

ÍNDICE

Resumo	2
Abstract	4
Palavras-chave	6
Introdução	7
História natural da infecção pelo HPV	11
A criação de vacinas profiláticas para o HPV e seus objectivos	13
A prevalência da infecção pelo HPV em mulheres com mais de 26 anos	15
Eficácia e Segurança da vacinação contra o HPV nas mulheres com mais de 26 anos.....	20
Situação actual da vacinação contra o HPV consoante a idade da mulher	23
A citologia cervical na era da vacinação	25
A vacinação contra o HPV na prevenção dos cancros não cervicais em mulheres e homens.....	31
A vacinação dos homens	35
Conclusão	38
Agradecimentos	41
Bibliografia	42

RESUMO

Introdução:

O estabelecimento da relação causal entre a infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) de alto risco e o cancro cervical, conduziu ao aparecimento recente de vacinas profiláticas. O HPV de alto risco foi também identificado como factor causal de 78,3% dos cancros do canal anal, 40,1% dos cancros da vulva, 47,9% dos cancros do pénis e 35,6% dos cancros da orofaringe.

A vacinação contra o HPV foi incluída no Plano Nacional de Vacinação, o qual não abrange mulheres nascidas antes de 1992 nem a população masculina.

Objectivos:

Este trabalho tem como objectivos estudar a eficácia e segurança da vacinação nos dois grupos referidos anteriormente, com destaque para as mulheres com mais de 26 anos, faixa etária a partir da qual a utilização da vacina foi recentemente aprovada pela União Europeia. Outros dos objectivos serão perceber o lugar da vacinação na prevenção dos cancros não cervicais e o papel da citologia cervical na era da vacinação.

Desenvolvimento:

Estudos populacionais, realizados em alguns países, acerca da prevalência da infecção do HPV por grupos etários mostraram a existência de um segundo pico, após os 26 anos de idade. Se este aumento se deve a mudanças nos comportamentos sexuais destas mulheres, com aquisição de novas infecções ou a reactivação de uma infecção latente devido à imunosenescência e ao baixo nível de protecção conferido pela infecção natural, ainda não é claro. Estudos revelam que a vacinação é eficaz e segura neste grupo etário.

Ao mesmo tempo que a incidência do cancro cervical diminui em países com programas de rastreio organizados, a incidência de outros cancros não cervicais relacionados com o HPV aumentou, tanto em homens como em mulheres. Dado que uma porção substancial dos cancros não cervicais estão associados aos tipos de HPV de alto risco incluídos na vacina, as vacinas profiláticas podem ser promissoras nesta área. Nos homens a vacinação é também apoiada pela diminuição da incidência de verrugas genitais e a redução da transmissão da infecção a mulheres.

Na era da vacinação, o rastreio do cancro do colo do útero não deve ser esquecido, podendo o mesmo vir a ser adaptado a uma nova situação epidemiológica gerada pela aplicação e eficácia da vacina.

Conclusão:

A vacinação contra o HPV surge assim como a primeira medida de prevenção primária activa na luta contra o cancro cuja eficácia não se limita à área da oncologia ginecológica, nem ao sexo feminino ou faixas etárias precoces.

ABSTRACT

Introduction:

The establishment of a causal relationship between high risk Human Papilloma Virus (HPV) and cervical cancer led to the recent appearance of prophylactic vaccines. The High risk HPV was also identified as causal factor of 78,3% of the anal canal cancers, 40,1% of vulvar cancers, 47,9% of penile cancers and of 35% of oropharyngeal cancers.

The HPV vaccination has been include in the National Vaccination Plan, however it does not include women born before 1992 neither male population.

Objectives:

This work aims to study the efficacy and safety of vaccination in those two groups mentioned above, especially for women over 26 years old, since this age group has been recently approved by the European Union for vaccination. Other objectives are to realize the place of vaccination in preventing non-cervical cancers and the role of cervical cytology in the era of vaccination.

Development:

Population studies conducted in some countries on the prevalence of HPV infection by age groups showed a second peak after 26 years old. The reason of these increase is not yet clear. It may be due to changes of these women sexual behavior with the acquisition of new infections or may be because of the reactivation of a latent infection due to immunosenescence and the low level of protection afforded by natural. However, studies show that vaccination is effective and safe in this age group.

While the incidence of cervical cancer decreases in countries with organized screening programs, the incidence of other non-cervical cancers related to HPV increased both in men and women. Since a substantial portion of non-cervical cancer are associated to high risk HPV infection that are included in these vaccines, prophylactic vaccines may be promising in this area. Vaccination in man is also supported by the reduction of the incidence of genital warts and transmission of the infection to women.

In the era of vaccination, the cervical cancer screening must not be forgotten, and it can be adapted to a new epidemiologic situation do to the application and effectiveness of the vaccine.

Conclusion:

So, the HPV vaccination appears as the first measure of primary active prevention in the fight against cancer whose effectiveness is not limited to the area of gynecological oncology, nor to female or early ages.

PALAVRAS-CHAVE

- Vacinação
- HPV
- Plano Nacional de Vacinação
- Cancro do colo do útero
- Cancros não cervicais
- Citologia Cervical

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, o cancro cervical é o segundo cancro mais frequente no sexo feminino e representa cerca de 10% de todos os cancros na mulher. Segundo a *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, foram descritos em 2002, 490.000 casos de cancro cervical em todo o mundo. Em Portugal, estima-se em 1000 o número de novos casos todos os anos, com uma taxa de incidência bruta estimada entre 13,4/100.000 em 2002 e de 20,95/100.000 mulheres em 2004, para todas as idades.

O risco cumulativo (0-74 anos) de uma mulher desenvolver cancro do colo do útero é de 1,3% e o risco cumulativo de morrer por esta causa (todas as idades) é de 0,7%. “Pereira da Silva D. (2009)”

A infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) de alto risco foi identificada como a causa major do cancro do colo do útero. Diversos estudos mostraram que o ADN do HPV foi encontrado em 99,7% dos cancros cervicais, sendo os tipos 16, 18, 45 e 31 os mais frequentes. “Walboomers et al. (1999)”

Para além do cancro cervical, o HPV é factor causal de 78,3% dos cancros do canal anal, 40,1% dos cancros da vulva, 47,9% dos cancros do pénis e 35,6% dos cancros da orofaringe. “Parkin and Bray (2006)”

As verrugas genitais também foram associadas à infecção pelo HPV, sendo os tipos 6 e 11 os factores causais em cerca de 90% dos casos. Uma em cada dez pessoas sexualmente activas vai apresentar um episódio de verrugas genitais ao longo da vida. “Kjaer et al. (2007)”.

Devido a estes dados, o HPV é hoje considerado o segundo carcinogénico mais importante, logo a seguir ao tabaco.

O estabelecimento da relação causal entre a infecção persistente pelos HPV de alto risco e o cancro cervical, conduziu ao aparecimento recente de vacinas profiláticas, dirigidas contra a infecção pelos HPV de alto risco 16 e 18, responsáveis por cerca de 70% dos carcinomas cervicais, 50% das lesões pré-cancerígenas de alto grau e 25% das lesões de baixo grau.

As vacinas disponíveis foram desenvolvidas por tecnologia recombinante, através da mimetização da proteína L1 da cápside viral, criando as VLP – *virus like particle*, partículas extremamente imunogénicas mas sem conteúdo genético e portanto, não susceptíveis de provocar qualquer tipo de infecção. São conhecidas 2 vacinas – a quadrivalente (Gardasil®) com VLP para os HPV 6, 11, 16 e 18; e a bivalente (Cervarix®) com VLP para os HPV 16 e 18. “Pereira da Silva D. (2009)”

A Gardasil® foi aprovada pela União Europeia para adolescentes e mulheres jovens, dos 9 aos 26 anos e rapazes dos 9 aos 15 anos “Infarmed (2006)” e a Cervarix® foi aprovada para adolescentes e mulheres jovens dos 10 aos 25 anos. “Infarmed (2007)”

Em Portugal a vacina foi incluída no Plano Nacional de Vacinação (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. “Despacho Ministerial n.º 8378/2008 - Diário da República”

O momento ideal para a administração das vacinas profiláticas é antes do início da actividade sexual, isto é antes da exposição ao HPV. A administração das vacinas à população de adolescentes maximiza assim a hipótese da maior parte da população adquirir imunidade antes da exposição ao HPV. Além disso uma resposta imune mais eficaz à vacinação é atingida nestas idades, protecção esta que é possível que se mantenha durante os anos de máxima exposição. “Pedersen et al (2007)”

O papel da vacinação das mulheres com mais de 26 anos ainda não está bem estabelecido. No entanto os estudos recentes 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 26 anos) em risco de aquisição de uma nova infecção por HPV que pode evoluir para cancro.

Estudos epidemiológicos mais recentes realizados em alguns países da Europa e da América (Norte, Central e Sul) revelam uma alteração no padrão de prevalência da infecção pelo HPV nas mulheres após os 26 anos, passando a existir um segundo pico de prevalência após esta idade. “Skinner et al. (2008)”

Apesar de em Portugal, este segundo pico de prevalência não se verificar de forma tão nítida, há no entanto um segundo pico de incidência de cancro do colo do útero, e como tal será importante rever estes estudos epidemiológicos internacionais e indagar acerca da importância da vacinação deste grupo etário não só nesses países como também em Portugal.

