

**Vacinas contra o HPV**  
**Reunião de Consenso Nacional**  
**Cascais, 19 e 20 de Março de 2010**



**ORGANIZAÇÃO:**

Secção Portuguesa de Ginecologia oncológica

Sociedade Portuguesa de Ginecologia

**Participantes:**

Amélia Cavaco;  
 Ana Francisca;  
 Ana Henriques;  
 Ana Matos;  
 Ângela Pista;  
 Carlos Freire de oliveira;  
 Cláudia Marques;  
 Clara Bicho;  
 Daniel P da Silva;  
 Fernando Mota;  
 Helena Solheiro;

Henrique Nabais;  
 Hugo Sousa;  
 Joana Belo;  
 Jorge borrego;  
 José Maria Moutinho;  
 José Martinez de Oliveira;  
 Margarida Barros;  
 Paula Valente;  
 Pedro Vieira de Castro;  
 Pedro Vieira de Castro;  
 Serafim Guimarães;

**Colaboração:**

Sociedade Portuguesa de Pediatria  
 Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral  
 Sociedade Portuguesa do Papiloma Vírus Humano  
 Federação das Sociedades Portuguesas de obstetrícia e Ginecologia



## **Índice**

- I. Introdução**
- II. Papiloma Virus Humano, Carcinogénese e Lesões associadas**
- III. Vacinas profiláticas contra o HPV – situação actual**
  - 1 . Bases imunológicas para a vacinação**
  - 2. Características das vacinas contra o HPV**
  - 3. Indicações e contra-indicações**
  - 4. Imunogenicidade**
  - 5. Eficácia da vacina**
    - 5.1 Vacina quadrivalente – Gardasil<sup>®</sup>**
    - 5.1 Vacina bivalente – Cervarix<sup>®</sup>**
  - 6. Segurança das vacinas**
  - 7. Outros tópicos:**
    - 7.1 Imunidade cruzada**
    - 7.2 Idade de vacinação**
    - 7.3 Vacinação em rapazes**
    - 7.4 Vacinação de imunodeprimidos**
    - 7.5 Efeitos na substituição dos tipos HPV**
- IV. Análise Custo/ eficácia**
- V. Impacto da vacina no rastreio do cancro do colo do útero**
- VI. Recomendações**

## **I. Introdução**

As lesões provocadas pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) têm uma incidência muito elevada em todo o mundo. O HPV é responsável por lesões benignas e algumas neoplasias malignas.

O HPV é hoje considerado o segundo carcinogéneo mais importante, logo a seguir ao tabaco. Responde por cerca de 5% dos cancros em geral, 10% na mulher e 15% nas mulheres dos países em vias de desenvolvimento.<sup>1</sup>

Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC, Globocan 2002), foram descritos 490 000 casos de cancro do colo do útero em todo mundo, todos eles devidos ao HPV. Entre os cancros não cervicais relacionados com o HPV, o mais comum é o cancro da cavidade oral (64500 casos) seguido pelo cancro da laringe (38200 casos), ânus (23800 casos), orofaringe (18600 casos), pénis (12600 casos), vulva (10800 casos) e vagina (8700 casos).<sup>1</sup>

O cancro invasivo do colo do útero assume papel de destaque, porque constitui a segunda causa de morte por cancro nas mulheres com menos de 44 anos. Em Portugal tem particular importância, atendendo a que a sua incidência é relativamente elevada (8,77/100 000 - Registo Oncológico Nacional, 2005) e a taxa de mortalidade é excessivamente elevada (taxa bruta de 3,81/100 000 em 2004, corrigida para 4.5./100 000, se incluirmos metade dos tumores malignos do útero SOE).<sup>2</sup>

A aprovação de vacinas contra os HPV 16 e 18, que estão envolvidos na génese de 70-75% dos casos de cancro invasivo do colo do útero, torna acessível um meio eficaz de prevenção primária, que pode configurar uma redução significativa deste grave problema de saúde pública, bem como reduzir significativamente o impacto emocional e os custos financeiros inerentes às lesões relacionadas com o HPV.<sup>3,4,5</sup>

A inclusão da vacina no Programa Nacional de Vacinação, a partir de 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade, foi um avanço considerável numa perspectiva de saúde pública. A vacinação por repescagem das jovens com 17 anos em 2009, 2010 e 2011, é mais um passo nesse sentido, mas o programa não abrange as mulheres nascidas antes de 1992, grupo largamente maioritário que não pode ficar fora de todos os benefícios potenciais da vacina.<sup>6</sup>

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

## **II. Papiloma Virus Humano , Carcinogénese e Lesões associadas.**

O Papiloma Vírus Humano é um vírus de DNA, com cerca de 8000 pares de bases e uma cápside viral composta por 2 proteínas L1 e L2<sup>5</sup>.

Estão descritos mais de 120 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 infectam preferencialmente os órgãos genitais e as áreas perianais. Um tipo diferencia-se do outro pelo facto dos nucleótidos estruturais do gene que codifica a proteína L1 da sua cápside apresentarem uma diferença sequencial superior a 10%<sup>5</sup>. Os HPVs anogenitais foram divididos em dois grupos: o primeiro, associado ao desenvolvimento do cancro genital, pelo que foi denominado de alto risco (HPV16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) e o segundo, associado a um grupo com baixo potencial oncogénico, foi denominado de baixo risco (HPV6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81)<sup>7</sup>. Mais recentemente deixaram de ser considerados de alto risco comprovado os HPV 26, 53, 66, 68, 73 e 82, por falta de evidência que o suporte.<sup>8</sup>

O HPV é um vírus que atinge pele e mucosas com transmissão preferencialmente por via sexual, com uma taxa de transmissibilidade muito alta. O vírus infecta as camadas basais do epitélio, penetrando através de microtraumatismos, que costumam produzir-se durante as relações sexuais, não necessariamente coitais. Práticas sexuais potencialmente traumáticas, como o coito anal são mais facilitadoras da transmissão<sup>9</sup>.

Um ano após o início da actividade sexual, quatro em cada dez mulheres são HPV positivas e dois anos após o seu início, seis em cada dez. Estima-se que 80% da população mundial tenha um episódio de infecção por HPV ao longo da vida.<sup>10</sup>

A origem vírica do cancro cervical está solidamente estabelecida. Diversos estudos mostraram que o DNA do HPV foi encontrado em 99,7% dos cancros cervicais (escamosos e adenocarcinomas), sendo os tipos 16, 18, 45 e 31 os mais frequentes.<sup>11</sup> O HPV é causa necessária mas não suficiente para o desenvolvimento de um CCU.<sup>13</sup> Não há possibilidade de desenvolver um CCU na ausência de uma infecção por HPV.<sup>11</sup> Para além disso, é o factor causal de 78,3% dos cancros do canal anal, 40,1% dos cancros da vulva e 47,9% dos cancros pênis, e 35,6 % dos cancros da orofaringe.<sup>1,14</sup> A sua relação com outros cancros (pele não melanoma, sub-ungueal, retinoblastoma) continua em investigação<sup>14</sup>

Foi publicada a distribuição mundial dos tipos de HPV em biopsias de CCU e em biopsias de neoplasias intraepiteliais de alto grau (CIN 3) A distribuição no CCU para os cinco tipos mais prevalentes é a seguinte: <sup>15</sup>

<b>Tipo HPV</b>	<b>Distribuição Mundial</b>
16	55.2%
18	12.8%

45	4.6%
31	3.8%
33	3.7%

Em CIN 2+ a distribuição para os cinco tipos mais prevalentes são:<sup>16</sup>

<b>Tipo HPV</b>	<b>Distribuição Mundial</b>
16	45.4%
31	8.7%
33	7.3%
58	7.0%
18	6.9%

