



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Sandra Isabel Fonseca Vale

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Vacina contra o HPV no sexo masculino em Portugal” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Raquel Leitão e da Professora Doutora Olga Borges apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Sandra Isabel Fonseca Vale

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Vacina contra o HPV no sexo masculino em Portugal” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Raquel Leitão e da Professora Doutora Olga Borges e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



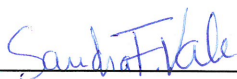
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Declaração de Honra

Eu, Sandra Isabel Fonseca Vale, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014209786, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo dos documentos Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Vacina contra o HPV no sexo masculino em Portugal” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de setembro de 2019.



(Sandra Isabel Fonseca Vale)

Agradecimentos

Aos meus pais, as pessoas em quem me inspiro todos os dias.

Os responsáveis pela pessoa em que me tornei e
por tudo o que conquistei até hoje.

Ao meu irmão, com quem cresci e aprendi a partilhar.

Aos meus avós, os melhores que a vida me podia ter dado.

À restante família, fonte incansável de apoio.

Às amigas que foram a minha família em Coimbra.

Ao amor que encontrei pelo caminho.

A Coimbra!

Também às minhas orientadoras,

Dra. Raquel Leitão e Professora Doutora Olga Borges,

por toda a atenção e ajuda.

This work was financed by the European Regional Development Fund (ERDF), through the COMPETE 2020 - Operational Programme for Competitiveness and Internationalization and Portuguese national funds via FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., under project POCI-01-0145-FEDER-030331 and the strategic projects POCI-01-0145-FEDER-007440 (UID/NEU/04539/2019).

Índice

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	8
Resumo	9
Abstract	9
Introdução.....	10
Análise SWOT	11
Pontos Fortes.....	11
Pontos Fracos	14
Oportunidades.....	15
Ameaças	17
Caso Prático	18
Conclusão.....	19
Bibliografia.....	20
Anexos	21

Monografia “Vacina contra o HPV no sexo masculino em Portugal”

Abreviaturas.....	26
Resumo	28
Abstract	29
Introdução.....	30
Defesas do Hospedeiro.....	31
Barreiras físicas	31
Imunidade Inata.....	32
Imunidade Adaptativa.....	32
Evasão à resposta imunológica	33
Expressão genética.....	33
Função proteica.....	34
Processamento antigénico	34
Prevalência mundial do HPV	35

Prevalência do HPV em Portugal	37
HPV no sexo masculino	39
Diagnóstico e tratamento	40
Terapias administradas pelo paciente.....	41
Terapias administradas pelos clínicos.....	42
Terapias Alternativas.....	42
Vacinas profiláticas	44
Efetividade.....	46
Segurança	47
Impacto da vacinação em Portugal	49
Conclusão.....	52
Bibliografia	54

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Abreviaturas

DCI – Denominação Comum Internacional

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* - Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças

Resumo

O estágio em farmácia comunitária foi o culminar de 5 anos a estudar Ciências Farmacêuticas. Na faculdade, pude adquirir as bases necessárias para saber como atuar numa farmácia, no entanto, existem conhecimentos que só se adquirem com a prática e, na Farmácia do Fórum, eu tive a oportunidade de viver 4 meses de intensa aprendizagem. O presente relatório consiste numa análise SWOT que avalia o meu estágio curricular e o funcionamento da farmácia em si, através de Pontos Fortes (*Strenghts*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*).

Palavras-chave: Relatório de Estágio; Farmácia Comunitária, Análise SWOT.

Abstract

The internship in community pharmacy was the culmination of 5 years studying Pharmaceutical Sciences. In the faculty, I acquired the necessary knowledges to know how to work in a pharmacy, however, there is knowledge that can only be acquired through practice and, in the Forum Pharmacy, I had the opportunity to live 4 months of intense learning. This report consists of a SWOT analysis that assesses my curricular internship and the operation of the pharmacy through Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats.

Keywords: Internship Report; Community Pharmacy, SWOT Analysis.

Introdução

Em farmácia comunitária, o farmacêutico encontra-se envolvido na gestão da farmácia, receção, arrumação e dispensa dos medicamentos, preparação de medicamentos manipulados e no acompanhamento farmacoterapêutico, de modo a garantir a qualidade, eficiência e segurança dos medicamentos. É aqui que o farmacêutico estabelece uma ligação de empatia e confiança com o utente tanto na dispensa dos medicamentos como na venda de cosméticos, produtos de higiene e outros produtos capazes de proporcionar bem-estar e conforto ao utente. Como tal, é fulcral que os alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas concluam a sua formação com a realização de um estágio curricular nesta área.

Tive a oportunidade de realizar o meu estágio curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia do Fórum, localizada no Fórum de Coimbra. Este decorreu de 1 de abril de 2019 a 20 de julho de 2019, sob a orientação da Dra. Raquel Leitão.

O presente relatório consiste numa análise SWOT que avalia o meu estágio curricular e o funcionamento da farmácia em si, através de Pontos Fortes (*Strenghts*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*).

Análise SWOT

Dimensão Interna	
Pontos Fortes	Pontos Fracos
Excelente localização	Nomes comerciais
Farmácia altamente tecnológica	Prescrições por DCI
Aprendizagem por etapas	Receitas manuais
Autonomia e responsabilidade	Preparações de Uso Veterinário

Dimensão Externa	
Oportunidades	Ameaças
Formação profissional contínua	Concorrência dos estabelecimentos de venda de MNSRM
Cartão da farmácia	Falta de informação do utente
Aconselhamento dermocosmético	Imagem do estagiário para os utentes

Pontos Fortes

Excelente localização

A Farmácia do Fórum é localizada no maior centro comercial da cidade de Coimbra, o que faz com que seja de fácil acesso e frequentada por uma variedade de utentes. Isto permitiu-me ter contacto com pessoas de diferentes idades, níveis de formação e classes sociais, logo com necessidades e exigências distintas. A elevada quantidade e heterogeneidade de utentes fez com que eu tenha contactado com uma enorme variedade de medicamentos e produtos farmacêuticos.

Farmácia altamente tecnológica

A farmácia está equipada com um robot onde se encontram armazenados a maior parte dos medicamentos e, através de uma coluna vertical, estes são dispensados na sala de atendimento ao público. O *robot* permite a redução do tempo de arrumação dos medicamentos, uma vez que são inseridos no seu interior passando apenas o código de barras no leitor e tendo sempre em atenção o prazo de validade. A restante organização é automática e definida pelo *robot*. Para além disto, reduz bastante o tempo de atendimento porque, em vez de procurarmos o

medicamento que pretendemos em gavetas ou estantes, basta selecioná-lo no computador e clicar “CTRL + Z” para que este seja dispensado pelo *robot*.

A farmácia possui também “CashGuard”, frequentemente designado por máquina do troco, onde toda a equipa insere o numerário recebido, escreve o quanto deseja cobrar e aguarda pelo troco que é calculado automaticamente pela máquina. Isto permite que sejam reduzidos os erros nos trocos, o tempo de atendimento e os erros de caixa no final do dia.

Aprendizagem por etapas

Trabalhar numa farmácia comunitária não é apenas trabalhar ao balcão e fazer atendimento ao público, existem outras tarefas a realizar como rececionar encomendas, conferir a validade dos medicamentos e preparar medicamentos manipulados, todas importantes para o correto funcionamento da farmácia.

No primeiro mês, as minhas funções passaram por rececionar encomendas, arrumar os medicamentos nos devidos locais, preparar os ‘reservados’. Ao rececionar as encomendas, entendi a importância de prestar atenção ao número de unidades de cada produto que é recebido, o seu prazo de validade, o preço a que é faturado, o preço a que será vendido e a margem de lucro da farmácia. Comecei a perceber mais sobre a relação farmácia-fornecedor e como funciona a realização das encomendas e devoluções. À medida que ia tendo contacto com a enorme diversidade de medicamentos que a farmácia possui, fui aprendendo quais os medicamentos a serem arrumados no *robot*, a serem expostos na sala de atendimento ou a serem guardados nas estantes.

Particpei todos os meses no controlo de validades, o que me fez perceber a importância peculiar que esta tarefa tem na gestão da farmácia. Uma vez por mês, é emitida, através do programa SIFARMA2000[®], uma listagem onde constam os medicamentos e produtos que findam a validade nos três meses seguintes. De seguida, é realizada a recolha dos medicamentos e produtos mencionados na lista, verificando a verdadeira validade dos mesmos, visto que alguns medicamentos podem ter a validade mal inserida no programa. Se a validade for muito apertada, os medicamentos devem ser enviados para o armazém, para que estes não sejam vendidos e não seja comprometida a segurança e eficácia dos mesmos. Através da realização do controlo das validades, também é feita a confirmação dos stocks existentes.

Embora não seja muito frequente, os medicamentos manipulados são prescritos pelos médicos quando não existem soluções tão específicas e adaptadas para determinados problemas de

saúde. Na farmácia do Fórum, existem as condições necessárias para a realização de medicamentos manipulados: instalações adequadas, materiais, matérias primas, formulários e procedimentos de execução. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de realizar alguns manipulados, um deles foi o enxofre a 8 % em “ATL creme hidratante”, uma preparação para o tratamento da escabiose. Depois da preparação, procedi ao preenchimento da ficha de preparação do manipulado, onde constam as matérias-primas utilizadas, os respectivos lotes e validades, características organolépticas e o cálculo do preço de venda, as condições de armazenamento e prazo de validade (Anexo I). Esta ficha, depois de datada e assinada, é arquivada juntamente com uma cópia da receita e do rótulo.

Passado um mês de estágio, iniciei-me no atendimento ao público, o que envolvia ter um rápido manuseio no computador e, ao mesmo tempo, uma boa interação com o utente. Realizei várias vezes serviços de medição de pressão arterial, frequência cardíaca e parâmetros bioquímicos (colesterol total, glicémia em jejum e pós-prandial), o que me fez colocar em prática os conhecimentos adquiridos na faculdade e ganhar mais à vontade com o utente. Tanto na realização destes testes como quando acompanhei os utentes à balança da farmácia, efetuei o aconselhamento de medidas não farmacológicas, com vista à melhoria do seu estado de saúde e bem-estar.

Autonomia e responsabilidade

Desde o início, foi-me sempre dada uma certa autonomia em todas as tarefas que me encarregavam de fazer. Considero isso positivo, na medida em que percebi o quão importante seria fazer tudo corretamente de modo a não penalizar a farmácia nem o utente. Com o decorrer do tempo, a autonomia foi-se tornando cada vez mais elevada e as minhas inseguranças foram-se transformando em força e confiança. Esta autonomia e a responsabilidade que veio acrescida fizeram-me sentir o verdadeiro peso da atividade de um farmacêutico e, conseqüentemente, sentir parte da equipa.

Pontos Fracos

Nomes Comerciais

Uma das principais dificuldades que encontrei foi, sem dúvida, associar os nomes comerciais à respetiva nomenclatura DCI (Denominação Comum Internacional). Na faculdade foram-me ensinados os fármacos maioritariamente pelo seu nome DCI e, ao chegar à farmácia, apercebi-me que são muito mais recorrentes os nomes comerciais. Várias vezes os utentes me perguntaram se na receita vinha um determinado medicamento e eu não soube dar uma resposta imediata, uma vez que não conseguia associar a nomenclatura DCI presente na receita aos respetivos nomes comerciais.

Prescrições por DCI

Deparei-me muitas vezes com prescrições por DCI e o utente, sem saber qual a marca ou o laboratório de genérico, pretendia o medicamento que normalmente costumava levar. Não tendo ficha na farmácia, tornava-se por vezes praticamente impossível descobrir qual o medicamento, dado a crescente variedade de laboratórios de medicamentos genéricos. O facto de a farmácia possuir *robot* não ajudava pois não me permitia mostrar as embalagens ao utente e, quando o medicamento possuía muitos genéricos, era impensável retirar todos do *robot*.

Receitas Manuais

Na verdade, as receitas manuais não estão assim tanto em desuso. Pelo menos, foi o que tive oportunidade de observar durante este estágio. Apresentei algumas dificuldades na perceção do que estava prescrito e na validação da própria receita.

Ao validar uma receita manual, é necessário confirmar se a identificação do utente, entidade responsável e o número de beneficiário estão corretos, se a assinatura do médico prescriptor bem como a sua vinheta estão presentes, se a exceção para prescrição manual está assinalada e se a receita está dentro da validade. Não devem existir rasuras e, caso existam, devem estar acompanhadas pela rúbrica do médico prescriptor.

