



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SUSAN SOFIA GONÇALVES VAZ

CONTROVÉRSIAS DA VACINA CONTRA O HPV

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA FIGUEIREDO DIAS

DR^a SARA CAMPOS

JANEIRO / 2017

*“The vaccination story has come a long way... (and we are) on the road to preventing a major
human cancer”*

Harald zur Hausen
Prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina 2008

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas.....	i
RESUMO	iii
<i>Abstract</i>	v
INTRODUÇÃO	1
MATERIAL E MÉTODOS	3
DISCUSSÃO	4
1. A INFEÇÃO PELO HPV	4
1.1 O HPV, carcinogénese e lesões associadas	4
1.2 Epidemiologia	7
2. VACINA CONTRA O HPV	10
3. CONTROVÉRSIAS DA VACINA CONTRA O HPV	13
3.1 Doses e vias de administração	13
3.2 Eficácia e durabilidade da vacina	16
3.3 Custo-benefício da implementação da vacina.....	18
3.4 Efeito da vacina na prevenção do CCU e de outros cancros	20
3.5 Implementação da vacina	21
3.5.1 No sexo feminino.....	21
3.5.2 No sexo masculino	22
3.6 Rastreio do cancro do colo do útero e a vacina contra HPV	25
3.7 Influência na fertilidade, gravidez e aleitamento	27
3.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação	30
3.8.1 Administração simultânea de outras vacinas	30
3.8.2 Utilização de contraceptivos hormonais	31
3.9 Efeitos adversos e segurança relativa	33
3.10 Considerações éticas e barreiras na implementação universal da vacina contra o HPV	36
3.11 Mortes relacionadas com a vacina contra o HPV	39
4. O FUTURO DA VACINA CONTRA O HPV	40
CONCLUSÃO	43
AGRADECIMENTOS	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

Lista de Abreviaturas

ACIP – *Advisory Committee on Immunization Practice*

ANSM – Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde

CCU – Carcinoma do Colo do Útero

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

DGS – Direção Geral de Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DTPa – Vacina trivalente contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa/*pertussis*

DTPaVIP – Vacina tetravalente contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa e a poliomielite

EGFR – *Epidermal Growth Factor Receptor*

FDA – *Food and Drug Administration*

GACVS – *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*

HPA – *Health Protection Agency*

HPV – *Human Papiloma Virus* / Papiloma Vírus Humano

HSIL – Lesão intraepitelial de alto grau

LCR – *Long Control Region*

LES – Lupus Eritematoso Sistémico

LSIL – Lesão intraepitelial de baixo grau

OMS – Organização Mundial de Saúde

PATRICIA – *Papiloma Trial Against Cancer in Young Adults*

PNV – Programa Nacional de Vacinação

pRB – Proteína retinoblastoma

PVD – Países em vias de desenvolvimento

RCM – Resumo das características do medicamento

ROR-CENTRO – Registo Oncológico Regional do Centro

SDRC – Síndrome doloroso regional crónico

STOP – Síndrome de taquicardia ortostática postural

VAERS – *Vaccine Adverse Event Reporting System*

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VLPs – *Virus-Like Particles*

YLS – *Year of Life Saved*

RESUMO

Enquadramento: A infeção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais difundida mundialmente. Estima-se que pelo menos 50% de todas as pessoas sexualmente ativas sejam infetadas durante a vida. Na maioria dos casos, a infeção pode não causar sintomas contudo, os subtipos de alto risco HPV16 e HPV18 são responsáveis por cerca de 70% dos casos de cancro do colo do útero.

O desenvolvimento da vacina contra o HPV, testada em todo o mundo e aprovada pela FDA em 2006, gerou controvérsias desde cedo. Atualmente estão comercializadas três vacinas contra o HPV: a Gardasil[®], a Cervarix[™], e mais recentemente, a Gardasil9[®]. Trata-se de vacinas profiláticas, sem eficácia terapêutica.

Objetivos: Com base em publicações recentes da literatura pretende-se, com esta tese de revisão, aprofundar os conhecimentos sobre a temática “As controvérsias da vacina contra o HPV”, de modo a constituir um instrumento auxiliar de informação atualizada à prática clínica.

Fontes de dados: Pesquisaram-se artigos através do PubMed[®], b-on[®], UpToDate[®] e Serviço da Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra, sendo alargada com a consulta de referências bibliográficas consideradas de interesse.

Métodos de revisão: Dos 229 artigos consultados, selecionaram-se 117, que correspondiam objetivamente ao tema da revisão, bem como outros estudos permitindo uma abordagem mais abrangente deste tema.