Outras questões importantes na temática da vacinação contra o HPV, serão perceber o lugar do rastreio do cancro cervical por citologia na era da vacinação, a vacinação dos homens e o papel da vacinação contra o HPV nos cancros não cervicais.

Estas são questões actuais para os quais os mais diversos estudos têm tentado encontrar respostas. Este trabalho pretende fazer um levantamento das conclusões dos estudos mais recentes dentro destas áreas que foram publicados até à data.

Assim este trabalho intitula-se “a vacinação contra o HPV para além do Plano Nacional de Vacinação”, uma vez que pretende abordar questões que estão para além da vacinação de raparigas antes da exposição sexual, pretendendo discutir a utilização deste eficaz método de prevenção primária em grupos não abrangidos pelo PNV, incluindo mulheres com mais de 17 anos e homens.

Dos grupos referidos anteriormente, este trabalho destaca o grupo de mulheres com mais de 26 anos, grupo etário largamente maioritário, cujos estudos epidemiológicos revelam

a existência de um segundo pico de prevalência da infecção pelo HPV por volta dos 45 anos de idade. Este trabalho pretende discutir as razões que levaram à existência deste segundo pico de prevalência, bem como, estudar a eficácia e segurança da vacinação deste grupo etário, tendo em conta que foi recentemente aprovada, pela União Europeia, a vacinação de mulheres entre os 27 e os 45 anos de idade. São também abordadas algumas das questões relativas ao custo-eficácia da vacinação deste grupo etário.

Outros dos objectivos deste trabalho serão perceber o papel da vacinação contra o HPV na prevenção de neoplasias cuja prevalência tem vindo a aumentar nos últimos anos, e para as quais o HPV foi encontrado como factor causal importante e, por fim, discutir o lugar do rastreio do cancro cervical na era em que a vacinação ganha o destaque principal.

HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HPV

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. “Zur Hausen (2002)”

Estão descritos mais de 120 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 infectam preferencialmente os órgãos genitais e regiões perianais. Os HPV ano-genitais foram divididos em 2 grupos: o primeiro, associado ao desenvolvimento do cancro genital, pelo que foi denominado de alto risco – HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 - e o segundo associado a uma grupo com baixo potencial oncogénico, foi denominado de baixo risco – HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81. “Muñoz et al. (2003)”

A infecção pelo HPV de alto risco é condição necessária, embora não suficiente, para a sua carcinogénese. O HPV é um vírus que atinge pele e mucosas com transmissão preferencial por via sexual, com uma taxa de transmissibilidade muito alta. O vírus infecta as camadas basais do epitélio, penetrando através de microtraumatismos, que costumam ser produzidos durante as relações sexuais, não necessariamente coitais. Práticas sexuais potencialmente traumáticas, como o coito anal são ainda mais facilitadoras da transmissão. “Burchell et al. (2006)”

A infecção assintomática por HPV é encontrada em 5 a 40% das mulheres em idade reprodutiva e na maioria das mulheres sexualmente activas. Os homens são infectados com pelo menos um tipo de HPV ao longo da vida. O pico de prevalência atinge-se logo após o início da actividade sexual e permanece alta entre os 20-29 anos. Os homossexuais têm taxas elevadas de infecção anal por HPV e aumento do risco de cancro anal associado ao HPV.

A infecção é extremamente frequente, atingindo cerca de 70% da população com menos de 50 anos, mas em mais de 90% dos casos tem resolução espontânea e sem sequelas. No entanto uma resposta imunitária sistémica mensurável, com a produção de anticorpos

neutralizantes anti-HPV ocorre apenas em 50-60% das mulheres infectadas. Esta resposta imunitária é baixa e lenta, demorando vários meses a produzir-se desde a infecção inicial.

Em cerca de 10% dos casos a infecção persiste por mais de 12 meses, criando então condições para o aparecimento de uma neoplasia intra-epitelial (CIN). A maioria das CIN regride espontaneamente, mas têm potencial de desenvolver cancro invasivo. As CIN são classificadas, segundo os critérios de Richart. Como de “baixo grau” – CIN1 e de “alto grau” – CIN2 e 3, de acordo com as anomalias celulares encontradas no epitélio do colo de útero. As lesões CIN 1 têm um baixo potencial oncogénico porque 60% regride e apenas 10% progride para CIN 2 ou 3, ao passo que cerca de 50% das lesões de CIN 3 progridem para cancro invasivo.

O vírus pode assim permanecer num estado latente nas células epiteliais basais por muitos anos, mas podem ser reactivados devido a imunossupressão ou senescência da imunidade.

Após uma infecção por um HPV de alto risco, são necessários 10 a 20 anos para o desenvolvimento de cancro invasivo. “Pereira da Silva D. (2009)”

A CRIAÇÃO DE VACINAS PROFILÁTICAS PARA O HPV E SEUS OBJECTIVOS

Como referido anteriormente existem duas vacinas profiláticas para o HPV, ambas são produzidas 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[®] - bivalente - contém 20 µg de VLP HPV 16 e 20 µg de VLP HPV 18. Cada dose de Gardasil[®] - 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. “Infarmed (2006 e 2007)”

Além das VLPs, que estimulam a resposta dos anticorpos, as vacinas contêm adjuvantes com o objectivo de prolongar a imunidade com menor dose de antígeno e ter uma resposta imune 60-100 vezes superior à da infecção natural.

Na Cervarix[®] (vacina bivalente) o sistema de adjuvante é o ASO4 (500µg Hidróxido de alumínio + 50 µg lípido A3-0-desacilo-4'-monofosforilo - MPL) e na Gardasil[®] (vacina quadrivalente) o adjuvante é o sulfato de hidroxifosfato de alumínio (225 µg).

As vacinas foram aprovadas para a prevenção do cancro cervical e seus precursores - Gardasil[®] em 126 países e a Cervarix[®] em 100 países. “Bornestein (2010)”

O objectivo principal da vacinação, necessariamente de **longo prazo** consiste na prevenção do cancro do colo do útero (CCU). Os objectivos associados são a prevenção de outros cancros relacionados com HPV.

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

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.

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. “Vacinas contra o HPV – Reunião do Consenso Nacional (2010)”

A PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HPV EM MULHERES COM MAIS DE 26 ANOS

Estudos recentes sobre a estratificação da prevalência da infecção por HPV por idades, demonstraram taxas mais elevadas em mulheres com menos de 25 anos, uma diminuição a partir dos 30 anos e um segundo pico, menos pronunciado, nas mulheres com mais de 45 anos. Este segundo pico foi encontrado em estudos epidemiológicos realizados na América do Norte, Centro e Sul e em alguns países europeus, sendo este padrão mais evidente nos países em desenvolvimento do que nos países desenvolvidos.

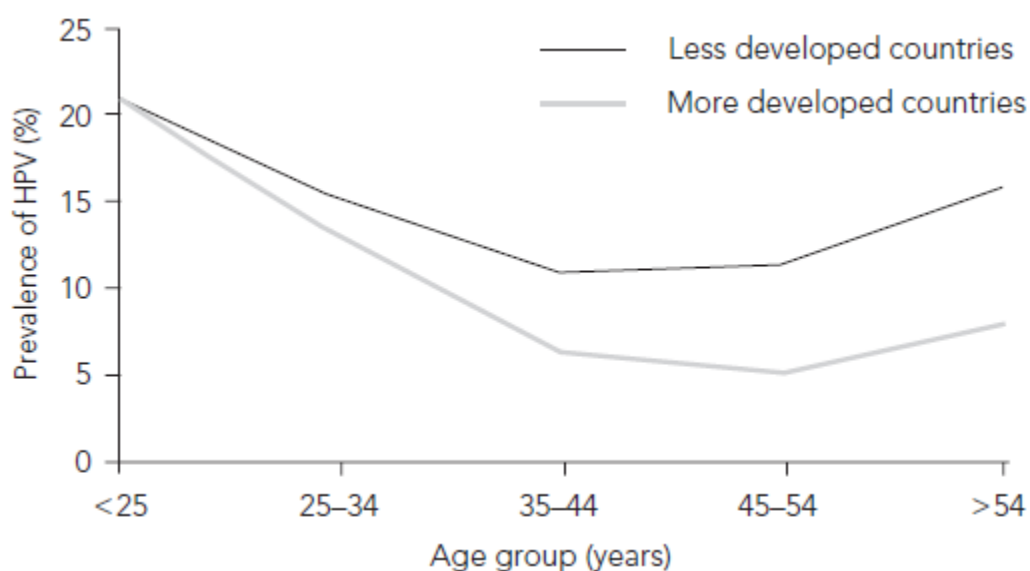


Gráfico 1 – Prevalência da infecção pelo HPV por idades em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Adaptado de Skinner et al (2008).

