado em programas de rastreio (Hausen, 2002).

A classificação internacional das alterações citológicas causadas por HPV, adoptada em Portugal, é o sistema de Bethesda (Crum, 2003) no qual se incluem:

- atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US);
- atipias de células glandulares de significado indeterminado (AGUS);
- atipias de células escamosas de significado indeterminado, não podendo ser excluída lesão de alto grau intraepitelial (ASC-H);
- lesão escamosa intraepitelial de baixo grau (LSIL), que corresponde às displasias ligeiras;
- lesão escamosa intraepitelial de alto grau (HSIL), que corresponde às displasias moderadas e graves/carcinoma *in situ*;
- adenocarcinoma *in situ* (AIS);
- cancro invasivo.

De seguida apresenta-se a correspondência entre diferentes sistemas de classificação para as alterações citológicas cervicais.

Displasia	Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN)	Sistema de Classificação de Bethesda, 2001
Atipia	Atipia	Alterações celulares de significado indeterminado do epitélio pavimentoso (ASC-US e ASC-H) e glandular (AGUS)
Alterações relacionáveis com HPV Displasia ligeira	Alterações relacionáveis com HPV CIN1	Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) do epitélio pavimentoso
Displasia moderada Displasia grave / carcinoma <i>in situ</i>	CIN2 CIN3	Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) do epitélio pavimentoso

Outras situações oncológicas

Além do CCU, o HPV está igualmente associado, embora mais raramente, ao desenvolvimento de outros câncers em locais como a vagina, a vulva, o ânus, o pênis e, mais raramente, a boca, a orofaringe e a laringe. A associação destes tumores com HPV é variável, sendo nalguns casos frequente (ânus) e noutros rara (boca).

Outras patologias associadas ao HPV

As infeções por HPV são as infeções de transmissão sexual (ITS) mais comuns nos adolescentes e adultos jovens sendo mais frequentes nos indivíduos com múltiplos parceiros sexuais ao longo da vida.

As verrugas anogenitais/condilomas acuminados estão, habitualmente, associadas à infeção por tipos de HPV de baixo potencial oncogénico. Nos últimos anos, nomeadamente na última década, verificou-se um aumento da incidência desta patologia na população, principalmente em idades mais jovens e durante os primeiros anos de vida sexual. Em cerca de 30% dos casos, as verrugas genitais regredem espontaneamente.

A papilomatose respiratória recorrente (PRR) é uma situação não fatal, mas de grande morbilidade, causada, quase sempre, pelos HPV 6 e 11, que se transmite aquando da passagem do recém-nascido pelo canal de parto. Apesar da infeção do canal vaginal ser frequente, a PRR é uma situação muito rara.

Esta infeção fica latente por um período variável, podendo manifestar-se ainda na infância ou na adolescência através de crises dispneicas recorrentes que resultam da formação de condilomas no trato respiratório superior, principalmente na laringe, exigindo múltiplas intervenções cirúrgicas por laringoscopia e broncoscopia. Pode surgir ainda, mais raramente, no adulto.

Infeções por múltiplos tipos de HPV

Embora o CCU seja tipicamente monoclonal, isto é, em cada caso apenas um tipo de HPV está envolvido na evolução para cancro, a infeção por um tipo não diminui a probabilidade de infeção concomitante por outros genótipos. De facto, 20-30% das mulheres infectadas apresentam mais de um tipo de HPV (Trottier e Franco, 2006; Moscicki *et al*, 2004).

Factores de risco da infecção persistente por HPV¹

Como foi referido, embora muitas mulheres se infectem com HPV, raramente a infecção progride para CCU. Foram identificados alguns co-factores que aumentam o risco de infecção persistente por HPV e a progressão para cancro, incluindo:

Co-factores associados ao HPV:

- Genótipo do vírus, sendo o HPV 16 e o 18 os que apresentam maior potencial oncogénico;
- Co-infecção com vários genótipos de alto risco;
- Carga viral elevada, indicador de replicação viral activa.

Outros co-factores:

- Imunodeficiência;
- Início precoce da actividade sexual;
- Múltiplos parceiros sexuais;
- Parceiro(s) com múltiplos parceiros;
- Multiparidade;
- Predisposição genética;
- Hábitos tabágicos;
- Co-infecção com outros microrganismos de transmissão sexual (principalmente vírus Herpes Simplex tipo 2 e *Chlamydia trachomatis*).

Alguns autores consideram ainda o uso prolongado de contraceptivos orais como um co-factor.

Independentemente dos factores enunciados, o risco é maior nas mulheres que não efectuam rastreio regularmente.

3. Epidemiologia do HPV

Dados portugueses

Até há pouco tempo, os testes existentes informavam apenas sobre o grau de risco oncogénico do vírus (alto ou baixo). Nos últimos anos foram introduzidos no mercado testes que permitem determinar o(s) genótipo(s) de HPV presente(s) na lesão.

A tipificação dos genótipos de HPV na população não é feita por rotina. Apenas em casos seleccionados, e de acordo com a patologia existente, é solicitada a pesquisa de DNA de HPV na citologia cervical para caracterização dos tipos envolvidos.

¹ Adaptado de ECDC, 2008.

Não há, portanto, uma caracterização epidemiológica dos tipos de HPV que ocorrem na população feminina portuguesa, uma vez que os dados existentes se reportam principalmente a casos de displasia ou de cancro invasivo.

Assume-se que os genótipos de HPV em Portugal tenham, de um modo geral, uma distribuição semelhante à de outros países da Europa comunitária havendo estudos nesse sentido. Assim, os genótipos 16 e 18 são os mais prevalentes e responsáveis por cerca de 70 a 75% dos casos de CCU e os genótipos 31 e 45, por exemplo, foram apenas encontrados em 6% das mulheres portuguesas com CCU (Pista, 2006 e 2007).

Relativamente ao cancro do colo do útero (CCU), os dados nacionais existentes apontam para cerca de 1000 novos casos de CCU todos anos (1090 casos em 2005) (Grupos de Diagnóstico Homogéneos - GDH, 2005), com uma taxa de incidência de 20,95/100.000 mulheres (todas as idades) (Costa *et al*, 2007).

A taxa de incidência padronizada e estimada para o ano 2000 é de 17,0 casos por 100.000, correspondendo a 958 casos de CCU (Pinheiro *et al*, 2003).

O risco cumulativo (0-74 anos de idade) de uma mulher desenvolver cancro do colo do útero foi estimado em 1,3% e o risco cumulativo de morrer por esta causa (todas as idades) foi estimado em 0,7% (Pinheiro *et al*, 2003).

Em termos de mortalidade em Portugal ocorreram, respectivamente, 220, 220, e 207 óbitos por cancro do colo do útero em 2002, 2003 e 2004 (DGS, 2004, 2005 e 2006). Em 2004, verificou-se uma taxa de mortalidade bruta em todas as idades de 3,81/100.000 mulheres (Costa *et al*, 2007).

No entanto, estes valores poderão estar subavaliados por não incluírem possíveis cancros do colo do útero que foram registados como “neoplasias malignas do útero, porção não especificada” (CID-10) que corresponderam a 232, 218 e 228 mortes em 2002, 2003 e 2004, respectivamente (DGS, 2004, 2005, 2006).

Se considerássemos que cerca de metade das “neoplasias malignas do útero, porção não especificada” estaria localizada no colo do útero, obteríamos anualmente mais de 4,5 mortes/100.000 mulheres (entre 300 a 350 casos por ano). Estes números são superiores aos dos países da “Europa dos 15” (ver Figura 3) e admite-se que resultem principalmente da inexistência de um Programa de Rastreio do CCU organizado ao nível nacional.

Em 2004, os valores mais altos para as taxas de mortalidade padronizadas por área geográfica verificaram-se na região de Setúbal e na Região Autónoma da Madeira.

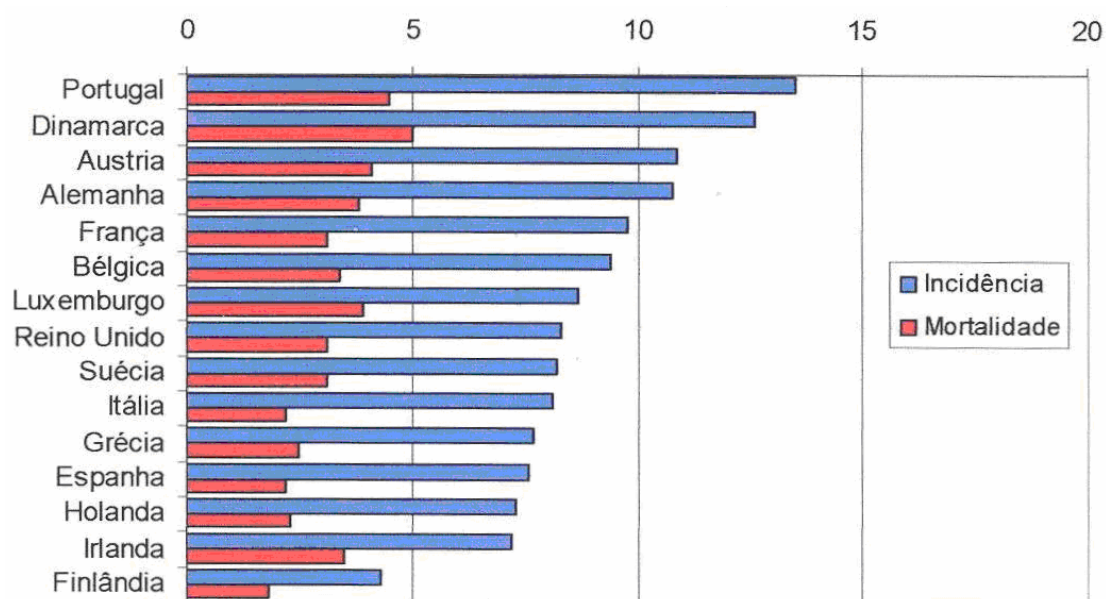


Figura 3: Taxas de mortalidade e incidência (/100.000 Hab.) em 2002 por tumor maligno do colo do útero na Europa, padronizadas para a idade (fonte: Ferlay *et al*, 2004, a partir de dados “Globocan 2002”).

Em Portugal, o número total de anos de vida potencialmente perdidos, por CCU, até aos 70 anos de idade, estimado para o ano de 2004, foi de 2292,5 (DGS, 2006b).

Os dados nacionais revelam que mais de metade das mortes anuais ocorrem em mulheres com idade inferior a 60 anos (Pereira *et al*, 2007).

O Quadro I mostra as taxas de incidência e de mortalidade por CCU (Costa *et al*, 2007).

Quadro I - Incidência e Mortalidade por CCU, por grupo etário, em Portugal

Grupo etário	Incidência por 100 000 (2005)	Mortalidade por 100 000 (2005)
Total	20,95	3,81
≥ 15	24,52	4,45
15-19	0,00	0,00
20-24	0,61	0,00
25-29	3,15	0,24
30-34	10,85	1,23
35-39	23,79	2,81
40-44	39,20	4,62
45-49	41,45	5,90
50-54	42,85	6,02
55-59	34,80	6,30
60-64	31,91	5,97
65-69	32,24	7,08
70-74	32,15	8,71
75-79	30,54	10,90
80-84	27,11	12,45
85+	17,82	11,70

Fonte: Costa *et al*, 2007.