Conclusões: O desenvolvimento da vacina contra o HPV representa um marco na prevenção da infeção por estes vírus e das lesões e neoplasias associadas. Uma nova geração da vacina está agora no mercado e os estudos iniciais indicam uma elevada eficácia. No entanto, as vacinas disponíveis são seguras e também eficazes (>90%), mas os benefícios reais apenas poderão ser comprovados após um período total de seguimento de 20 anos. Na verdade, a

eficácia e a segurança a longo prazo da vacina não são conhecidas. Por esta razão, o rastreio do CCU tem ainda um papel importante na prevenção. As próximas gerações de vacinas deverão ser mais eficazes, com maior cobertura, mais acessíveis com a possibilidade da criação de vacinas capacidade terapêutica.

Palavras-chave: *Human papillomavirus; Papillomavirus Vaccines; Papillomavirus infections; Uterine Cervical Neoplasms; Viral like particles.*

Abstract

Background: Human papillomavirus (HPV) is one of the most widespread sexually transmitted diseases in the world. It is estimated that at least 50% of all sexually active people are infected during their lifetime. HPV16 and HPV18 account for about 70% of cases of cervical cancer.

The emergence of the HPV vaccine, tested worldwide and approved by the FDA in 2006, has generated controversy early on. Currently, there are three commercial HPV vaccines on the market: Gardasil[®], Cervarix[™], and more recently Gardasil9[®]. These are prophylactic vaccines, without therapeutic efficacy.

Objectives: This review intends to address the controversies of HPV vaccine, based on the bibliographical research of recent publications, so that it can be an updated auxiliary information instrument for clinical practice.

Data Sources: Search of articles on PubMed[®], b-on[®], UpToDate[®] and service of the *Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra*, being extended with consultation of bibliographical references considered of interest.

Review methods: Of the 229 articles obtained, 117 were selected by reading abstract, which corresponded to the objective of this review, as well as other studies that could give a general approach to this issue.

Conclusions: The development of HPV vaccine represents a milestone in the prevention of HPV related infections, lesions and cancers related. A new generation of vaccine currently being marketed and initial studies have found them to be highly effective. However the available vaccines are safe and are also effective (>90%) but their true effect can only be confirmed following a 20 year follow-up period. The actual long term effectiveness and safety of the vaccine is not yet known. As a result, HPV screening still has a major role to play in

cancer prevention. The next vaccine generations should not only be more effective, with a bigger coverage, but also cheaper and will try to create a therapeutic capacity vaccine.

Keywords: Human papillomavirus; Papillomavirus Vaccines; Papillomavirus infections; Uterine Cervical Neoplasms; Viral like particles.

INTRODUÇÃO

Em 1977, zur Hausen, foi o primeiro a relacionar a infecção pelo HPV como o principal agente causal do CCU.¹ Desde então, dezenas de novos tipos de HPV foram descobertos, as vias de transmissão foram delineadas, as estimativas de prevalência e incidência foram descritas, as propriedades oncogénicas demonstradas e as vacinas profiláticas contra o HPV foram desenvolvidas e implementadas. É agora bem patente que certos tipos de HPV, com destaque para o HPV16 e o HPV18, estão associados aos cancros da vagina, vulva, pênis, ânus, cavidade oral e orofaringe e CCU, cancros que são responsáveis por morbilidade e mortalidade significativa em todo o mundo.²

Segundo o projeto GLOBOCAN, o CCU é o 4º cancro mais frequente em mulheres, com 528000 novos casos e 266000 mortes, representando 7,5% de todas as mortes por cancro no sexo feminino em 2012.³ Cerca de 85% dos casos ocorre nos países em vias de desenvolvimento (PVD). Em Portugal, o CCU registou uma taxa de incidência bruta e padronizada de 13,5/100000 tumores malignos por localização e sexo, sendo o nono cancro mais frequente no sexo feminino, com uma razão mortalidade/incidência de 30%.⁴

Resultados mais recentes indicam que a ampla vacinação contra o HPV na adolescência pode reduzir substancialmente a incidência global dos cancros associados à infecção pelo HPV. Atualmente encontram-se no mercado três vacinas contra o HPV: a vacina bivalente, a vacina quadrivalente e mais recentemente, a vacina nonavalente.² Em 2007, a Austrália foi o primeiro país a incluir a vacina contra o HPV no PNV e, em 2015, já estava abrangida pelo plano de vacinação de 72 países.⁵

Os programas de vacinação visam melhorar a qualidade de saúde de toda a população e são vistos na história da medicina como um sucesso na saúde pública em prevenção e controlo de infeções transmissíveis. Contudo, isto não evitou que se gerassem controvérsias envolvendo a vacina contra o HPV, previamente à primeira vacina ter sido aprovada pela

FDA em 2006.⁶ Dez anos passaram, e continua a ser um tema que recorrentemente é discutido entre a comunidade científica mundial e, cada vez mais, pela população, o que torna este tema um assunto atual e de interesse geral.