Em Portugal, um estudo recente revelou que numa amostra de 2326 mulheres sem conhecimento do resultado da citologia, representativa da população nacional, 19,4% tinham infecção cervical activa. Se considerarmos o grupo etário dos 20-24 anos a prevalência foi de 28,8%, diminuindo para valores à volta dos 10% em mulheres até aos 49 anos e nas mulheres dos 50-65 anos a prevalência foi de 6%. “Pista et al (2009)”

Um estudo nos E.U.A. revelou que a prevalência de tipos de HPV oncogénicos, embora entre em declínio a partir de um pico de quase 35% aos 16 anos, ainda era superior a 15% na faixa etária com mais de 26 anos.

No Reino Unido, o estudo HART (*HPV in Addition to Routine Testing*) demonstrou uma prevalência global de tipos de HPV oncogénicos na faixa etária entre os 30-60 anos de 6%. “Castellsagué et al. (2009)”

Estes estudos epidemiológicos realçam o risco que as mulheres sexualmente activas com mais de 26 anos correm em relação à infecção pelo HPV, estando a prevalência da infecção pelo HPV a aumentar neste grupo etário, e constituindo um segundo pico de prevalência em alguns países. Apesar de em Portugal e noutros países como a Holanda ou o Reino Unido este segundo pico etário não ser tão evidente, continua a haver percentagens elevadas de prevalência da infecção pelo HPV nas mulheres com mais de 26 anos, e como tal estes dados devem fazer reflectir sobre a vacinação das mulheres das faixas etárias mais avançadas.

O papel da vacinação das mulheres com mais de 26 anos ainda não está bem estabelecido, mas permanecem como razões para a vacinação destas mulheres:

- as lesões de alto grau, adquiridos numa idade mais jovem, continuam a ocorrer em mulheres mais velhas;

- a incidência de cancro cervical tem um segundo pico em mulheres com mais de 40 anos, principalmente por infecções adquiridas 15 ou mais anos antes;

- a participação entusiasta das mulheres deste grupo etário nos ensaios clínicos sobre a vacinação contra o HPV;

- o feedback positivo destas mulheres a palestras educativas sobre a vacinação contra o HPV, bem como a vontade demonstrada na pesquisa por informação adicional. “Skinner et al. (2008)”.

Este segundo pico de prevalência levanta várias questões, como por exemplo, se este pico corresponde a uma reactivação de uma infecção latente adquirida numa idade mais precoce, novas infecções adquiridas devido a mudanças no comportamento sexual destas mulheres ou dos seus companheiros sexuais, ou a uma capacidade diminuída de resposta a agentes infecciosos novos ou adquiridos previamente, devido ao declínio da resposta imunitária que ocorre com a idade.

1) Comportamento sexual das mulheres:

O comportamento sexual, tanto das mulheres como dos seus parceiros, é um factor determinante no risco de uma mulher vir a desenvolver cancro cervical. Vários estudos demonstraram uma forte associação entre o número de parceiros sexuais ao longo da vida e a aquisição de infecção genital pelo HPV, sendo que as mulheres nas faixas etárias mais avançadas permanecem em risco de adquirir novas infecções pelo HPV pois a aquisição de novos parceiros sexuais continua a ocorrer em todas as idades. “Castellsagué (2009)”

Um estudo realizado no Reino Unido revelou que a actividade sexual com novos parceiros continua a ocorrer com a idade, com 17% dos homens e 11% das mulheres com idades compreendidas entre os 35 e 44 anos, referindo ter tido novos parceiros sexuais no ano anterior.

Num estudo semelhante realizado na Austrália, 12% dos homens e 6% das mulheres com idades compreendidas entre os 30 e os 39 anos, referiram ter tido mais do que um parceiro sexual no ano anterior. “Skinner et al (2009)”

Adicionalmente vários estudos mostraram, de forma consistente, que o risco de cancro cervical pode ser previsto tanto pelo comportamento sexual de uma mulher como pelo do seu parceiro.

Numa análise conduzida pela IARC que compara a prevalência de infecção pelo HPV do pénis e do colo do útero em casais, concluiu-se que a prevalência do HPV a nível cervical aumentava de 7,2% nas mulheres mais jovens para estabilizar por volta dos 9-10% nas mulheres com idades compreendidas entre os 30 e 59 anos, atingindo os 18% acima dos 60 anos. Para o cancro do pénis, há um pico evidente nos jovens adultos abaixo dos 30 anos, seguido por uma acentuada diminuição na faixa etária dos 30 anos e aumentado depois de forma gradual até aos 60 anos. Este aumento da prevalência do cancro do pénis com a idade pode explicar a razão pela qual as mulheres de idade mais avançada continuam expostas ao HPV. “Castellsagué (2009)”

2) Níveis baixos de Anticorpos anti-HPV após a infecção natural:

Outro factor importante a ter em consideração é o nível reduzido de anticorpos específicos contra os tipos de HPV oncogénicos após infecção natural, sendo que apenas em 50% das mulheres que tinham sido naturalmente infectadas pelo HPV foram detectados anticorpos anti-HPV.

Quando as mulheres desenvolvem anticorpos após uma infecção natural, os níveis, mesmo aquando do pico, são geralmente muito baixos.

Dados de base acerca de mulheres incluídas em ensaios da vacinação contra o HPV indicam que de forma geral, na população de mulheres sexualmente activas, os níveis de anticorpos anti-HPV são baixos. Nos ensaios de fase III com a vacina quadrivalente em mulheres com idades compreendidas entre os 24 e os 45 anos, apenas uma pequena percentagem de mulheres (0,4% e 0,3% dos grupos vacinados e de controlo, respectivamente) tiveram evidências serológicas de infecção com todos os tipos de HPV abrangidos pela vacina. “Castellsagué (2009)”

3) Anticorpos induzidos pela infecção natural nem sempre conferem protecção:

As mulheres que tiveram uma infecção prévia pelo HPV e desenvolveram níveis detectáveis de anticorpos podem ainda estar em risco de desenvolver uma infecção subsequente.

Um estudo feito na Costa Rica em 7046 mulheres, concluiu que os níveis séricos de anticorpos contra os tipos 16, 18 e 31 originados pela infecção natural não estavam associados a uma resposta imunitária significativa contra a re-infecção pelos tipos de HPV homólogos ou por outros tipos heterólogos. As mulheres seropositivas tinham o mesmo risco de infecção pelo HPV que as mulheres seronegativas após 5-7 anos. “Castellsagué (2009)”

4) Imunosenescência e aumento da persistência da infecção pelo HPV com a idade

O envelhecimento está associado a um declínio da capacidade do organismo em gerar linfócitos tipo T naïve e tipo B. Há também uma diminuição da capacidade de memória da população de linfócitos.

Este declínio da função imunitária com a idade, conduz a uma redução da capacidade do sistema imunitário inato e adaptativo em responder a novas ou prévias infecções, o que aumenta a frequência e a severidade das doenças infecciosas e aumentam a incidência de cancro.

Este fenómeno é conhecido como imunosenescência. Este padrão de declínio da resposta imunitária foi observado em ambos os estudos da vacina bivalente e quadrivalente, apesar de, ainda assim, os títulos de anticorpos serem maiores do que aqueles originados pela infecção natural. “Castellsagué (2009)”

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA VACINAÇÃO CONTRA O HPV NAS MULHERES COM MAIS DE 26 ANOS

Nas mulheres com idades compreendidas entre 15 e 25 anos, a vacina bivalente foi altamente imunogénica e conferiu 100% de protecção contra a infecção persistente pelos tipos 16 e 18 do HPV e lesões cervicais associadas, com uma duração de até 7,3 anos. “Carvalho et al (2009)”

Tanto os níveis de IgG (Imunoglobulina G) como os de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina bivalente foram várias vezes mais altos do que os induzidos pela infecção natural. “Schwartz et al (2008)”

Num outro estudo sobre a imunogenicidade e tolerabilidade da vacina bivalente, foram comparadas as repostas imunitárias entre 2 grupos etários diferentes durante 24 meses. O primeiro grupo com idades compreendidas entre os 15 e os 25 anos e o segundo dos 26 aos 55 anos (subdivido por sua vez em 2 subgrupos dos 26-45 e 46-55 anos).

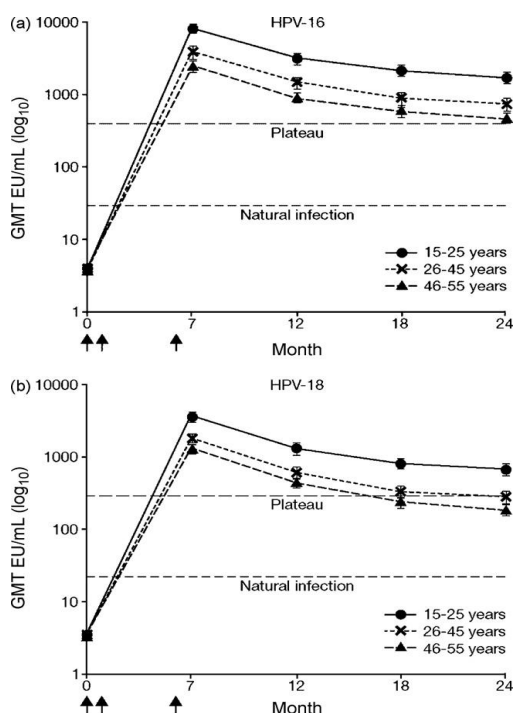


Gráfico 2 – Nível de anticorpos em mulheres com idades compreendidas entre os 15 e 55 anos após vacinação contra o HPV. Adaptado de Schwartz et al (2008)

Todas as mulheres de ambos os grupos etários seroconverteram para os anticorpos contra os tipos 16 e 18 do HPV. O título de anticorpos diminuiu com a idade, mas os níveis de anticorpos no grupo etário mais avançado, ainda assim, continuava a ser 8 vezes mais elevado após 24 meses, do que os observados na população de controle de mulheres que tinham eliminado uma infecção natural.