A persistência de taxas elevadas de incidência e de mortalidade por CCU ao longo do ciclo de vida das mulheres sugere uma insuficiência de rastreio que permitiria conter a doença em fases mais precoces e em idades progressivamente mais jovens.

Relativamente aos condilomas genitais, de acordo com estimativas efectuadas para Portugal, com base em estatísticas de países europeus, nomeadamente Reino Unido, França e Alemanha e em informação disponível em serviços de saúde portugueses, estima-se que a incidência nas mulheres é de 197/100.000 (Costa *et al*, 2007). Admite-se que os genótipos mais envolvidos sejam o 6 e o 11, uma vez que estes, genericamente, são responsáveis por cerca de 90% dos casos de condilomas. Nos homens, de acordo com a literatura, a incidência é semelhante à das mulheres.

Apesar de não existirem dados gerais, por extrapolação de dados referentes a algumas populações estudadas, é possível estimar que a prevalência dos condilomas genitais na população portuguesa é aproximadamente de 1%, (o que é sobreponível às taxas encontradas em outros países da Europa e do mundo ocidental).

Embora seja uma patologia benigna, os condilomas são causa de ansiedade e sentimentos de culpa, requerendo um leque variado de tratamentos, com um grande consumo de custos e recursos (Lacey *et al*, 2006; ECDC, 2008). Em Portugal, a presença de condilomas origina, para cada doente, um número elevado de contactos com os serviços de saúde, nomeadamente para consultas e tratamentos quer de novos casos quer de recidivas (Costa, 2008).

Dados internacionais

Alguns autores referem uma incidência maior de HPV oncogénicos antes dos 25 anos de idade e uma incidência maior de HPV de baixo risco acima dos 55 anos de idade (Koutsky, 1997).

Como referido, a prevalência da infecção por HPV varia muito consoante o grupo etário estudado, sendo mais frequente nos mais jovens e nos primeiros anos após o início da vida sexual. Também pode variar consoante o local de residência, local de nascimento e o grupo étnico.

A nível mundial, está descrito um pico de prevalência desta infecção em mulheres com menos de 25 anos de idade, verificando-se um decréscimo consistente após esta idade (Herrero *et al*, 2000). A prevalência estimada na população feminina pode variar entre 2 a 44% em todo o mundo (entre 14 e 90%, nos EUA) (Baseman e Koutsky, 2005; Steben e Duarte-Franco, 2007).

O HPV 16 é o mais prevalente em todo o mundo. Os genótipos 16, 18, 45 e 31 são responsáveis por cerca de 80% dos carcinomas epiteliais das células escamosas (exocolo), enquanto os genótipos 16, 18, 45, 59 e 33 são responsáveis por mais de 90% dos adenocarcinomas (endocolo) do colo do útero (NACI, 2007; Bosch e de Sanjosé, 2003).

O cancro do colo do útero, apesar de evitável, é o segundo cancro mais comum nas mulheres em todo o mundo, estimando-se, a nível global, uma taxa de incidência de 16,0 casos por 100.000 mulheres, e uma taxa de mortalidade de 8,9 mortes por 100.000 mulheres.

Nos países mais desenvolvidos, as taxas de sobrevivência global aos 5 anos variam entre 63% na Europa e 73% nos Estados Unidos, verificando-se uma correlação positiva com a precocidade do diagnóstico.

Este cancro, afectando principalmente mulheres em idade fértil, representa um peso importante em termos de anos de vida perdidos e de anos de vida perdidos com qualidade de vida (Quality Adjusted Life Year - QALY).

Na Europa verificam-se assimetrias na incidência de CCU (figura 3) que podem corresponder a desigualdades no acesso aos serviços de saúde e na adesão às medidas de prevenção, nomeadamente ao rastreio. Os valores da incidência anual por cancro do colo do útero em todas as idades variam entre 8,0 e 29,9/100.000 (situando-se os valores mais elevados nalguns países do leste da Região Europeia) (World Health Organisation - WHO, 2006; ECDC, 2008).

Na União Europeia, o cancro do colo do útero é o segundo cancro ginecológico mais comum na mulher, a seguir ao cancro da mama (Ferlay *et al*, 2004).

Na “Europa dos 15” ocorrem cerca de 33.000 novos casos e 15.000 mortes anualmente (Ferlay *et al*, 2004). O pico de incidência verifica-se entre os 35 e os 50 anos de idade. Os valores mais baixos de mortalidade observam-se na Finlândia, muito provavelmente, em resultado de uma estratégia de rastreio continuada e universal.

Relativamente às verrugas genitais (condilomas), e como já foi referido, 90% dos casos resultam de infecções pelos HPV 6 e 11 (Monk, 2007), mas em 20 a 50% dos casos é possível encontrar uma co-infecção com genótipo(s) de alto risco (Trottier e Franco, 2006; Moscicki *et al*, 2004), pelo que é recomendada a realização de uma citologia nas mulheres com condilomas genitais. Estas lesões são facilmente contagiosas com uma elevada taxa de transmissão entre parceiros sexuais.

A incidência e a prevalência de condilomas não estão estimadas em muitos países. Nos Estados Unidos da América a prevalência ultrapassa 1,5% em homens e mulheres (Insinga *et al*, 2003), no Canadá situa-se em torno de 1,1%, em ambos os sexos (Sellors *et al*, 2000) e em França varia entre 3 a 6%, com uma tendência crescente (Aynaud, 1997).

O estudo de uma amostra aleatória de mulheres, entre os 18 e os 45 anos de idade, na Dinamarca, Islândia, Noruega e Suécia permitiu verificar que 10% tinham tido condilomas antes dos 45 anos de idade (Kjaer *et al*, 2007; ECDC, 2008).

Um estudo realizado no Reino Unido, em 2000, sobre os estilos de vida e comportamentos sexuais, permitiu constatar que 4% de toda a população questionada já tinha tido condilomas (Fenton *et al*, 2001; ECDC, 2008).

As verrugas genitais parecem, portanto, ser comuns na Europa e vários estudos têm demonstrado que a sua incidência tem vindo a aumentar ao longo do tempo, principalmente nas coortes mais jovens (ECDC, 2008).

Dados de incidência em mulheres apontam para os seguintes valores: Reino Unido - 148,2/100.000 (Health Protection Agency - HPA, 2005), França - 257,5/100.000 (Monsonogo *et al*, 2006) e Alemanha - 230,1/100.000 (Mapi Values, 2007). Estes dados são semelhantes nos homens.

4. Estratégias para o controlo do cancro do colo do útero

Um programa nacional para o controlo do CCU deve contemplar quatro componentes básicas (WHO e UNFPA, 2006):

- **Prevenção primária** - prevenção da infecção por HPV e dos co-factores que aumentam o risco de cancro do colo do útero:
 - Implementação das estratégias apropriadas para influenciar alterações comportamentais, tendo em conta os co-factores de risco;
 - Vacinação.
- **Prevenção secundária** - detecção precoce de lesões pré-malignas:
 - Programas de rastreio organizados que prevêem a convocação das mulheres dos grupos alvo identificados, de acordo com uma calendarização definida, e com ligações efectivas entre todos os níveis de cuidados;
 - Formação dos profissionais de saúde e educação para a saúde das mulheres dos grupos alvo.
- **Diagnóstico e tratamento:**
 - Seguimento das mulheres com rastreio positivo, para assegurar o diagnóstico e a adequada gestão da doença;
 - Tratamento das lesões pré-cancerosas, para prevenir o desenvolvimento do cancro;
 - Tratamento do cancro invasivo, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia.
- **Cuidados paliativos** para os casos avançados de doença:
 - Tratamento sintomático para a dor e outros sintomas relacionados com o cancro e com os efeitos secundários da terapêutica;
 - Humanização dos cuidados e apoio psicológico;
 - Envolvimento da família e da comunidade no acompanhamento destes doentes.

As medidas de prevenção primária e a utilização de vacinas contribuem ainda para a redução de infecções por HPV e consequentemente para a redução de outros tipos de cancro. A utilização da vacina quadrivalente que contém antígenos para os genótipos 6 e 11 contribui também para a redução dos condilomas acuminados.

Relativamente às estratégias referidas nesta monografia, são abordados apenas dois aspectos: o rastreio e a vacinação, o primeiro de forma sucinta e o segundo de forma desenvolvida.

5. Rastreio citológico e cancro do colo do útero

As alterações citológicas no colo do útero são habitualmente assintomáticas, bem como as lesões pré-cancerosas e as fases iniciais de cancro. Estes factos, em conjunto com o longo período de progressão das lesões, levam a que se recomende fortemente o desenvolvimento de um programa de rastreio do CCU, que é, de resto, nalguns países europeus, a principal base para a prevenção deste cancro.

O rastreio citológico desenvolvido a partir dos anos 60 por Papanicolaou e com maior implementação nas últimas décadas, contribuiu para a detecção de muitas lesões pré-cancerosas. O seu tratamento, quando efectuado precocemente, reduziu progressivamente a incidência de CCU, principalmente nos países com rastreio nacional organizado e cobertura da maioria da população alvo. Países como a Finlândia, a Holanda ou o Reino Unido conseguiram, com o rastreio, baixar a sua taxa de incidência de CCU em 60-80%.

Segundo dados internacionais, onde se enquadram os nacionais, mais de 50% das mulheres com CCU nunca fizeram citologia, mais de 10% fizeram-na há mais de 5 anos e em cerca de 40% houve citologias falsamente negativas ou erros de seguimento das alterações encontradas (Sawaya e Grimes, 1999).

Em Portugal, tal como em outros países, o rastreio é recomendado com o objectivo de identificar e tratar precocemente lesões precursoras de cancro do colo do útero, reduzindo a mortalidade atribuída a este cancro (Resolução do Conselho de Ministros nº129/2001, de 17 de Agosto). Além disso existem também recomendações da Sociedade Portuguesa de Ginecologia e Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal (2004).

Apesar das recomendações oficiais para o rastreio, em Portugal, o rastreio do CCU é essencialmente oportunista, realizado em consultório privado ou nos centros de saúde. Assim, no ano de 2005 foram registados 1090 novos casos de cancro do colo do útero (GDH, 2005).

A Região Centro constitui, provavelmente, uma excepção uma vez que tem um rastreio de base populacional a funcionar nos centros de saúde desde há mais de 15 anos, inicialmente coordenado pelo Instituto Português de Oncologia (IPO) do Centro e desde há 3 anos pela Administração Regional de Saúde (ARS). No entanto, a cobertura ao longo dos anos não terá sido homogénea e/ou consistentemente elevada; apesar disso, a Região Centro apresenta valores de incidência de CCU (de acordo com o Registo Oncológico Regional - ROR) mais baixos que os da média do País e mesmo da União Europeia, na sua actual constituição.