A inserção de planos de participação especiais foi onde me senti mais desconfortável, dado que algumas vezes inseri o plano errado e tive que me desculpar perante o utente e

repetir tudo outra vez. Isto fez com que os planos de participação fossem provavelmente o motivo pelo qual mais vezes abordei os meus colegas, com dúvidas.

Com os 40 anos do Sistema Nacional de Saúde (SNS), houve alteração no modelo das receitas manuais e, a partir de dia 1 de julho de 2019, passaram a ser aceites apenas as receitas com o novo modelo ou as receitas do modelo anterior cuja data da prescrição fosse anterior a 1 de julho e estivessem dentro da validade (Anexo 2). Senti-me desconfortável ao ter que comunicar isto aos utentes, que mostravam indignação e desagrado com esta mudança repentina.

Preparações de Uso Veterinário

O aconselhamento de preparações de uso veterinário inicialmente não foi fácil. Descobri a existência de uma enorme variedade de medicamentos e produtos para animais na farmácia e pude concluir que não estava muito bem informada sobre esta área. Não me senti apta para distinguir uns produtos dos outros nem para aconselhar devidamente o utente. Graças ao apoio dos meus colegas, fui adquirindo mais conhecimentos e sentindo-me mais confiante nesta área, no entanto penso que o plano curricular da disciplina de Preparações de Uso Veterinário deveria ser reformulado de modo a preparar melhor os estudantes para a prática em farmácia comunitária.

Oportunidades

Formação profissional contínua

A Farmácia do Fórum é uma farmácia grande que, para além dos elevados stocks de medicamentos de inúmeros laboratórios, possui uma enorme variedade de produtos de puericultura, higiene e cosmética. Como tal, tive a oportunidade de assistir a numerosas formações durante o estágio. Conheci mais detalhadamente algumas marcas, alguns produtos e pude assistir a partilhas de experiências entre todos os profissionais de saúde envolvidos, o que acredito que me enriqueceu imenso e me preparou melhor para o atendimento ao balcão. Dentro de todas as formações, posso destacar duas: uma da “Juzo” e outra da “Oral B”.

Na formação da “Juzo”, pude aprender a distinguir as meias de descanso das meias de compressão, descobri os diferentes tipos de meias e de malhas que existem, que medidas são necessárias retirar à perna do utente e, por exemplo, que acessórios existem (luva para calçar

as meias, produto para lavar). Esta formação veio a tornar-se muito relevante, dado o elevado número de utentes que procurava adquirir meias de compressão.

Por sua vez, na formação da “Oral B”, tive conhecimento da enorme variedade de escovas dentárias elétricas, aprendi a distingui-las e aprendi um pouco mais sobre o aconselhamento a certos tipos de problemas bucodentários. Foi uma mais valia para mim pois estes problemas são bastante comuns na população.

Cartão da farmácia

No final do atendimento, os utentes frequentemente apresentam cartões como o das Farmácias Portuguesas, no entanto muitas farmácias não são aderentes e a Farmácia do Fórum é uma delas. Esta possui um cartão próprio (Anexo 3) onde cada euro que o utente despende na farmácia é convertido num ponto, exceto leites, papas e outros produtos alimentares. Por cada 200 pontos alcançados, o utente obtém 5 euros de desconto, sendo que os pontos nunca caducam. Os pontos podem ser acumulados e o utente apenas obtém o desconto quando pretender. Esta é uma boa estratégia para compensar os utentes que mais dinheiro despendem na farmácia como os idosos e os utentes de classe económico-social mais baixa. Observo neste cartão a oportunidade de fidelizar os utentes.

Aconselhamento dermocosmético

Durante a faculdade, adquirei conhecimentos importantíssimos sobre as doenças de pele e os cuidados que devemos ter com a pele e com a exposição solar. O mesmo não ocorreu no que diz respeito a cosmética e a marcas propriamente ditas. Na farmácia, para além de ter conhecido um pouco mais sobre Uriage[®], Bioderma[®], La Roche Posay[®] e Barral[®], tive o meu primeiro contacto com algumas marcas que até então desconhecia como Jowae[®], Esthederm[®], Skinceuticals[®] e Apivita[®]. Devido à enorme diversidade de produtos dermocosméticos que a farmácia possui, são muitos os utentes que ali se deslocam para resolver os seus problemas de pele ou de cabelo ou simplesmente para comprar produtos específicos mais difíceis de encontrar noutras farmácias. Esta foi uma oportunidade para eu conhecer mais produtos dermocosméticos e, após a ajuda inicial dos meus colegas, ganhar mais confiança no aconselhamento dos mesmos.

Ameaças

Concorrência dos estabelecimentos de venda de MNSRM

Com alguma regularidade, deparei-me com utentes que entravam na farmácia com o intuito de apenas saber determinados preços para poderem comparar com os da Wells, localizada no Continente a escassos metros da farmácia. Estes estabelecimentos são uma ameaça económica às farmácias pois normalmente conseguem praticar preços mais baixos tanto nos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) como nos produtos de higiene. Para além disso, promovem a total desvalorização do ato farmacêutico ao venderem MNSRM sem o devido aconselhamento farmacêutico, ocorrendo um maior incentivo à automedicação irresponsável.

Falta de informação do utente

Ao longo do meu estágio, deparei-me com vários tipos de utentes: os utentes que não sabiam o que eram genéricos, os utentes que sabiam mas que os rejeitavam por dizerem que não faziam tanto efeito ou por serem baratos e, por fim, os utentes que levavam genéricos só de um laboratório específico porque aquele seria superior aos outros. Várias vezes tive que esclarecer os utentes: “Um medicamento genérico é um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca que serviu de referência”¹. Arrisco-me a dizer que esclareci, pelo menos, um utente por dia sobre este assunto, adaptando sempre o meu discurso e os meus argumentos ao utente em questão. A maior parte das vezes, não foi fácil convencê-los. A verdade é que optar pelos medicamentos genéricos diminui o esforço económico do utente na compra dos seus medicamentos e aumenta a rentabilidade da farmácia com a subida da quota dos genéricos.

Imagem do estagiário para os utentes

Quando atendidos por um estagiário, alguns utentes adquirem uma postura diferente, sendo mais desconfiados e, por vezes, desrespeitosos. Questionam tudo o que dizemos, contrariam e até pedem para chamar uma outra pessoa. É lamentável que certas pessoas nem uma oportunidade deem aos estagiários e peçam logo para ser atendidas por outra pessoa. Este comportamento é claramente uma ameaça à aprendizagem do estagiário.

Caso Prático

Uma utente, do sexo feminino, com idade superior a 50 anos dirigiu-se à farmácia com a intenção de comprar umas meias de compressão, apresentando queixas de dor, inchaço e sensação de calor, principalmente ao final do dia. Expliquei-lhe que os seus sintomas se deviam à dificuldade que as veias possuem em conduzir o sangue de volta ao coração e que existem medidas não farmacológicas que poderiam contribuir para a melhoria dos seus sintomas, tais como a redução do tempo que passa em pé durante o dia, o aumento da prática de exercício físico e a elevação das pernas para diminuir o edema. De seguida, a utente disse que estava informada sobre essas medidas e que nenhuma tinha melhorado os seus sintomas, pedindo que lhe recomendasse algo para complementar a ação das meias de compressão. Optei por “Antistax Gel Refrescante” que é um gel à base de extrato de Folha de Videira Vermelha, especialmente formulado para o alívio imediato das pernas pesadas, cansadas e inchadas. Este possui óleo de Hortelã-pimenta e Mentol, o que provoca uma sensação refrescante. Referi que o gel deve ser aplicado massajando, sempre de baixo para cima, em movimentos circulares e que pode ser aplicado sempre que houver necessidade, sendo que a recomendação é duas vezes por dia. Por fim, informei-a que o gel pode ser aplicado diretamente na pele ou por cima das meias e que pode ser guardado no frigorífico, se pretender um efeito ainda mais refrescante.

Conclusão

O estágio em farmácia comunitária foi o culminar de 5 anos a estudar Ciências Farmacêuticas. Na faculdade, pude adquirir as bases necessárias para saber como atuar numa farmácia, no entanto, existem conhecimentos que só se adquirem com a prática e na Farmácia do Fórum eu tive a oportunidade de viver 4 meses de intensa aprendizagem.

Foi uma experiência muito desafiante, na qual todos os dias pude encontrar dificuldades e, logo de seguida, encontrar uma forma de superá-las. Sinto que cresci não só a nível profissional, mas também a nível pessoal. Pude experienciar a interação do farmacêutico com o utente, vivenciar a responsabilidade do ato de dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM, desmitificar algumas crenças e sentir-me parte de uma equipa. Hoje encaro com mais seriedade o trabalho do farmacêutico e entendo o quão nobre é esta profissão e a importância que tem na sociedade.

Por fim, uma palavra de agradecimento a toda a equipa da Farmácia do Fórum que foi excepcional e que contribuiu para a minha rápida evolução. Gostaria de deixar uma palavra especial à Dra. Raquel Leitão, a minha orientadora de estágio. A pessoa que mais conhecimentos me transmitiu, a pessoa com quem me senti sempre à vontade para expor as minhas dúvidas e inseguranças, a pessoa que me fez gostar de farmácia comunitária. Um obrigada especial também à Cristina, com quem passei o meu primeiro mês a rececionar encomendas e a aprender sobre tudo o que se passa por detrás do atendimento ao público. A pessoa que me apoiou do início ao fim. Obrigada!


Bibliografia

- I. INFARMED – Perguntas Frequentes, Medicamentos de Uso Humano, Medicamentos Genéricos. [Acedido a 24 de julho de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_medicamentos_genericos

Anexos

Anexo I – Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado (a, b, c)

a)



FARMÁCIA DO FÓRUM

Ficha de Preparação de
Medicamentos Manipulados

Página 1 de 3

Medicamento: Enxofre a 8% em ATL creme hidratante

Teor em substância(s) activa(s): 100g de pomada contém 8g de enxofre

Forma farmacêutica: Pomada Data de preparação: 10/07/19

Número do lote: 61/2019 Quantidade a preparar: 100g

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Enxofre	161559	Acofarma		8g	8g	8g	10/07/19 S	10/7/19 Lol
ATL Creme	180623	Edol		92g	92g	92g	10/07/19 S	Lol

Preparação

	Rubrica do Operador
1. Verificação do estado de limpeza do material	Sandra F. Vale
2. Pesagem do enxofre	Sandra F. Vale
3. Envolvimento do enxofre com o ATL creme	Sandra F. Vale
4. Mistura no Unguator.	Sandra F. Vale
5. Rotulagem	Sandra F. Vale

Embalagem

Tipo de embalagem:

Capacidade do recipiente:

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Recipiente Unguator 100g		

Operador: Sandra F. Vale

IMP.10.2

b)

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: Local fresco e seco.	Operador: <i>Sandra F. Vale</i>
Prazo de utilização: 30 dias	Operador: <i>Sandra F. Vale</i>

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Cor	Amarelo Claro	✓	<i>Sandra F. Vale</i>
Aspecto	Homogeneo	✓	<i>Sandra F. Vale</i>

Aprovado Rejeitado

Supervisor: *[Signature]* 10/7/15

Nome, morada e telefone do doente

[Empty box for patient name, address and phone number]

Nome do prescritor

[Empty box for prescriber name]

Anotações

[Empty box for notes]

c)

Cálculo do preço de venda

MATERIAS-PRIMAS:							
matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Enxofre	1000g	8.66€	1g	0.009€	8g	2.2	0.16€
ATL creme	1000g	13.86€	1g	0.013€	92g	1.9	2.27€
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							2.43€

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:					
	forma farmacêutica	quantidade	F (€)	factormultiplicativo	valor
valor referente à quantidade base	Pomada	100	5.03	3	= 15.09€
Valor adicional					
subtotal B					15.09€

MATERIAL DE EMBALAGEM:				
materials de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor
Recipiente Unguator	1.50		1.2	1.8€
subtotal C				1.80€

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:	(A + B + C) x 1,3	25.12€
	+ IVA	1.5€
	D	26.62€

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:			
dispositivo	preço unitário	quantidade	valor
E			

PREÇO FINAL: D+E

26.60€

Operador: Sandra F. Vale Supervisor: [assinatura]

Rubrica do Director Técnico

Data

Anexo 2 – Receitas Médicas Manuais (no lado esquerdo o novo modelo e no lado direito o modelo anterior)