A vacina também foi muito bem tolerada nas mulheres mais velhas, as quais tiveram menor incidência de reacções locais do que o grupo de mulheres mais jovens. “Schwartz TF (2009)”

Com base neste e noutros estudos semelhantes, a eficácia da vacina bivalente pode ser inferida para a população de mulheres com mais de 26 anos

Estudos recentes também concluíram que a vacina quadrivalente é eficaz na prevenção da displasia cervical nas mulheres até aos 45 anos de idade. Os resultados da fase III de um estudo sobre a imunogenicidade, segurança e eficácia da vacina quadrivalente no grupo etário dos 25-45 anos, foi recentemente divulgado. A vacina quadrivalente demonstrou uma eficácia de 83% contra a infecção ou doença relacionada com os tipos 16 e 18 do HPV. “Munoz et al (2009)”

Assim como é importante avaliar a eficácia da vacinação nas mulheres naïve HPV, também é importante avaliar a eficácia da vacinação nas populações de mulheres com infecções por HPV pré-existentes, bem como nas mulheres com citologias cervicais anormais. Como era esperado a eficácia é mais baixa nestas populações uma vez que as vacinas actuais não têm efeito terapêutico, apenas profilático.

Para mulheres que tinham evidência de anticorpos adquiridos naturalmente contra os tipos 16 e 18 do HPV, mas nas quais não tinha sido detectado DNA viral (o que indicava

exposição passada), os níveis de anticorpos naturais aumentaram exponencialmente, o que provavelmente terá benefícios contra a infecção a longo prazo.

Para as mulheres que estavam infectadas com apenas 1 dos tipos de HPV incluídos na vacina bivalente, foi-lhes conferida protecção contra o outro tipo de HPV incluído na mesma.

Para as mulheres que estavam actualmente infectadas com ambos os tipos 16 e 18 de HPV e eram positivas para o DNA viral, não foi conferida nenhuma protecção adicional.

“Olsson SE (2008)”

A vacinação de mulheres com displasia cervical não agravou ou promoveu regressão das lesões cervicais pré-existentes, no entanto poderá prevenir futuras displasias devido a diferentes tipos de HPV incluídos na vacina.

Mulheres com história de cancro cervical que foram histerectomizadas não deverão ser necessariamente aconselhadas a não fazer vacinação contra o HPV, pois poderão ainda ter benefício através da protecção conferida contra os cancros vulvar, vaginal e anal relacionados com o HPV. “Skinner et al (2008)”

SITUAÇÃO ACTUAL DA VACINAÇÃO CONTRA O HPV CONSOANTE A IDADE DA MULHER

As recomendações de Saúde Pública para a vacinação em massa têm de ter em conta o custo-eficácia dos programas de vacinação. De facto, as limitações de recursos forçam o governo a priorizar os grupos etários que vão ser abrangidos pelos programas de vacinação.

O objectivo de Saúde Pública a longo prazo está assegurado com a inclusão da vacina no PNV, mas ficam de fora as mulheres com idade igual ou superior a 18 anos em 2009. A avaliação do custo-eficácia para estas mulheres é mais difícil de ponderar.

Nos EUA, modelos de economia da saúde demonstraram que mesmo levando em consideração factores importantes como a eficácia de 100% da vacinação contra os tipos 16 e 18 do HPV, os resultados da utilidade da vacinação na prevenção de outras doenças para além do cancro cervical (papilomatose respiratória, verrugas anogenitais, outros cancros relacionados com o HPV) e a esperança média de vida da população feminina, há um aumento do custo-eficácia, que quadriplica, quando comparada a vacinação das raparigas com 12 anos de idade em relação à vacinação de mulheres com idades compreendidas entre os 12-26 anos, de aproximadamente \$20.000 para \$90.000, por ano de vida qualitativamente ajustado (QALY). Este aumento é ainda mais pronunciado nas mulheres com mais de 26 anos. “Castle P. et al (2009)”

Os dados revelados por diversos estudos dentro desta área, revelam que o custo-benefício da vacinação de uma população com idade mais avançada e com experiência sexual, é muito mais baixo do que o associado à vacinação das mulheres naïve HPV. Assim a prioridade das recomendações de Saúde Pública é dada a raparigas antes da exposição sexual. No entanto se uma mulher com idade até aos 45 anos desejar protecção contra o cancro

cervical para além da citologia regular e estiver disposta a pagar, há um potencial benefício individual considerável. “Skinner et al (2008)”

É importante no entanto elucidar estas mulheres quanto à necessidade de continuarem a aderir regularmente ao rastreio do cancro cervical. “Philip E. et al (2009)”

A situação actual da vacinação contra o HPV em Portugal, encontra-se esquematizada na figura seguinte.

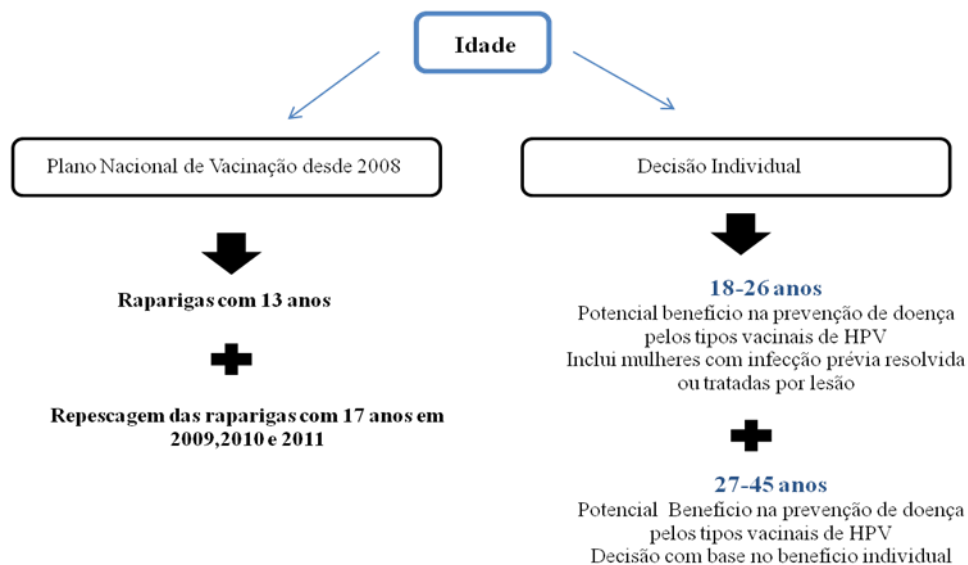


Figura 1 – Esquema da situação actual da vacinação contra o HPV em relação à idade em Portugal. Adaptado da Reunião do Consenso Nacional sobre a vacinação contra o HPV, 2010.

Segundo a Reunião de Consenso Nacional sobre a vacinação contra o HPV realizada em Março de 2010, recomenda-se assim a vacinação das raparigas com 13 anos de acordo com o PNV e a repescagem das raparigas com 17 anos em 2009, 2010 e 2011. Em mulheres que não foram vacinadas com idades compreendidas entre os 18 e os 26 anos, recomenda-se a participação e por fim no grupo etário entre os 27 e 45 anos, em mulheres que não foram vacinadas, deverá haver ponderação do benefício individual.

A CITOLOGIA CERVICAL NA ERA DA VACINAÇÃO

1) A citologia cervical como método eficaz de prevenção secundária do cancro cervical

Com a introdução dos programas de rastreio do cancro cervical, a incidência e a mortalidade pelo cancro cervical reduziu drasticamente. Técnicas como o tradicional teste do Papanicolau ou a citologia em meio líquido permitem uma detecção precoce de anomalias cervicais antes do desenvolvimento de cancro cervical invasivo. “Myers et al (2008)”

Há forte evidência de que um programa de rastreio de base populacional, bem organizado, com controlo de qualidade, é altamente eficaz. Países como a Finlândia, Holanda e Reino Unido conseguiram baixar a taxa de incidência de cancro cervical em 60-80%. “Myers et al (2008)”

A região centro de Portugal tem um programa de rastreio organizado desde 1990, onde se tem assistido à quebra progressiva da taxa de incidência, o que não acontece nas outras regiões do país. “Pereira da Silva D. (2009)”