Os dados relativos à realidade nacional, além de insuficientes, não são consistentes. Dificilmente se podem tirar conclusões seguras acerca das taxas de cobertura relativamente ao rastreio, e praticamente não existem dados relativos à sua qualidade e à resposta dos serviços de diagnóstico e terapêutica.

Um estudo efectuado na União Europeia (2002) referia que, em Portugal, apenas 19,2% das mulheres tinham feito uma citologia nos últimos 3 anos,

enquanto um outro, da responsabilidade do Observatório Nacional de Saúde (ONSA, 2005), referia que esse valor era de 57,8%.

Por outro lado, um grupo de peritos considerou que a população feminina abrangida por rastreio em Portugal seria a seguinte: 40% das mulheres teriam efectuado o rastreio de forma oportunista, 8% de forma sistemática e 52% não teriam sido abrangidas (sem rastreio) (Pereira *et al*, 2007).

O rastreio tem limitações, pois depende, entre outros factores, do método utilizado, da qualidade da amostra, da técnica de colheita e da capacidade de interpretação dos técnicos responsáveis pela observação das amostras.

As condicionantes do rastreio citológico são menos relevantes na técnica de citologia em meio líquido (*ThinPrep*), tendo as células centrifugadas melhor distribuição em lâmina, o que facilita e melhora a qualidade da leitura pelo citologista conferindo uma maior sensibilidade e especificidade ao teste. No entanto, há autores que não encontram diferenças significativas entre os dois métodos (Arbyn, 2007). Na citologia de meio líquido, é ainda possível utilizar a amostra residual para testes complementares, nomeadamente a tipificação do HPV, sem envolver novas colheitas.

Contudo, é de realçar que em países como a Finlândia foi possível baixar a incidência de CCU em 80% apenas com o método convencional de rastreio (esfregaço), que é um método economicamente mais acessível.

6. As vacinas e a vacinação

6.1. As vacinas

A existência de um tumor maligno com história natural complexa mas bem conhecida e associada a um vírus (HPV), em quase 100% dos casos, levou ao desenvolvimento de duas vacinas.

Os objectivos e as metodologias de estudo destas vacinas foram diferentes desde o início, no que respeita quer ao desenvolvimento da vacina, quer aos parâmetros de validação clínica, pelo que se torna complexo comparar directamente os valores de eficácia e de imunidade conferidos por cada uma.

Desde Dezembro de 2006 está comercializada em Portugal a vacina tetravalente (Gardasil®), desenvolvida contra os HPV 16 e 18 (responsáveis por 70 a 75% de casos de CCU) e contra os HPV 6 e 11 (responsáveis por cerca de 90% de casos de verrugas genitais).

Desde Outubro de 2007 está também comercializada em Portugal a vacina bivalente (Cervarix®), que confere imunidade para os HPV 16 e 18 (responsáveis por 70 a 75% de casos de CCU).

Ambas as vacinas são constituídas por partículas semelhantes aos vírus (*virus like particles* - VLP), não infecciosas, produzidas por tecnologia de DNA recombinante e destinam-se à prevenção das infecções por HPV, incluindo as infecções persistentes, as lesões intra-epiteliais de baixo grau CIN1 (LSIL), as lesões precursoras do cancro (CIN2/3 ou HSIL) e o CCU.

Adicionalmente, a vacina tetravalente protege também contra o aparecimento de condilomas e de lesões vulvares (VIN2/3) (Resumo das Características do Medicamento - RCM).

Não são conhecidos os valores mínimos de anticorpos necessários para conferir protecção contra HPV. No entanto, sabe-se que as VLP são altamente imunogénicas, pela sua formulação e via de administração, e que a resposta imunitária registada até ao momento é muito superior à induzida pela infecção natural.

Não é igualmente conhecida a duração da protecção induzida pelas vacinas, para além do período abrangido pelos estudos realizados pelos fabricantes (5,5 anos).

Para ambas as vacinas, está recomendado um esquema vacinal de 3 doses por via intramuscular e para nenhuma delas está, actualmente, estabelecida a necessidade de reforços.

Nenhuma das vacinas existentes confere protecção contra todos os HPV oncogénicos, pelo que a continuidade dos rastreios é fundamental.

A informação mais relevante relacionada com as vacinas consta dos respectivos RCM, que podem ser alterados ao longo do tempo pelo que a sua consulta deve ser precedida da verificação da data da última actualização.

6.1.1. Vacina bivalente contra HPV (tipos 16 e 18)

Caracterização genérica

A vacina bivalente, Cervarix[®], produzida pela GlaxoSmithKline Biological S.A., é composta por proteínas L1 da cápside, purificadas e referentes aos genótipos 16 e 18, numa concentração de 20 microgramas (µg) para cada genótipo (RCM).

Foi utilizado o adjuvante AS04, que contém o Lípido A 3-O-desacilo-4'-monofosforilo (MPL), 50 µg, adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado (Al(OH)₃), num total de 0,5 miligramas (mg) de Al³⁺ (RCM).

A fórmula também inclui cloreto de sódio, fosfato monossódico di-hidratado e água para soluções injectáveis.

As proteínas L1 apresentam-se sob a forma de VLP, não infecciosas, produzidas por tecnologia de DNA recombinante e utilizando um sistema de expressão de Baculovírus, que utiliza células Hi-5 Rix4446 provenientes de *Trichoplusia ni* (RCM).

Cada dose contém 0,5 mililitros (ml) de solução injectável e deve ser conservada entre 2°C e 8°C, protegida da luz e não congelada. A vacina deve ser agitada antes de administrar (RCM).

O esquema de vacinação fica completo com 3 doses (RCM).

Indicações terapêuticas

(Transcrito do ponto 4.1 do RCM da vacina Cervarix®)

“Cervarix é indicado para prevenção da neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (CIN de grau 2 e 3) e do cancro do colo do útero causalmente relacionados com o Papilomavírus Humano (HPV) dos tipos 16 e 18.

A indicação baseia-se na demonstração de eficácia em mulheres dos 15-25 anos de idade após vacinação com Cervarix e na imunogenicidade da vacina em raparigas e mulheres dos 10-25 anos de idade.

...”

Propriedades farmacodinâmicas

(Transcrito do ponto 5.1 do RCM da vacina Cervarix®)

“Grupo farmacoterapêutico: Vacina viríca, J07BM02

Mecanismo de acção

Cervarix é uma vacina recombinante não infecciosa preparada a partir de partículas tipo vírus (VLPs) altamente purificadas da principal proteína L1 da cápside dos tipos de HPV oncogénicos, 16 e 18. Uma vez que as VLPs não contêm ADN viral não podem infectar as células, reproduzir-se ou provocar doença. Estudos em animais demonstraram que a eficácia das vacinas VLP L1 é largamente mediada pelo desenvolvimento da resposta imunitária humoral.

Os HPV-16 e HPV-18 são responsáveis por aproximadamente 70% dos cancros do colo do útero em todas as regiões do mundo.

Estudos clínicos

A eficácia de Cervarix foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase II e III, controlados, em dupla ocultação e aleatorizados, que incluíram um total de 19.778 mulheres dos 15 aos 25 anos.

O ensaio clínico de fase II (estudo 001/007) incluiu apenas mulheres que:

- Eram negativas para o ADN do HPV oncogénico dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68
- Eram seronegativas para o HPV-16 e HPV-18 e
- Tinham citologia normal

O objectivo primário de eficácia foi a incidência de infecção com HPV-16 e/ou HPV-18. A infecção persistente aos 12 meses foi avaliada como objectivo de eficácia adicional.

O ensaio clínico de fase III (estudo 008) incluiu mulheres sem rastreio prévio para a presença de infecção por HPV, i.e., independentemente da citologia, HPV serológico e ADN HPV basais. O objectivo primário de eficácia foi CIN2+ associada ao HPV-16 e/ou ao HPV-18. Os objectivos secundários incluíram infecção persistente aos 12 meses.

A Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) de grau 2 e 3 foi utilizada nos ensaios clínicos como marcador indirecto de cancro do colo do útero.

Eficácia profiláctica contra a infecção por HPV-16/18 numa população sem infecção pré-existente pelos tipos de HPV oncogénico

No estudo 001 as mulheres (N=1.113) foram vacinadas e avaliadas quanto à eficácia até ao mês 27. Um sub-grupo de mulheres (N=776) vacinadas no estudo 001 foi seguido no estudo 007 até 5,5 anos após a primeira dose (seguimento médio de 5 anos). No estudo 001 ocorreram cinco casos de infecção persistente por HPV-16/18 (4 por HPV-16; 1 por HPV-18) no grupo controlo e um caso de HPV-16 no grupo vacinado. No estudo 007, a eficácia de Cervarix contra a infecção persistente aos 12 meses por HPV-16/18, foi de 100% (IC 95%: 66,5;100). Ocorreram dez casos de infecção persistente por HPV-16 e quatro casos de infecção persistente por HPV-18, todos no grupo controlo.

Eficácia profiláctica nas mulheres sem infecção pré-existente pelo HPV-16 e/ou HPV-18

No estudo 008, as análises primárias de eficácia foram conduzidas no total do cohort vacinado (TVC-1). Este cohort incluiu apenas mulheres que eram negativas para o ADN do HPV e seronegativas para os tipos relevantes de HPV (HPV-16 ou HPV-18) no início do estudo e que tinham recebido pelo menos uma

dose de Cervarix ou de controlo. As mulheres com citologia de alto grau ou sem citologia (0,5%) foram excluídas da análise de eficácia.

Globalmente, 74,0% das mulheres incluídas não apresentava infecção por qualquer dos dois tipos de HPV-16 e HPV-18 no início do estudo.

A eficácia de Cervarix na prevenção de CIN2+ associada ao HPV-16 e/ou 18, avaliada até aos 15 meses após a última dose da vacina ou do controlo e as taxas de infecção persistente aos 12 meses no cohort TVC-1, apresentam-se na tabela seguinte:

Estudo 008	Cervarix		Controlo		Eficácia (97,9% IC)
	N	n	N	n	
CIN2+ (objectivo primário)					
HPV-16 e/ou 18*	7788	2	7838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV-16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV-18	7221	1	7258	6	83,3 (<0,0; 99,9)
Infecção persistente aos 12 meses (objectivo secundário)					
HPV-16 e/ou 18*	3386	11	3437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV-16	2945	7	2972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV-18	3143	4	3190	12	66,2 (<0,0; 94,0)
N = número de participantes incluídas em cada grupo do cohort TVC-1 n= número de casos * objectivos específicos do protocolo					

Todos os objectivos para o HPV-16 foram atingidos com significado estatístico. Para o HPV-18, a diferença entre os grupos da vacina e do controlo não foi estatisticamente significativa para a CIN-2+ e para a infecção persistente aos 12 meses (cohort TVC-1). Contudo, numa análise pré-definida (TVC-2), idêntica à análise TVC-1 com a excepção da exclusão de mulheres com citologia anómala à inclusão do estudo, o objectivo referente à infecção persistente aos 12 meses para o HPV-18 foi atingido com significado estatístico com uma eficácia da vacina de 89,9% (IC 97,9%: 11,3; 99,9). Foi observado um caso no grupo da vacina versus 10 casos no grupo controlo.