Este trabalho pretende reunir bibliografia relativa às controvérsias em torno da vacina contra o HPV de modo a expor os aspetos que apoiam e que contrariam a implementação da vacina nos programas nacionais de vacinação por todo o mundo. No passado dia 2 de janeiro, a vacina nonavalente, passou a estar incluída no programa nacional de vacinação (PNV), para raparigas de 10 anos de idade, representando “um avanço médico significativo para a saúde pública em Portugal”.⁷ Com esta medida, é também, o momento oportuno para se discutir e divulgar a informação reunida ao longo deste trabalho entre os profissionais de saúde e a população alvo.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a revisão do tema “*Controvérsias da vacina contra o HPV*” foi realizada uma pesquisa de artigos através do do PubMed[®], b-on[®], UpToDate[®] e Serviço da Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra. A pesquisa restringiu-se a artigos escritos em inglês e português, publicados no período compreendido entre 2006-2016, tendo sido alargada através de consulta de referências bibliográficas consideradas de interesse pelos artigos anteriormente selecionados. Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *Human papillomavirus; Papillomavirus Vaccines; Papillomavirus infections; Uterine Cervical Neoplasms; Viral like particles.*

Para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: resultados de pesquisa de acordo com a relevância relacionada ao título e aos objetivos da revisão, baseados na leitura dos resumos. Realizou-se uma leitura crítica e atenta de cada artigo selecionado com a posterior comparação da informação destes.

Para a análise foram selecionados 117 artigos, com origem em vários países do mundo.

O tema foi organizado de acordo com as seguintes categorias: o papiloma vírus humano, carcinogénese e lesões associadas; epidemiologia; a vacina contra o HPV; controvérsias da vacina contra o HPV e o futuro da vacina contra o HPV.

DISCUSSÃO

1. A INFEÇÃO PELO HPV

1.1 O HPV, carcinogênese e lesões associadas

O HPV, pertencente à família *Papillomaviridae*, é capaz de infectar as células epiteliais da mucosa genital e da mucosa oral ou cutânea.⁸ Trata-se de um pequeno vírus oncogénico de 50-55nm, composto por uma cápside icosaédrica que encerra no interior o genoma viral, disposto numa dupla cadeia circular de DNA com aproximadamente 8000 pares de bases. O genoma do HPV é composto por três regiões: uma região reguladora (LCR - *Long Control Region*), uma região precoce (E - *Early*) e uma região tardia (L - *Late*). A região não codificante (LCR), localizada entre as regiões L1 e E6, contém elementos reguladores necessários para replicação e transcrição do DNA viral.^{9,10}

A região E é composta por genes precoces, dos quais se destacam os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7. Os genes E1 e E2 codificam as proteínas precoces E1 e E2, que regulam a replicação do DNA viral, assim como a expressão de proteínas virais. A proteína E2 está envolvida na repressão transcricional de E6 e E7, sendo a sua perda indutora de desregulação na expressão de E6 e E7. A função do gene E3 não está completamente esclarecida. A proteína viral E4 é expressa nos estádios tardios da infecção e tem um papel importante na alteração da matriz intracelular, maturação e libertação de novas partículas virais. Pensa-se que a proteína E5 potencia a atividade do EGFR estimulando a proliferação celular. As oncoproteínas E6 e E7 são importantes na transformação e malignização celular, regulando o ciclo viral na célula, associando-se aos fatores supressores tumorais presentes na célula: a E6 associa-se a níveis celulares de p53 e a E7 atua na proteína retinoblastoma (pRB).⁹⁻¹¹

A região L contém dois genes tardios L1 e L2, que codificam as proteínas estruturais L1 e L2 constituintes da cápside. A identidade de cada HPV é deste modo conferida pela sequência da proteína L1 presente na cápside e são também estas as proteínas as mais imunogénicas, com a capacidade de se autoestruturar espontaneamente em partículas semelhantes a vírus

(VLPs). A descoberta destas VLPs, semelhantes ao HPV mas desprovidas de material genético, foi crucial para a formulação das atuais vacinas.⁹⁻¹¹