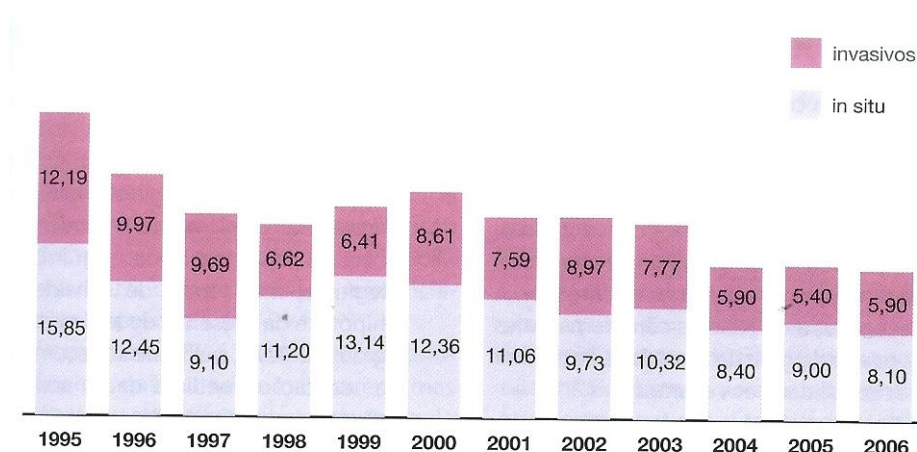


Figura 2 – Taxa de incidência de cancro do colo do útero na região Centro de Portugal. Adaptado de “Pereira da Silva D. (2009)”

Um estudo feito nos E.U.A revelou que a prevenção secundária do cancro cervical através da citologia regular, foi extremamente bem sucedida na redução da incidência desta doença, no entanto, este sucesso não é gratuito. Lesões pré-cancerígenas são encontradas, muitas vezes, apenas após múltiplas citologias periódicas e para muitas mulheres, o diagnóstico de uma lesão pré-cancerígena envolve colposcopia com biopsia(s) dirigida(s) e técnicas excisionais como a conização. Uma vez identificadas, as lesões CIN 2 e 3 são tratadas com métodos excisionais que vão desde a utilização da ansa diatérmica, conização, laser a quente ou a “frio” até à histerectomia total, esta última no caso de haver patologia uterina associada.

Das estimadas 50 milhões de citologias feitas por ano, mais de 3 milhões de mulheres requerem testes diagnósticos adicionais, necessitando mais de dois terços de colposcopia. “Waxman et al (2008)”

A prevenção primária através da vacinação contra o HPV promete reduzir ainda mais a incidência de cancro cervical. Em países que à semelhança dos EUA possuem programas de rastreio organizados e generalizados, o seu maior potencial será a redução da incidência de lesões de alto grau, reduzindo assim a morbilidade, custo, desconforto que advém da avaliação e tratamento das lesões pré-cancerígenas. Nos países em desenvolvimento em que estes programas de rastreio não estão organizados, a vacinação contra o HPV assume-se como a única resposta plausível na prevenção do cancro cervical. “Waxman et al (2008)”

Nestes países devido aos poucos recursos financeiros e humanos disponíveis, um programa de rastreio organizado é difícil de implementar e sustentar. Tal acontece devido ao facto de este tipo de rastreio depender de técnicos altamente diferenciados, laboratórios de alta qualidade, infra-estruturas que suportem grandes massas populacionais, bem como possuam equipamento médico para realização de colposcopia e para o tratamento excisional das lesões pré-cancerígenas. “Bosh et al (2008)”

A população mundial de mulheres continua a aumentar, as previsões para o período de 2000-2050 são a de um aumento do crescimento da população feminina nos países em desenvolvimento, havendo uma previsão mais estável nos países desenvolvidos.

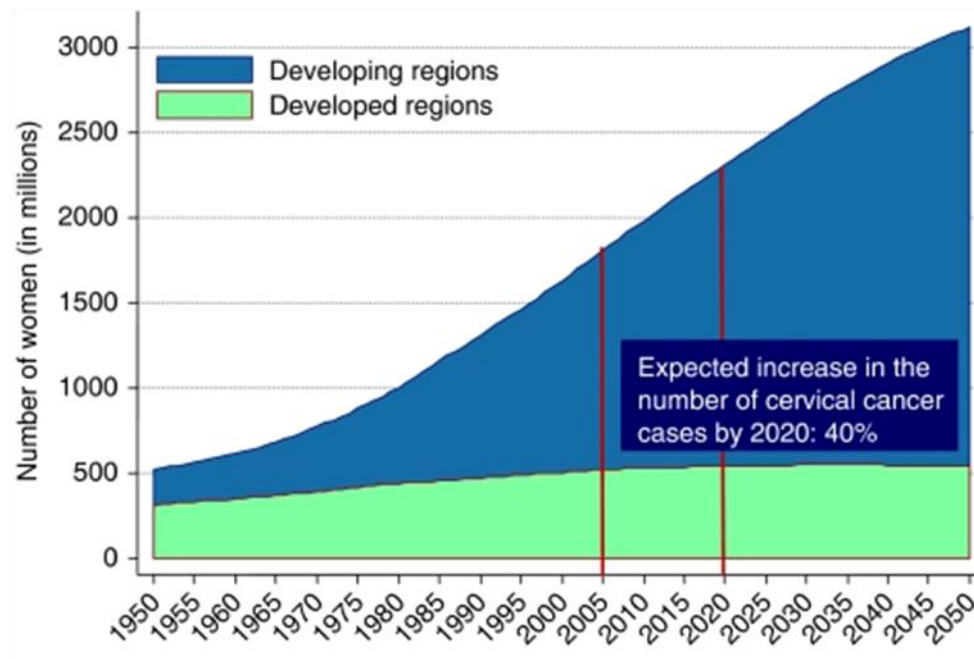


Gráfico 3 – Aumento esperado do crescimento da população feminina em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Adaptado de “Bosh et al (2008)”.

Com estas estimativas populacionais, a IARC prevê um aumento do número de casos de cancro cervical a nível mundial em cerca de 40% . Este aumento está intimamente relacionado com o estatuto sócio-económico, e países em África, América Latina e Ásia poderão revelar uma aumento do número de casos em 50-55%. “Bosh et al (2008)”

A implementação da vacinação contra o HPV nos países em desenvolvimento poderia assim, potencialmente, prevenir cerca de dois terços a três quartos dos 400.000 novos casos por ano e assumir-se como resposta eficaz na prevenção primária do cancro cervical. “Waxman et al (2008)”

A citologia continua assim a ocupar o lugar de destaque como principal teste de rastreio e já deu provas da sua eficácia não só a nível da região centro de Portugal como nos países onde existem programas de rastreio organizados.

Numa perspectiva de saúde pública deve ser realizada dos 25 aos 65 anos e de três em três anos. Fora do contexto de programas de rastreio, recomenda-se que o primeiro teste seja realizado três anos após o início da actividade sexual e com a periodicidade de um a três anos. É fundamental que o rastreio continue, independentemente da mulher ser ou não vacinada. “Pereira da Silva D. (2009)”

2) A citologia após a vacinação

É imperativo que as mulheres continuem a realizar regularmente a citologia cervical após terem sido vacinadas, pelas seguintes razões:

- as vacinas actuais incluem apenas 2 dos 15 tipos de HPV oncogénicos, e mesmo sendo administradas com uma taxa de cobertura de 100% da população-alvo, iriam prevenir apenas 70-75% dos cancros cervicais a longo prazo, tendo já em conta alguma da contribuição dada pela protecção cruzada. Assim ainda existe um risco inerente aos cerca de 25-30% dos casos de cancro cervical que são causados por tipos de HPV não incluídos na vacina.

- as mulheres podem não estar totalmente protegidas contra os tipos de HPV incluídos na vacina se tiverem sido infectadas com estes tipos antes de receberem a vacina.

- a duração da imunidade tanto da vacina bivalente como a quadrivalente ainda não está absolutamente clara e ainda está a ser monitorizada. “Widdice and Kahn (2006)”

A vacinação e o rastreio do cancro cervical através de citologia, deveriam em teoria prevenir quase 100% dos cancros cervicais, mas tal só seria possível em países com programas de rastreio bem organizados e generalizados. “Stanley (2008)”

O rastreio poderá vir a ser adaptado a uma nova situação epidemiológica gerada pela aplicação e eficácia da vacina. O intervalo de rastreio poderá ser prolongado, o rastreio poderá ser iniciado numa idade mais tardia (≥ 30 anos) e outras técnicas como o teste HPV que consiste na detecção do DNA viral, podem ser usadas como ferramenta de rastreio inicial, complementado ou não com a citologia como exame de follow-up. O teste da captura híbrida tipo 2 tem uma sensibilidade superior à da citologia (95% vs 55%), apesar de uma especificidade ligeiramente mais baixa (94% vs 97%). A alta sensibilidade dos métodos actuais de detecção do ADN-HPV conduz a valores preditivos muito altos, até dos precursores do adenocarcinoma, que muitas vezes escapam à detecção citológica e coloscópica. Este teste tem mostrado uma boa relação custo/benefício, e a introdução da vacina vem reforçar a utilidade do teste HPV como metodologia de rastreio. “Heideman et al (2008)”

Segundo um estudo que procurou as melhores estratégias de custo-eficácia na redução do risco de vir a desenvolver cancro cervical ao longo da vida, a citologia convencional feita a cada 5 anos a partir dos 30 anos resulta numa redução de 67% do risco. Adicionando a vacinação contra os tipos 16 e 18, e assumindo uma eficácia de 80%, a redução do risco poderia alcançar os 89%. “Goldie et al (2004)”

Este estudo prova assim que a vacinação e a citologia são estratégias complementares, que se potenciam mutuamente e na era da vacinação contra o HPV, a citologia cervical não deve ser negligenciada. As mulheres devem ser aconselhadas a continuar a realizar a citologia periodicamente e não devem ter uma falsa sensação de segurança dada pela vacinação, bem como devem continuar a usar métodos de barreira para protecção de DST's (Doenças Sexualmente Transmissíveis).