Várias lesões CIN2+ apresentavam múltiplos tipos oncogénicos (incluindo tipos de HPV diferentes dos da vacina). Foi realizada uma análise adicional para determinar a eficácia da vacina contra as lesões possivelmente causadas por HPV-16 e/ou 18. Esta análise pos-hoc (estabelecida em casos clínicos) estabeleceu a associação causal do tipo de HPV da lesão com base no tipo de HPV presente nas amostras da citologia prévia à detecção da lesão. Com base neste pressuposto, a análise excluiu 3 casos de CIN2+ (2 no grupo vacinado e 1 no grupo controlo) considerados como sem relação causal com a infecção HPV-16 e HPV-18 adquirida durante o ensaio clínico. Com base nesta análise, não ocorreram casos no grupo da vacina e ocorreram 20 casos no grupo controlo (Eficácia 100%; IC 97,9%: 74,2, 100).

Eficácia profiláctica em mulheres com infecção existente ou pré-existente

Não houve evidência de protecção contra a doença causada por tipos de HPV para os quais as participantes apresentavam positividade do ADN HPV no início do estudo. Contudo, as participantes já infectadas com um dos tipos de HPV da vacina, previamente à vacinação, ficaram protegidas da doença clínica causada pelo outro tipo de HPV.

No estudo 008, cerca de 26% das mulheres evidenciavam infecção existente e/ou pré-existente. Vinte por cento das mulheres evidenciavam infecção pré-existente (i.e., seropositivas para o HPV-16 e/ou HPV-18). Sete por cento das mulheres estavam infectadas quando foram vacinadas (i.e., ADN positivo para o HPV-16 e/ou HPV-18), das quais apenas 0,5% tinham ADN positivo para ambos os tipos.

Imunogenicidade

Para as vacinas contra o HPV, não foi identificado um nível mínimo de anticorpos associado à protecção contra a CIN de grau 2 ou 3 ou contra a infecção persistente relacionada com os tipos de HPV da vacina.

A resposta dos anticorpos ao HPV-16 e HPV-18 foi medida por um tipo específico de ELISA que demonstrou correlação com o doseamento por neutralização baseado no pseudo-virião.

A imunogenicidade induzida pelas três doses de Cervarix foi avaliada em 5.303 participantes femininos dos 10 aos 55 anos de idade.

Nos ensaios clínicos, um mês após a terceira dose, 99,9% das participantes inicialmente seronegativas apresentava seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 do HPV. Os Títulos Médios Geométricos (GMT) de IgG induzidos pela vacina eram muito superiores aos títulos observados nas mulheres previamente infectadas mas com infecção por HPV erradicada (infecção natural). As participantes inicialmente seropositivas ou seronegativas atingiram títulos semelhantes após vacinação.

O estudo 001/007, que incluiu mulheres dos 15 aos 25 anos de idade na altura da vacinação, avaliou a resposta imunitária contra o HPV-16 e HPV-18 até aos 64 meses após a dose 1. Os Títulos Médios Geométricos (GMT) de IgG induzidos pela vacina para ambos HPV-16 e HPV 18 atingiram o valor máximo ao mês 7 e depois diminuíram até estabilizarem do mês 18 até final do seguimento (mês 64). No final do período de seguimento, os GMT para o HPV-16 e HPV-18 eram ainda, no mínimo, 11 vezes superiores aos títulos observados em mulheres previamente infectadas com infecção erradicada, sendo que >98% das mulheres permaneciam seropositivas para ambos os antígenos. No estudo 008, a imunogenicidade ao mês 7 foi semelhante à resposta observada no estudo 001.

Num outro ensaio clínico (estudo 14) realizado em mulheres com idades dos 15-55 anos, todas seroconverteram para ambos os tipos 16 e 18 do HPV após a terceira dose (no mês 7). Contudo, os GMT foram inferiores nas mulheres com idade superior a 25 anos. No entanto, todas as participantes permaneceram seropositivas para ambos os tipos durante a fase de seguimento (até ao mês 18), mantendo um nível de anticorpos com uma ordem de magnitude superior ao observado após infecção natural.

Ligação entre a eficácia de Cervarix nas mulheres adultas jovens e nas adolescentes

Em dois estudos clínicos realizados em raparigas e adolescentes com idades entre os 10 e os 14 anos, todas as participantes apresentavam seroconversão para ambos os tipos 16 e 18 de HPV, após a terceira dose (no mês 7), com GMT 2 vezes superiores, no mínimo, aos das mulheres com idades entre os 15 e os 25 anos. A eficácia de Cervarix em raparigas dos 10 aos 14 anos de idade é inferida com base nestes resultados de imunogenicidade.”

Protecção contra outros genótipos

A efectividade da vacina na redução da doença alvo pode ser superior ao inicialmente considerado, pois existe alguma evidência de protecção cruzada para outros genótipos não presentes na vacina (nomeadamente, HPV 31, 45 e 52) (Paavonen *et al*, 2007).

Administração simultânea com outras vacinas

Não existem dados relativos à administração concomitante de Cervarix® com outras vacinas (RCM).

Vacinação durante a gravidez

Embora não tenham sido realizados estudos específicos com a vacina bivalente em mulheres grávidas, durante a fase de licenciamento, antes da autorização de introdução no mercado (AIM), foram notificadas 1737 gravidezes, das quais 870 em mulheres vacinadas com Cervarix®. Os resultados analisados, referentes aos recém-nascidos, foram idênticos entre o grupo vacinado e o de controlo. Também os estudos em animais não revelaram efeitos adversos, directos ou indirectos, relativamente à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. No entanto, é recomendado adiar a vacinação até ao final da gestação, por insuficiência de dados que suportem a sua recomendação nesta circunstância (RCM).

Vacinação durante a amamentação

O efeito nos lactentes da administração de Cervarix® a mulheres que estão a amamentar não foi avaliado nos estudos clínicos, pelo que a vacina não está recomendada nas mulheres que amamentam, excepto se as possíveis vantagens forem superiores aos riscos (RCM).

Reacções adversas (RCM)

Os efeitos adversos de Cervarix® foram avaliados comparando a vacina com um produto controlo. Foram vacinados 16.142 indivíduos e receberam o produto controlo 13.811 indivíduos.

Foram avaliadas mulheres dos 10 aos 72 anos de idade, das quais 79% tinham entre 10 e 25 anos de idade. A dor no local da picada foi referida, após cada dose, em 78% dos casos. Outros sintomas possíveis incluem cefaleias, sintomas gastrointestinais, prurido local ou erupção cutânea, mialgias, febre.

Estas reacções são semelhantes às verificadas com outras vacinas.

Não foram observadas reacções adversas graves associadas à vacina bivalente.

Vacinação dos homens

A vacina bivalente não foi estudada em homens e não está licenciada para esta utilização.

Precauções e contra-indicações (RCM)

A vacina bivalente está contraindicada em situações de hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes.

A administração de Cervarix® deve ser adiada nos indivíduos com doença febril aguda grave, mas uma situação ligeira, como uma constipação, não contraindica a sua administração.

Em doentes com alteração da resposta imunitária, não é conhecida a eficácia da vacina. Tal como com outras vacinas, poderá não ser evidente uma resposta imunitária adequada nestes indivíduos.

A Cervarix® só pode ser administrada por via intramuscular, com as precauções habituais em indivíduos com trombocitopenia ou alterações da coagulação.

Esquema recomendado

A vacina bivalente deve ser administrada segundo o esquema: 0, 1 e 6 meses (RCM).

6.1.2. Vacina tetravalente contra HPV (tipos 6, 11, 16 e 18)

Caracterização genérica

A vacina tetravalente, Gardasil[®], produzida pela Merck Sharp & Dohme B. V., é composta por proteínas L1 da cápside de cada um dos genótipos envolvidos (HPV 6, 11, 16 e 18) e tem a seguinte composição:

HPV 6 – 20 µg ; HPV 11 – 40 µg; HPV 16 – 40 µg; HPV 18 – 20 µg.

As proteínas L1 estão adsorvidas no adjuvante amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio (225 µg de alumínio) (RCM).

A solução injectável também inclui cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para preparações injectáveis.

As proteínas L1 apresentam-se sob a forma VLP, não infecciosas, produzidas por tecnologia de DNA recombinante e expressas em células de levedura [*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Estirpe 1895)]. Cada dose contém 0,5 ml de solução injectável e deve ser conservada entre 2 a 8°C, protegida da luz e não congelada. A vacina deve ser agitada antes da administração (RCM).

O esquema de vacinação fica completo com 3 doses (RCM).

Indicações terapêuticas

(Transcrito do ponto 4.1 do RCM da vacina Gardasil[®])

“Gardasil é uma vacina para a prevenção da displasia cervical de elevado grau (CIN 2/3), carcinoma do colo do útero, lesões displásicas vulvares de elevado grau (VIN 2/3) e verrugas genitais externas (condiloma acuminado) causalmente relacionados com o papilomavírus Humano (HPV) dos tipos 6, 11, 16 e 18.

Esta indicação baseia-se na demonstração da eficácia do Gardasil em mulheres entre os 16 e os 26 anos de idade e na demonstração da imunogenicidade do Gardasil em crianças e adolescentes entre os 9-15 anos de idade.

...

Propriedades farmacodinâmicas

(Transcrito do ponto 5.1 do RCM da vacina Gardasil[®])

“Grupo farmacoterapêutico: Vacina viral; Código ATC: J07BM01

Mecanismo de acção

Gardasil é uma vacina quadrivalente recombinante não infecciosa preparada a partir de partículas tipo vírus (VLPs) altamente purificadas da principal proteína L1 da cápside dos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. As VLPs não contêm ADN viral, não podem infectar as células, reproduzir-se ou provocar doenças. O HPV infecta apenas o ser humano, mas os estudos realizados em animais com papilomavírus análogos, sugerem que a eficácia das vacinas VLP L1 é mediada pelo desenvolvimento de respostas imunitárias humorais.

Dos tipos de HPV na vacina:

- Os tipos 16 e 18 do HPV são responsáveis por cerca de 70% dos casos de displasia cervical de elevado grau (CIN 2/3) e de adenocarcinoma in situ (AIS) e cerca de 70% dos casos de displasia vulvar de elevado grau (VIN 2/3) em mulheres jovens pré-menopáusicas. Os tipos 16 e 18 do HPV são também responsáveis pela maioria das lesões vaginais descamativas de elevado grau (VaIN 2/3). Outros tipos de HPV não contidos na vacina, são responsáveis por 20 – 30% dos restantes casos de CIN 2/3, VIN 2/3 e VaIN 2/3. A CIN 3 é aceite como um precursor imediato do cancro do colo do útero invasivo. A VIN 3 é um importante

factor de risco para o desenvolvimento do cancro vulvar em mulheres jovens pré-menopáusicas infectadas com os tipos carcinogénicos do HPV.

- Os tipos 6 e 11 do HPV são responsáveis por cerca de 90% dos casos de verrugas genitais.
- Os tipos 6, 11, 16 e 18 são responsáveis por 35 a 50% de CIN 1 ou displasia cervical de baixo grau.