Até à data foram descritos mais de 200 genótipos de HPV, dos quais aproximadamente 40 genótipos são responsáveis por infectar a região anogenital. Estes estão subdivididos em dois grupos, HPV de baixo risco e HPV de alto risco, de acordo com a sua capacidade de infectar as células e conseqüentemente causar ou não transformação neoplásica.^{9,10}

Os tipos de HPV considerados de baixo risco oncogénico são os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72 e 81, não apresentando capacidade carcinogénica uma vez que mantêm o seu DNA na forma episomal. Os tipos de HPV de baixo risco mais prevalentes (HPV6 e HPV11), são causa de 96-100% de verrugas anogenitais (*Condyloma acuminata*) e de papilomatose respiratória recorrente, assim como de uma elevada proporção de lesões intraepiteliais cervicais, vulvares, vaginais e anais.⁹

Os HPVs alto risco são assim designados por se associarem frequentemente ao desenvolvimento de lesões pavimentosas intraepiteliais de alto grau (HSIL) e a neoplasias. A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu, até ao momento, doze genótipos HPV como sendo de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59), reconhecendo outros tipos (68, 73) como "possivelmente" causadores de cancro. Outros tipos de HPV (26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 e 82), filogeneticamente próximos dos de alto risco e, por isso, com potencial carcinogénico, foram identificados em cerca de 3% dos CCU de forma isolada.¹²

Diversos estudos mostraram que o DNA do HPV é encontrado em 99,7% dos CCU, sendo os tipos 16, 18, 45 e 31 os mais frequentes.^{2,13} O HPV16 é o mais prevalente, observando-se em mais de 50% dos casos de CCU. Este valor aumenta para 70% quando se considera também o HPV18. Vários tipos de HPV podem estar presentes na mesma amostra; contudo, não há associação com o aumento de risco de progressão neoplásica.¹⁴ A infeção por HPV está ainda implicada em 20% a 90% dos carcinomas epidermóides, da orofaringe, da vulva e

da vagina e do pênis. Estima-se que pelo menos 90% de todos os cânceros anais são causados pelo HPV16 e HPV18 e que 40% dos cânceros vulvares, que ocorrem principalmente em mulheres mais velhas, estão associados ao HPV16.²

A evolução da infecção pelo HPV no organismo humano é caracterizada em 80-90% dos casos como autolimitada, ocorrendo a sua eliminação espontânea nos primeiros dois anos.¹⁵ Apenas 10-20% dos indivíduos desenvolvem infecção persistente, existindo um período de latência entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de lesões pré-malignas ou malignas. Este facto sugere que, apesar de mais de 99% dos CCU estarem associados a infecção por HPV de alto risco, existem outros fatores que podem agir como cofatores na carcinogénese cervical, entre eles: precocidade do início da atividade sexual, multiplicidade de parceiros sexuais, multiparidade, predisposição genética, deficit imunológico, tabagismo, uso de contraceptivos orais e co-infecções por *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, herpesvírus e VIH.¹

Como já referido, o HPV é transmitido por contato direto das mucosas infetadas, mas não é necessário ocorrer penetração para que tal ocorra. O contato direto pele/mucosa e pele/pele é também um modo conhecido de transmissão. Apesar de mais raro, também pode ocorrer por via vertical durante a gestação ou durante o parto.¹⁴

1.2 Epidemiologia

Atualmente a infecção pelo HPV é considerada a infecção sexualmente transmissível mais frequente em todo o mundo. Apesar dos primeiros estudos sobre a etiologia deste vírus remontarem a 1907, só na década de 70 com *zur Hausen*, se iniciou o estudo da correlação entre a etiologia do cancro do colo do útero e a infecção por HPV.¹ Surge assim um importante desafio para a saúde pública, principalmente nos PVD, onde mais de 85% dos casos de mortes por CCU a nível mundial são observados, estimando-se que este número ascenda a 90% no ano de 2020.¹⁶

Um estudo epidemiológico realizado em 38 países dos 5 continentes avaliou a distribuição dos genótipos de HPV em mulheres com CCU. Os resultados confirmaram o impacto global dos oito tipos mais comuns de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58) para o carcinoma epidermóide e o papel predominante dos tipos 16, 18 e 45 no adenocarcinoma cervical. Foram ainda descritos alguns tipos de HPV filogeneticamente classificados como oncogénicos (HPV 26, 30, 67, 69 e 82), mas raramente mencionados em estudos epidemiológicos.¹⁷ O HPV16 e HPV18 são os dois tipos mais prevalentes com uma contribuição relativa de 71%. Estes dados, associados ao somatório dos restantes tipos de HPVs mais comuns, perfazem um total de 91% das infeções por este vírus nos 5 continentes.^{17,18}