Receita Médica N.º
8010000004411481901

Receita Médica N.º
8010000003465807909

Receita Médica N.º
8010000003465807909

Utilente: N.º de: Entidade Responsável: SNS R.O.: RO Nº de Beneficiário: 8888888888888888

Utilente: N.º de: Entidade Responsável: SNS R.C.: Nº de Beneficiário:

Especialidade: Neurologia Telefone: 239 538 123

Especialidade: sereial Telefone: 966741004

N.º	DCI/Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem	N.º	Extensão
1	Cialit 5mg comp. alv. ovale	1	unidade
2	Ciprolet 10mg comp. alv. ovale	2	doz.
3		8	
4		8	

N.º	DCI/Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem	N.º	Extensão
1	Amoxicilina + Ac. Clavulânico 875/125mg 1 unidade (Amoxicilina 875, 16 comp)	1	unidade
2	Idarubicina 600mg (Amoxicilina 600), 1 unidade	1	unidade
3			
4			

Validade: 30 dias
Data: 05-07-2019

Validade: 30 dias
Data: 15-06-20

Anexo 3 – Cartão da Farmácia do Fórum



Monografia “Vacina contra o HPV no sexo
masculino em Portugal”

Abreviaturas

APM – “Antigen processing machinery” – Maquinaria de processamento do antígeno

BRCA1 – “Breast cancer type I susceptibility gene” – Gene de suscetibilidade para cancro da mama

DNA – “Deoxyribonucleic acid” – Ácido desoxirribonucleico

DNMT1 – “DNA Methyltransferase 1” – Metiltransferase do DNA 1

DSTs – Doenças sexualmente transmissíveis

E – “Early region” – Região precoce

ERAP – “Endoplasmic reticulum aminopeptidase” – Aminopeptidase do retículo endoplasmático

HLA – “Human leukocyte antigen” – Antígeno leucocitário humano

HPV – “Human Papillomavirus” – Papilomavírus humano

hrHPV – “High risk Human Papillomavirus” – Papilomavírus humano de alto risco

HSH – Homens que têm sexo com homens

IFN – “Interferon” - Interferão

IL – “Interleukin” - Interleucina

IRF – “Interferon regulatory factor” – Fator de regulação do interferão

kB – “Kilobase” - Quilobase

L – “Late region” – Região tardia

LCR – “Long control region” – Região de controle

LPS – Lipossacarídeo

lrHPV – “Low risk Human Papillomavirus” – Papilomavírus humano de baixo risco

MCPI – “Monocyte chemoattractant protein 1” – Proteína de quimioatração de monócitos

MHC – “Major histocompatibility complex” – Complexo principal de histocompatibilidade

MSD – Merck Sharp and Dohme

NK – “Natural killer” – Célula natural killer

NKT – “Natural killer T” – Célula natural killer T

OMS – Organização Mundial de Saúde

pDC – “Plasmacytoid dendritic cell” – Célula dendrítica plasmocitóide

PNV – Programa Nacional de Vacinação

PRR – Papilomatose respiratória recorrente

PSMB – “Proteasome subunit beta” – Proteassoma subunidade beta

TA-CIN – “Tissue Antigen-Cervical Intraepithelial Neoplasia” – Antígeno Tecidual-Neoplasia Intraepitelial Cervical

TAP – “Transporter associated with Antigen Processing” – Transportador associado ao processamento de antígeno

TLRs – “*Toll-like receptors*” – Recetores do tipo *Toll*

TNF – “Tumor Necrosis Factor” – Fator de Necrose Tumoral

Tyk2 – “Tyrosine kinase 2” – Tirosina cinase 2

URR – “Upstream regulatory region” – Região reguladora a montante

VAERS – “Vaccine Adverse Events Reporting System” – Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas

VLPs – “Virus like particles” – Partículas semelhantes ao vírus

Resumo

O papilomavírus humano (HPV) é uma das infeções sexualmente transmissíveis mais comuns em todo o mundo. Em 2012, este vírus foi responsável por cerca de 100 % dos cancros do colo do útero, 88 % dos cancros do ânus, 78 % dos cancros da vagina, 50 % dos cancros do pénis e 31 % dos cancros da orofaringe.

Três vacinas estão disponíveis no mercado para a prevenção primária das infeções provocadas pelo HPV: Cervarix, Gardasil e Gardasil-9. Estas estão incluídas nos programas de vacinação de mais de 70 países do mundo, dos quais, pelo menos, 11 incluem ambos os sexos como é o caso da Croácia, do Brasil e de Itália. Por sua vez, em Portugal, apenas o sexo feminino é abrangido pelo Plano Nacional de Vacinação contra o HPV, o que prejudica por exemplo os homossexuais que não se encontram protegidos contra este vírus dado que a transmissão ocorre principalmente por via sexual. O alargamento da vacinação ao sexo masculino protegeria esta classe e promoveria uma maior imunidade de grupo, pois da mesma forma que as mulheres vacinadas protegem indiretamente os homens heterossexuais, o inverso também pode ocorrer.

A Gardasil seria a melhor opção a implementar em Portugal, pois protege contra os genótipos mais frequentes no sexo masculino em Portugal (HPV 6, 11, 16, 18) e é economicamente mais favorável do que a Gardasil-9 (vacina implementada no sexo feminino). Para além disso, seria de extrema importância manter elevadas as taxas de vacinação e continuar a investir na formação e informação de qualidade dos profissionais de saúde e população.

Palavras-chave: HPV, vírus, vacinas, imunidade, sexo masculino, Portugal.

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted infections in the world. In 2012, this virus accounted for about 100 % of uterine cancers, 88 % of anus cancers, 78 % of vagina cancers, 50 % of penile cancers and 31 % of oropharyngeal cancers.

Three vaccines are available on the market for the primary prevention of HPV infections: Cervarix, Gardasil and Gardasil-9. These are included in vaccination programs in over 70 countries worldwide, of which at least 11 include both sexes such as Croatia, Brazil and Italy. In Portugal, only females are covered by the National Vaccination Plan against HPV, which harms, for example, homosexuals who are not protected against this virus as transmission is mostly sexual. Extending vaccination to males would protect this class and promote greater group immunity, because just as vaccinated women indirectly protect heterosexual men, the reverse can also occur.

Gardasil would be the best option to implement in Portugal as it protects against the most common male genotypes in Portugal (HPV 6, 11, 16, 18) and it is more economically viable than Gardasil-9 (female vaccine). In addition, it would be extremely important to maintain high vaccination rates and to continue to invest in quality training and information for health professionals and the population.

Keywords: HPV, virus, vaccines, immunity, male, Portugal.

Introdução

O papilomavírus humano (HPV) é uma das infecções sexualmente transmissíveis (DSTs) mais comuns em todo o mundo¹. São conhecidos mais de 200 genótipos de HPV², 12 dos quais (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) classificados pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer como carcinogênicos para o Homem³. Os de baixo risco (lrHPV), como os tipos 6 e 11, podem ser causadores de papiloma e condiloma acuminado, enquanto os de alto risco (hrHPV), carcinogênicos, estão envolvidos em quase 100 % dos casos de cancro do colo do útero, em 88 % dos casos de cancro anal e em alguns tipos de cancro na cabeça e pescoço².

Trata-se de um vírus de DNA que infeta o epitélio, cujo genoma circular de 8 kb se encontra inserido dentro de uma cápside⁴. O seu genoma está dividido em três segmentos principais: região precoce (E), região tardia (L) e região de controle (LCR) (Figura 1)⁵. A região precoce codifica as proteínas precoces E1, E2, E4, E5, E6 e E7, necessárias para a replicação viral e transcrição. A região tardia codifica as duas proteínas estruturais da cápside L1 e L2, necessárias para a montagem dos viriões, sendo que a proteína L1 forma os viriões icosaédricos e a proteína L2 é responsável pelo encapsulamento do DNA viral. A região de controle (LCR) ou região reguladora a montante (URR) é a região não codificante que contém a origem de replicação de DNA, a sequência reguladora transcrricional e um ou mais promotores que regulam a expressão das proteínas E6 e E7⁶.

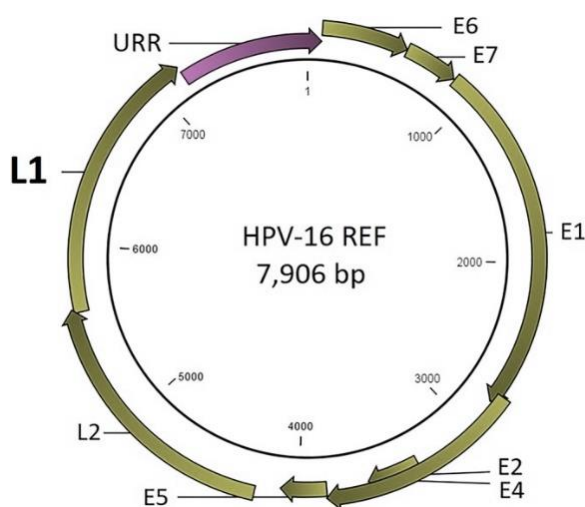


Figura 1 – Representação esquemática do genoma do HPV 16. Adaptado de ⁷.

As oncoproteínas E6 e E7 são capazes de manipular as funções reguladoras do ciclo celular e bloquear tanto a apoptose como a resposta imune mediada por células, causando alterações neoplásicas⁴. A proteína E6 interage com a p53 para aumentar a instabilidade cromossômica e a resistência celular à apoptose. Por sua vez, a proteína E7 interage com a proteína do retinoblastoma, resultando na libertação de um fator de transcrição que promove a proliferação celular. Tanto a E6 como a E7 interagem com o gene de suscetibilidade para cancro da mama (BRCA1) e antagonizam várias das suas funções. Normalmente, este gene dá origem a proteínas supressoras de tumor que reparam danos no DNA e, consequentemente, previnem o desenvolvimento tumoral⁸.

A maioria das infeções por HPV é assintomática⁹ e de regressão espontânea, podendo esse processo durar 1 a 2 anos¹⁰. A infeção por HPV pode ser controlada por diversos mecanismos, nomeadamente pela existência de barreiras físicas como o muco ou por células do sistema imunitário, no entanto, caso o HPV supere as defesas imunitárias do hospedeiro e permaneça nas células basais, a eliminação da infeção torna-se muito difícil⁹. À semelhança de muitos outros vírus persistentes e difusos, o HPV sobrevive devido à sua capacidade de não ser detetado pelo sistema imunológico⁴.

Defesas do Hospedeiro

Barreiras físicas

Os queratinócitos basais são as células-alvo do HPV pelo que, para se estabelecer a infeção, o HPV deve atravessar a pele e a membrana das mucosas, um processo que é facilitado por danos nos tecidos⁹.

Devido à secreção de um fluido rico em péptidos antimicrobianos, a membrana das mucosas representa uma barreira física importante para o estabelecimento da infeção. Após a internalização do vírus na célula hospedeira, ocorre a macropinocitose das partículas virais e, de seguida, o vírus passa a circular na via endocítica em endossomas tardios/lisossomas a fim de atingir o núcleo. Durante o tráfico intracelular, a maioria das partículas virais é degradada e eliminada pela autofagia do hospedeiro¹¹.

Outra barreira física à entrada do DNA do HPV no núcleo da célula hospedeira é o seu próprio envelope, pois a sua divisão durante a prometáfase é necessária para o estabelecimento da infeção⁹.

Imunidade Inata

Após a entrada do HPV na célula hospedeira, o seu DNA pode ser reconhecido por sensores de agentes patogênicos inatos como os recetores *Toll-like*. Existe nas mulheres uma correlação significativa entre a eliminação da infecção inicial por HPV e uma maior expressão de recetores *Toll-like*: TLR2, TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9.

A infecção por HPV recruta células dendríticas, células de Langerhans, células *natural killer* (NK) e células *natural killer T* (NKT) para o microambiente infetado. Em particular, as células dendríticas plasmocitóides (pDC) demonstraram responder à presença de partículas semelhantes ao vírus (VLPs), secretando várias citocinas como IFN- α , IL-6, fator de necrose tumoral α (TNF- α) e IL-8. A produção de interferões (IFN- α e IFN- β) faz com que seja dificultada a entrada do HPV e promovida a eliminação dos epissomas latentes em células persistentemente infetadas.

Além disso, o aumento da infecção pelo HPV e a incidência de cancro associado ao HPV foram observados em indivíduos com várias deficiências funcionais de células NK, o que sugere que a resposta inflamatória inicial seja crítica para se iniciar ou não uma defesa robusta contra a infecção por HPV no hospedeiro⁹.