Normalmente, os registos que informam sobre taxas populacionais de CIN 3, lesão prévia necessária para o desenvolvimento de um CCU, mostram cifras 4 a 5 vezes superiores ao número de CCU.<sup>17</sup>

As verrugas genitais são causadas em 90% dos casos pelo HPV6 e 11. Uma em cada dez pessoas sexualmente activas vai apresentar um episódio de verrugas genitais ao longo da vida.<sup>18</sup>

Estima-se que quase 300 milhões de mulheres no mundo sejam portadoras de HPV e que 32% estejam infectadas pelo HPV 16 e/ou 18.<sup>19</sup>

A prevalência mundial de HPV em mulheres com citologia normal apresenta uma forte variabilidade geográfica. As taxas mais elevadas observam-se na Europa de Leste (29.1%), África (22.1%) e América Central (20.4%). As taxas mais baixas aparecem na Europa do Sul (6.8%), no Oeste da Europa (8.4%) e Ásia (8%).<sup>20</sup>

A prevalência da infecção por HPV em Portugal foi objecto de um estudo recentemente apresentado, no qual se verifica que numa amostra de 2326 mulheres, representativa da população nacional, 19.4% tinham infecção activa. Se considerarmos o grupo etário dos 20-24 anos a prevalência foi de 28,8%, diminuindo em valores à volta dos 10% em mulheres até aos 49 anos e nas mulheres dos 50 aos 65 anos a prevalência foi cerca de 6%.<sup>21</sup> Estima-se que em Portugal cerca 5 % das mulheres, dos 25 aos 65 anos, apresenta uma citologia anormal.<sup>22</sup> A partir dos 50-55 anos observa-se na Europa e América (Norte, Central e Sul) um aumento na prevalência do HPV, que poderá explicar-se por novos contactos sexuais ou imunosenescência que permita a expressão de infecções latentes, até então indetectáveis.<sup>20</sup>

A maioria das infecções cervicais por HPV (com ou sem anomalias citológicas) desaparece espontaneamente ao fim de 1-2 anos. A pequena percentagem (cerca de 10%) de infecções que persiste por vários anos, representa um risco acrescido para o desenvolvimento de CCU.<sup>23</sup>

O tipo 16 é o que mais persiste e o que coloca a mulher em maior risco de desenvolver um CIN 3 nos 10 anos seguintes.<sup>24</sup> A persistência da infecção tem sido apontada como factor de risco mais pejorativo nas mulheres acima dos 30 anos.<sup>23</sup> No entanto num trabalho publicado recentemente, com a limitação de que a o seguimento médio foi de apenas 3 anos, verifica-se que as novas infecções, incluindo as relacionadas com o HPV 16, clarificam tão rapidamente nas mulheres idosas como nas jovens.<sup>25</sup> Os risco de CIN2+ nas novas infecções é semelhante em todas as idades, tendendo a ser menor nas mais idosas. Infecções com carga viral muito baixas tendem a ter um risco muito baixo de CIN2+, mesmo quando persistem o mesmo tempo que aquelas que têm carga viral alta.<sup>25</sup>

Nos homens, os escassos dados sobre prevalência e história natural da infecção por HPV indicam que a incidência média acumulada ao longo da vida em heterossexuais, entre os 18 e os 44 anos, oscila entre os 56 e 65%, dos quais 26-50% são HPV-AR. Os tipos mais prevalentes são o 16, 31,51,84. Os homossexuais e bissexuais têm prevalências mais altas. A duração média da infecção é de 4-5 meses, sendo igual quer para os vírus de AR e BR. O epitélio do pénis, sem zona de transformação como o do colo, é menos receptivo à infecção. A infecção múltipla e a localização no sulco balano-prepucial são variáveis ligadas positivamente à persistência de infecção.<sup>26</sup>

Num estudo prospectivo que envolveu 1159 homens dos 17 aos 70 anos, oriundos do USA, Brasil e México observados durante uma média de 27,5 meses, observou-se uma taxa de incidência de 39% de novas infecções por HPV. A taxa de incidência é independente do país de origem, número de parceiros/as sexuais e do tipo de relacionamento sexual (homo, bi ou heterossexual). Diminui significativamente com a idade nos circuncidados e aumenta nos não circuncidados.<sup>27</sup>

Numa análise conjunta com outro estudo verifica-se que a infecção pelos genotipos oncogénicos nos genitais é mais frequente nos homossexuais. Curiosamente, encontrou-se uma concordância entre a infecção genital e no canal anal nos heterossexuais, o que não aconteceu nos homossexuais.<sup>28</sup>

São necessários mais estudos para se conhecer melhor a história natural da doença no homem.

### **III- Vacinas profiláticas para o HPV- situação actual**

Existem duas vacinas, ambas são geradas por tecnologias recombinantes e são compostas por partículas semelhantes aos vírus (VLP). As VLPs são produzidas clonando o principal géne da cápside viral (L1) de diferentes tipos de HPV e expressas em vectores (baculovirus –

vacina bivalente e levedura – vacina quadrivalente). Estas VLPs têm grande semelhança com os viriões do HPV, mas não contêm material genético, pelo que não são infecciosas, nem oncogénicas. Induzem níveis elevados de anticorpos neutralizantes quando administradas por via intramuscular. Cada dose de Cervarix<sup>®</sup> - bivalente - contém 20 µg de VLP HPV 16 e 20 µg de VLP HPV 18. Cada dose de Gardasil<sup>®</sup> - quadrivalente - contém 20 µg de VLP HPV 6 e 40 µg de VLP HPV 11, 40 µg de VLP HPV 16 e 20 µg de VLP HPV 18.<sup>3,4</sup>

Alem das VLPs, que estimulam a resposta dos anticorpos, as vacinas contêm adjuvantes com o objectivo de prolongar a imunidade com menor dose de antigénio e ter uma resposta imune 60-100 vezes superior à da infecção natural.<sup>29</sup>

Na Cervarix<sup>®</sup> o sistema de adjuvante é o ASO4 (500µg Hidróxido de alumínio + 50 µg lípido A3-0-desacilo-4'-monofosforilo - MPL) e na vacina quadrivalente o adjuvante é o sulfato de hidroxifosfato de alumínio (225 µg).<sup>3,4</sup>

As vacinas foram aprovadas para a prevenção do cancro cervical e seus precursores - Gardasil<sup>®</sup> em 126 países e a Cervarix<sup>®</sup> em 100 países.<sup>30</sup>

O objectivo principal da vacinação, necessariamente de **longo prazo** consiste na prevenção do CCU.<sup>29</sup> Os objectivos associados são a prevenção de outros cancros relacionados com HPV.<sup>31</sup>

O objectivo de **médio prazo** é a prevenção das neoplasias precursoras do CCU (CIN), especialmente a lesão precursora necessária (CIN3 e AIS). Ambas as vacinas poderão também prevenir as neoplasias precursoras da vulva e vagina, embora até ao momento só haja dados publicados para a vacina quadrivalente.<sup>3,4</sup>

O objectivo a **curto prazo** da vacinação contra a infecção por HPV é uma redução significativa dos resultados citológicos cervicais anómalos, que incluem atipias incertas, escamosas ou glandulares (ASC-US e AGC) e lesões intra-epiteliais de baixo grau (LSIL) que não representam mais do que a resposta cito-histológica aguda à presença vírica, transitória na maioria das vezes.<sup>32</sup>

A vacina quadrivalente oferece também protecção a curto prazo para as verrugas genitais e provavelmente para a papilomatose respiratória recorrente, causada pelos tipos 6 e 11 do HPV.<sup>3</sup>