Estima-se, com base em observações transversais, que 10% das mulheres em todo o mundo com achados citológicos normais apresentam uma infecção por HPV na mucosa cervical e que mais de 99% dos casos de neoplasia cervical contem DNA de HPV. Todavia, estes resultados podem variar ligeiramente em função do tipo de HPV de alto risco em causa, do país ou região demográfica envolvida e de fatores étnicos ou socioeconómicos.^{14,17} Os índices máximos de prevalência da infecção ocorrem mundialmente em mulheres jovens com idades inferiores a 25 anos, observando-se um declínio da prevalência a partir dos 45 anos. Esta é a tendência observada na maioria dos países desenvolvidos. Contudo, em vários

estudos, observa-se na faixa etária mulheres entre os 50-55 anos um novo pico de infeção, que pode estar associado à reativação do vírus latente ou refletir de uma nova infeção. Nos homens, a aquisição da infeção ocorre na adolescência e a prevalência mantém-se constante nas décadas subsequentes.^{14,17,19,20}

O estudo CLEOPATRE Portugal, foi o primeiro estudo epidemiológico sobre o HPV realizado em Portugal, abrangendo 2326 mulheres com idades compreendidas entre 18-64 anos, residentes em Portugal continental. A incidência global de infeção pelo HPV no estudo foi de 19,4%, sendo a maior prevalência em mulheres dos 18-24 anos. Em 76,5% das infeções foram detetados tipos de HPV de alto risco, das quais 36,6% incluíam vários tipos simultaneamente. O HPV de alto risco mais comum foi o HPV16 e pelo menos um dos tipos de HPV 6/11/16/18 foi detetado em 32,6% das infeções. Observou-se também uma relação estatisticamente significativa entre a infeção de alto risco e as alterações citológicas. A prevalência de HPV em amostras citológicas normais foi de 16,5%.²¹ Este estudo permitiu ainda concluir que a prevalência extrapolada da infeção pelo HPV é maior em Portugal do que em outros países vizinhos, como Espanha. Deste modo, a maior incidência e mortalidade do CCU em Portugal pode estar relacionada com a maior prevalência de infeção por HPV e, muito provavelmente, com a ausência de um Programa Nacional de Rastreio do CCU que, embora planeado, ainda não está completamente implementado.^{4,21,22}

Apesar da prevenção, o CCU ocupa a quarta posição a nível mundial dos cancros mais comuns nas mulheres e a sétima posição em geral, com 528000 novos casos estimados em 2012.³ Embora o número de novos casos tenha aumentado nos últimos anos, o CCU tem diminuído a sua frequência relativa face a outras neoplasias. De acordo com as estimativas globais de cancro (GLOBOCAN), cerca de 85% dos casos a nível mundial ocorrem nas regiões menos desenvolvidas, representando quase 12% de todos os cancros nas mulheres. Uma das razões para esta discrepância centra-se no facto de a maioria dos países

desenvolvidos possuem programas de rastreio organizado, reduzindo as suas taxas de incidência em cerca de 75%.³

Consideram-se regiões demográficas de alto risco para infeções por HPV todas as áreas cuja incidência padronizada à idade é superior a 30 casos por 100000 habitantes. Nesta categoria incluem-se sobretudo PVD, nomeadamente nas regiões da África Oriental (42,7), na Melanésia (33,3) ou no Sul de África (31,5). No extremo oposto, encontram-se países pertencentes à Ásia Ocidental (4,4) ou à Austrália/Nova Zelândia (5,5). Estas discrepâncias são relativamente recentes e devem-se à implementação de programas de rastreio entre 1960 e 1970 nestas últimas regiões.^{3,23}

Estima-se que em 2012 morreram cerca de 266000 mulheres em todo o mundo por CCU, representando 7,5% de todas as mortes por cancro no sexo feminino. Assim, 9 em cada 10 (87%) mortes por CCU ocorreram em PVD e o risco médio de mortalidade por CCU antes dos 75 anos é três vezes superior nos PVD, comparativamente aos países desenvolvidos. Nestes últimos as taxas de mortalidade são substancialmente inferiores às da incidência. O coeficiente de mortalidade mundial para incidência é de 55%. A sobrevivência varia de região para região e o prognóstico é melhor nas regiões com baixo risco.^{3,23}