Imunidade Adaptativa

O ciclo de vida do HPV decorre apenas no interior do epitélio, sendo os viriões produzidos na camada superior da pele. Assim, não há citólise ou virémia induzida pelo vírus, o que limita a exposição do HPV às respostas imunes sistémicas. Por outro lado, os resultados de alguns estudos concordaram que as células T hospedeiras são necessárias para eliminar as células infetadas por HPV. A taxa de regressão das lesões cervicais pré-malignas correlaciona-se fortemente com a presença de células T citotóxicas granzimas B positivas.

A imunogenicidade e a eficácia das vacinas atuais contra o HPV confirmam que a infecção pode ser prevenida pela memória imunológica dirigida por anticorpos. Por sua vez, os anticorpos resultantes da infecção natural por HPV são inferiores aos gerados pelas vacinas e geralmente não são suficientes para garantir um efeito protetor, dado que o HPV evade eficientemente a resposta imune do hospedeiro⁹.

Evasão à resposta imunológica

O HPV é considerado um vírus silencioso, na medida em que as proteínas virais são expressas em níveis baixos durante a infecção. Este não apresenta virémia, não induz inflamação e também não provoca a morte celular.

Durante a fase inicial da infecção, a produção de IFN é suprimida, não ocorrendo a indução de um estado antiviral. Mecanismos de evasão imune posteriores estão relacionados com a baixa regulação de TLR e de moléculas de adesão na célula hospedeira infetada e ainda com a diminuição da produção de queratina pelos queratinócitos infetados. Isto leva à redução da atração de células apresentadoras de antígenos e, assim, a um atraso no desencadeamento da resposta imune.

Subsequentemente, os baixos níveis de expressão proteica viral e de interferência no processamento do antígeno contribuem para a diminuição da apresentação do epítipo do HPV, impedindo a detecção das células infetadas pelas células T.

Todas essas estratégias permitem que o HPV persista por um longo período de tempo, o que faz com que o vírus complete o seu ciclo de vida, aumentando o risco de persistência da lesão e de início de transformação maligna¹⁰.

Expressão genética

Uma estratégia de evasão imune do HPV é manter a expressão genética viral num nível baixo no início da infecção, assim os antígenos virais serão menos abundantes. Durante a progressão da doença, o genoma do HPV é integrado e a expressão da E6 e da E7 fica aumentada.

Tanto o aparecimento dos viriões altamente imunogênicos como uma maior expressão das proteínas virais ocorrem apenas nas camadas epiteliais. Depois das células infetadas entrarem na fase de diferenciação terminal, os viriões são libertados na superfície do epitélio. Por sua vez, as células imunes têm acesso limitado a estas camadas superficiais, o que permite ao HPV escapar do reconhecimento imunológico e provocar reinfeção.

O HPV perturba os mecanismos de metilação do DNA, o que faz com que a expressão genética da célula hospedeira seja alterada visto que a metilação geralmente leva à regulação negativa da transcrição¹⁰. A proteína E6 contribui para a metilação perto do local da transcrição de IFN κ , um IFN tipo I expresso apenas em queratinócitos e células dendríticas. Por sua vez, a proteína E7 interage com a metiltransferase do DNA, DNMT1, estimulando a

sua atividade⁹ e induzindo a metilação do promotor da E-caderina, uma molécula de adesão importante para o movimento das células de Langerhans¹⁰.

Além da metilação do DNA, o HPV é capaz de alterar a modificação das histonas, modulando a sua expressão genética. Por exemplo, o TLR9 é regulado pela E7 no HPV 38 e, após a trimetilação da histona 3 na lisina 27 da sua região promotora, ocorre a repressão do mesmo. Como o TLR9 reconhece o DNA viral e desencadeia as cascatas de sinalização responsáveis pela indução das respostas imunes inatas, esta é uma importante via de escape ao sistema imune do hospedeiro⁹.

Função proteica

Como fazem parte da pele, os queratinócitos constituem a primeira barreira física contra os agentes patogénicos. Como tal, estes são capazes de induzir múltiplas respostas de IFN e expressar os TLR para alarmar o sistema imunológico dos invasores.

A produção de IFN é fortemente desregulada nos queratinócitos infetados pelo HPV devido à ligação das oncoproteínas aos fatores de regulação do interferão (IRF). As E7 no HPV 16 e no HPV 18 podem ligar-se ao domínio de ativação do IRF1 e as suas respostas são reguladas negativamente, levando à repressão do transportador associado ao processamento de antígenos (TAP), do IFN- β e da proteína de quimioatração de monócitos (MCP1).

Durante a sinalização do IFN- α , a tirosina cinase 2 (Tyk2) é inibida pela E6 no HPV 18 e fracamente inibida no HPV 11. Assim, as respostas do IFN são direcionadas e variam de acordo com o serotipo de HPV¹⁰.

Processamento antigénico

O processamento efetivo do antígeno e a apresentação do complexo principal de histocompatibilidade da classe I (MHC-I) são indispensáveis para a resposta das células T CD8+. Estas são também conhecidas por células T citotóxicas pois são capazes de matar diretamente as células infetadas, sendo cruciais no combate de infeções virais e nas respostas anti-tumorais.

O processamento do antígeno começa no citosol com a degradação de proteínas intracelulares pelo imunoproteassoma. Os peptídeos resultantes com um comprimento até 16 aminoácidos são transportados pelo TAP até ao retículo endoplasmático (RE) e aí são

clivados pelas aminopeptidases (ERAP1 e ERAP2) até ao comprimento ideal para a ligação do antígeno leucocitário humano (HLA).

Na infeção pelo HPV, é atacada a maquinaria de processamento do antígeno (APM) para impedir o reconhecimento pelas células T. Por exemplo, tanto as subunidades do imunoproteossoma PSMB8 e PSMB9 como o TAP têm expressão diminuída nas células infetadas por HPV 16. Em adição, foi encontrada sobre expressa a ERAP1 em vários tumores associados ao HPV e verificou-se que esta sobre-expressão vai aumentando com o estado de doença, causando a destruição progressiva de epítomos e a redução das respostas específicas das células T CD8+. A proteína E7 demonstrou também ser capaz de bloquear diretamente o promotor da cadeia pesada do MHC-I, pelo que é reduzida a sua expressão a nível transcricional e durante o seu tráfico até à superfície da célula. Esta pode também manter o MHC-I no aparelho de Golgi por alcalinização vesicular ou no reticulo endoplasmático¹⁰.

Prevalência mundial do HPV

A prevalência do HPV está a aumentar nos homens, mulheres, brancos, negros e hispânicos. O sexo e a raça parecem não apresentar relação direta com a doença¹². Cerca de 75-80 % da população mundial é infetada pelo HPV ao longo da sua vida. Visto que a infeção é assintomática e a sua resolução espontânea é frequente, o indivíduo pode nem chegar a saber que esteve infetado¹³. De acordo com a base de dados do GLOBOCAN 2012, cerca de 4,3 % dos 14.1 milhões de cancros em todo o mundo podem ser atribuídos a infeções por HPV⁴. A América é o continente mais afetado por cancros anogenitais associados ao HPV (Figura 2).



Figura 2 - Taxas de Incidência no Mundo de cancros anogenitais, exceto cancro do colo do útero. Adaptado de¹⁴.

Em 2012, a incidência em todo o mundo de cancro anal atribuível ao HPV foi de 35.000, com grandes variações entre as diferentes regiões. Por exemplo, foram relatados 10.000 casos em locais com recursos limitados, sendo 1.000 na África subsariana². Nestes países, os homens foram mais afetados do que mulheres. Por sua vez, nos Estados Unidos, 50 % a 75 % dos indivíduos sexualmente ativos foram infetados pelo HPV genital em algum momento da sua vida¹⁵ e a incidência de cancro anal nos homens foi cerca de 1 a 2 por 100.000². Num estudo internacional, os participantes dos EUA mostraram ser mais propensos a ter HPV 6 e 16 do que os do Peru, Tailândia ou África do Sul¹⁶. Por outro lado, dentro da Europa, países como Malta, Bélgica e Dinamarca apresentaram igualmente taxas elevadas de incidência de cancro anal (Figura 3).

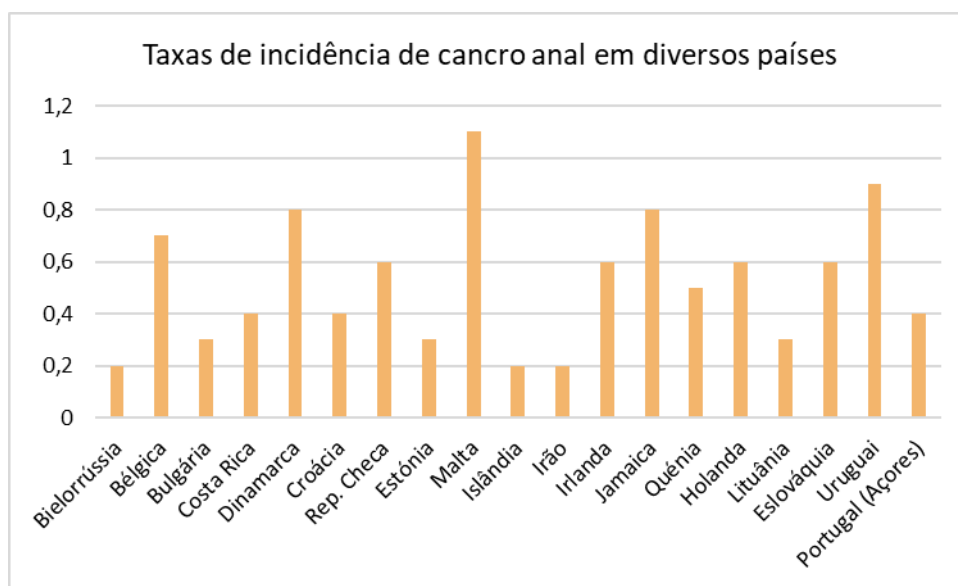


Figura 3 - Taxas de incidência de cancro anal em diversos países. Adaptado de ¹⁴.

A prevalência mundial de infeção anal por HPV em homens heterossexuais está entre 8 % e 38 %, sendo que um terço dessas infeções são provocadas por HPV de alto risco. Normalmente, a prevalência de HPV anal em homens que têm sexo com outros homens (HSH) é maior do que nos heterossexuais, em torno dos 47 %⁴. Estes possuem prevalências mais elevadas, visto que práticas sexuais potencialmente traumáticas como o coito anal são mais facilitadoras de transmissão. O vírus infeta as camadas basais do epitélio, penetrando através de microtraumatismos normalmente produzidos durante as relações sexuais¹⁷.

Prevalência do HPV em Portugal

Em Portugal, foi realizado o estudo HERCOLES (HPV Epidemiological Research on Condyloma LESions), com vista na obtenção de mais conhecimentos sobre o HPV e a sua distribuição em pessoas com verrugas anogenitais. Este envolveu indivíduos de ambos os sexos, entre os 18 e os 70 anos, que estariam a ter o seu primeiro episódio de verrugas anogenitais externas.

De acordo com os resultados obtidos, a prevalência de HPV foi de 95,3 % em ambos os sexos, tendo sido entre os homens de 96,8 % (98,5 % em HSH) e entre as mulheres 91,6 %. A incidência de verrugas anogenitais mostrou ser mais elevada nos homens do que nas mulheres e semelhante aos dados relatados por alguns países da Europa Ocidental e Estados Unidos. Os IrHPV foram mais comuns entre os homens e os hrHPV entre as mulheres, sendo os HPV 6 e 11 os génotipos mais frequentes em ambos os sexos¹⁸.

Dos indivíduos com verrugas anogenitais, 49 % tinham cancro anal, sendo que os HSH foram os que obtiveram uma maior prevalência tanto de cancro anal como oral (Tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência de cancro anal e cancro oral em homens que possuem verrugas anogenitais em Portugal. Adaptado de ¹⁹.

	Homens	Homens Heterossexuais	HSH
Cancro Anal	49 %	38,5 %	90,4 %
Cancro Oral	13,5 %	11,8 %	20,8 %

Em relação à distribuição do HPV de baixo e alto risco verificou-se que, tanto nas verrugas anogenitais como no cancro anal, os homens heterossexuais obtiveram uma maior prevalência de hrHPV enquanto os HSH de IrHPV. No que diz respeito ao cancro oral, verificou-se o oposto (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos HPV de alto e baixo risco nas verrugas genitais, cancro anal e cancro oral dos homens em Portugal. Adaptado de ¹⁹.