## **1. Bases imunológicas para a vacinação**

Na maior parte dos indivíduos a infecção natural por HPV desencadeia fraca resposta local da imunidade celular, já que não ocorre citólise ou necrose, e conseqüentemente a resposta inflamatória está diminuída. Além disso não ocorre virémia durante o ciclo de vida do HPV,

ocorrendo apenas pequena exposição ao sistema imunológico. Os anticorpos anti-L1 produzidos em resposta à infecção natural aparecem tardiamente e têm concentrações baixas. Estima-se que em apenas 50% dos casos haja produção de anticorpos.<sup>33</sup>

As vacinas com VLP de L1 são administradas por via intramuscular resultando num rápido acesso aos gânglios linfáticos, pelo que são altamente imunogénicas, induzindo uma elevada produção de anticorpos devido à sua capacidade de activar tanto imunidade natural como a adquirida.<sup>29</sup>

## 2. Indicações e contraindicações

A Gardasil<sup>®</sup> está indicada para a prevenção de lesões genitais pré-cancerosas (colo do útero, vulva e vagina) cancro do colo do útero e condiloma acuminado causalmente relacionados com os HPV 6, 11, 16 e 18, em adolescentes e mulheres jovens dos 9 aos 26 anos e rapazes dos 9 aos 15 anos.<sup>3</sup>

A Cervarix<sup>®</sup> está indicada para a prevenção de lesões pré-cancerosas do colo do útero e cancro do colo do útero causalmente relacionados com os HPV 16 e 18, em adolescentes e mulheres jovens dos 10 aos 25 anos.<sup>4</sup>

A FDA nos USA aprovou a vacina quadrivalente também para prevenção do cancro vulvar e vaginal e seus precursores e o uso em rapazes e homens entre os 9 e 26 anos.<sup>34</sup>

A administração é intramuscular para ambas as vacinas, com 3 doses, respectivamente 0, 2 e 6 meses para a vacina quadrivalente e 0, 1 e 6 meses para a bivalente.<sup>3,4</sup>

O local de administração recomendado é a região deltóide, da parte superior do braço.<sup>3,4</sup>

Está demonstrado, que as vacinas podem ser administradas de forma concomitante com a vacina da Hepatite B (recombinante), mas em local diferente, bem como com a vacina de reforço combinada contra a Difteria, Tétano, Tosse Convulsa com ou sem Poliomielite inactivada.<sup>3,4</sup>

As vacinas contra o HPV não são *vacinas vivas*. Podem potencialmente ser administradas em simultâneo ou em qualquer altura, antes ou após *vacinas vivas ou inactivadas*.<sup>3,4</sup>

O uso de anticonceptivos não teve influência demonstrada nos ensaios clínicos, nem na resposta imunológica para nenhuma das vacinas.<sup>3,4</sup>

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença aguda grave que cursa com febre. No entanto, a presença de infecção ligeira não é uma contra-indicação para a imunização.<sup>3,4</sup>

Não se conhecem estudos que avaliem as implicações da passagem de uma vacina para a outra durante a vacinação contra o HPV, pelo que deverá ser sempre usada a mesma vacina nas 3 doses.<sup>3,4</sup>

Recomenda-se que as mulheres vacinadas permaneçam em observação durante 15 minutos após a administração da vacina, atendendo que podem ocorrer episódios de síncope, que são comuns a todas as vacinas e mais frequentes nas adolescentes e adultos jovens.

As vacinas não estão recomendadas na gravidez, no entanto não é necessário efectuar teste de gravidez antes da vacinação. A vacina quadrivalente pode ser administrada durante a amamentação, conforme o RCM.<sup>3,4</sup>

As vacinas estão contra-indicadas quando há hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.<sup>3,4</sup>

Os indivíduos que desenvolvam sintomas indicativos de hipersensibilidade com uma dose, não devem receber mais doses da vacina.<sup>3,4</sup>

Em ambas as vacinas é importante garantir a aplicação dos protocolos de conservação (cadeia de frio), de administração (zona anatómica, via e técnica) e de prevenção de reacções adversas (anamnese prévia e vigilância pós vacinal).<sup>3,4</sup>

É recomendado que o intervalo mínimo entre a 1<sup>o</sup> e 2<sup>a</sup> dose das vacinas seja de 4 semanas, entre a 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> de 12 semanas e entre a 1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> dose seja de 24 semanas.<sup>35</sup>

É importante garantir o registo e favorecer cumprimento de programa de vacinação completo.<sup>3,4</sup>

### **3. Imunogenicidade**

Para ambas as vacinas não foi identificado nível mínimo de anticorpos associado à protecção conferida para as lesões relacionadas com os tipos de HPV das vacinas.<sup>3,4,33</sup>

A imunogenicidade da vacina quadrivalente foi avaliada em homens e mulheres dos 9 aos 17 anos e mulheres dos 18 aos 26 anos. Os ensaios mostraram títulos muito altos de anticorpos neutralizantes em todos os grupos etários. Esses níveis apresentaram-se sempre muito acima dos gerados pela infecção natural.<sup>36</sup>

Cerca de 99% das mulheres seroconverteram após a 3<sup>a</sup> dose da vacina, 98% mantiveram a seroconversão para o HPV 16 durante 44 meses, 40% eram seronegativas para o HPV 18 ao fim de 44 meses, embora a eficácia contra CIN2+ relacionada com o HPV 18 continuasse elevada (100%).<sup>37</sup>

No ensaio com mulheres dos 24 aos 45 anos, após um período mediano de 2,2 anos, 89,2% eram seropositivas para o HPV 6, 92,4% para o HPV 11, 96,5% para o HPV 16 e 54,7% para o HPV 18.<sup>38</sup>

A vacina bivalente, com o sistema adjuvante AS0<sub>4</sub> induz títulos mais altos de anticorpos, quer para o HPV 16, quer para o HPV 18.<sup>39</sup>

As mulheres entre os 10 e os 14 anos produziram títulos de anticorpos com níveis duplos aos produzidos pelas mulheres entre os 15 e os 25 anos.<sup>40</sup>

A Cervarix® é altamente imunogénica em mulheres até aos 55 anos.<sup>41</sup>

Com a vacina bivalente os anticorpos contra o HPV foram identificados nos transudados dos epitélios do tracto genital inferior, verificando-se uma correlação entre os níveis de anticorpos no soro e cervicais.<sup>42</sup> Desconhece-se a importância clínica deste achado.

Os títulos de anticorpos induzidos pela vacina bivalente permaneceram 12 vezes superiores à infecção natural por 6,4 anos para o HPV 16 e 18 e mantiveram-se estáveis até 7,3 anos após a dose inicial.<sup>43</sup>

Foi efectuado um estudo em que os títulos de anticorpos contra o HPV 16 e 18 produzidos com as 2 vacinas foram medidos com o mesmo método. Verificou-se que o nível de anticorpos 7 meses após a 1ª dose da vacina bivalente era superior ao nível de anticorpos induzidos pela quadrivalente (2.3 a 4.8 vezes para o HPV 16 e 6.8-9.1 vezes para o HPV 18). Foram ainda medidos os anticorpos do muco cervical, contra a infecção por HPV tendo-se verificado níveis 3 vezes superiores com a bivalente.<sup>44</sup>

Observou-se evidência de resposta anamnésica em indivíduos vacinados seropositivos para os tipos relevantes das vacinas. Um sub-grupo de indivíduos vacinados, recebeu uma quarta dose de prova aos 5 anos depois do começo da vacinação com a Gardasil® e aos 7 anos com a Cervarix®. Em ambas as vacinas as mulheres mostraram uma rápida e forte resposta anamnésica que excedia as GMTs (Geometric Mean antibody Titers) de HPV observadas 1 mês depois da 3ª dose.<sup>45, 46</sup>

A duração da eficácia da vacina é o parâmetro mais importante num programa de vacinação e não está ainda determinado para as duas vacinas disponíveis.