Em Portugal, considerando os dados do Registo Oncológico Nacional de 2010, o CCU registou uma taxa de incidência bruta e padronizada de 13,5/100000 de tumores malignos por localização e sexo, sendo o nono cancro mais frequente no sexo feminino (3,5% das mulheres), com uma razão mortalidade/incidência de 30%. A região centro (ROR-CENTRO), registou a taxa incidência de CCU mais baixa (10/100000), contrastando com região do Sul (ROR-SUL) onde se observou o valor mais elevado (15,7/100000) a nível nacional. O grupo etário dos 45-49 anos foi aquele que registou a taxa de incidência de CCU mais elevada (25,1%) no ano 2010 em Portugal.⁴

2. VACINA CONTRA O HPV

O aparecimento das vacinas profiláticas contra a infecção pelo HPV abriu uma nova perspectiva na prevenção primária do CCU e de outras doenças associadas ao HPV. Em 1991, Zhou *et al.* foram os primeiros a desenvolver uma inovadora vacina profilática baseada em partículas semelhantes a vírus VLPs, não infecciosas, produzida por tecnologia de DNA recombinante.¹⁵

Atualmente, no mercado encontram-se disponíveis três vacinas profiláticas contra o HPV: a vacina bivalente; a vacina quadrivalente e, mais recentemente, a vacina nonavalente.²

A vacina Cervarix™ contém VLPs L1 das estirpes oncogénicas HPV 16 e 18. Para a síntese das proteínas L1, são usados genes clonados a partir do sistema de expressão de Baculovírus, que utiliza células Hi-5 Rix4446 provenientes do inseto *Trichoplusia ni*. As proteínas L1 purificadas são posteriormente adsorvidas no hidróxido de alumínio sendo, por fim, adicionado o sistema adjuvante AS04 destinado a aumentar a resposta imune.^{15,24-26}

A vacina Gardasil® tem como alvo as estirpes oncogénicas de HPV16 e 18 e as duas estirpes não oncogénicas de HPV6 e 11, e tem indicação para administração em indivíduos do sexo feminino e masculino a partir dos de 9 anos de idade. A Gardasil9®, licenciada em 2014, acrescenta à vacina quadrivalente os tipos 31, 33, 45, 52 e 58, e está indicada para adolescentes e jovens adultas de ambos os sexos, com idade compreendidas entre 9-26 anos.²⁷ Os antígenos destas vacinas por sua vez, são produzidos a partir do sistema de expressão da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. As suas VLPs são adsorvidas no adjuvante amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio e formuladas com cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato-80, borato de sódio e água para preparações injetáveis.^{15,24,25,28}

A vacina quadrivalente, a bivalente e a nonavalente foram licenciadas em 2006, 2007 e 2014 respetivamente e, atualmente, encontram-se comercializadas em mais de 100 países de

todo o mundo. Em 2007, a Austrália foi o primeiro país a incluir a vacina contra o HPV no PNV, e em 2015 já estava abrangida pelo plano de vacinação de 72 países.^{5,29}

Em Portugal, a vacina faz parte do Programa Nacional de Vacinação desde 2008 integrando adolescentes do sexo feminino com 13 anos. Entre 2009 e 2011, *inclusive*, foi implementada uma campanha de repescagem com o objetivo de vacinar a coorte de jovens adultas que completassem 17 anos durante os anos da campanha.³⁰ Em 2 de janeiro de 2017 a vacina quadrivalente será substituída pela vacina nonavalente, mantendo-se o esquema de duas doses que irá ser administrado em raparigas com 10 anos, não havendo recomendação para administrar em rapazes.^{7,31}

As vacinas disponíveis devem ser administradas em ambos os sexos por injeção intramuscular, segundo o esquema de duas doses (0 e 6 meses)ⁱ, para adolescentes com 9 a 14 anos, *inclusive*, ou segundo o esquema de três doses (0, 1 ou 2 e 6 meses) para adolescentes com mais de 15 anos.^{26,27,32}

Estas vacinas não foram concebidas para a eliminação do agente viral HPV tendo, por isso, apenas um carácter profilático. Conferem proteção contra os genótipos de HPV contemplados na vacina protegendo contra infeções ou re-infeções. As vacinas bivalente e quadrivalente possuem um benefício comparável de 70% na prevenção do CCU. Também está documentado que a vacina quadrivalente previne 90% das verrugas genitais e 95% da papilomatose respiratória recorrente.¹⁵ Relativamente à vacina nonavalente, usando a média global da prevalência dos diferentes tipos de HPV, é expectável que proporcione proteção contra os tipos de HPV que representam 90% dos casos de CCU e 90% dos casos de verrugas genitais. Esta vacina também deverá proteger contra a grande maioria dos cancro da vagina, anal, vulva e pénis relacionados com o HPV. Estima-se que a vacina possa proteger também contra mais de 90% dos casos de papilomatose respiratória recorrente associada ao HPV, bem