Estudos Clínicos

A eficácia do Gardasil foi avaliada em 4 estudos clínicos de Fase II e III, controlados por placebo, em dupla ocultação e randomizados, incluindo um total de 20.845 mulheres entre os 16 e os 26 anos de idade, que foram incluídas e vacinadas sem efectuarem o pré-rastreio para a presença de infecção pelo HPV.

Os objectivos primários de eficácia incluíram as lesões vaginais e vulvares (verrugas genitais, VIN, VaIN) e CIN de qualquer grau relacionadas com os tipos 6, 11, 16 ou 18 do HPV (Protocolo 013, Future I), CIN 2/3 e AIS relacionados com os tipos 16 ou 18 do HPV (Protocolo 015, FUTURE II), infecção persistente relacionada com os tipos 6, 11, 16 ou 18 do HPV (Protocolo 007) e infecção persistente relacionada com o tipo 16 do HPV (Protocolo 005).

A Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) de Grau 2/3 (displasia de grau moderado a elevado) foi utilizada nos estudos clínicos como marcador indicativo de cancro do colo do útero.

Eficácia na Profilaxia

As análises primárias de eficácia foram efectuadas na população de eficácia pelo protocolo (PPE) (n=todas as 3 vacinações no período de 1 ano após a inclusão, nenhuns desvios significativos do protocolo, e indivíduos nunca antes expostos ao(s) principal(is) tipo(s) de HPV antes da dose 1 e durante 1 mês após a dose 3 (Mês 7)). A avaliação da eficácia iniciou-se após a consulta do Mês 7. De um modo geral, 73% dos indivíduos nunca tinham estado expostos (PCR negativo e seronegativos) a qualquer dos 4 tipos de HPV no momento da inclusão.

Eficácia em indivíduos nunca antes expostos aos principais tipos de HPV da vacina

Os resultados de eficácia para os principais objectivos na população pelo protocolo, encontram-se apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Análise de eficácia do Gardasil na CIN 2/3 e nas verrugas genitais na população PPE

	Gardasil		Placebo		% de Eficácia (IC de 95%)
	n	Número de casos	n	Número de casos	
CIN 2/3 ou AIS relacionados com HPV 16 ou HPV 18					
Protocolo 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1, 100,0)
Protocolo 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0, 100,0)
Protocolo 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5, 100,0)
Protocolo 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9, 100,0)
Protocolos combinados	8487	0	8460	53	100,0 (92,9, 100,0)
Verrugas genitais relacionadas com HPV 6/11/16/18					
Protocolo 007	235	0	233	3	100,0 (<0, 100,0)
Protocolo 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4, 100,0)
Protocolo 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2, 100,0)
Protocolos combinados	7897	1	7899	91	98,9 (93,7, 100,0)

* Avaliada apenas a componente VLP L1 HPV 16 do Gardasil.

A eficácia do Gardasil contra a CIN (1, 2, 3) ou o AIS associados ao HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 100% (IC de 97,5%: 87,4, 100,0) no Protocolo 013, no qual era o objectivo final primário e de 95,2% (IC de 95%: 87,2, 98,7) nos protocolos combinados.

A eficácia do Gardasil contra a CIN 1 associada ao HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 100% (IC de 95%: 84,1 100,0) no Protocolo 013 e na análise combinada foi de 93,1% (IC de 95%: 81,4, 98,2).

Na análise integrada (Protocolos 007, 013, 015), a eficácia do Gardasil contra as lesões vulvares de elevado grau (VIN 2/3) associadas ao HPV 6, 11, 16 ou 18, foi de 100% (IC de 95%: 41,4, 100,0). A eficácia da vacina contra as lesões vaginais de elevado grau (VaIN 2/3) não atingiu significância clínica. No total, verificaram-se 8 casos de VIN 2/3 e 5 casos de VaIN 2/3, todos ocorridos no grupo do placebo.

Com base numa definição de 12 meses de infecção persistente (i.e., pelo menos 2 amostras positivas num intervalo mínimo de 12 meses), a eficácia contra a infecção persistente pelo HPV 16 foi de 93,3% (IC de 95%: 79,1, 98,7) no Protocolo 0105. No Protocolo 007, a eficácia do Gardasil contra a infecção persistente pelo HPV 16 ou pelo HPV 18 foi de 100% (IC de 95%: 43,3, 100,0). Verificaram-se seis casos de infecção persistente pelo HPV 16 e 2 casos de infecção persistente pelo HPV 18, todos no grupo do placebo.

Eficácia em indivíduos com infecção existente ou pré-existente

Não existe evidência de protecção contra a doença provocada por tipos de HPV para os quais os indivíduos eram basalmente PCR positivos e/ou seropositivos. Contudo, os indivíduos que antes da vacinação estavam já infectados com um ou mais tipos de HPV relacionados com a vacina, ficaram protegidos da doença clínica provocada pelos restantes tipos de HPV da vacina.

Na população intenção de tratar (ITT) modificada, definida como as mulheres que receberam pelo menos uma vacinação independentemente do nível basal de HPV no Dia 1, com início da contagem de casos 1 mês após a dose 1, os resultados encontram-se resumidos na Tabela 2. Esta população aproxima-se da população global de mulheres no que diz respeito à prevalência da infecção pelo HPV e da doença na altura da inclusão.

Tabela 2: Eficácia do Gardasil na população ITT modificada, com inclusão das mulheres independentemente do nível basal de HPV

Objectivos finais	Gardasil ou vacina VLP HPV 16 L1		Placebo		% de Redução (IC de 95%)
	n	Casos	n	Casos	
CIN 2/3 ou AIS relacionados com o HPV 16/18 #	9831	122	9896	201	39,0 (23,3, 51,7)
VIN 2/3 relacionada com HPV 16/18 *	8954	7	8962	18	61,0 (2,1, 86,2)
Verrugas genitais relacionadas com o HPV 6/11/16/18 *	8954	58	8962	184	68,5 (57,5, 77,0)

Protocolos 005, 007, 013 e 015 combinados.

*Protocolos 007, 013 e 015 combinados.

A eficácia do Gardasil contra a CIN (1, 2, 3) ou o AIS associados ao HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 46,4% (IC de 95%: 35,2, 55,7) nesta mesma população.

De um modo geral, 12% da população combinada do estudo apresentava, no Dia 1, um teste de Papanicolaou (Pap) anómalo sugestivo de CIN. Entre os indivíduos com um teste de Pap anómalo no Dia 1 que nunca antes tinham estado expostos aos tipos significativos de HPV da vacina no Dia 1, a eficácia da vacina manteve-se elevada. Entre os indivíduos com um teste de Pap anómalo no Dia 1 e que se encontravam já infectados com os tipos significativos de HPV da vacina no Dia 1, não foi observada eficácia da vacina.

Imunogenicidade

Estudos para Medição da Resposta Imunitária

Para as vacinas contra o HPV não foi identificado nenhum título mínimo de anticorpos associado à protecção conferida.

A imunogenicidade do Gardasil foi avaliada em 8.915 (Gardasil n = 4.666; placebo n = 4.249) mulheres entre os 18 e os 26 anos de idade e 3.400 adolescentes do sexo feminino (Gardasil n = 1.471; placebo n = 538) e masculino (Gardasil n = 1.071; placebo n = 275) entre os 9 e os 17 anos de idade.

Na avaliação da imunogenicidade de cada tipo da vacina, foram utilizados imunoensaios específicos de cada tipo, imunoensaio competitivo baseado em Luminex (cLIA) com padrões específicos de cada tipo. Este ensaio mede os anticorpos em função dos epítopos neutralizantes para cada tipo de HPV.

Respostas Imunitárias ao Gardasil

Globalmente, 99,8%, 99,8%, 99,8% e 99,5% dos indivíduos que receberam Gardasil tornaram-se seropositivos para o anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV-18, respectivamente, ao fim de 1 mês após a dose 3 em todos os grupos etários testados. Gardasil induziu elevados Títulos Médios Geométricos anti-HPV (GMTs) 1 mês após a dose 3 em todos os grupos etários testados.

Os títulos de Anti-HPV nos indivíduos do grupo placebo que tinham erradicado uma infecção pelo HPV (seropositivos e PCR negativos) foram substancialmente mais baixos do que os induzidos pela vacina. Adicionalmente, os níveis de anti-HPV nos indivíduos vacinados mantiveram-se elevados durante o acompanhamento a longo prazo dos estudos de fase III.

Ligação entre a Eficácia do Gardasil nas Mulheres Adultas Jovens e nos Adolescentes Jovens

Num estudo clínico (Protocolo 016) comparou-se a imunogenicidade do Gardasil em rapazes e raparigas entre os 10 e os 15 anos e a imunogenicidade em adolescentes entre os 16 e os 23 anos de idade e mulheres jovens. No grupo da vacina, 99,1 a 100% tornaram-se seropositivos para todos os serotipos da vacina ao fim de 1 mês após a dose 3.

Na Tabela 3 compararam-se os GMTs anti-HPV 6, 11, 16 e 18 um mês após a dose 3 em rapazes e raparigas entre os 9 e os 15 anos com os das mulheres jovens entre os 16 e os 26 anos de idade.

Tabela 3: Ligação entre a imunogenicidade dos rapazes e raparigas entre os 9 e os 15 anos com a das mulheres jovens entre os 16 e os 26 anos de idade (população pelo protocolo) com base nos títulos de anticorpos medidos por cLIA

	9 a 15 Anos de Idade, Sexo Masculino		9 a 15 Anos de Idade, Sexo Feminino		16 a 26 Anos de Idade, Sexo Feminino	
	(Protocolos 016 e 018)		(Protocolos 016 e 018)		(Protocolos 013 e 015)	
	n	GMT (IC de 95%)	n	GMT (IC de 95%)	n	GMT (IC de 95%)
HPV 6	901	1038 (975, 1105)	927	931 (877, 989)	2827	542 (527, 559)
HPV 11	901	1392 (1304, 1485)	927	1306 (1226, 1390)	2827	766 (741, 793)
HPV 16	900	6091 (5640, 6579)	929	4945 (4584, 5335)	2707	2314 (2206, 2427)
HPV 18	905	1359 (1256, 1470)	932	1046 (971, 1127)	3040	461 (444, 478)
GMT – Título Médio Geométrico em mMU/ml (mMU=unidades mili-Merck)						

As respostas anti-HPV no Mês 7 nos rapazes e raparigas entre os 9 e os 15 anos de idade não foram inferiores às respostas anti-HPV nas mulheres jovens entre os 16 e os 26 anos de idade, nas quais a eficácia foi estabelecida nos estudos de fase III. A imunogenicidade relacionou-se com a idade e os níveis anti-HPV no Mês 7 e foram significativamente superiores nos indivíduos mais jovens, abaixo dos 12 anos de idade, do que nos indivíduos com uma idade superior a esta.

Com base nesta ligação da imunogenicidade, pode inferir-se a eficácia do Gardasil nas raparigas entre os 9 e os 15 anos de idade.

A imunogenicidade e a segurança do Gardasil foram demonstradas nos rapazes entre os 9 e os 15 anos de idade. A eficácia em termos de protecção não foi avaliada no sexo masculino.