A eficácia mais longa é a demonstrada, aos 9,5 anos, com a vacina monovalente contra o HPV 16 (não comercializada), num grupo de 290 jovens num estudo de fase II, que mantém uma protecção de 100%.<sup>47</sup>

A evidência de memória imunológica demonstrada por ambas as vacinas é um indicador muito promissor de uma longa e eficaz protecção.<sup>45, 46, 48</sup>

Níveis muito baixos de anticorpos são suficientes para prevenir a infecção por HPV e não se conhecem os títulos mínimos associados à protecção conferida.<sup>49, 50</sup> Mesmo no caso de quebra na concentração de anticorpos a eficácia não tem sido comprometida.<sup>51, 52</sup>

Existem muitos indícios de que ambas as vacinas conferem de protecção a longo prazo.

#### 4. Eficácia das vacinas

A eficácia das vacinas foi avaliada em mulheres jovens, a maioria das quais sexualmente activas.<sup>53,54</sup>

Para o desenvolvimento clínico das vacinas a CIN 2-3 foi aceite por organismos internacionais credenciados (FDA e OMS) como a única lesão verdadeiramente precursora, aceitando-o como marcador clínico indirecto para a avaliação da eficácia da vacinação contra o cancro do colo do útero.

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

##### 4.1 Vacina quadrivalente - Gardasil®

A eficácia da vacina quadrivalente foi avaliada em vários estudos randomizados e duplamente cegos.

Os estudos de fase 2 avaliaram 241 mulheres (vacina n = 114 / placebo n = 127 ) entre os 16 e 23 anos. A incidência de infecção persistente por HPV 6/11/16/18 foi reduzida em 96% no grupo vacinado, 5 anos após a 1ª dose de vacina. A eficácia contra CIN 1-3 e condilomas genitais relacionados com o HPV 6/11/16/18 foi de 100%.<sup>53</sup>

Foram publicados os resultados finais de 2 ensaios clínicos de fase 3 (FUTURE I e II), em que foram incluídas 18 174 mulheres com idades entre os 16 e 26 anos, 94% das quais já tinha iniciado a vida sexual, com um *follow-up* médio de 42 meses após a 1ª dose. A eficácia de Gardasil® contra lesões cervicais de alto grau (CIN 2-3 e AIS) relacionadas com o HPV 6/11/16/18 foi de 98,2% na população por-protocolo (HPV naive após a 3ª dose de vacina) e de 51,8% na população de ITT (intenção de tratar – inclui todas as mulheres vacinadas independentemente do cumprimento do protocolo ou possibilidade de existência de infecção HPV). A eficácia da vacina contra lesões vaginais e vulvares de alto grau relacionadas com o HPV 6/11/16/18 foi de 100% na população por-protocolo e de 85,7% e 73,7% respectivamente, na população de ITT. A eficácia contra os condilomas acuminados associados aos HPV 6 e 11 foi de 99%.<sup>55</sup>

Nesses 2 ensaios foram também avaliadas as mulheres infectadas por 1 ou mais tipos de HPV cobertos pela vacina, à data do início do estudo, que representavam 27% do total de 17 662 mulheres consideradas, com idades entre 16 e os 26 anos. Na avaliação aos 3 anos a eficácia foi de 100% na prevenção de CIN2+, para os restantes tipos de HPV da vacina.<sup>56</sup>

Nos ensaios com a vacina quadrivalente foram avaliadas as mulheres HPV DNA negativas e sero positivas que tinham tido infecção resolvida, isto é portadoras de anticorpos, mas PCR

negativas (sem infecção activa). No total das 5 085 mulheres avaliadas aos 40 meses, verificou-se uma eficácia de 100% na protecção contra lesões CIN e genitais externas associadas aos tipos de HPV da vacina, o que sustenta a eficácia da vacina na prevenção da reinfeção ou reactivação pelo mesmo tipo de HPV. Estes resultados fundamentam a validade da vacinação de repescagem nas mulheres sexualmente activas.<sup>57</sup>

A eficácia de Gardasil® em mulheres dos 24 aos 45 anos, foi avaliada num estudo randomizado, duplamente cego (FUTURE III), onde foram incluídas 3 817 mulheres. A análise interina aos 2,2 anos revelou uma eficácia de 90,5% na prevenção de lesões/infecção relacionadas com os 4 tipos de HPV cobertos pela vacina, 83,1% para as relacionadas com os HPV 16 e 18 e 100% para as lesões/infecção associadas aos HPV 6 e 11.<sup>58</sup> Estes resultados vêm alargar o universo de mulheres que podem beneficiar da vacina.

#### **4.2 Vacina bivalente - Cervarix®**

A eficácia da vacina bivalente foi avaliada em 2 ensaios clínicos, randomizados e duplamente cegos, de fase 2 e fase 3 que incluíram 19 757 mulheres com idades entre 15 e 25 anos.<sup>54,59</sup>

Os estudos iniciais de fase 2 incluíram apenas mulheres HPV DNA negativas e sero negativas para os tipos 16 e 18 com citologia normal. A eficácia da Cervarix® após 6.4 anos em 776 mulheres foi de 100% para infecções persistentes (12 meses) por HPV 16/18 e a protecção contra lesões CIN 2+ associadas ao HPV 16/18 foi também de 100%.<sup>59,60</sup>

Os resultados finais do estudo de fase 3 (PATRICIA) foi recentemente publicado. Um total de 18 644 mulheres com idades entre os 15-25 anos receberam 3 doses de Cervarix® ou de vacina para a Hepatite A. A eficácia da vacina foi avaliada ao fim de 34.9 meses após a administração da 3ª dose na população que cumpriu o protocolo da vacina bivalente. Incluiu mulheres que no início do estudo eram HPV DNA negativas e sero negativas (naives) para os tipos 16 e 18 com citologia normal ou com lesões de baixo grau. A eficácia da vacina contra CIN 2+ associadas ao HPV 16/18 foi de 92.9%. Numa análise *post-hoc* para avaliação da provável causalidade das lesões múltiplas a eficácia foi de 98,4%. Quando analisaram o subgrupo de mulheres HPV DNA negativas para 14 tipos oncogénicos e sero negativas para os tipos 16 e 18 com citologia normal, que receberam apenas uma dose de vacina, a eficácia contra CIN 2+ associadas ao HPV 16/18 foi de 98,4%. No total a coorte vacinada, independentemente da existência inicial de infecção actual ou prévia por HPV, a eficácia da vacina para CIN 2+ foi de 30.4%.<sup>54</sup>

## 5. Segurança da vacina

O perfil de segurança de ambas as vacinas é elevado para as idades avaliadas em ensaios clínicos (15-26 anos) e para o período de tempo de seguimento.

Os ensaios com Gardasil® mostraram uma proporção de efeitos adversos sérios igual no grupo da vacina e no grupo placebo. Os efeitos adversos locais foram mais frequentes no grupo vacinado que no grupo placebo (dor, eritema, prurido e edema no local da injeção).<sup>61,62</sup>

Os resultados da análise de 11 ensaios clínicos em que foram administradas 45 988 doses de Cervarix® em 29 953 mulheres distribuídas em 3 grupos etários (10-14 anos; 15-25 anos; >25 anos) seguidas mais de 12 meses, não mostrou diferenças relevantes entre o grupo da vacina e o grupo controlo nomeadamente em relação a efeitos adversos graves, situações médicas significativas e ao aparecimento de doenças crónicas incluindo doenças autoimunes. A dor no local da injeção foi o efeito local mais vezes assinalado e os sintomas sistémicos mais frequentes foram cefaleias, mialgias e fadiga.<sup>63</sup>

A avaliação prospectiva de 517 mulheres que foram vacinadas durante a gravidez com a vacina quadrivalente, mostrou uma taxa de abortamento espontâneo e de malformações major semelhante ao da população de grávidas não vacinadas.<sup>64</sup> Ocorreram 1 737 gravidezes, 870 em mulheres que receberam a vacina bivalente. Não houve diferenças entre os 2 grupos em relação ao desfecho da gravidez.<sup>63</sup>