	Homens Heterossexuais	Homens Homossexuais
Verrugas Anogenitais		
hrHPV	67,1 %	41,8 %
lrHPV	32,9 %	58,2 %
Cancro Anal		
hrHPV	67 %	32,3 %
lrHPV	33 %	67,7 %
Cancro Oral		
hrHPV	47,2 %	66,6 %
lrHPV	44,4 %	33,3 %

A grande maioria dos homens com verrugas anogenitais tinham infeção por HPV, sendo que os casos com apenas um tipo de HPV se sobrepõem às múltiplas infeções. Os HPV de baixo risco, em particular o 6 e o 11, foram os mais detetados, tendo sido encontrados em 336 dos 375 casos (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição da infeção por HPV em homens com verrugas anogenitais em Portugal. Adaptado de ¹⁸.

	Homens (Total = 375)
HPV Negativo	12
HPV Positivo	363
lrHPV	354
hrHPV	134
Apenas uma infeção	225
Múltiplas infeções	150
HPV 6/ 11	336

Em relação aos 4 tipos de HPV mais frequentes (6, 11, 16 e 18), pode verificar-se que, entre os de baixo risco, o HPV 6 foi o mais frequente, havendo uma maior prevalência nos homens heterossexuais. Por sua vez, entre os de alto risco, o mais frequente foi o 16, sendo mais prevalente em HSH (Tabela 4).

Tabela 4 - Prevalência dos diferentes tipos de HPV em homens com verrugas anogenitais em Portugal. Adaptado de ¹⁸.

	Homens Heterossexuais	HSH
lrHPV		
HPV 6	73 %	57,4 %
HPV 11	19,2 %	39,7 %
hrHPV		
HPV 16	5,9 %	14,7 %
HPV 18	2,6 %	11,8 %

HPV no sexo masculino

A infeção persistente por HPV está fortemente relacionada com o risco de cancro tanto nos homens como nas mulheres, sendo que nos homens, está associada ao cancro peniano, orofaríngeo e anal¹. Mais de 80 % dos cancros anais estão relacionados com a infeção persistente por HPV de alto risco, sendo o HPV 16 o tipo mais frequentemente detetado¹⁶. Indivíduos homossexuais, bissexuais e que têm relações sexuais com indivíduos portadores de HIV são desproporcionalmente afetados pelo cancro anal, com taxas 100 vezes maiores do que a população em geral²⁰.

Além disso, o HPV causa nos homens lesões genitais externas não cancerosas chamadas condilomas acuminados ou verrugas genitais, sendo os HPV 6 e 11 os mais frequentemente associados a estas¹.

O período de incubação da infeção genital varia de 3 semanas a 8 meses, com uma média de 2-4 meses. A doença é mais comum em indivíduos com os seguintes fatores: imunodeficiência, relações sexuais desprotegidas, múltiplos parceiros sexuais, parceiro sexual com múltiplos parceiros sexuais, doença sexualmente transmissível, relações sexuais a uma idade precoce, curto intervalo de tempo até atividade sexual com um novo parceiro, não-circuncisão e tabagismo. Humidade, trauma e defeitos epiteliais na área do pénis são outros fatores predisponentes.

As verrugas penianas são geralmente assintomáticas e raramente pruriginosas ou dolorosas. Normalmente estão localizadas no frênulo, na glândula do pénis, na superfície interna do prepúcio e no sulco coronal. Estas apresentam-se tipicamente como pápulas pequenas,

discretas, moles, lisas e em forma de cúpula no início. Podem ocorrer separadamente ou em clusters e a cor é variável.

Indivíduos com verrugas penianas têm maiores taxas de disfunção sexual, depressão e ansiedade quando comparados com a população normal, uma vez que as lesões maiores podem sangrar, causar obstrução uretral e interferir na relação sexual. O desconforto pode ser causado pela aparência, pela transmissibilidade, pela estigmatização, pelas preocupações de fertilidade futura, pelo risco de cancro e pela associação existente com outras doenças sexualmente transmissíveis. Estima-se que 20-34 % dos pacientes afetados tenham doenças sexualmente transmissíveis concomitantes¹⁵.

A percentagem de homens com múltiplos eventos de verrugas genitais é alta¹. Se não forem tratadas, as verrugas podem ser resolvidas espontaneamente, permanecer inalteradas ou aumentar em tamanho e número. Apenas um terço das verrugas penianas regride sem tratamento e a duração média antes da resolução é de aproximadamente 9 meses.

Com tratamento adequado, a taxa de eliminação é de 35 % a 100 % em 3 a 16 semanas. No entanto, a infecção pelo HPV pode persistir e resultar na recorrência das verrugas genitais. A taxa de recorrência varia de 25 % a 67 % dentro de 6 meses após o tratamento. Pacientes com infecção subclínica, infecção recorrente por contato sexual e imunodeficiência possuem uma maior taxa de recorrência¹⁵.

Diagnóstico e tratamento

Nos homens, o diagnóstico é principalmente clínico, baseado na história e nos sintomas. Para aumentar a precisão do diagnóstico, são utilizadas a dermatoscopia, a peniscopia e a microscopia confocal de refletância in vivo. A tipificação do HPV através de teste de DNA geralmente não é recomendada para o diagnóstico de rotina e não é facilmente obtida.

No diagnóstico das verrugas penianas, recorre-se ao teste acetobranco, sendo que a sua sensibilidade é elevada apenas para as verrugas penianas hiperplásicas e não para outro tipo de verrugas. A biópsia de pele raramente é necessária, mas deve ser considerada quando se verificam características atípicas (por exemplo, pigmentação atípica, consistência dura, ulceração ou sangramento), quando o diagnóstico é duvidoso ou quando as verrugas são recalcitrantes a várias modalidades de tratamento.

O tratamento ativo das verrugas penianas é preferível à observação vigilante, pois provoca aceleração na eliminação das lesões, amenização dos medos de transmissão e autoinoculação, melhoria da aparência estética, redução do estigma social associado às lesões penianas e alívio dos sintomas (por exemplo, prurido, dor ou sangramento).

Os tratamentos ativos podem ser mecânicos, químicos, imunomoduladores e antivirais. Até agora, nenhum tratamento isolado demonstrou ser consistentemente superior a outras modalidades de tratamento. A escolha do método de tratamento depende da preferência do paciente, da tolerabilidade do tratamento, do número e gravidade das lesões, da facilidade de administração, dos efeitos adversos, do custo e da disponibilidade do tratamento.

As terapias podem ser administradas pelo paciente ou pelos clínicos e, em geral, as terapias administradas pelo paciente são menos eficazes em comparação com as administradas pelos clínicos¹⁵.

Terapias administradas pelo paciente

As terapias administradas pelo paciente incluem solução ou gel de podofilox (0,5 %), creme de imiquimod e pomada de *Sinecatechins* (polypheron E) a 15 %.

A solução ou gel de podofilox é derivada da podofilotoxina, uma resina vegetal que rompe os microtúbulos durante a replicação do ciclo celular e interrompe a mitose, causando a necrose tecidual. As taxas de eliminação variam de 45 % a 77 %.

O imiquimod aumenta a resposta imune inata e celular do hospedeiro e combate a infecção por HPV, ligando-se às células dendríticas dérmicas e macrófagos por meio do TLR-7. Isso resulta na produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interferão alfa (IFN- α), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12), estimulando os efeitos imunológicos locais que são citotóxicos para o HPV. Este também atua na imunidade mediada por células, ativando as células de Langerhans, o que aumenta a apresentação de antígenos para as células T. O imiquimod está disponível em creme a 3,75 % e a 5 % e as taxas de eliminação são semelhantes às de podofilox.

A pomada de *Sinecatechins* é um extrato de água de folhas de chá verde (*Camellia sinensis*) e acredita-se que diminui a replicação viral por meio da regulação positiva de genes associados à apoptose e modulação dos genes envolvidos no processo pró-inflamatório. Esta pomada é um tratamento seguro e eficaz de verrugas penianas em homens imunocompetentes com 18 anos ou mais¹⁵.

Terapias administradas pelos clínicos

As terapias administradas pelos clínicos incluem podofilina, crioterapia com nitrogênio líquido, ácido bicloroacético ou tricloroacético, cimetidina oral, excisão cirúrgica, eletrocauterização e terapia com laser de dióxido de carbono.

A podofilina líquida a 25 %, derivada da podofilotoxina, impede a mitose e causa a necrose tecidual. Esta deve ser lavada 1 a 4 horas após o tratamento e a sua taxa de depuração é de, aproximadamente, 62 %. Devido à toxicidade relatada (incluindo a morte), a forma purificada de Podoflox é preferida pois tem um perfil de segurança muito melhor.

O nitrogênio líquido provoca danos teciduais e morte celular por congelamento rápido, levando à formação de cristais de gelo. A temperatura mínima necessária para a destruição das verrugas é de -50 °C, embora alguns autores acreditem que a temperatura de -20 °C também seja efetiva. A taxa de eliminação é de cerca de 75 %.

O Ácido bicloroacético e tricloroacético podem ser usados apenas no tratamento de pequenas verrugas penianas, pois a sua capacidade de penetrar na pele é limitada. Estes provocam a coagulação de proteínas, o que leva à destruição celular e erradicação da verruga peniana, sendo que podem ocorrer recorrências.

A cimetidina oral, um antagonista do recetor H₂, provavelmente atua aumentando a imunidade mediada por células contra o HPV. O tratamento é seguro, indolor e bem tolerado.

A eletrocauterização, a terapia com laser pulsado por corante, a terapia com laser de dióxido de carbono ou a excisão cirúrgica funcionam por destruição mecânica da verruga peniana e podem ser necessárias se a lesão for extensa, volumosa ou resistente ao tratamento. Estes tratamentos têm uma maior taxa de sucesso, mas também têm maior potencial de deixar cicatrizes na pele¹⁵.

Terapias Alternativas

Os pacientes que não respondem aos tratamentos de primeira linha podem responder a outras terapias ou a uma combinação de várias. As terapias de segunda linha incluem o cidofovir (tópico, intralesional, intravenoso), o 5-fluorouracil tópico e o mebutato de ingenol tópico.

A terapia antiviral com cidofovir pode ser considerada para pacientes imunocomprometidos com lesões graves e refratárias. O cidofovir é um nucleosídeo fosfónico acíclico que inibe competitivamente a DNA polimerase viral, impedindo a replicação viral. O 5-fluorouracil

tópico bloqueia a ação da timidilato sintase e, conseqüentemente, interrompe a produção de DNA. Por sua vez, o mebutato de ingenol atua pela indução de morte celular na proliferação dos queratinócitos e pela estimulação de uma resposta inflamatória caracterizada pela infiltração de neutrófilos. De um modo geral, tanto estas terapias alternativas como as anteriores possuem efeitos adversos como o desconforto, o prurido, a dor, a xerose e as alterações pigmentares no local de aplicação¹⁵.

Além disso, encontram-se atualmente em desenvolvimento vacinas terapêuticas para o HPV, pois acredita-se que o tratamento de infecções já estabelecidas exija a ativação de células T capazes de matar as células infetadas pelo vírus. Estas vacinas têm como alvo o genoma viral, mais propriamente as oncoproteínas E6 e E7. Por exemplo, estão a ser estudadas:

- Uma vacina que possui a mistura de dois plasmídeos que codificam antígenos E6 e E7 de HPV 16/18;
- Uma vacina que possui o TA-CIN (Antígeno Tecidual – Neoplasia Intraepitelial Cervical), uma proteína de fusão das L2, E6 e E7 do HPV 16²¹;

Vacinas profiláticas

Austrália, Estados Unidos da América, Dinamarca e Portugal foram dos primeiros países a adotar programas de imunização contra o HPV nos adolescentes²². Entre 2006 e 2018, a vacina contra o HPV foi introduzida nos programas nacionais de vacinação de todos os países da União Europeia, exceto na Polónia²³.