Persistência

No Protocolo 007, observaram-se níveis máximos de GMTs anti HPV 6, 11, 16 e 18 no mês 7. Os GMTs diminuíram até ao Mês 24 e depois estabilizaram até, pelo menos, ao Mês 60. O período de observação encontra-se actualmente limitado a 2 anos nos estudos de Fase III realizados em mulheres jovens e a 18 meses nos estudos efectuados em adolescentes. Não foi estabelecida a duração exacta da imunidade após um ciclo de 3 doses.

Evidência de Resposta Anamnética (Memória Imunitária)

Observou-se evidência de uma resposta anamnética em indivíduos vacinados seropositivos para o(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da vacinação. Adicionalmente, num subgrupo de indivíduos vacinados que receberam uma dose de re-exposição de Gardasil 5 anos após o início da vacinação, apresentaram

uma rápida e forte resposta anamnética que excedeu os GMTs anti HPV observados 1 mês após a dose 3."

Protecção contra outros genótipos

A efectividade da vacina na redução das doenças alvo poderá ser maior do que o inicialmente esperado, pois parece existir evidência de protecção cruzada para outros genótipos (nomeadamente, HPV 31, 33, 45, 52, 58) (Brown, 2007).

Administração simultânea com outras vacinas

A proporção de indivíduos que atingiram seroprotecção para a Hepatite B e a resposta imunitária ao HPV, após a administração concomitante de Gardasil® com a vacina contra a Hepatite B, foram idênticas às conseguidas com a administração de cada vacina em tempos diferentes, pelo que as duas vacinas podem ser administradas em simultâneo, recomendando-se locais anatómicos distintos (RCM).

Estão em curso estudos quanto à administração concomitante com a vacina meningocócica e com a vacina tripla tétano/difteria/tosse convulsa (RCM).

Vacinação durante a gravidez

Na população estudada, sempre que foi diagnosticada uma gravidez, o esquema de vacinação foi interrompido e finalizado após o parto. Nos casos em que o esquema de vacinação foi completado durante a gestação, não se verificaram anomalias superiores às do grupo controlo. No entanto, os dados disponíveis são insuficientes para sustentar a recomendação da vacina tetravalente durante a gravidez (RCM).

Vacinação durante a amamentação

Foram avaliadas 995 mulheres (vacinadas e não vacinadas) que amamentaram durante o período de vacinação. Nenhum efeito atribuível à vacina foi encontrado nos recém-nascidos (RN), pelo que a vacina tetravalente pode ser administrada durante a amamentação (RCM).

Reacções adversas (RCM)

As reacções adversas foram estudadas em 5 ensaios clínicos (4 controlados por placebo) em toda a população do estudo e num subgrupo pré-definido através do cartão de registo de vacinação. Este grupo tinha um total de 6.160 indivíduos que receberam Gardasil® (5.088 do sexo feminino entre os 9 e os 26 anos de idade e 1.072 indivíduos do sexo masculino entre os 9 e os 15 anos de idade) e 4.064 indivíduos que receberam placebo.

As reacções adversas mais frequentemente observadas, relacionadas com a vacina, foram febre, rubor, dor e tumefacção no local da picada (pelo menos 10% dos vacinados e com uma frequência superior à observada com o placebo).

Mais raramente foram referidos casos de urticária (com maior número de casos observados no grupo do placebo) e muito raramente broncospasmo (<1/10.000).

Na experiência após comercialização foram referidos sintomas gastrointestinais, reacções anafilácticas / anafilactóides, vertigens e síncope.

Vacinação dos homens

A vacina tetravalente não está actualmente licenciada para utilização em homens. Embora tenham sido realizados estudos de imunogenicidade e segurança em rapazes dos 9 aos 15 anos, não existem, à data, dados sobre a sua eficácia em homens de outras idades.

Estão a decorrer dois ensaios clínicos multinacionais de fase III, no sexo masculino, para avaliação da eficácia da vacina tetravalente na prevenção de condilomas genitais e de cancro anal.

Precauções e contra-indicações (RCM)

A vacina tetravalente está contraindicada em situações de hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

A administração de Gardasil® deve ser adiada em indivíduos com uma patologia febril aguda grave. A presença de uma infecção ligeira, como por exemplo do tracto respiratório superior, ou febre baixa, não contraindica a sua administração.

Indivíduos com deficiente resposta imunitária, quer por doença, quer por terapia com imunossuppressores, poderão não ter resposta à vacina, não existindo actualmente dados nesta matéria.

Gardasil® só deve ser administrada por via intramuscular com as precauções habituais em indivíduos com trombocitopenia ou alterações da coagulação (RCM).

Esquema recomendado

A vacina tetravalente deve ser administrada segundo o esquema: 0, 2 e 6 meses (RCM).

De acordo com o RCM da vacina, se for necessário interromper o esquema por qualquer motivo, este deve ser completado no primeiro ano após a toma inicial. É importante respeitar pelo menos 1 mês entre a primeira e a segunda dose e pelo menos 3 meses entre a segunda e a terceira dose.

6.2. Enquadramento europeu e mundial

A vacina tetravalente foi a primeira a ser lançada no mercado mundial, em 2006, inicialmente nos Estados Unidos da América (EUA) e Canadá, seguindo-se a Austrália e a Europa. Em Portugal, Gardasil® foi comercializado em Dezembro de 2006.

A vacina bivalente (Cervarix[®]) foi comercializada na Europa em Setembro de 2007, encontrando-se à venda em Portugal desde Outubro de 2007.

Os países mais necessitados, pelas suas incidências elevadas de CCU, como é o caso de certas regiões de África, América Central e do Sul ou de muitos países asiáticos, têm actualmente dificuldade em adquirir uma vacina com preço tão elevado.

Será necessário pensar numa estratégia global para apoiar estes países, onde a vacina poderia ter uma efectividade muito elevada na redução das doenças alvo.

Nos EUA, a partir de Novembro de 2006, foi recomendada a utilização da vacina tetravalente, a única vacina contra HPV licenciada neste país, até à data, em crianças dos 9 aos 18 anos de idade, sendo os diferentes Estados autónomos quanto à decisão da sua recomendação universal e à estratégia da sua aplicação. A vacina está comparticipada em quase todos os Estados.

Em Janeiro de 2007, o Canadá recomendou a administração da vacina a todas as raparigas entre os 9 e os 13 anos de idade, antes do início da vida sexual, e entre os 14 e os 26 anos de idade, mesmo que já tivessem iniciado vida sexual, sugerindo a sua administração através de programas escolares nacionais, mas realçando a necessidade de continuar os programas de rastreio (NACI, 2007).

Na Europa, em Fevereiro de 2008, em 15 países, as respectivas Comissões Técnicas de Vacinação já tinham recomendado a inclusão da vacina em programas nacionais de vacinação, mas apenas em 10 países a decisão foi tomada pelas autoridades de saúde nacionais, embora com estratégias variáveis (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort - VENICE, 2008).

Em Espanha, apesar de ser o país da União Europeia (UE) com a mais baixa taxa de incidência de CCU (4,5/100.000), foi decidido vacinar até 2010 uma única coorte entre os 11 e os 14 anos, cuja definição cabe a cada comunidade autónoma. Foi ainda salientada a necessidade de associação do rastreio citológico regular para detecção e tratamento precoce das lesões, bem como o incentivo de políticas de educação sanitária e sexual (Ministério de Sanidad y Consumo, Outubro de 2007). Várias comunidades autónomas já aprovaram a introdução da vacina contra o HPV nos seus calendários vacinais de rotina.

Na Suíça, a vacina está recomendada para raparigas entre os 11 e os 14 anos, e durante 5 anos também para as que têm entre 15 e 19 anos, mesmo que já tenham iniciado a vida sexual. A partir dos 20 anos, a prescrição deverá ser feita de forma individualizada. A vacina não é recomendada para os homens, pois não existem estudos de eficácia demonstrada. Prevê-se a sua entrada para o Programa Nacional de Vacinação (PNV) no Outono de 2008 (Commission Fédérale pour les Vaccinations, Junho 2007).

O Reino Unido aprovou a introdução da vacina no PNV em 2008, para raparigas entre os 12 e os 13 anos de idade, não estando ainda definido qual das vacinas vai ser adoptada (Department of Health, Junho 2007).

Na Alemanha não existe um programa nacional de vacinação. O *Standing Committee on Vaccination* no Instituto Robert Koch emite recomendações gerais que são depois postas em prática individualmente pelos médicos

pediatras, ginecologistas e de saúde pública. Em Março de 2007 foi recomendada a vacinação de todas as raparigas entre os 12 e os 17 anos de idade, antes do início da vida sexual. As principais seguradoras cobrem cerca de 70% da população e participam integralmente as vacinas.

Em França, foi aprovada a vacinação universal para as jovens de 14 anos de idade e a possibilidade de todas as raparigas entre os 15 e os 23 anos de idade serem vacinadas antes ou no ano seguinte ao início da vida sexual, sendo igualmente reforçados os programas de rastreio (Comite Technique des Vaccination e Conseil Superieur D'Hygiene Publique de France, Março 2007). Em França foi assumido que a vacinação universal seria feita com a vacina tetravalente.

Na Bélgica, o Conselho Superior de Saúde aprovou a administração da vacina a uma coorte entre os 10 e os 13 anos de idade, no âmbito da saúde escolar. Está proposta a eventual vacinação de outras coortes até aos 15 anos de idade e recomendada a vacinação das jovens entre os 14 e os 26 anos de idade se ainda não tiverem iniciado vida sexual. O registo do rastreio, a monitorização das vacinas administradas e os registos oncológicos deverão ser assegurados (Conseil Superior de la Santé, Maio 2007).

Na Dinamarca, a vacina vai ser administrada a todas as raparigas de 12 anos de idade, com uma campanha de repescagem entre os 13 e 15 anos de idade, durante 2 anos, sendo o registo obrigatório, em base de dados nacional, para monitorizar a efectividade da vacina e a duração da protecção e a eventual influência na distribuição dos tipos de HPV e nos cancros relacionados com o vírus. Neste país foi integrado o teste HPV-DNA no programa de rastreio, sendo este também monitorizado (Sundhedsstyrelsen National Board of Health, Outubro 2007).

Pelos exemplos apresentados, podemos verificar que não há uniformidade de estratégias: cada país tem decidido sobre a introdução da vacina de acordo com características epidemiológicas, sociais e demográficas, assim como o respectivo sistema de saúde, entre outros aspectos. Em todos os países é reforçada a necessidade do rastreio organizado e universal associado a uma vigilância epidemiológica eficaz.

6.3. Pareceres das Sociedades Científicas Portuguesas

Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Ginecologia, a Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica e a Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal, em colaboração com a Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia, com a Sociedade Portuguesa de Pediatria e com a Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral, em reunião de consenso nacional realizada em Fevereiro de 2007, recomendaram a utilização da vacina em raparigas entre os 10 e os 13 anos de idade, reforçando que a altura óptima para vacinação deve anteceder o início da vida sexual (SPG, 2007).