O perfil de segurança das vacinas tem sido ratificado até hoje pela vigilância pós-comercialização, após administração a nível mundial de largos milhões de doses de Gardasil® e Cervarix®. Em Dezembro de 2008, o Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS da OMS) concluiu que as vacinas contra o HPV têm um bom perfil de segurança. Em Junho de 2009 voltou a atestar a segurança das vacinas já no quadro de pós-comercialização. Em 2009 os organismos internacionais com programas de farmacovigilância (FDA/CDC, EMEA) têm repetidamente reiterado que as vacinas contra o HPV disponíveis no mercado são seguras.<sup>65</sup>

Foi publicada uma valorização preditiva das taxas previsíveis de incidência de patologia auto-imune em coortes vacinadas que demonstra que a taxa de doenças auto-imunes na população vacinada é igual ao esperado na população em geral.<sup>66</sup>

## **6. Outros tópicos**

### **6.1 Imunidade cruzada**

A individualização de cada tipo de HPV é baseado na homologia do gene que codifica as proteínas virais L1. É provável que as VLP também oferecem alguma protecção contra tipos de vírus com sequências semelhantes às de L1.<sup>5,48</sup>

No estudo PATRICIA foi calculada a protecção cruzada para lesões CIN 2+ associadas a outros tipos de HPV, para além dos cobertos pela vacina. As mulheres incluídas nesta análise eram HPV DNA negativas. A eficácia da vacina para lesões de CIN2+ associadas ao HPV 31 foi de 92% (estatisticamente significativo - 2 casos no grupo vacina/25 no grupo controlo) , foi 100% para as associadas ao HPV45 (sem significado estatístico - 0 casos no grupo vacina/4 no grupo controlo) e foi de 53% para as lesões associadas ao conjunto de HPVs 31/33/45/52/58 (30 casos no grupo vacina/64 no grupo controlo).<sup>54</sup>

A análise efectuada aos estudos FUTURE I e II mostrou que a Gardasil® reduziu em 56,9% as lesões CIN 1-3/AIS provocadas pelo HPV 31 (estatisticamente significativo - 23 casos no grupo vacina/54 no grupo controlo). A vacina não foi eficaz para as lesões CIN 1-3/AIS associadas ao HPV 45 (11 casos no grupo vacina/10 no grupo controlo) e revelou uma eficácia de 29,2% (estatisticamente significativo - 103 casos no grupo vacina/147 no grupo controlo) para as associadas pelos HPV 31/33/45/52/58 em conjunto.<sup>67</sup>

Estes elementos sugerem que estas vacinas podem conferir uma protecção adicional, cujo impacto real ainda não é possível prever.

### **6.2 Idade da vacinação**

O momento ideal para a administração das vacinas profiláticas é antes do início da actividade sexual, isto é antes da exposição ao HPV, altura do benefício máximo potencial.<sup>68,69</sup>

A precocidade crescente no início da actividade sexual é uma realidade em todo o mundo. Em Portugal um inquérito realizado pela SPG revela que 49.6% das jovens dos 15-19 anos já tinham iniciado a sua vida sexual.<sup>70</sup>

Vários estudos revelam que cerca de 50% das mulheres fica infectada pelo menos por um tipo de HPV entre 2 a 5 anos após o início de actividade sexual.<sup>71,72</sup>

A vacina foi incluída no PNV, a partir de 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade e para as jovens com 17 anos em 2009, 2010 e 2011.<sup>6</sup> No entanto, os estudos epidemiológicos mostram que a ausência de garantia de imunidade após a infecção natural e o declínio geral da função imunitária com a idade, torna as mulheres sexualmente activas

(incluindo as mulheres com mais de 25 anos) em risco de aquisição de uma nova infecção por HPV que pode evoluir para cancro.<sup>23</sup>

Os resultados dos trabalhos efectuados mostram que a vacina bivalente é segura e imunogénica em mulheres até aos 55 anos. Com base nestes estudos o uso da Cervarix® em mulheres até aos 45 anos, foi aprovado em vários países.<sup>72</sup>

A eficácia da vacina quadrivalente foi comprovada em mulheres até aos 45 anos, o que justificou a inclusão deste dado no RCM da vacina.<sup>58</sup>

Nas recomendações das autoridades de saúde pública sobre a vacinação em massa o binómio custo-efectividade tem um peso decisivo, bem como os recursos disponíveis para programas de vacinação, sendo a prioridade dada a jovens antes da exposição.<sup>73</sup>

Alguns estudos apontam para que o risco de infecção baixe com a idade, embora esteja sempre presente, mas que o risco de progressão é maior nas mulheres mais velhas.<sup>16,23</sup> Num estudo observacional recentemente publicado, que incluiu mulheres dos 18 a mais de 42 anos, a influência da idade não foi confirmada. O risco de CIN2+ nas novas infecções foi semelhante em todas as idades, tendendo a ser menor nas mais idosas, mas apenas com um período médio de observação de 3 anos.<sup>25</sup> Os estudos epidemiológicos documentam que o risco de infecção é significativo até aos 50 anos, pelo que as mulheres sexualmente activas com mais de 26 anos têm benefícios potenciais com a vacinação, que devem ser ponderados numa perspectiva individual.<sup>16,21,23</sup>

### **6.3 Vacinação no homem**

A história natural da infecção por HPV no homem não é bem conhecida. O homem é vector da infecção e aumenta o risco de lesão para a mulher. Conhecer a epidemiologia e história natural da infecção no homem é muito importante para avaliar a necessidade e impacto da vacinação.

Existem ensaios publicados de imunogenicidade em adolescentes do sexo masculino para ambas as vacinas, com resultados muito satisfatórios.<sup>74,75</sup>

Os homens encontram-se em risco de desenvolver verrugas genitais, neoplasias e cancro do pénis da região perineal, perianal e anal associados ao HPV 6, 11, 16 e 18. Num ensaio randomizado duplamente cego, onde foi administrada a vacina quadrivalente versus placebo, que envolveu 4065 homens entre os 16-26 anos (3463 heterossexuais – HM e 602 homens que tinham sexo com outros homens - MSM), com um follow-up de 2,5 anos após a primeira dose da vacina, verificou-se uma eficácia de 90,4% para os condilomas acuminados entre os HM e 79,0% para os MSM. A eficácia da vacina contra a infecção persistente por HPV 6, 11, 16 e

18 foi de 85,6% para os HM e 94,4% para os MSM. A vacina quadrivalente foi muito bem tolerada.<sup>76</sup>

Em termos de saúde pública, há estudos que apontam para que a vacinação em homens seria eficiente apenas na diminuição do cancro do colo do útero (*herd immunity*) quando em presença de coberturas vacinais baixas em mulheres, especialmente em países de limitados recursos<sup>77</sup>

#### **6.4 Vacinação de imunodeprimidos**

Nos RCMs das vacinas considera-se que os indivíduos com resposta imunitária alterada, quer por tratamentos imunossuppressores, quer por alterações genéticas, quer por infecção por HIV ou outras causas, poderiam ter uma resposta diminuída à vacina. A experiência acumulada em indivíduos transplantados vacinados contra o pneumococo ou o vírus da hepatite A e B é estimulante. Apresentam respostas diminuídas mas muitas vezes eficazes, sem efeitos adversos graves, nomeadamente aumento da rejeição nas transplantadas.