ⁱ Se a segunda dose da vacina for administrada antes do 5º mês após a primeira dose, deve ser sempre administrada uma terceira dose.

como aproximadamente 93% dos tipos de HPV responsáveis pelo cancro da cabeça e pescoço.^{27,33} A vacina nonavalente demonstrou ainda uma eficácia de 90,2% na redução de procedimentos terapêuticos excisionais do colo do útero causados pelos 5 tipos de HPV adicionais.⁷

As três vacinas demonstraram alta imunogenicidade, com títulos de anticorpos muito superiores às infeções naturalmente adquiridas, permanecendo elevada o suficiente para prevenir infeções. Até à data foi demonstrado que a vacina bivalente e quadrivalente possibilitam a proteção contra a infeção por HPV durante 9 e 5 anos respetivamente; contudo, a duração da imunogenicidade efetiva destas vacinas ainda é desconhecida.^{15,25}

A segurança e tolerabilidade das vacinas foi avaliada em vários estudos, apresentando perfis semelhantes nos grupos vacinados e de controlo. Apesar de serem consideradas como vacinas de alto perfil de segurança ainda é necessário comprovar este facto para a vacina nonavalente, devido à sua recente aprovação e à existência de poucos estudos neste âmbito.²⁵

Embora as vacinas bivalente e quadrivalente sejam dirigidas contra os dois tipos oncogénicos mais prevalentes (HPV16 e 18), a neutralização cruzada de outros tipos de HPV relacionados parece conferir imunidade cruzada. Contudo, no estudo PATRICIA (*Papiloma Trial Against Cancer in Young Adults*) observou-se que a longo prazo a imunidade cruzada começa a desaparecer, e após um período de 6,4 a 8 anos, não apresenta significado estatístico.^{34,35} A proteção cruzada é presumivelmente conferida por epítomos neutralizantes, comuns entre tipos de HPV estreitamente relacionados, apesar destes ainda não terem sido identificados. Esta eficácia, conferida pela imunidade cruzada, refere-se a tipos de HPV não incluídos nas vacinas, nomeadamente HPV31, 33 e 45, proporcionando uma proteção contra infeções e lesões associadas.^{34,36}

3. CONTROVÉRSIAS DA VACINA CONTRA O HPV

Após dez anos da primeira vacina contra o HPV ter sido licenciada pela FDA, as controvérsias relacionadas com a vacina contra o HPV continuam a dividir opiniões. Seguem-se os aspetos que mais se tem debatido ao longo destes anos.

3.1 Doses e vias de administração

Devido aos desafios e ao custo de administrar três doses de vacina contra o HPV, tem surgido o interesse pelo esquema de duas doses ou de programas com intervalos alternativos entre as doses.²⁹ A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou recentemente o esquema de duas doses da vacina bivalente e quadrivalente para adolescentes dos 9-14 anos e dos 9-13 anos respetivamente.³⁷

Atualmente, o esquema de duas doses foi adotado em programas de vacinação pública do Brasil, Chile, Alemanha, México, Holanda, Quebec, África do Sul, Suíça e Reino Unido. Adicionalmente, os PVD são obrigados a implementar o esquema de duas doses para obter o apoio financeiro da *GAVI Alliance*, uma aliança de vacinação que apoia projetos em países em desenvolvimento.^{37,38} Como o pico de infeção pelo HPV é entre os 20 e 25 anos, a proteção conferida pela vacina quando administrada em duas doses deve durar pelo menos dez anos.³⁷

Os benefícios do esquema de duas doses são a redução do custo do programa de vacinação, um menor risco de efeitos adversos, maior facilidade em implementar o esquema e maior adesão com o conseqüente aumento da cobertura vacinal.^{37,39}

Recentemente, a análise combinada dos estudos *Costa Rica Vaccine* e *PATRICIA* demonstrou que quatro anos após se ter administrado uma ou duas doses da vacina bivalente em raparigas com idades entre 15-25 anos se obteve uma proteção similar à fornecida pelas três doses de vacina contra o HPV.⁴⁰ Também no estudo apresentado por *Lazcano-Ponce et al.*, se verificou que a resposta dos anticorpos no grupo ao qual foi administrado o esquema de duas doses (9-10 anos) foi maior do que no grupo que recebeu as três doses (18-24 anos),

mesmo nas cerca de 26% das mulheres adultas que eram seropositivas para o HPV16 e para quem a vacina possivelmente atuou como reforço.⁴¹