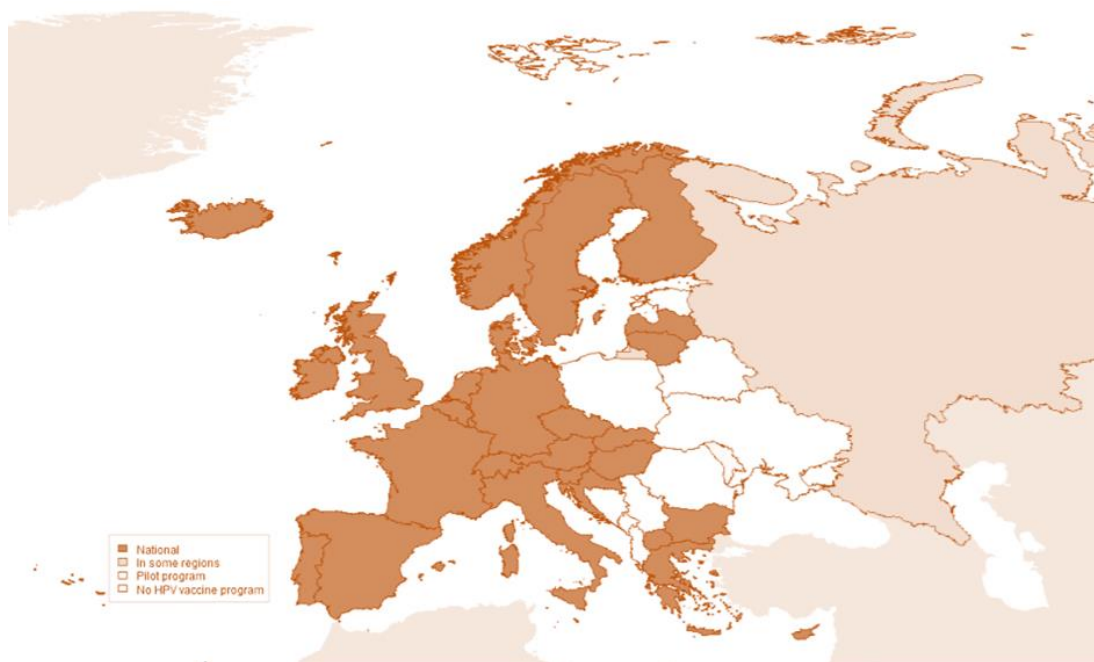


Figura 4 - Vacina contra o HPV nos programas de vacinação. Adaptado de ²⁴.

A vacina é maioritariamente administrada a raparigas adolescentes (9-18 anos de idade) para prevenir o cancro do colo do útero e / ou verrugas genitais, mas também é dada a jovens do sexo masculino (por exemplo, na Áustria) ou homossexuais (por exemplo, no Reino Unido) para prevenir outros tipos de cancro induzidos pelo HPV²³. O momento ideal para a administração das vacinas profiláticas é antes do início da atividade sexual, ou seja, antes da exposição ao vírus²⁵. No entanto, pessoas com idade superior ou igual a 26 anos de idade, que já foram expostas ao HPV ou diagnosticadas com infeção devem também ser vacinadas porque podem não ter sido expostas a todos os tipos de HPV incluídos na vacina. A duração da imunidade não é conhecida, mas parece ser pelo menos 8-10 anos. As doses de reforço não são recomendadas atualmente²⁶.

Três vacinas estão disponíveis para a prevenção primária da infecção provocada pelo HPV²⁷ (Tabela 5).

Tabela 5 - Vacinas disponíveis para a prevenção primária da infecção provocada pelo HPV ²⁸⁻³²

	Titular da AIM e Fabricante	Serótipos	Adjuvante	PNV para mulheres em 2019 (Portugal)	PNV para homens (Brasil)
Cervarix	GlaxoSmithKline Biologicals s.a	16, 18	ASO4 (500 µg Hidróxido de alumínio + 50 µg lípido A3-0-desacilo-4'-monofosforilo – MPL)		
Gardasil	Merck Sharp & Dohme (MSD)	6, 11, 16, 18	Sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo		X
Gardasil 9	Merck Sharp & Dohme (MSD)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58	Sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo	X	

As vacinas apresentadas são produzidas por tecnologias de DNA recombinante, permitindo a expressão da proteína de interesse (antigénio) em vetores de expressão adequados. A proteína produzida apresenta-se na forma de VLP (vírus like particle), as quais são partículas semelhantes ao vírus. As VLPs são produzidas clonando o principal gene da cápside viral (L1) de diferentes serótipos de HPV e expressas em diversos vetores, consoante o laboratório (baculovírus – vacina bivalente, levedura – vacina quadrivalente). Estas VLPs, que fazem parte da composição das diversas vacinas disponíveis, têm grande semelhança com os viriões do HPV, mas não contêm material genético, pelo que não são infecciosas nem oncogénicas. As vacinas são administradas por via intramuscular, o que facilita o rápido acesso aos gânglios linfáticos, e induzem uma elevada produção de anticorpos neutralizantes²⁸⁻³⁰.

Para além das VLPs que estimulam a resposta dos anticorpos, as vacinas contêm adjuvantes com o objetivo de amplificar a resposta imune gerada pelo antigénio, sendo assim possível utilizar uma menor dose de antigénio e obter uma resposta imune 60-100 vezes superior à observada no decurso da infecção natural³³.

As vacinas Gardasil e Gardasil-9 utilizam o alumínio como adjuvante. Para além deste, a Cervarix utiliza também um derivado do lipossacarídeo (LPS) que estimula o sistema imune inato, nomeadamente os adjuvantes derivados do LPS ligam-se aos TLR4 presentes em células

dendríticas. Deste modo, estimulam uma resposta imune celular e ajudam a promover a morte das células infetadas pelo HPV através da ativação de DCs e células NK⁴. Esta apenas abrange os serotipos 16 e 18 do HPV e, por conseguinte, não é eficaz na prevenção de verrugas penianas¹⁵. Quanto à Gardasil-9, abrange 9 serotipos de HPV, estimando-se que seja capaz de prevenir mais 1,3 % dos casos de verrugas genitais, 4,3 % de infeções no canal anal e 7,7 % de infeções na mucosa oral, quando comparada com a vacina quadrivalente. Isto é, o seu potencial será superior na prevenção de infeções anais e orais¹⁹.

As vacinas são 100 % eficazes contra a infeção anogenital persistente provocada pelo HPV 16/18⁴. Em mulheres, estas mostraram ser eficazes na prevenção da neoplasia intra-epitelial cervical e, surpreendentemente, reduziram algumas neoplasias, o que indica que as vacinas profiláticas poderão ter algum potencial terapêutico. Outros estudos defendem esse potencial em condições associadas ao HPV como a papilomatose respiratória recorrente (PRR), uma neoplasia benigna da laringe em crianças, causada pelos HPV 6 e 11²⁷.

Efetividade

Após a inclusão das vacinas contra o HPV no programa nacional de vacinação de vários países, foram feitos diversos estudos que sugerem uma elevada efetividade, com a redução de mais de 80 % na prevalência de infeções provocadas pelos genótipos presentes nas vacinas, nomeadamente observou-se a diminuição da incidência de verrugas genitais e lesões cervicais pré-invasivas e invasivas.

Nos homens, a eficácia da vacina quadrivalente foi comprovada num ensaio clínico randomizado com dupla ocultação que envolveu jovens entre os 16 e os 26 anos de idade, tendo sido observado 90,6 % na proteção contra condilomas genitais, 70,1 % contra neoplasias intra-epiteliais do pênis, 95 % contra neoplasias intra-epiteliais perineais e 98,2 % contra neoplasias intra-epiteliais perianais. Por sua vez, a eficácia na proteção contra a infeção anal persistente, neoplasia intra-epitelial do ânus e cancro anal foi avaliada no subgrupo de 598 homens que referiram ter sexo anal. Na avaliação de seguimento, a prevenção associada aos genótipos 6, 11, 16 e 18 foi de 79,4 % e, apenas aos genótipos 16 e 18, foi de 86,6 %³⁴.

Num ensaio randomizado duplamente cego, foi administrada a vacina quadrivalente versus placebo a 4065 homens entre os 16 e os 26 anos (3463 heterossexuais e 602 HSH), com um follow-up de 2,5 anos após a primeira dose da vacina. Verificou-se uma eficácia de 90,4 % na prevenção de condilomas acuminados entre os heterossexuais e 79 % entre os HSH³⁵.

Na Escócia, um estudo relativo à Cervarix que envolvia apenas indivíduos do sexo masculino revelou uma grande diferença entre as taxas de prevalência de HPV 16/18 nos homens vacinados e não vacinados, o que sugere uma eficácia protetora, ainda que tenha sido realizado num reduzido número de indivíduos³⁶.

Por sua vez, um estudo no Japão indicou que as três doses de Gardasil foram altamente eficazes em jovens do sexo masculino com idades entre os 9 e os 15 anos³⁷.

Na China, verificou-se uma redução significativa na infecção persistente por HPV e na ocorrência de doenças relacionadas em homens vacinados com a Gardasil, a vacina que está recomendada para os homens dos 9 aos 26 anos desde 2009. No entanto, através de entrevistas e questionários realizados no âmbito de um estudo, verificou-se que esta população apresentava pouco conhecimento sobre o HPV e as vacinas profiláticas, especialmente nos subgrupos de alto risco como os HSH. Com vista a promover a vacinação contra o HPV nas populações masculinas, os autores do estudo sugeriram que a educação sobre a infecção e o fornecimento adequado de informação sobre a vacina deveriam ser melhorados³⁸.

No que diz respeito a Portugal, existem dois estudos realizados pela Escola Nacional de Saúde Pública em 2007 que comprovam que as vacinas profiláticas são altamente eficazes na prevenção primária de doenças associadas ao HPV e que possuem uma boa relação custo-benefício^{39,40}.

Ainda que a efetividade pareça diminuir com a idade e com a exposição ao HPV²⁷, as vacinas demonstraram ser efetivas nos diversos estudos aqui descritos, apresentando sempre elevadas taxas de proteção contra as doenças provocadas pelo HPV.

Segurança

Estas vacinas não contêm material genético na sua composição, pelo que possuem um perfil de segurança bem definido, sendo os dados de segurança das 3 vacinas bastante tranquilizadores. De acordo com o VAERS (Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas), foram distribuídas 60 milhões de doses nos Estados Unidos e não há dados que sugiram efeitos adversos graves relacionados com as vacinas. No estudo VIVIANE, verificou-se que os efeitos adversos locais foram mais frequentes no grupo com a vacina do que no grupo de controlo (dor, rubor e edema no local da injeção)³⁴.

Relativamente a dados de segurança, em estudos realizados com a Cervarix, não foram verificadas diferenças relevantes entre o grupo de indivíduos vacinados e o grupo controlo. Não foram observados efeitos adversos graves nem o aparecimento de doenças crónicas, incluindo doenças autoimunes. A dor no local da injeção foi o efeito local mais registado e os sintomas sistémicos mais frequentes foram as cefaleias, mialgias e fadiga³⁵.

A vacina quadrivalente foi descrita como segura nas múltiplas revisões, incluindo estudos pré e pós-aprovação para uso clínico. No ensaio clínico randomizado FUTURE II, a percentagem de mulheres que relatou efeitos adversos no local da injeção foi maior no grupo vacinado do que no grupo placebo, sendo a dor no local da injeção o mais comum. A percentagem de efeitos adversos graves reportados foi igual nos 2 grupos.

Quanto à vacina nonavalente, foram realizados 7 estudos de fase 3, que abrangeram 12583 raparigas e 3193 rapazes dos 9 aos 26 anos. A vacina foi bem tolerada e o seu perfil de segurança mostrou ser semelhante ao da vacina quadrivalente. Os efeitos adversos mais comuns foram no local da injeção e mais frequentes do que com a vacina quadrivalente. A incidência de efeitos adversos não variou com a idade (9-15 anos versus 16-26 anos), mas foi mais frequente nas raparigas do que nos rapazes³⁴.

Em Itália, onde a vacinação contra o HPV é atualmente recomendada tanto a jovens do sexo feminino como do sexo masculino, foi realizado um estudo relativo aos efeitos adversos das três vacinas comercializadas e este demonstrou que, de uma forma geral, os efeitos adversos relacionados com as vacinas foram os que já constam no resumo das características do medicamento (dor, eritema, prurido e edema no local da injeção). Não foram identificados quaisquer novos problemas de segurança ou eventos graves, raros ou inesperados que ponham em questão o perfil de segurança das vacinas⁴².

Após o começo da comercialização, é expectável que as vacinas sejam globalmente seguras, com base em todos os estudos previamente realizados. Contudo, é indispensável manter os estudos de farmacovigilância e de análise de segurança ao longo do tempo³⁴. Estudos como os apresentados anteriormente tornam possível a conclusão de que não existem indícios que indiquem a falta de segurança das vacinas contra o HPV.