A vacinação deverá também 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.

A VACINAÇÃO CONTRA O HPV NA PREVENÇÃO DOS CANCROS NÃO CERVICAIS EM MULHERES E HOMENS

Uma grande porção dos câncros do ânus, da orofaringe e do pênis entre os homens, bem como do cancro vaginal, da vulva, da orofaringe e do ânus nas mulheres estão etiologicamente relacionados com o HPV.

O papel causal do HPV no cancro do ânus, orofaringe, pênis, vagina e vulva é suportado por uma extensa evidência de investigações moleculares e epidemiológicas. De facto 90-93% dos casos de cancro anal, 12-63% dos casos de cancro da orofaringe, 36-40% dos casos de câncros vaginal e 40-51% dos casos de cancro vulvar são atribuídos à infecção pelo HPV. Como tal a IARC concluiu que há evidência suficiente para classificar a infecção pelo HPV como um carcinogéneo de Grupo I para os câncros citados anteriormente. “Chaturvedi (2009)”

A importância e o peso mundial dos vários tipos de câncros não cervicais é indiscutível. O número de casos, tanto em homens como em mulheres, atinge os 97.215 casos anualmente em todo o mundo, incluindo os 50.780 casos em homens (13.485 de casos de cancro anal, 26.775 de casos de cancro da orofaringe e 10.520 de casos de cancro do pênis) e 46.435 casos em mulheres (14.787 de casos de cancro anal, 6.048 de casos de cancro da orofaringe e 25.600 de casos de cancro vaginal/vulvar). “Chaturvedi (2009)”

Estimativas realizadas nos EUA, indicam que o número de câncros não cervicais associados ao HPV, diagnosticados anualmente, está a aproximar-se do número de câncros cervicais, com um número de câncros não cervicais igual tanto em mulheres como em homens. Tal acontece porque a incidência de cancro cervical tem diminuído ao longo do tempo e a incidência de câncros como o do ânus e da orofaringe, para os quais não existem métodos de rastreio adequados, têm aumentado nos EUA. “Gillison et al (2008)”

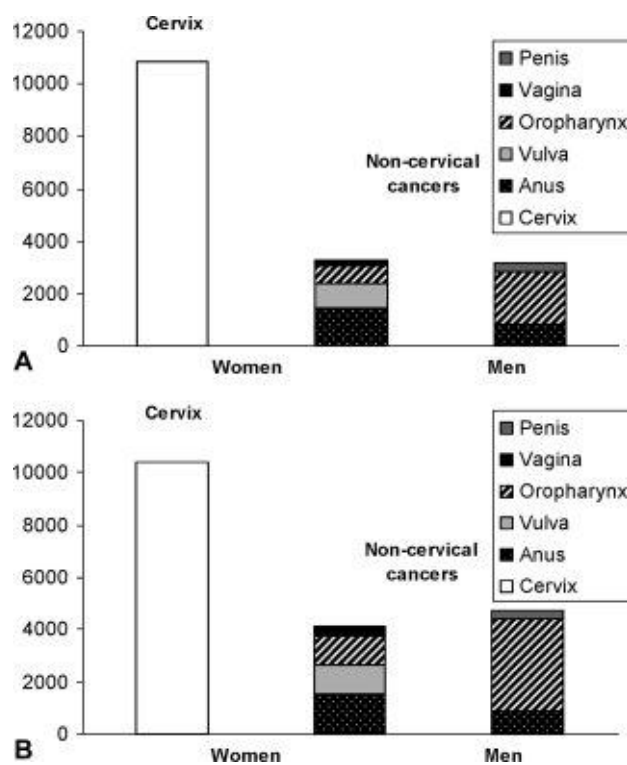


Gráfico 4 – A - Estimativa do número anual de câncros associados ao HPV por género a nível mundial.

B - Estimativa do número anual de câncros associados ao HPV por género nos EUA. Adaptado de “Gillison et al (2008)”.

Não obstante, é importante notar que um equilíbrio como este poderá ser apenas extrapolado para países desenvolvidos, com programas de rastreio para o cancro cervical estabelecidos e eficazes. Nos países em desenvolvimento, em que tais programas de rastreios não estão organizados, o peso e encargo dos casos de cancro cervical ultrapassa de longe o número de casos de cancro não cervical. “Gillison et al (2008)”

Dado que uma porção substancial dos câncros não cervicais, cerca de 85 a 95%, estão associados aos tipos 16 e 18 de HPV, as vacinas profiláticas contra o HPV podem ser promissoras nesta área. “Gillison et al (2008)”

Em Portugal, a vacina quadrivalente ou Gardasil[®], 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. “Pereira da Silva D. (2009)”

A FDA nos EUA aprovou a vacina quadrivalente também para prevenção do cancro vulvar e vaginal e seu uso em rapazes e homens entre os 9 e 26 anos. De facto a vacina quadrivalente demonstrou ser altamente eficaz na prevenção de infecções persistentes pelo HPV (85,6%), condilomas (89,4%) e neoplasia intra-epitelial do pénis (100%) entre rapazes e homens jovens com idades compreendidas entre os 16 e os 26 anos. “Chaturvedi (2009)”

Actualmente estudos para avaliar a eficácia da vacinação contra o HPV na prevenção do cancro da orofaringe e do ânus, estão a ser planeados.

Alguns estudos sobre o impacto da vacinação em outras neoplasias não cervicais, estão actualmente disponíveis, como por um exemplo um estudo realizado na Alemanha sobre o impacto da vacinação contra o HPV no cancro vulvar.

Segundo este estudo tem havido um aumento marcado do número de casos de neoplasias intra-epiteliais vulvares, bem como do próprio carcinoma vulvar em si, ao longo dos últimos 30 anos, especialmente em mulheres mais jovens. Este número aumentou de 2-5% para uns consideráveis 20%. Este aumento da incidência em mulheres mais jovens poderá dever-se a uma maior incidência de infecção do tracto genital inferior pelo HPV, poderá ser explicada por melhores procedimentos de diagnóstico ou por ambas as hipóteses.

Tendo em conta que o tratamento das lesões vulvares é muitas vezes mutilante e traumático para as mulheres e que as lesões de alto grau têm uma elevada probabilidade de recorrência, a prevenção através da vacinação poderia diminuir de forma marcante o número das múltiplas sessões de tratamento, operações mutilantes a que estas mulheres são sujeitas bem como diminuir o trauma psicológico que estas lesões acarretam para este grupo de mulheres.

Este estudo concluiu que se a vacinação contra o HPV fosse largamente implementada no país, aproximadamente metade dos casos de carcinomas vulvares em mulheres mais jovens e dois terços das lesões precursoras intra-epiteliais poderiam ser prevenidas. “Hampl et al (2006)”

Estudos com este, provam assim que a vacinação contra o HPV assume um papel de destaque não só na prevenção do cancro do colo do útero como na prevenção de outro tipo de cancros relacionados com o HPV. Mais estudos são necessários, incluindo na área do cancro da orofaringe e do ânus, mas teoricamente a probabilidade de eficácia da vacinação é alta.

A VACINAÇÃO DOS HOMENS

Como referido anteriormente, o número de cancros relacionados com o HPV no homem, incluindo os cancros do pénis, cavidade oral e anal, é semelhante ao número de cancros cervicais, em países onde os programas de rastreio do cancro do colo do útero estão organizados e implementados.

Morbilidade adicional, devido à infecção pelo HPV nos homens, resulta do desenvolvimento de condilomas acuminados e porque o HPV é transmitido sexualmente, sendo o homem vector da infecção e aumentando o risco de lesão para a mulher. “Palefsky et al (2010)”

Assim, torna-se claro que a infecção pelo HPV nos homens constitui um problema clínico sério. Quando comparado com a infecção cervical pelo HPV, relativamente pouco é conhecido acerca da epidemiologia da infecção pelo HPV nos homens, bem como da própria história natural de infecção.

Conhecer a epidemiologia e história natural da infecção no homem torna-se assim muito importante para avaliar a necessidade e impacto da vacinação.