É provável que tal como ocorre com outras vacinas, o nível de células T CD4 seja um bom marcador de resposta, nas mulheres HIV positivas.<sup>3,4,78</sup>

#### **6.5 Efeitos na substituição dos tipos de HPV**

A substituição dos tipos de HPV incluídos na vacina por outros HPV menos prevalentes é muito improvável. O HPV é um vírus muito estável, com alterações da sequência genómica extremamente infrequentes. A substituição implicaria competição entre tipos oncogénicos para a co-infecção de uma mesma célula, facto para o qual não existem hoje dados científicos que o sustentem. A avaliação pós comercialização de controlo e vigilância epidemiológica das Cohortes vacinadas vão clarificar esta possibilidade.<sup>5,33,79</sup>

### **IV. Análise Custo/ eficácia**

A vacina contra o HPV é o maior avanço científico e de saúde pública na prevenção do cancro genital.<sup>80</sup>

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera uma intervenção preventiva muito eficiente, quando o custo por ano de vida salva é inferior ao produto interno bruto *per capita*.<sup>81</sup>

Apesar do PIB *per capita* Português ser de apenas 12 421,00 € (2008), muito abaixo da média Europeia (24 700,00 € em 2007),<sup>82</sup> os critérios propostos pela OMS levariam a concluir que a aplicação em Portugal de um programa de vacinação correcto seria uma intervenção preventiva extremamente vantajosa e com uma excelente relação custo-benefício. Assim foi

entendido pelas Autoridades de Saúde que introduziram a vacina contra o HPV no Programa Nacional de Vacinação (PNV), com início em Outubro de 2008.<sup>6,73</sup>

A maioria dos estudos que procuram avaliar a relação custo-benefício baseia-se em modelos matemáticos e quase todos mostram uma excelente relação custo-benefício, quer em países desenvolvidos, quer em países em vias de desenvolvimento.<sup>83,84,85</sup>

Em Portugal existem dois estudos realizados pela Escola Nacional de Saúde Pública em 2007 que revelaram que a prevenção primária das doenças provocadas pelos HPVs sobre os quais as vacinas profiláctica são altamente eficazes e têm uma boa relação custo-benefício.<sup>86,87</sup>

O objectivo de saúde pública a longo prazo está assegurado com a inclusão da vacina no PNV, mas ficaram de fora as mulheres com idade igual ou superior a 18 anos em 2009. A avaliação custo/benefício para essas mulheres é mais difícil de ponderar.

Sob o ponto de vista prático, a eficácia das vacinas nos ensaios clínicos é da maior importância, mas não é menos relevante a sua efectividade, isto é dados efectivos na vida real. Na Austrália, a vacinação contra o HPV tem a mais larga difusão pelo Serviço Nacional de Saúde, já que é oferecida a todas as mulheres dos 12 aos 26 anos, desde 2007, com uma taxa de cobertura de 70%. Após 1 ano do início do programa com a vacina quadrivalente verificou-se uma redução de 25,1% na incidência de novos casos de condilomas genitais, que foi estatisticamente significativa.<sup>88</sup>

Estes dados comprovam a efectividade da vacina quadrivalente na prevenção dos condilomas acuminados e constitui mais um elemento a considerar na ponderação individual de custo benefício da vacina, nas mulheres até aos 45 anos de idade.

## **V. Impacto da vacina no rastreio do cancro do colo do útero**

O rastreio deve ser mantido nas populações vacinadas, uma vez que a vacina protege apenas para 70% dos CCU.

O rastreio poderá vir a ser adaptado a uma nova situação epidemiológica gerada pela aplicação e eficácia da vacina.<sup>32,89</sup>

É muito importante que as mulheres vacinadas não tenham uma falsa sensação de protecção absoluta contra o CCU.<sup>90</sup>

A vacinação deve servir para reconduzir e/ou captar situações de rastreio inadequado ou inexistente na pessoa vacinada ou seus familiares, num esforço conjunto das diferentes especialidades médicas implicadas na vacinação.

## **VI. Recomendações**

### **População alvo para a vacinação**

Vacina quadrivalente - Gardasil®

Está aprovada para mulheres jovens dos 9 aos 26 anos.

Está aprovada para homens dos 9 aos 15 anos.

Eficácia demonstrada em mulheres até aos 45 anos.

Vacina bivalente - Cervarix®

Está aprovada para mulheres jovens dos 10 aos 25 anos.

### **Oportunidade óptima para a vacinação**

Antes do início da actividade sexual.

### **Mulheres com actividade sexual**

A vacinação mostrou elevada eficácia.

### **Idades recomendadas para a vacinação**

13 anos – conforme Programa Nacional de Vacinação.

17 anos – conforme Programa Nacional de Vacinação para as nascidas em 1992, 1993 e 1994.

18 – 26 anos – em mulheres que não foram vacinadas (Recomenda-se a participação neste grupo etário).

27 – 45 anos - em mulheres que não foram vacinadas, com ponderação do benefício individual.

### **Mulheres com infecção prévia por HPV ou tratadas**

Estas mulheres têm risco elevado de recorrência.

Parece haver benefícios para prevenir novas infecções ou reactivação pelo tipo de HPV cobertos pelas vacinas.

A vacinação tem indicação para evitar a recorrência por re-infecção ou reactivação.

As vacinas não são terapêuticas, pelo que não alteram o curso de uma infecção pré-existente.

### **Avaliação pré e pós-vacinação**

Não são recomendados quaisquer exames ou testes.

### **Rastreio do cancro do colo do útero**

As recomendações não devem ser alteradas em mulheres vacinadas, devendo continuar o rastreio.

### **Gravidez e aleitamento**

A vacina pode ser administrada a mulheres que amamentam.

A vacina não está indicada durante a gravidez.

Se a mulher engravidar no decurso da vacinação deve interromper o esquema e retomar a 2ª ou 3ª dose para depois do parto.

O esquema das 3 doses deve ser idealmente cumprido no período de um ano.

Não foram observados efeitos adversos durante a gravidez, mas os dados não são conclusivos.

### **Doentes imunodeprimidos**

As vacinas não estão contraindicadas.

Há vantagens teóricas na vacinação, mas a eficácia da vacinação não está comprovada.

### **Contraindicações**

As vacinas estão contraindicadas quando há hipersensibilidade à substância activa ou aos excipientes.

Os indivíduos que desenvolvam sintomas indicativos de hipersensibilidade com uma dose, não devem receber mais doses da vacina.

### **Precauções**

Tal como para outras vacinas deve-se evitar a vacinação nos picos de agudização de doença autoimune, como o Lúpus Eritematoso Sistémico ou Artrite Reumatóide

Deve ser suspensa em indivíduos com doença aguda que cursa com febre.

Administrar a mesma vacina nas 3 doses.

Recomenda-se que as mulheres permaneçam em observação durante 15 minutos após a administração da vacina.

### **Segurança**

As vacinas têm um bom perfil de segurança/tolerabilidade.

As reacções no local da injeção, como dor ligeira e eritema, são as perturbações mais comuns.

Não estão documentados efeitos adversos graves atribuíveis às vacinas.