Impacto da vacinação em Portugal

Após a introdução da Gardasil no programa nacional de vacinação (PNV) abrangendo apenas a população feminina, inúmeros estudos evidenciaram uma redução dramática nas verrugas genitais induzidas pelos serotipos de HPV preveníveis pela vacina (6/11/16/18), sendo que a cobertura vacinal foi de, pelo menos, 70 %. Reduções semelhantes também foram observadas entre os homens heterossexuais não vacinados devido à proteção conferida pelas mulheres vacinadas. No entanto, não é expectável que os HSH sejam beneficiados com a implementação do programa de vacinação feminino⁴³.

Alargar a vacinação contra o HPV ao sexo masculino proporcionaria um aumento global da cobertura vacinal⁴⁴, sendo que, pelo menos 87,5 % dos casos de verrugas anogenitais em ambos os sexos seriam evitados. Em particular, estima-se que seriam reduzidos 89,6 % dos casos de verrugas em homens e 89,7 % em homossexuais¹⁸. A vigilância da incidência de verrugas anogenitais particularmente nos HSH poderia ser uma valiosa ferramenta para monitorar rapidamente o impacto do programa de vacinação, dado que os programas de vacinação feminina não demonstraram qualquer impacto nessa população⁴⁴.

A vacinação de ambos os sexos pode ser uma mais valia por dois motivos: reforçar a imunidade das mulheres, visto que fica reduzida a transmissão do HPV através dos homens e proteger diretamente os homens, particularmente os HSH. Os indivíduos não são apenas vacinados para se protegerem a si próprios, mas também para maximizar a proteção da população como um todo, tal como está demonstrado na Figura 5.

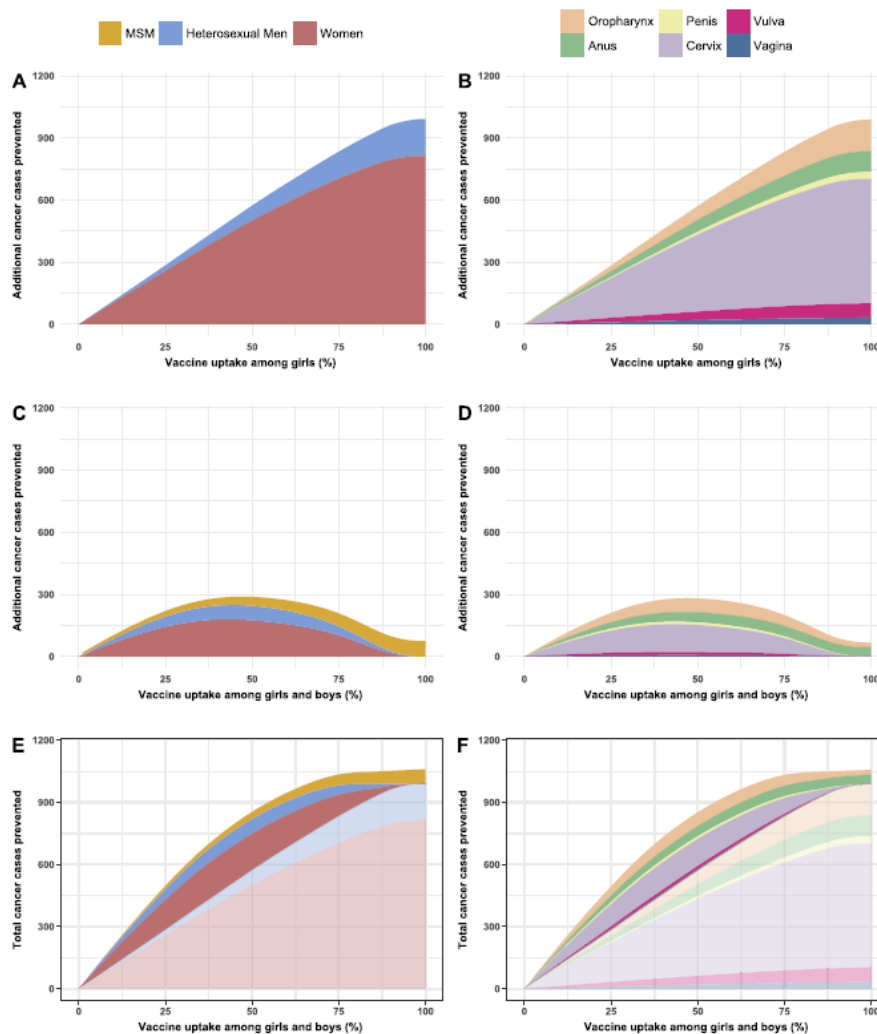


Figura 5 - A) Número de cancros prevenidos após a implementação da vacinação no sexo feminino, comparativamente com a não vacinação; B) Tipos de cancro prevenidos após a implementação da vacinação no sexo feminino, comparativamente com a não vacinação; C) Número de cancros prevenidos após a implementação da vacinação no sexo masculino, comparativamente com a vacinação apenas do sexo feminino; D) Tipos de cancro prevenidos após a implementação da vacinação no sexo masculino, comparativamente com a vacinação apenas do sexo feminino; E) Número total de cancros prevenidos após a implementação da vacinação em ambos os sexos, comparativamente com a não vacinação; F) Tipos de cancro prevenidos após a implementação da vacinação em ambos os sexos, comparativamente com a não vacinação; Adaptada de ⁴⁴.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) relatou que a implementação da vacina contra o HPV nos dois sexos pode ser custo-efetiva, caso a cobertura vacinal no sexo feminino seja <50 %. Por exemplo, no Japão, as taxas de vacinação das mulheres são muito baixas, o que torna de extrema importância a vacinação masculina para contribuir para imunidade coletiva e evitar a disseminação de doenças relacionadas com o HPV.

Alguns estudos sugerem que o aumento da cobertura vacinal entre as mulheres é mais eficiente na redução generalizada de doenças provocadas pelo HPV do que implementar a

vacinação também nos homens, no entanto, dados de diferentes países mostram que, na prática, isso não se verifica³⁷.

Na Austrália, um modelo matemático previu que a implementação da vacina contra o HPV no programa de vacinação tanto para jovens do sexo masculino nas escolas como para os HSH com idade até 26 anos seria altamente rentável⁴³. Um outro estudo australiano concluiu que o alargamento da administração da vacina incluída no PNV aos rapazes, comparativamente à inclusão apenas de raparigas, poderia contribuir para uma redução adicional de 24 % na taxa de infeção pelo HPV 16, até 2050⁴⁵.

Em Portugal, a vacina contra o HPV foi incluída no PNV em 2008, destinada a todas as adolescentes com idade de 13 anos. Em 2009, 2010 e 2011, foram vacinadas também todas as jovens de 17 anos. Este foi um avanço considerável numa perspetiva de saúde pública. No entanto, o PNV não abrange mulheres nascidas antes de 1992, grupo maioritário que não deveria perder os benefícios potenciais da vacina⁴⁶.

Segundo a MSD, a cobertura vacinal portuguesa varia de 84 % a 92 % em jovens do sexo feminino com idades entre os 15 e os 23 anos. Em 2018, após 10 anos da implementação da vacina no PNV, foram realizados estudos que avaliaram o número de casos e custos de cancro genital associado ao HPV potencialmente evitados. Com base nos resultados obtidos, foi feita uma extrapolação para os 25 anos de vacina em Portugal (Tabela 6).

Tabela 6 - Número de casos de cancro genital associado ao HPV prevenidos e custos evitados em Portugal, após 10 e 25 anos da implementação da vacina⁴⁶.

		Após 10 anos	Após 25 anos
Cancro Genital	Mulheres	6337	71288
	Homens	5063	65587
Custos Evitados	Mulheres	3776647 €	42487276 €
	Homens	1108889 €	14363394 €

Alargando a vacinação ao sexo masculino em Portugal, é expectável que haja um aumento tanto do número de cancros genitais prevenidos como dos custos evitados, logo esta pode ser benéfica tanto a nível de saúde pública como numa perspetiva de custo, tal como demonstrado no Figura 5 e Tabela 6.

Conclusão

O HPV é hoje considerado o segundo maior agente carcinogénico, logo a seguir ao tabaco³⁵. Em 2012, este vírus foi responsável por cerca de 100 % dos cancros do colo do útero, 88 % dos cancros do ânus, 78 % dos cancros da vagina, 50 % dos cancros do pénis e 31 % dos cancros da orofaringe⁴⁸. Infecções provocadas por hrHPV são bastante comuns em homens, variando a prevalência mundial entre 5 % e 35 %. Mais de 20 % destes apresentam resultados positivos para múltiplos tipos de HPV em simultâneo, tendo-se vindo a verificar um aumento da ocorrência das infeções provocadas pelo vírus no sexo masculino³⁶. Isto mostra o quão importante é a vacinação mundial e a sua promoção.

As vacinas atualmente presentes no mercado (Cervarix, Gardasil e Gardasil-9) demonstraram ser eficazes na prevenção de doenças associadas ao HPV e seguras em ambos os sexos³⁴, pelo que não existem motivos que justifiquem a não vacinação da população. O facto de, em alguns países, se observar o fenómeno de recusa por parte de alguns pais em vacinar os seus filhos revela falta de informação e coloca em risco a sua saúde e a saúde pública.

A vacina contra o HPV está incluída nos programas de vacinação de mais de 70 países, dos quais pelo menos 11 incluem ambos os sexos³⁷. Dada a elevada incidência da doença nos homens, vários países como a Áustria, Croácia, Itália, Israel, Brasil, EUA, Canadá e Austrália estenderam os seus programas de vacinação ao sexo masculino⁴⁸. Em Portugal, o PNV prevê apenas a vacinação do sexo feminino⁴⁶.

O alargamento da vacinação ao sexo masculino apresenta-se vantajoso porque reduz a carga de infeções por HPV, reduz os riscos futuros de cancro genital⁴³ e promove uma maior imunidade de grupo, pois da mesma forma que as mulheres vacinadas protegem indiretamente os homens heterossexuais, o inverso também pode ocorrer. Para além disso, é garantida a proteção dos homossexuais, o que é de extrema importância visto que o seu número tem vindo a aumentar.

A destacar ainda um fenómeno da atualidade que é o movimento de pessoas de uns países para outros, sobretudo de jovens, quer seja por viagens de lazer ou trabalho, quer seja em migrações. Nesta dinâmica, é de prever que os jovens portugueses do sexo masculino deixem de estar protegidos contra o HPV e que as políticas de saúde deveriam ser repensadas de modo a refletir estes fenómenos mais recentes.

Análises estatísticas realizadas em Portugal em 2012 evidenciaram uma taxa de incidência de cancro anogenital em ambos os sexos de 0,9. Nos homens, a taxa de incidência de cancro anal foi de 0,4 entre 2008 e 2011 e de cancro no pénis foi de 1,2, entre 2008 e 2012¹⁴. Estes valores, embora não sendo atuais, são os mais recentes que encontrei e mostram que as doenças relacionadas com o HPV possuem uma carga substancial em Portugal, o que justifica a implementação da vacina profilática no sexo masculino.

Em Portugal, os HPV de baixo risco e as verrugas anogenitais são mais frequentes em homens. Os HPV 6 e 11 foram os mais detetados em ambos os sexos¹⁸, pelo que as vacinas mais indicadas a ser implementadas no sexo masculino seriam a Gardasil ou a Gardasil-9, uma vez que possuem antigénios que protegem contra estes genótipos na sua constituição. Contudo, não se justifica a adoção da Gardasil-9, uma vez que esta protege contra genótipos que não constituem uma ameaça para os homens em Portugal. A Gardasil seria a melhor opção a implementar, pois protege contra os genótipos mais frequentes no sexo masculino e é economicamente mais favorável.

Para além da inclusão dos jovens de sexo masculino no programa de vacinação em Portugal, existem outros desafios. Um deles é manter altas as taxas de vacinação, visto que Portugal teve a maior taxa de cobertura vacinal na Europa em 2017, rondando os 94 %³⁴. Para além disso, é necessário continuar a investir na formação e informação de qualidade para os profissionais de saúde e para a população portuguesa, de forma a evitar que fenómenos de recusa vacinal possam ocorrer também em Portugal.