Num estudo recente conduzido no Brasil, México e EUA, a prevalência de infecção ano-genital, definida como infecção localizada ao pénis, escroto e áreas perianal e intra-anal, era notavelmente constante em função da idade. Estes achados são, no entanto, diferentes dos encontrados no caso do cancro cervical, cuja prevalência diminui depois dos 30 anos, e em alguns países mostra um pequeno aumento após os 50 anos de idade. A prevalência de infecção pelo HPV nestes homens era alta, aproximadamente 60%, prevalência esta que é notavelmente semelhante à que era encontrada em homens homossexuais. “Palefsky et al (2010)”

Quando comparado com o cancro cervical, o cancro do canal anal é uma doença rara na população em geral. No entanto a sua incidência está a aumentar na população em geral a uma velocidade de cerca de 2% cada ano. Sendo mais comum em homens do que em mulheres, a incidência anual de cancro anal na população em geral é de aproximadamente 1 por 100.000. No entanto entre homens homossexuais, a incidência anual foi de 37 por 100.000, não sendo esta incidência muito diferente da incidência de cancro cervical na população em geral. “Palefsky et al (2010)”

Devido a esta incidência tão elevada, alguns estudos foram conduzidos nesta área que vieram a demonstrar que a incidência de cancro anal entre homens homossexuais era elevada tanto em homens HIV positivos como HIV negativos. No grupo de homossexuais HIV negativos, a prevalência da infeção atingiu os 60% em todos os grupos etários, prevalência que é similar à encontrada para o cancro do pénis. No grupo de homossexuais HIV positivos, a prevalência ainda foi mais elevada, havendo em muitos casos infeção por múltiplos dos tipos de HPV. Estes dados chama-nos assim a atenção para o risco aumentado que certos grupos populacionais correm na aquisição de infeção pelo HPV, nomeadamente os homens homossexuais e os homens HIV positivos. “Palefsky et al (2010)”

Outro ponto importante é o relativo aos condilomas acuminados, mais frequentemente encontrados no pénis e no ânus. Estas lesões estão etiológicamente relacionados com os HPV 6 e 11, que raramente são carcinogénicos. No entanto, as verrugas genitais estão associadas a estigma psicossocial, depressão e baixa qualidade de vida. O tratamento das verrugas genitais muitas vezes requer múltiplas visitas ao médico. O tratamento pode ser dispendioso e as verrugas podem recorrer. A incidência das verrugas genitais é elevada na população em geral, com aproximadamente um milhão de novos casos todos os anos, e como tal o encargo económico que este aumento de incidência representa está a aumentar. “Palefsky et al (2010)”

Assim parecem existir razões mais que suficientes para a vacinação dos homens, incluindo não só a redução dos cancros não cervicais relacionados com a infecção pelo HPV, como a prevenção de verrugas genitais e a redução da transmissão sexual a mulheres não infectadas.

Ensaio sobre a vacinação contra o HPV na população masculina continuam a ser realizados. Num ensaio randomizado duplamente cego, onde foi administrada a vacina quadrivalente versus placebo, que envolveu 4065 homens entre os 16 e os 26 anos – 3463 heterossexuais e 602 homossexuais – 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 heterossexuais e 79,0% para os homossexuais. A eficácia da vacina contra a infecção persistente por HPV 6,11,16 e 18 foi de 85,6% para os heterossexuais e de 94,4% para os homossexuais. “Palefsky et al (2010)”

A vacina quadrivalente foi assim altamente imunogénica, apresentando taxas de seroconversão elevadas, próximas das observadas em mulheres, e foi também bem tolerada. A FDA nos USA aprovou assim a vacina quadrivalente para rapazes e homens entre os 9 e os 26 anos. “FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine”

Em Portugal enquanto se aguarda pela conclusão de mais estudos e ensaios sobre a vacinação contra o HPV da população masculina, considera-se prematuro a recomendação da vacinação em massa de homens, devendo a indicação da mesma ser avaliada caso-a-caso. “Reunião do Consenso Nacional – vacinas contra o HPV (2010)”

CONCLUSÃO

A aprovação das vacinas contra o HPV torna acessível à população um meio eficaz de prevenção primária, que pode configurar uma redução significativa deste problema de saúde pública, não só etiologicamente associado ao cancro do colo do útero como também ao cancro da orofaringe, do pénis, do ânus, da vagina e da vulva bem como às verrugas ano-genitais.

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 mulheres nascidas antes de 1992, grupo largamente maioritário que não pode ficar de fora de todos os benefícios potenciais da vacina, bem como os homens, grupo onde foram já provadas a eficácia e utilidade da vacinação. “Reunião do Consenso Nacional – vacinas contra o HPV (2010)”

Quanto à prevalência da infecção pelo HPV segundo os grupos etários, em alguns estudos populacionais foi encontrado um segundo pico na prevalência de infecção pelo HPV, em mulheres na quinta década de vida. Estes estudos, e o aumento da prevalência global da infecção pelo HPV em mulheres com mais de 26 anos, levantam questões acerca da vacinação destas mulheres. Se este pico se deve a mudanças nos comportamentos sexuais destas mulheres ou dos seus companheiros sexuais, com aquisição de novas infecções ou a reactivação de uma infecção latente devido à imunosenescência e o baixo nível de protecção conferido pela infecção natural, ainda não é claro.

Os estudos realizados dentro desta área provaram que o nível de anticorpos induzido pela vacinação profilática eram várias vezes mais altos do que os níveis obtidos pela infecção natural, fornecendo assim uma protecção adicional, apesar de serem mais baixos do que os

observados em mulheres mais novas. Ambas as vacinas mostraram também um bom perfil de segurança nesta faixa etária.

Mas como 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, a prioridade é dada a jovens antes da exposição, sendo que a decisão de vacinar profilacticamente mulheres com mais de 26 anos, sexualmente activas, permanece como uma escolha individual.

É impossível para um médico fornecer a uma mulher com mais de 26 anos, uma estimativa exacta do seu potencial benefício, no entanto deve ser fornecida a estas mulheres a informação necessária para que estas possam tomar uma decisão ponderada acerca dos benefícios e dos custos da vacinação.

As vacinas contra o HPV são profiláticas e não terapêuticas, e como tal não vão ser eficazes em mulheres com infecções pelo HPV estabelecidas ou que já apresentem displasia cervical.

Infelizmente as formulações de vacinas actuais não protegem contra todos os tipos de HPV oncogénicos e também não tratam lesões pré-existentes, pelo que a citologia cervical deverá continuar a ser feita ao longo da vida de uma mulher, segundo as *guidelines* estabelecidas.

Deve ser feita uma abordagem integrada do binómio vacinação-rastreio para otimizar a prevenção e o controlo do cancro cervical. A estratégia mais eficaz do ponto de vista do binómio custo-efectividade é a vacinação de raparigas HPV-naives numa idade precoce (9-14 anos) e o rastreio através da citologia cervical das mulheres mais velhas, sejam ou não vacinadas.

Com a instituição de programas de vacinação em vários países poderá haver uma remodelação dos programas de rastreio do cancro cervical. Vários estudos afirmam que teste

da detecção de DNA viral é muito eficaz na detecção de lesões pré-cancerígenas e poderá vir a tornar-se numa técnica de rastreio eficaz como 1ª linha, deixando assim a citologia cervical como um teste de rastreio de segunda linha. No entanto ainda faltam estudos de eficácia a longo prazo sobre a segurança do alargamento dos intervalos de rastreio.

Ao mesmo tempo que a incidência de cancro cervical diminui em países com programas de rastreio organizados a incidência de outros cancros como o cancro da vagina, da vulva, do pénis e do ânus aumenta. Estudos afirmam que os tipos 16 e 18 do HPV são os factores causais major na maioria dos casos e como tal a vacinação surge mais uma vez como uma eficaz medida de prevenção primária que ultrapassa a prevenção do cancro cervical por si só.

Ensaio sobre a utilização da vacina quadrivalente dos homens provam que a mesma é eficaz e que diminui a prevalência de cancros relacionados com o HPV como o cancro do pénis e do ânus, previne as verrugas anogenitais e diminui a transmissão sexual a mulheres não infectadas. Face a estes resultados promissores, alguns países como os EUA já aprovaram a vacinação de rapazes e homens entre os 9 e os 26 anos. Em Portugal considera-se prematura a vacinação em massa de homens, devendo a indicação ser avaliada caso-a-caso.

A vacinação contra o HPV ergue-se assim como a primeira medida de prevenção primária activa na luta contra o cancro. O seu excelente perfil de eficácia e segurança não só em raparigas antes da exposição sexual mas também em vários grupos etários femininos, em homens e na prevenção de vários tipos de cancros que não o cancro cervical, distinguem-na como um marco importante na área da Saúde Pública.

O estudos nesta área deverão prosseguir, de forma a que a sua utilização uniformizada seja aprovada e se torne independente do sexo ou da idade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Doutor Daniel Pereira da Silva pela sábia orientação que me prestou ao longo da realização deste trabalho, pelo tempo que me disponibilizou e pelas críticas e informações que me forneceu, as quais foram essenciais na construção e no melhoramento da qualidade científica deste trabalho.

Agradeço também ao Professor Doutor Fernando Mota, pela orientação adicional, pelas críticas e conselhos prestados, os quais foram também fulcrais na construção deste trabalho.

Os mais sinceros agradecimentos a ambos, por se terem dignado a serem o meu orientador e co-orientador, respectivamente e por me terem ajudado nesta etapa académica que é a conclusão do mestrado, neste longo percurso que é o curso de Medicina.