6.4. Estratégias de vacinação

As estratégias de vacinação são múltiplas e devem ser criteriosamente seleccionadas em função da epidemiologia da infecção, da idade de início da actividade sexual na maioria da população e tendo em atenção o custo-efectividade da vacina.

A vacina contra HPV é tanto mais eficaz quanto menor a probabilidade da mulher estar infectada, pelo que deve ser administrada, preferencialmente, antes do início da actividade sexual.

Se bem que o comportamento sexual (nomeadamente a idade de início de vida sexual activa e o número de parceiros) possa ser uma boa base para decisões na escolha da idade recomendável para início da vacinação, os estudos nacionais existentes nesta área são parcelares e não representativos da população nacional apontando no entanto, para um início da vida sexual na maioria dos jovens portugueses, a partir dos 14 anos de idade.

Internacionalmente, a idade de vacinação contra HPV é relativamente consensual: vacinação anual de uma coorte de raparigas entre os 11 e os 14 anos de idade, independentemente da eventual adopção de estratégias complementares de repescagem, mais ou menos abrangentes.

Conforme referido nos RCM das vacinas existentes, os dados disponíveis indicam uma eficácia elevada para as lesões displásicas cervicais (CIN 2/3) relacionadas com os tipos 16 e 18 (oncogénicos), e as lesões precursoras obrigatórias do cancro, consideradas como marcadores indirectos do CCU (ver pontos 6.1.1., 6.1.2. e os RCM respectivos). No entanto, e conforme consta do ponto 5.1 do RCM da vacina Cervarix[®], para a coorte de estudo TVC-1, “para o HPV-18 a diferença entre os grupos da vacina e do controlo não foi estatisticamente significativa para CIN-2+ e para a infecção persistente aos 12 meses” Com a coorte TVC-2 o “objectivo referente à infecção persistente aos 12 meses para o HPV-18 foi atingido com significado estatístico ...”

Segundo o RCM da vacina tetravalente esta apresenta também uma eficácia de 100% para lesões displásicas vulvares (VIN2/3), causadas pelos tipos 16 e 18, e uma eficácia de cerca de 100% para os condilomas genitais causados pelos HPV 6 e 11, responsáveis por cerca de 90% dos condilomas, como já foi referido.

Ambas as vacinas têm um bom perfil de segurança. Apesar de imunogénicas e eficazes, não é, para já, possível excluir a necessidade de administração de reforço(s).

Há diversas estratégias vacinais possíveis e a vacinação pode ser vista sob duas perspectivas:

- a protecção individual;
- a protecção da comunidade.

O licenciamento de uma vacina baseia-se na sua qualidade, eficácia e segurança.

A comercialização implica a disponibilização nas farmácias de uma vacina previamente licenciada e a possibilidade de ser adquirida mediante receita médica.

A comparticipação do Estado baseia-se em critérios de custo-efectividade e traduz-se na oportunidade de aquisição por um maior número de indivíduos.

A inclusão de uma vacina no PNV, numa estratégia de cobertura universal, implica uma análise detalhada da magnitude da doença, das relações risco-benefício e custo-efectividade, sendo decidida quando se conclui que pode ter um elevado valor acrescentado para a saúde pública. A inclusão no PNV é por vezes uma opção financeira mais vantajosa para o Estado, em comparação com a opção de comparticipação.

6.4.1. Estratégia de vacinação contra infecções contra HPV em Portugal

Em Abril de 2007 a Comissão Técnica de Vacinação (CTV) iniciou uma análise dos dados disponíveis acerca das infecções por HPV para elaborar uma proposta de estratégia vacinal/recomendações a nível nacional.

Em Novembro de 2007, pouco antes da CTV finalizar o seu parecer, o governo tomou a decisão de incluir a vacina contra HPV no PNV, baseando-se em dados provisórios disponibilizados à data pela DGS.

Em 3 de Março de 2008 foi aprovada, por Despacho Ministerial n.º 24/2008 a inclusão da vacina no Programa Nacional de Vacinação (PNV), sendo a decisão posteriormente publicada em Diário da República, 2ª série – nº 57 de 20 de Março de 2008 - Despacho Ministerial n.º 8378/2008.

A aprovação ministerial baseou-se na proposta da DGS/CTV que se resume de seguida.

a) Vacinação anual de rotina, integrada no PNV, das raparigas com 13 anos de idade, iniciando-se em 2008, com a coorte nascida em 1995 (Quadro II). Esta recomendação foi aprovada por unanimidade dos membros da CTV presentes na reunião de 29 de Novembro de 2007, na DGS;

b) Campanha de repescagem, entre 2009 e 2011, inclusive, vacinando a coorte de raparigas que completa 17 anos de idade nos anos da campanha (coortes nascidas em 1992, 1993 e 1994) (Quadro II). Esta recomendação foi aprovada, por maioria dos membros da CTV presentes na reunião de 29 de Novembro de 2007, apenas com um voto contra;

c) A partir da altura em que estiver terminada a repescagem, passar-se-á a vacinar apenas uma coorte por ano;

d) A vacina para o PNV será escolhida através de concurso realizado pela ACSS com a colaboração da DGS, e poderão ser submetidas a concurso a vacina bivalente e a vacina tetravalente. No entanto, apenas poderá ser escolhida uma delas, uma vez que não são intercambiáveis.

A CTV considera ainda ser de ponderar a comparticipação da vacina, tendo em atenção questões de acessibilidade, equidade e justiça social, uma vez que, além das jovens abrangidas pela vacinação no âmbito do PNV e pela respectiva

“campanha de repescagem”, mulheres jovens de outras idades poderão também beneficiar com a vacinação.

Quadro II- Vacinação de rotina (coorte 13 anos) e repescagem (coorte 17 anos)

Ano de vacinação Ano de nascimento	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1992		17				
1993			17			
1994				17		
1995	13					
1996		13				
1997			13			
1998				13		
1999					13	

 Coortes de rotina

 Coortes de repescagem

O objectivo final da vacinação de rotina e da repescagem será uma cobertura vacinal de, pelo menos, 95%, nas respectivas coortes.

A vantagem desta estratégia mista e mais abrangente resulta da vacinação, num curto espaço de tempo, das coortes que, simultaneamente, apresentam maior risco de infecção por HPV e que mais beneficiam com a vacinação. Assim, os ganhos em saúde começarão a verificar-se mais precocemente.

As orientações técnicas acerca da inclusão da vacina no PNV e da campanha constarão de Circulares Normativas emanadas pela DGS.

Tal como para qualquer outra vacina integrada no PNV, a vacinação contra o HPV não implica necessariamente uma consulta médica, uma vez que o esquema vacinal recomendado pelo PNV constitui uma “receita universal”.

No entanto, a administração da vacina proporciona uma excelente oportunidade para informar as adolescentes sobre as suas limitações e as vantagens de estabelecer um “plano de saúde reprodutiva” e de seguir um esquema de rastreio no futuro uma vez que nenhuma das vacinas disponíveis cobre todos os tipos de HPV oncogénicos. De facto, cerca de 30% dos casos de CCU estão associados a HPV oncogénicos não incluídos na vacina.

As mães acompanhantes da adolescente devem ser incentivadas a realizar o rastreio: “Vacine a sua filha! faça o seu rastreio!”.

6.4.2. Custos da inclusão da vacina contra HPV no PNV

A aquisição e distribuição desta vacina seguirão o mesmo circuito e logística adoptados para as outras onze vacinas do actual PNV, incluindo um concurso nacional para a escolha da vacina com a melhor relação custo-eficácia.

Os custos com a aquisição das doses de vacinas suficientes para as necessidades da população alvo dependerão dos preços apresentados a concurso pelas empresas concorrentes.

7. Vigilância e resultados esperados

Como todas as outras vacinas do PNV, esta será avaliada em termos de cobertura vacinal (Estatísticas de Saúde da DGS; SINUS-módulo vacinação, ou outro sistema de informação, a ser definido entre a DGS e a ACSS) e em termos de farmacovigilância (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. - INFARMED).

Quanto ao seu impacte, deve ser desenvolvido um plano de vigilância e/ou de investigação que permita monitorizar o efeito da vacinação na incidência da infecção persistente e consequentes lesões.

Salienta-se igualmente a necessidade de haver um registo associado ao rastreio organizado.

A vacinação contra infecções por HPV, a efectuar, de preferência, antes do início da vida sexual, e o rastreio do CCU, que deve ser efectuado em mulheres sexualmente activas, são estratégias complementares e igualmente importantes, tendo em vista a efectiva diminuição do CCU a curto/médio prazo. Os resultados esperados com a vacinação verificar-se-ão apenas dentro de 15-20 anos, sendo a escolha das coortes importante para reduzir este período.

Para além da diminuição da incidência das patologias alvo da vacinação, espera-se que a introdução da vacina condicione, a médio prazo, a diminuição do número de consultas e exames de seguimento, a diminuição da ansiedade nas mulheres, a redução do número de tratamentos/procedimentos e das complicações iatrogénicas (por exemplo, a incompetência do colo após conização).

A periodicidade e métodos utilizados no rastreio organizado, sinérgico e complementar da vacinação, deverão ser determinados pela evolução da cobertura vacinal e do padrão epidemiológico da patologia.

Também a implementação de campanhas de informação sobre a infecção e as medidas preventivas trarão benefícios acrescidos pela oportunidade educacional da população alvo de vacinação, dos pais e dos profissionais (professores e médicos), sensibilizando-os para a prevenção, incluindo o rastreio do cancro do colo do útero.

8. Questões para o futuro

Apesar da rápida adesão dos países a esta vacina, existem ainda questões em aberto que têm de ser acompanhadas como, por exemplo:

- A duração da protecção e eventual necessidade de reforço(s);
- A protecção cruzada para outros genótipos;
- A alteração da prevalência relativa dos genótipos menos frequentes;
- O desvio etário do pico de incidência das doenças alvo da vacinação;
- A eventual reorientação do rastreio do CCU dentro de 5-6 anos;
- A necessidade de incluir no rastreio do CCU os testes de HPV-DNA e de tipificação;
- A disponibilidade futura de vacinas de 2ª e 3ª geração;
- O estudo das outras doenças relacionadas com o HPV;
- A eventual diminuição da adesão das mulheres vacinadas ao rastreio.

Os fabricantes das vacinas, as comissões técnicas com responsabilidade na recomendação das vacinas, as instituições com responsabilidade no acompanhamento da saúde da população e na gestão do PNV, vão estar especialmente atentos à evolução dos conhecimentos nesta área e adequarão as suas recomendações e decisões em função da evolução tecnológica, do conhecimento e da epidemiologia da doença, a fim de otimizar ganhos em saúde.

Referências bibliográficas

Anderson S, Hellström AC, Ren ZP, Wilander E. The carcinogenic role of oncogenic HPV and p53 gene mutation in cervical adenocarcinomas. *Med Oncol*. 2006; 23(1): 113-119.

Arbyn M. Overview of the status of the art of new screening methods in cervical cancer in Europe. 4th European Congress for Colposcopy and Cervical Pathology. Belgrade. 2007 Sep.

Aynaoud O. Sex behaviour of patients attending a free, anonymous HIV screening center in Paris (in French). *Contracept Fertil Sex*. 1997; 25: 242-50.

Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005 Mar; 32(suppl1): S16-24.

Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; 31: 3-13.

Brown D, for the Future Study Group. HPV type 6/11/16/18 Vaccine: First Analysis of Cross-Protection Against Persistent Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), and Adenocarcinoma In Situ (AIS) Caused by Oncogenic HPV Types in Addition to 16/18. Indiana University School of Medicine. Merck Sharp & Dohme. 2007 Sep. Disponível em: <http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/hcp/especialidades/ginecologia/hpv-poster.html>.

Comite Technique des Vaccinations et Conseil Supérieur D'Hygiene Publique de France. Sections des maladies transmissibles. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18. Ministère de la Santé et des Solidarités. Direction Generale de la Santé. 2007 Mar. Disponível em: http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_090307_papillomavirus.pdf.

Commission Fédérale pour les Vaccinations. Office Fédéral de la Santé Publique. Confédération Suisse. Recommandation pour la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV). Directives et recommandations n° 21. 2007 Juin; 25 : 452-454.

Conseil Supérieur de la Santé. Publication du Conseil Supérieur de la Santé n° 8204. Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain. Belgique. 2007 Mai. Disponível em: https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/ABOUTUS1_MENU/INSTITUTIONSAPPARENTEES1_MENU/HOGEGEZONDHEIDSRAAD1_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_DOCS/CSS_8367_FR_0.PDF.

Costa C. Estudo para estimativa do custo dos condilomas acuminados. Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa. Estudo não publicado. Maio de 2008.

Costa C, Garcia AC, Rascoa C, Santana R, Lopes S. Avaliação económica do Gardasil®. Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa. Estudo não publicado. Maio de 2007.

Crum CP. Symposium Part 1: Should the Bethesda System Terminology be Used in Diagnostic Surgical Pathology?: Point. Int J Gynec Pathol. 2003 Jan; 22 (1): 5-12.

Department of Health, United Kingdom. 2007 June.

Direcção-Geral da Saúde. Risco de morrer em Portugal 2002. Volume II. [relatório *online*]. Lisboa: DGS/DSIA/DEP; 2004. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i007014.pdf>.

Direcção-Geral da Saúde. Risco de morrer em Portugal 2003. Volume II. [relatório *online*]. Lisboa: DGS/DSIA/DEP; 2006a. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008439.pdf>.

Direcção-Geral da Saúde. Risco de morrer em Portugal 2004. Volume II. [relatório *online*]. Lisboa: DGS/DSIA/DEP; 2006b. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008484.pdf>.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for the Introduction of HPV Vaccines in EU Countries. Stockholm. 2008 Jan.

Fenton KA, Korovessis C, Johnson AM, McCadden A, McManus S, Wellings K, et al. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital *Chlamydia trachomatis* infections. Lancet. 2001 Dec; 358(9296): 1851-4.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence world wide. Lyon: IARC press; 2004.

Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. J Clin Microbiol. 1995 Aug; 33(8): 2058-63.

Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002; 2(5): 342-50.

Health Protection Agency. Epidemiological Data – Genital Warts, 2005. Londres: Health Protection Agency, 2006.

Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. J Natl Cancer Inst. 2000 Mar; 92(6): 464-74.

Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The Health and Economic Burden of Genital Warts in a Set of Private Health Plans in the United States. Clinical Infectious Diseases. 2003; 36: 1397-403.

Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. J Infect Dis. 2007 Nov 15; 196(10): 1447-54.

Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med. 1997 May; 102(5A): 3-8.

Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. Vaccine. 2006 Aug; 24(3): S35-S41.

Lowndes CM. Vaccines for cervical cancer. Epidemiol. Infect. 2006; 134: 1-12.

Mahmud SM, Robinson K, Richardson H, Tellier PP, Ferenczy AS, Roger M, et al. HLA Polymorphisms and cervical human papillomavirus infection in a cohort of Montreal University students. J Infect Dis. 2007 Jul; 196(1): 82-90.

Mapi Values. SPMSD Internal report. Genital warts – A burden of illness study in Germany. Bollington: Mapi Values; 2007.

Ministério de Sanidad y Consumo. Consejo Interterritorial. Espana. Nota de Prensa. Outubro 2007.

Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. Gynec Oncol. 2007; 107: S6-S13.

Monson J, Breugekmans JG, Bouée S, Lafuna A, Bénard S, Rémy V. Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007; 35(2): 107-13.

Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of Human Papillomavirus Infection in HIV-Infected and -Uninfected Adolescent Girls: Risk Factors and Differences, by Phylogenetic Type. *J Infect Dis*. 2004 Jul; 190: 37-45.

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(6): 518-527.

National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on human papillomavirus vaccine. *Canadian Communicable Disease Report*. 2007 Feb; 33 (ACS-2): 1-31.

Observatório Nacional de Saúde (ONSA). Um estudo sobre a prática de cuidados preventivos nos cânceros da mama e do colo do útero, em Portugal Continental. Lisboa: INSA/ONSA; 2005.

Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al, for the HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jun; 369(9580): 2161-70.

Pereira J, Barbosa C, Mateus C. Análise custo-efetividade e custo-utilidade da vacina contra o Vírus do Papiloma Humano 16 e 18 (CervarixTM) no contexto de rastreio do cancro do colo do útero em Portugal. Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa. Estudo não publicado. Outubro de 2007.

Pinheiro PS, Tyczynski JE, Bray F, Amado J, Matos E, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in Portugal. *Eur J Cancer*. 2003; 39(17): 2507-20.

Pista A. Epidemiologia da infecção HPV e patologias associadas. Simpósio Sanofi Pasteur MSD, Lisboa, Portugal, 10 de Novembro. Integrado nas XIII Jornadas de Pediatria, organizadas pela Clínica Universitária do Hospital de Santa Maria, Lisboa, 9-11 de Novembro de 2006.

Pista A. Epidemiologia do HPV e Doença Associada. HPV e Vacinação contra o cancro do colo do útero, Conferência organizada pela Sociedade Portuguesa de Oncologia. Condeixa-a-Nova, Fevereiro de 2007.

Resumo das Características do Medicamento – Cervarix[®]. Aprovado pelo INFARMED em 20 de Setembro de 2007.

Resumo das Características do Medicamento - Gardasil[®]. Aprovado pelo INFARMED em 20 Setembro de 2006.

Runowicz CD. Molecular Screening for Cervical Cancer — Time to Give up Pap Tests? *N Engl J Med*. 2007 Oct; 357(16): 1650-53.

Sawaya GF, Grimes DA. New technologies in cervical cytology screening: A word of caution. *Obstet Gynecol*. 1999; 94(2): 307-310.

Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Aug; 127(8): 930-4.

Sellers JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al, and the survey of HPV in Ontario Women (SHOW) group. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *Can Med Assoc J*. 2000 Sep; 163(5): 503-8.

Sin JJ. Human papillomavirus vaccines for the treatment of cervical cancer. *Expert Review of Vaccines*. 2006 Dec; 5(6): pp. 783-792(10).

Sociedade Portuguesa de Ginecologia e Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-Vulvovaginal. Consenso em Patologia Cervico-Vulvovaginal. 2004.

Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Vacina contra o HPV – Reunião de Consenso Nacional. 2007 Fev; 6-7.

Song SH, Lee JK, Seok OS, Saw HS. The relationship between cytokines and HPV-16, HPV-16 E6, E7, and high-risk HPV viral load in the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2007 Mar; 104(3): 732-8.

Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol*. 2007 Nov; 107 (2 Suppl): S2-5.

Sundhedsstyrelsen National Board of Health. Indstilling vedr. Indførelse af humant papillomavirus (HPV) – vaccination i Det danske Børnevaccinationsprogram. Denmark. 2007 Oktober.

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006 Mar; 24 Suppl 1: S1-15.

Vaccine European New Integrated Collaboration Effort (VENICE). Finalised report on the decision making process and current country status for the introduction of HPV and rotavirus vaccination into national immunisation programmes in Europe 2008. Não publicado. 2008 Feb.

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am J Epidemiol.* 2003; 157: 218-226.

World Health Organisation (WHO) and UNFPA. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. WHO Press. World Health Organisation. 2006.

World Health Organisation (WHO). /EIP Burden of Disease Projections. 2006. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodprojections2030/en/index.html>.

Wright TC Jr., Schiffman M. Adding a Test for Human Papillomavirus DNA to Cervical-Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2003 Feb; 348(6): 489-490.

Zimmerman RK. HPV vaccine and its recommendations, 2007. Vaccines Across the Life Span. A supplement to the Journal of Family Practice. 2007 Feb; 56(2): S1-S5.

Outra bibliografia consultada

Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Human Papillomavirus Vaccine – Opportunity and Challenge. *N Engl J Med.* 2007 May; 356(19): 1990-1991.

Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *CMAJ.* 2007 Aug; 177(5): 464-468.

Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006 Sep; 119(5): 1095-1101.

Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. Mathematical Models for Predicting the Epidemiologic and Economic Impact of Vaccination against Human Papillomavirus Infection and Disease. *Epidemiol Rev.* 2006 Mar; 28: 88-100.

Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for Assessing Human Papillomavirus Vaccination Strategies. *Emerging Infectious Diseases.* 2007 Jan; 13(1): 28-41.

Harper D, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al on behalf of the HPV Vaccine Study Group. 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: 1247-55.

Kulasingam SL, Myers ER. Potential Health and Economic Impact of Adding a Human Papillomavirus Vaccine to Screening Programs. *JAMA.* 2003 Aug; 290(6): 781-789.

Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human Papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ.* 2007 Aug; 177(5): 484-487.

Markowitz LE. HPV Vaccines – Prophylactic, Not Therapeutic. *JAMA.* 2007 Aug; 298(7): 805-806.

Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine.* 2007 Jun; 25(26): 4931-9.

Pollack AE, Balkin M, Edouard L, Cutts F, Broutet N. on behalf of the WHO/UNFPA Working Group on Sexual and Reproductive Health and HPV Vaccines. Ensuring access to HPV vaccines through integrated services: a reproductive health perspective. *Bulletin of WHO,* 2007 Jan; 85(1): 57-63.

Raffle AE. Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy. *BMJ.* 2007 Aug; 335: 375-377.

Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2007 Aug; 177(5): 469-479.

Syrjänen S. Human Papillomaviruses in Head and Neck Carcinomas. N Engl J Med. 2007 May; 356(19): 1993-1995.

Vaz Carneiro A. A disponibilização no SNS da vacina anti-HPV como medida preventiva do carcinoma do colo do útero. Uma análise baseada na evidência científica. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina de Lisboa. Não publicado. Outubro de 2007.

Wheeler CM. Advances in primary and secondary interventions for Cervical Câncer: Prophylactic Human Papillomavirus Vaccines and Testing. Nat Clin Pract Oncol. 2007; 4(4): 224-235.

Seleccção de *links* para consulta

www.cdc.gov/eid

www.dgs.pt

www.eurosurveillance.org

www.INFARMED.pt

www.jama.com

www.nature.com/clinicalpractice

www.NEJM.ORG

www.sciencedirect.com

www.thelancet.com