Bibliografía

1. GIULIANO, A. R., SIRAK, B., ABRAHAMSEN, M., SILVA, R. J. C., BAGGIO, M. L., GALAN, L., CINTRA, R., LAZCANO-PONCE, E., VILLA, L. L. - **Genital Wart Recurrence Among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States**. *The Journal of Infectious Diseases* (2018).
2. FERRÉ, V. M., GBEASOR-KOMLANVI, F. A., COLLIN, G., DAGNRA, A. C., LE HINGRAT, Q., JAQUET, A., SALOU, M., DESCAMPS, D., CHARPENTIER, C., EKOUEVI, D. K. - **Prevalence of Human Papillomavirus, HIV and other sexually transmitted infections among men having sex with men in Togo: a national cross-sectional survey**. *Clinical Infectious Diseases* (2018).
3. MEDEL-FLORES, O., VALENZUELA-RODRÍGUEZ, V. A., OCADIZ-DELGADO, R., CASTRO-MUÑOZ, L. J., HERNÁNDEZ-LEYVA, S., LARA-HERNÁNDEZ, G., SILVA-ESCOBEDO, J., VIDAL, P., SÁNCHEZ-MONROY, V. - **Association between HPV infection and prostate cancer in a Mexican population**. *Genetics and Molecular Biology* (2018).
4. GLASGOW, S., BERRY, J. - **Vaccinations for Anal Squamous Cancer: Current and Emerging Therapies**. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 31 (2018) 321–327.
5. ARBYN, M., XU, L. - **Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials**. *Expert Review of Vaccines* (2018) 1–7.
6. GUPTA, S., KUMAR, P., DAS, B. C. - **HPV: Molecular pathways and targets**. *Current Problems in Cancer*, 42 (2018) 161–174.
7. SHEN-GUNTHER, J., CAI, H., ZHANG, H., WANG Y. - **Abundance of HPV L1 Intra-Genotype Variants With Capsid Epitopic Modifications Found Within Low- and High-Grade Pap Smears With Potential Implications for Vaccinology**. *Frontiers in Genetics*, 10 (2019).
8. KHODABANDEHLOU, N., MOSTAFAEI, S., ETEMADI, A., GHASEMI, A., PAYANDEH, M., HADIFAR, S., NOROOZNEZHAD, A., KAZEMNEJAD, A., MOGHOOFEI, M. - **Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins**. *BMC Cancer*, 19 (2019).

9. WESTRICH, J. A., WARREN, C. J., PYEON, D. - **Evasion of host immune defenses by human papillomavirus.** *Virus Research*, 231 (2017) 21–33.
10. STEINBACH, A., RIEMER, A. B. - **Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update.** *International Journal of Cancer*, 142 (2017) 224–229.
11. DIGIUSEPPE, S., BIENKOWSKA-HABA, M., SAPP, M. - **Human papillomavirus entry: hiding in a bubble.** *Journal of Virology*, 90 (2016) 8032–8035.
12. FARAJI, F., RETTIG, E. M., TSAI, H.-L., EL ASMAR, M., FUNG, N., EISELE, D. W., FAKHRY, C. - **The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer is increasing regardless of sex or race, and the influence of sex and race on survival is modified by human papillomavirus tumor status.** *Cancer* (2018).
13. Cancer Research UK. **HPV and cancer.** (2019). [Acedido a 12 de junho de 2019] Disponível na Internet: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/healthyliving/hpv/>
14. HPV Information Centre. **Human Papillomavirus and Related Diseases Report – World.** (2019). [Acedido a 12 de junho de 2019] Disponível na Internet: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf?t=1562914146026>
15. LEUNG AKC, BARANKIN B, LEONG KF, HON KL. - **Penile warts: an update on their evaluation and management.** *Drugs in Context* (2018) 7:212563.
16. CRANSTON, R. D., CARBALLO-DIÉGUEZ, A., GUNDAKER, H., RICHARDSON, B. A., GIGUERE, R., DOLEZAL, C., SIEGEL, A., KUNJARANAAYUDHYA, R., GOMEZ, K., PIPER, J., LAMA, J., MCGOWAN, I. - **Prevalence and determinants of anal human papillomavirus infection in men who have sex with men and transgender women.** *International Journal of STD & AIDS*, 0 (2018) 1–9.
17. BURCHELL, A. N., WINER, R. L., DE SANJOSÉ, S., & FRANCO, E. L. - **Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection.** *Vaccine*, 24 (2006) S52–S61.
18. AZEVEDO, J., PISTA, A., LISBOA, C., SANTO, I., AZEVEDO, L., & CUNHA, M. J. - **Epidemiology of human papillomavirus on anogenital warts in Portugal - The HERCOLES study.** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 3 (2017) 1342–1348.
19. LISBOA, C., SANTO, I., AZEVEDO, J., AZEVEDO, L., PISTA, A., DIAS, C., CUNHA, M. - **High Prevalence of Human Papillomavirus on Anal and Oral Samples from Men**

and Women with External Anogenital Warts: The HERCOLES Study. *Acta Dermato Venereologica*, 0 (2019).

20. GRACE, D., GASPAR, M., PAQUETTE, R., ROSENE, R., BURCHELL, A., GRENNAN, T., SALIT, I. - **HIV-positive gay men's knowledge and perceptions of Human Papillomavirus (HPV) and HPV vaccination: A qualitative study.** *PLoS ONE*, 13 (2018).

21. VICI, P., PIZZUTI, L., MARIANI, L., ZAMPA, G., SANTINI, D., DI LAURO, L., GAMUCCI, T., NATOLI, C., MARCHETTI, P., BARBA, M., MAUGERI-SACCA, M., SERGI, D., TOMAO, F., VIZZA, E., DI FILLIPPO, S., PAOLINI, F., CURZIO, G., CORRADO, G., MICHELOTTI, A., SANGUINETI, G., GIORDANO, A. - **Targeting Immune Response with Therapeutic Vaccines in Premalignant Lesions and Cervical Cancer: Hope or Reality from Clinical Studies.** *Expert Review vaccines*, 15 (2016) 1327–1336.

22. PISTA, A., DE OLIVEIRA, C. F., LOPES, C., CUNHA, M. J. - **Potential impact of nonavalent HPV vaccine in the prevention of high-grade cervical lesions and cervical cancer in Portugal.** *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 139 (2017) 90–94.

23. KARAFILLAKIS, E., SIMAS, C., JARRETT, C., VERGER, P., PERETTI-WATEL, P., DIB, F., ANGELIS, S., TAKACS, J., ALI, K. A., CELENTANO, L.P., LARSON, H. - **HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe.** *Human Vaccines & Immunotherapeutics* (2019).

24. HPV Information Centre. **Human Papillomavirus and Related Diseases Report - Europe**, (2019). [Acedido a 24 de junho de 2019] Disponível na Internet: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XEX.pdf?t=1562020039510>

25. PEDERSEN, C., PETAJA, T., STRAUSS, G., RUMKE, H.C., PODER, A., RICHARDUS, J.H., SPIESSENS, B., DESCAMPS, D., HARDT, K., LEHTINEN, M., DUBIN, G. – **Immunization of Early Adolescent Females with Human Papillomavirus Type 16 and 18 LI Virus-Like Particle Vaccine Containing AS04 Adjuvant.** *Journal of Adolescent Health*, 40 (2007) 564–571.

26. **Adult Immunization.** *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 60 (2018) 73–81.

27. BRYAN, S., BARBARA, C., THOMAS, J., OLAITAN, A. - **HPV vaccine in the treatment of usual type vulval and vaginal intraepithelial neoplasia: a systematic review**. BMC Women's Health, 19 (2019).
28. Agência Europeia do Medicamento. **Resumo das características do medicamento Cervarix** [Acedido a 30 de junho de 2019] Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_pt.pdf
29. Agência Europeia do Medicamento. **Resumo das características do medicamento Gardasil** [Acedido a 30 de junho de 2019] Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_pt.pdf
30. Agência Europeia do Medicamento. **Resumo das características do medicamento Gardasil-9** [Acedido a 30 de junho de 2019] Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_pt.pdf
31. Direção Geral de Saúde. **Programa nacional de vacinação** [Acedido a 30 de junho de 2019] Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/vacinas-do-pnv/hpv9.aspx>
32. Ministério da Saúde do Brasil. **Vacinação: quais são as vacinas, para que servem, por que vacinar, mitos** [Acedido a 30 de junho de 2019] Disponível na Internet: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/>
33. HARPER D. M. - **Currently Approved Prophylactic HPV Vaccines**. Expert Review of Vaccines, 8 (2009) 1663–1679.
34. Secção Portuguesa de Colposcopia e patologia do trato Genital Inferior, Sociedade Portuguesa de Ginecologia. **Consenso Nacional sobre as Vacinas contra o HPV (2017)** [Acedido a 9 de julho de 2019] Disponível na Internet: <http://www.spginecologia.pt/consensos/consenso-nacional-sobre-vacinas-contr-hpv.html>
35. Secção Portuguesa de Ginecologia oncológica, Sociedade Portuguesa de Ginecologia. **Vacinas contra o HPV - Reunião de Consenso Nacional (2010)** [Acedido a 10 de julho de 2019] Disponível na Internet: https://www.spp.pt/UserFiles/file/Comissao_de_Vacinas/Vacina_Contra_HPV_2010.pdf
36. LEHTINEN, T., SÖDERLUND-STRAND, A., PETÄJÄ, T., ERIKSSON, T., JOKIRANTA, S., NATUNEN, K., DILLNER, J., LEHTINEN, M. - **Human Papillomavirus (HPV) Prevalence**

in **Male Adolescents 4 Years After HPV-16/18 Vaccination**. *The Journal of Infectious Diseases*, 216, Issue 8 (2017) 966–968.

37. MURATA, S., TAKEUCHI, Y., YAMANAKA, K., HAYAKAWA, J., YOSHIDA, M., YOKOKAWA, R., WAKANA, A., SAWATA, M., TANAKA, Y. - **Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent HPV Vaccine in Japanese Boys: a Phase 3, Open-Label Study**. *Japanese Journal of Infectious Diseases* (2019).

38. LI, X., CAO, X., LI, Z., YANG, Y., LI, M., FENG, B., XIN, H., ZHANG, H., GAO, L. - **Human Papillomavirus awareness and vaccine acceptability among men who have sex with men from mainland China**. *Scientific Reports*, 9 (2019).

39. COSTA, C., GARCIA, A.C., RASCOA, C., SANTANA, R., LOPES, S. - **Avaliação económica da Gardasil - Estudo sobre os custos de tratamento dos condilomas genitais**. Escola Nacional de Saúde Pública Universidade Nova de Lisboa (2007).

40. 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 (2007).

41. SCAVONE, C., MAURO, C.D., BRUSCO, S., BERTINI, M., MAURO, G.D., RAFANIELLO, C., SPORTIELLO, L., ROSSI, F., CAPUANO, A. - **Surveillance of adverse events following immunization related to human papillomavirus vaccines: 12 years of vaccinovigilance in Southern Italy**. *Expert Opinion on Drug Safety* (2019).

42. MCGRATH, L., FAIRLEY, C. K., CLEERE, E. F., BRADSHAW, C. S., CHEN, M. Y., CHOW, E. P. F. - **Human papillomavirus vaccine uptake among young gay and bisexual men who have sex with men with a time-limited targeted vaccination programme through sexual health clinics in Melbourne in 2017**. *Sexually Transmitted Infections*, 0 (2018) 1–6.

43. BROTHERTON, J. M. L., GIULIANO, A. R., MARKOWITZ, L. E., DUNNE, E. F., OGILVIE, G. S. - **Monitoring the impact of HPV vaccine in males - Considerations and challenges**. *Papillomavirus Research*, 2 (2016) 106–111.

44. QENDRI, V., BOGAARDS, J. A., & BERKHOF, J. - **Who Will Benefit From Expanding HPV Vaccination Programs to Boys?** *JNCI Cancer Spectrum*, 2 (2018).

45. SMITH, M. A., LEW, J.-B., WALKER, R. J., BROTHERTON, J. M. L., NICKSON, C., CANFELL, K. - **The predicted impact of HPV vaccination on male infections and male HPV-related cancers in Australia.** *Vaccine*, 29 (2011) 9112–9122.
46. Merck Sharp and Dohme (MSD). **10 anos de vacinação contra o HPV em Portugal** (2018)
47. DE MARTEL, C., PLUMMER, M., VIGNAT, J., FRANCESCHI, S. - **Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type.** *International Journal of Cancer* 141 (2017) 664–670.
48. DIBBLE, K. E., MAKSUT, J. L., SIEMBIDA, E. J., HUTCHISON, M., BELLIZZI, K. M. - **A Systematic Literature Review of HPV Vaccination Barriers Among Adolescent and Young Adult Males.** *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology* (2019).