BIBLIOGRAFIA

- Adams M, Jasani B, Fiander A (2009) Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age. *Vaccine* 27:3391-3394.
- Arbyn M, Dillner J (2007) Review of current knowledge on HPV vaccination: An Appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *Journal of Clinical Virology* 38:189-197.
- Basu P, Ngan H, Hseon TE (2009) HPV vaccination in women over 25 years of age: asian cervical cancer prevention advisory board recommendations. *Japan Society of Obstetrics and Gynecology* 35:712-716.
- Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD et al. (2006) Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papilloma virus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 118: 2135 - 2145.
- Bornestein J (2010) The HPV vaccine market: Cervarix[®] competes with Gardasil . *Therapy* 7:71-75.
- Bonnez W (2007) Human papillomavirus vaccine – recent results and future developments. *Current Opinion in Pharmacology* 7:470-477.
- Bosh FX, Castellsagué X, Sanjosé S (2008) HPV and cervical cancer: screening or vaccination?. *British Journal of Cancer* 98:15-21.
- Burchell AN, Winer RL; De Sanjosé S, Franco E (2006) Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 24:52-61
- Carvalho ND, Roteli-Martins C, Teixeira J, Naud P, de Borba P et al. (2009) Immunogenicity and safety of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7,3 years. 25th International Papillomavirus Conference.

Castellsagué X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX, (2009) HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecologic Oncology* 115:15-23.

Castle PE, Fetterman B, Akhtar I, et al. (2009) Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the US. *Gynecologic Oncology* 114:365-369.

Chan JK, Berek JS (2007) Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer. *Journal of clinical oncology* 25:2975-2982.

Chaturvedi AK, (2010) Beyond Cervical Cancer: Burden of Other HPV-Related Cancers Among Men and Women. *Journal of Adolescent Health* 46:20-26.

Dempsey AF, Freed GL (2008) Human Papillomavirus vaccination: Expected Impacts and Unresolved Issues. *Journal of Pediatrics* 152:305-309.

Despacho Ministerial n.º 8378/2008. *Diário da República*, 2ª série – nº 57 de 20 de Março de 2008.

Eileen FD, Datta SD, Markowitz LE (2008) A review of prophylactic human papillomavirus vaccines: recommendations and monitoring in the US. *American Cancer Society*.

FDA Licencure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2010, volume 59, número 20.

FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, volume 59, número 20.

Ferris D (2007) 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 Journal of Infectious Diseases* 196:1438-1445.

- Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, De Sanjosé S (2006) Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 24:171-177.
- Franco EL, Mahmud SM, Tota J, Ferenczy A, Coutlée F (2009) The expected impact of HPV vaccination on the accuracy of cervical cancer screening: the need for a paradigm change. *Archives of medical research* 40:478-485.
- Freire de Oliveira, C (2009) *Manual de Ginecologia*, volume I. Permanyer Portugal.
- Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR (2008) HPV Prophylactic Vaccines and the Potencial Prevention of Noncervical Cancers in Both Men and Women. American Cancer Society.
- Goldie S (2006) A public health approach to cervical cancer control: Considerations of screening and vaccination strategies. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, capítulo 10.
- Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX et al. (2004) Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *Journal National Cancer Institute* 96:604-15.
- Hager WD (2009) Human papilloma virus infection and prevention in the adolescent population. North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology.
- Hakim AA, Lin PS, Wilczynski Sharon et al. (2007) Indications and Efficacy of the Human Papillomavirus Vaccine. *Current Treatment Options in Oncology* 8:393-401.
- HAMPL M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender H, Kueppers V (2006) Effect of Human Papillomavirus Vaccines on Vulvar, Vaginal, and Anal Intraepithelial Lesions and Vulvar Cancer. *Obstetrics & Gynecology*, volume 108, número 6.
- Heidemen DAM, Snijders PJ, Berkhot J, Verheijen RHM, Helmerhorst TJM, Meijer CJLM (2008) Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynecology*, 115:938-946.

- Hymel PA (2008) Decreasing the risk: impact of HPV vaccination on outcomes. *The American journal of managed care* 12:473-483.
- Jenkins D (2008) A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecologic Oncology* 110:18-25.
- Kadish AS, Einstein MH (2005) Vaccine strategies for human papillomavirus-associated cancers. *Current Opinion in Oncology*, 17:456-461.
- Kahn J. (2006) HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *The New England Journal of Medicine* 361:271-8.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR et al. (2005) 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. *National Cancer Institute* 97: 1072-1079.
- Katrine D, Eskild A (2009) Vaccination against human papillomavirus – an impact on a preterm delivery? Estimations based on literature review. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 88:255-260.
- Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ (2007) The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low resource setting. *The British Journal of Cancer* 97: 1322–1328.
- Kim JJ, Goldie SJ (2008) Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *The New England Journal of Medicine* 21:359(8):821-32.
- Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E et al. (2007) The burden of genital warts: A study of nearly 70.000 women from the general population in the 4 Nordic Countries. *Journal of Infectious Disease* 196: 1447-1454.

- Koutsky L (2009) The epidemiology behind the HPV vaccine discovery. Elsevier 19:239-244.
- Lepique AP, Rabachini T, Villa LL (2009) HPV vaccination: the beginning of the end of cervical cancer? – a review. Instituto Ludwing de Pesquisa sobre o Câncer. 2009; 104:1-10.
- Lyng E, Antilla A, Arbyn M, Segnan N, Ronco G (2009) What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. European Journal of Cancer 45: 2714-2721.
- Mark H Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, Halsey N, Jenkin (2009). Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. The Lancet Infectious Disease 9:347–356.
- Massad LS, Einstein M, Myers E, Cosette MW, Wentzensen N, Solomon D (2009) The impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer prevention efforts. Gynecologic Oncology 114:360-364.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ (2003) International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. The New England Journal of Medicine 348:518-527.
- Munoz N, Manalastas J, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonog J, Ault J (2009) Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 e 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. Lancet 373: 1949-57.
- Myers E, Huth WK, Wright JD, et al (2008) The current and future role of screening in the era of HPV vaccination. Gynecologic Oncology 109:31-39.
- Myers E, Warner KH, Jason DW, Smith JS. (2008) The current and future role of screening in the era of vaccinations. Gynecologic Oncology 109:31-39.

- Olson SE (2008) Quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and external genital disease in subjects with prior vaccine HPV type infection. EUROGIN, 2008.
- Palefsky J (2010) Efficacy of Gardasil® in men aged 16-26 years naive to vaccine HPV types at aseline: the latest data. Male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial team. Abstract TC 4-2. Eurogin 2010.
- Palefsky JM, (2010) Human Papillomavirus-Related Disease in Men: Not Just a Women's Issue. *Journal of Adolescent Health* 46:12-19.
- Parkin DM, Bray F (2006) The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 24:11-25.
- Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, Spiessens B, Descamps D, Hardt K, Lehtinen M, Dubin G (2007) 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. *Journal of Adolescent Health* 40:564-571.
- Pereira da Silva D, (2009) Prevenção do cancro ginecológico. In: *Manual de Ginecologia* (Freire de Oliveira C.), pp317-337. Permanyer Portugal.
- Pereira da Silva D, Odete R, e Médicos de Família da Região Centro de Portugal (1997) Rastreio do cancro do colo. *Programa da Região Centro de Portugal* 10:643-652.
- Pista A, Oliveira CF, Paixão MT, Real O, Cunha MJ (2009) Epidemiological study of the prevalence of HPV infection of women in Portugal. *Cleopatre Study*. ESGO Budapeste 2009.
- Roden R, Wu TC (2006) How will HPV vaccines affect cervical cancer. *Nature Publishing Group* 6:753-763.
- Satyaprakash A, Creed R, Ravanfar P, Mendoza N (2009) Human papillomavirus vaccines. *Dermatologic Therapy* 22:150-157.

- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S (2007) Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370:890-907.
- Schwartz TF, Leo O (2008) Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. *Gynecology & Oncology* 110:1-10.
- Schwartz TF, Spaczynski M, Schneider Achim et al. (2009) Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 27:581-587.
- Siddiqui MA, Perry CM (2006) Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil): profile report. *BioDrugs* 20:313-6.
- Skinner SR, Garland SM, Stanley MA, Quinn M, Quinn MA, (2008) Human Papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26?. *Medical Journal of Australia*, volume 188, número 4.
- Smith J, Lindsay L, Hoots B et al. (2007) HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis up-date. *Journal of the National Cancer Institute* 121:621 -632.
- Stanley M, (2008) Human Papilomavirus Vaccines versus Cervical Screening. *Clinical Oncology* 20:388-394.
- Tourné A, Alondo I, Puig-Tintoré L, Pahisa J (2008) Clinical role of cervical câncer vaccination: when and whom to vaccinate?. *Gynecologic Oncology* 110:15-16.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology* 189:12-19.
- Wang K (2007) Human papillomavirus and vaccination in cervical cancer. *Taiwan journal of Obstetrics and Gynecology* volume 46, número 4, 352-362.

Waxman AG, Zsemlye MM (2008) Preventing Cervical Cancer: The Pap Test and the HPV vaccine. *The Medical Clinics of North America* 92:1059-1082.

Widdice LE, Kahn JA (2006) Using the new HPV vaccines in clinical practice. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, volume 73, número 10.

Zur Hausen H. (2002) Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *National Foundation for Cancer Research* 2:342–350.