### **Vacinação em homens**

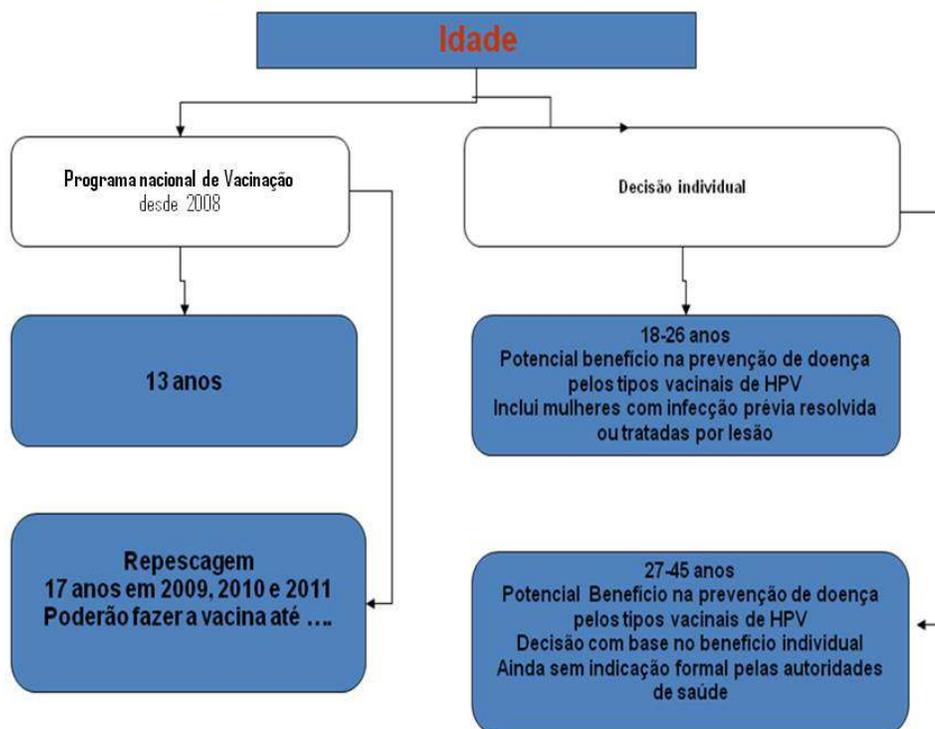
É prematuro a recomendação da vacinação em massa.

A indicação deve ser avaliada caso a caso

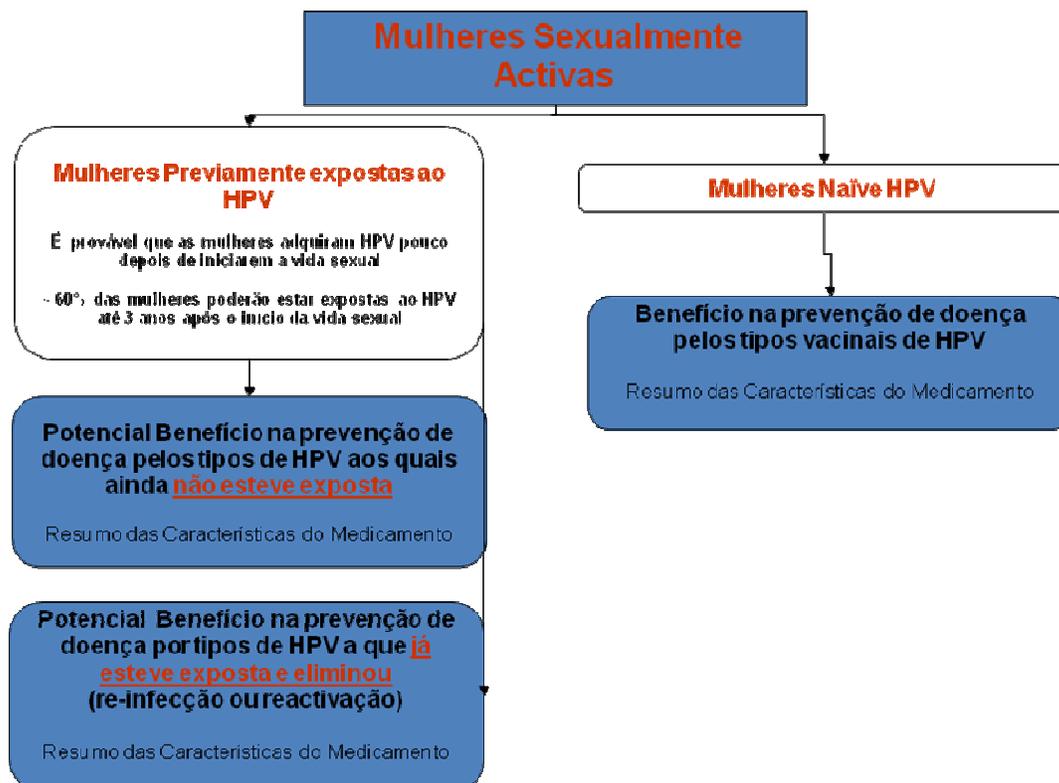
### **Notificação de lesões relacionadas com os HPV em mulheres vacinadas**

Recomenda-se que as autoridades de saúde dêem instruções para a monitorização do programa de vacinação.

## Que mulheres podem beneficiar da vacinação contra o HPV?



## Que mulheres podem beneficiar da vacinação contra o HPV?



**Abreviaturas:**

HPV - Vírus do Papiloma Humano

IARC - International Agency for Research on Cancer

SOE - Sem outra especificação

CCU - Carcinoma do colo do útero

CIN - Neoplasia intraepitelial do colo do útero

HPV-AR - Vírus do Papiloma Humano de alto risco

HPV-BR - Vírus do Papiloma Humano de baixo risco

VLP - Partículas semelhantes ao vírus

AIS - Adenocarcinoma in situ

ASC-US - Atipia das células escamosas de significado indeterminado

AGC - Atipia das células glandulares

LSIL - lesões escamosas intra-epiteliais de baixo grau

HSIL - lesões escamosas intra-epiteliais de alto grau

FDA - Food and Drug Administration

OMS - Organização Mundial de Saúde

Posd-hoc - Análise não prevista no protocolo

GACVS - Global Advisory Committee on Vaccine Safety

CDC - Centers of Disease Control and Prevention

EMA - European Medicines Agency

MSM - Homens que têm sexo com homens

PIB - Produto interno bruto

PNV - Programa Nacional de Vacinação

RCM - Resumo das características do medicamento

## Bibliografia:

1. <http://www.who.int/hpvcentre/en/>
2. Risco de Morrer em Portugal 2004 - Direção-Geral da Saúde. Volume II. [relatório *online*]. Lisboa: DGS/DSIA/DEP; 2006b. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008484.pdf>.
3. Resumo das Características do Medicamento - Gardasil®. Aprovado pelo INFARMED em 20 Setembro de 2006.
4. Resumo das Características do Medicamento – Cervarix®. Aprovado pelo INFARMED em 20/09/2007.
5. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Res Cancer* 2002; 2: 342 – 50.
6. Despacho Ministerial n.º 8378/2008. Diário da República, 2ª série – n.º 57 de 20 de Março de 2008.
7. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; 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 Feb 6;348(6):518-27.
8. Special Report Policy. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *The Lancet Oncology*, 2009, 10:321-322.
9. Burchell AN, Winer RL; De Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24(Supl 3): S3/52-61
10. Baseman JG, Koutsky L.A. The Epidemiology of Human Papillomavirus Infections. *J Clin Virol* 2005 Suppl 1 :S16-24.
11. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189:12-9.
12. Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 244 – 65.
13. Castellsagué ,Díaz M, De Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. World Wide human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 303 – 15.
14. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24(Supl3): S3/11-25.
15. Smith J, Lindsay L, Hoots B et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions:A meta-analysis up-date. *Int J Cancer* 2007; 121: 621 - 32.
16. Bosch et al. Epidemiology and natural history of human Papillomavirus Infections nad Type specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008, 26s:k1-16.
17. Smith J, Lindsay L, Hoots B et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions:A meta-analysis up-date. *Int J Cancer* 2007; 121: 621 - 32.
18. Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E et al. The burden of genital warts: A study of nearly 70.000 women from the general population in the 4 Nordic Countries. *J Infect Dis* 2007; 196: 1447 - 54.
19. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24:26-34.

20. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué , Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. World wide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453-59.
21. Pista A, Oliveira CF, Paixão MT, Real O. Epidemiological study of the prevalence of HPV infection of women in Portugal. Cleopatre Study. ESGO Budapeste 2009.
22. Daniel PS, Odete R e Médicos de Família da Região Centro de Portugal. Rastreio do cancro do colo. Programa da Região Centro de Portugal. 1997; 10:643-52.
23. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370:890-907
24. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women in HPV type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072 - 79.
25. Rodríguez AC et al. Longitudinal Study of Human Papillomavirus Persistence and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3: Critical Role of Duration of Infection. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1-10.
26. Partridge JM. The Natural History of Genital HPV Infection in Men. Communication in the 23rd International Papillomavirus Conference, Prague, 1-7. September 2006.
27. Giuliano AR, Villa, LL, Lazcano D, Lee JH e Salmeron. Human Papillomavirus Infection In a Multinational Study of Men (The HIM Study); Eurogim Mónaco, 2010.
28. Giuliano AR. Epidemiologic considerations for the quadrivalent HPV vaccine anal disease study. Mónaco, 2010.
29. Harper D. Currently Approved Prophylactic HPV Vaccines. *Expert Review of Vaccines*. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10:477-87.
30. Bornestein J., The HPV vaccine market: Cervarix<sup>®</sup> competes with Gardasil . *Therapy* 2010; 7, 71-75.
31. Smith JS, Song P, Ting J. The burden of HPV-associated cancers. TC 1-2 Eurogin abstracts 2010.
32. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, De Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): S3/171-7.
33. Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haeffliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines. *Vaccine*. 2008; 26 Suppl 10:K62-7.
34. FDA Approves Expanded Uses for Gardasil to Include Preventing Certain Vulvar and Vaginal Cancers. [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116945.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116945.htm) Expanded indication of vaccination in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of genital warts caused by HPV types 6 and 11. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187003.htm>.
35. ACIP Provisional recommendations for HPV vaccine. December 2009.
36. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135 - 45.

37. Joura EA, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008;26 :6844-51
38. Munoz N et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009, 373:1949-57.
39. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only: *Vaccine*. 2006; 24: 5937 - 49.
40. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40: 564 - 71.
41. Schwarz, Tf, Dubin, GO for the HPV Vaccine Study Investigators for Adult Women. GlaxoSmithKline Biologicals: An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I Vol 24. No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 1008
42. Schwarz, Tf, Dubin, GO for the HPV Vaccine Study Investigators for Adult Women. GlaxoSmithKline Biologicals: An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I Vol 24. No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 1008
43. Szarewski A. HPV vaccine: Cervarix. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10:477-87.
44. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccine* 2009; 10:705-19.
45. 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; 25:4931-9.
46. Moscicki A-B, Wheeler CM, Romanowski B, Hedrik J, Gall S, Ferris D, Zahaf T, Schuind A; Anamnestic response elicited by a fourth dose of the HPV 16/18 AS04-Adjuvanted vaccine in young women.; SS 11- 6. Abstracts EUROGIN 2010
47. Rowhani-Rahbar A et al. Longer term efficacy a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*, 2009; 27:5612-19.
48. Stanley M. Understanding L1 VLP Vaccine: Immune response, immune memory and disease prevention. Ponencia in 20th European Board College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). Lisboa. 5 - 7 March 2008.
49. Mark H Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, Halsey N, Jenkin. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis* 2009;9: 347–56.

50. Day P e tal. Mechanisms of papillomaviri type 16 neutralization by L2 crosss.neutraling and L1 type-specific antibodies. *J Virol* 2008; 82:4638-46.
51. Fraser et al. Modeling the long term antibody response of a human papillomavirus virus-like particle type 16 prophylactice vaccine. *Vaccine* (2007) 25:4324-33.
52. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler Cm e tal. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*, 2008; 26:6844-51.
53. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE. Olsson SE et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459 - 66.
54. Paavonen J et al (HPV PATRICIA Study Group). Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009; 374:301-14.
55. Kjaer SK er al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2009; 2:868-78.
56. Ferris D for the FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent HPV (type 6,11,16,18) vaccine in Women with virologic evidence of HPV infection. *The J of Infect Disease*, 2007, 196:1438/45.
57. Olsson SE et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccineefficacy against cervical and anogenital disease insubjects with serological evidence of prior vaccinetype HPV infection. *Human Vaccines*, 2009, 5: 694-701.
58. Munoz N et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373:1949-57.
59. Schwarz TF. Clinical update of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, cervarix. *Adv Ther*. 2009; 26:983-98.
60. Harper DM, et al. (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; 67:1247-55.
61. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1915-27.
62. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler Cm et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356:1928-43.
63. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, Dubin G. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccine* 2009; 5:155-63.
64. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, Cunningham ML, Haupt RM. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol*. 2009; 114:1170-8

65. [www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)
66. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26: 979 - 84.
67. Brown DR et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis.* 2009, 199:926-35
68. Siddiqui MA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil): profile report. *BioDrugs.* 2006; 20:313-6.
69. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, Spiessens B, Descamps D, Hardt K, Lehtinen M, Dubin G; HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health.* 2007, 40:564-71.
70. Daniel PS, F Romão e col. Avaliação das praticas contraceptivas das mulheres em Portugal. [WWW.spinecologia.pt](http://WWW.spinecologia.pt)
71. Mount SL and Papillo JL. A study of 10 296 pediatric and adolescent papanicolaou smear diagnosis in northern New England. *Pediatric* 1999; 103:539-45.
72. Adams M, Jasani B, Fiander A. Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age. *Vaccine.* 2009; 27:3391-4.
73. Comissão Nacional de Vacinação – Direcção Geral de Saúde. Vacinação contra as infecções por HPV. Maio de 2008.
74. Petaja T et al. Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys Aged 10–18 Years. *J Adolesc Health,* 2009, 44:33-40.
75. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135 - 45.
76. Palefsky J. Efficacy of Gardasil® in men aged 16-26 years naïve to vaccine HPV types at aseline: the latest data. Male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial team. Abstract TC 4-2. Eurogin 2010.
77. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low resource setting. *Br J Cancer* 2007; 97: 1322 – 8
78. [www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm)
79. Vaccarella S, Franceschi S, Snijders PJF, Herrero R, Meijer CJLM, Plummer M, for the IARC HPV prevalence surveys (IHPS) Study Group. Concurrent infection with multiple HPV types. *Eurogin,* 2010, p 132.
80. Frazer IH. HPV vaccines and the prevention of cervical cancer. *Update on cancer therapeutics* 2008; 3: 43-48.
81. WHO: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva, 2001.
82. [WWW.pordata.com](http://WWW.pordata.com)

83. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 28-41.
84. Garnett GP, Kim JJ, French K, et al. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccine on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006; 24: 178-186.
85. Sanders GD, Taira AV. Cost effectiveness of a potential vaccine for human papilloma vírus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 37-48. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implication of HPV vaccination in the United States. *N Eng J Med* 2008; 359: 821-832.
86. Carlos Costa , Ana Cristina Garcia, Carla Rascoa, Rui Santana, Sílvia Lopes. Avaliação económica do Gardasil® . Estudo sobre os custos de tratamento dos condilomas genitais; Escola Nacional de Saúde Pública Universidade Nova de Lisboa, Maio 2007.
87. Pereira J. Análise de custo-efectividade e custo-utilidade da vacina contra o Vírus do Papiloma Humano 16 e 18 (Cervarix) no contexto de rastreio do cancro do colo do útero em Portugal”. Escola Nacional de Saúde pública; 10ª Conferência Nacional de Economia da Saúde, Nov 2007.
88. Fairley C K, Hocking J S, Gurrin L C, Chen M Y, Donovan B, Bradshaw C S. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect* 2009; 0:1-4.
89. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie S J. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*, 2006; 24: 178-86.
90. Kulasingam SL. Pagliusi S, Myers E. Potential effects of decreased cervical cancer screening participation after HPV vaccination: an example from the U.S. *Vaccine* 2007; 25: 8110-3.