Relativamente ao efeito de proteção cruzada contra os tipos 31, 33 e 45, o estudo de *Drolet et al.*, revelou que o resultado é independente da dose da vacina administrada.³⁴

O cepticismo expresso quanto à durabilidade da proteção da vacina surge com os resultados obtidos noutros estudos que, no que respeita à vacina quadrivalente, evidenciam uma diminuição dos níveis de anticorpos após dois anos de conclusão do esquema vacinal com duas doses.³⁸ Para além disso, a OMS apresentou em 2014 um relatório com resultados inconclusivos quando à comparação direta entre o esquema de duas doses e o de três doses administrado em raparigas do mesmo grupo etário.⁴²

Apesar disso, estudos epidemiológicos realizados nos programas nacionais de imunização na Austrália e Suécia revelaram eficácia na prevenção de verrugas genitais mesmo quando o esquema da vacina quadrivalente administrado foi incompleto.³⁸

As principais limitações destes estudos, que podem deturpar os resultados dos diferentes esquemas de vacinação, prendem-se com o reduzido número de participantes, a sua seleção e acompanhamento limitado ao longo do estudo, com possibilidade de enviesamento dos resultados de avaliação da eficácia quando administradas menos doses. A eficácia observada pode ainda ser influenciada pela imunidade de grupo, o que falseia os resultados em favor dos esquemas de menos doses de vacina. A evidência que poderá fundamentar a utilização de um menor número de doses para prevenir o CCU levará mais tempo a emergir, dada a longa história natural da doença e a idade das adolescentes até agora vacinadas.³⁸

O México e o Quebec implementaram recentemente no seu PNV um esquema alternativo de 0, 6 e 60 meses para vacinar as adolescentes dos 9-10 anos. A relevância da terceira dose poderá ser avaliada após 5 anos, podendo esta ter um efeito de reforço, caso resulte num aumento dos níveis de anticorpo, o que conferirá uma maior proteção. Permitirá também

comparar a imunogenicidade do esquema de duas doses *versus* três doses da vacina bivalente nas condições reais de um programa de vacinação.⁴¹

A OMS apresentou um outro relatório que compara a administração do esquema de duas doses em diferentes intervalos de tempo (0/6 *versus* 0/12 meses). Os resultados revelaram que um mês após ter sido administrada a última dose, o esquema de 6 meses evidenciou melhores resultados comparando com o intervalo de 12 meses em todos os grupos etários (9-14, 15-19, 20-25 anos).⁴²

No que diz respeito às vias de administração, os fabricantes da vacina contra o HPV recomendam que esta seja injetada por via intramuscular, preferencialmente na região deltoide do braço ou na porção anterolateral superior da coxa. Quando administrada concomitantemente com outras vacinas, devem ser aplicadas em diferentes locais de injeção. As vias intravascular, subcutânea e intradérmica não são recomendadas.^{26,32,43}

3.2 Eficácia e durabilidade da vacina

A eficácia das vacinas contra o HPV nas mulheres até aos 25 anos de idade está bem demonstrada; em mulheres até aos 45 anos, a evidência atual aponta para uma eficácia importante na redução do risco de infeção persistente e/ou aquisição de lesões precursoras de CCU. Contudo, a eficácia em idades superiores ainda não está totalmente estabelecida e existem dúvidas quanto à utilidade da vacina nessas idades.²⁵

Vários estudos têm sido realizados para comprovar a eficácia da vacina contra o HPV. Segundo a revisão sistemática e a meta-análise realizada por *Drolet et al.*, que se baseou numa amostra de mais de 140 milhões de mulheres e homens de nove países desenvolvidos, foi observada uma diminuição significativa da infeção por HPV em 4 anos após a implementação de programas de vacinação. Em países com uma elevada cobertura vacinal, a infeção por HPV16 e HPV18 e verrugas anogenitais diminuíram mais de 60% nas raparigas até aos 20 anos. Verificou-se também uma associação positiva entre o aumento da cobertura vacinal e a redução de infeção por HPV16 e HPV18 em jovens do sexo feminino com mais de 20 anos e de verrugas anogenitais em ambos os sexos. Apesar desta meta-análise ser baseada em estudos epidemiológicos retrospectivos e, por conseguinte, não ser possível estabelecer uma relação causa-efeito, muitos fatores sugerem fortemente que a diminuição de casos de infeção por HPV na população pode ser atribuída à vacina contra o HPV. Outros estudos também demonstraram que mulheres vacinadas revelaram menor incidência de infeção por HPV do que mulheres não vacinadas.^{44,45}

Apesar de todas as vantagens que parecem ser inerentes à aplicação da vacina contra o HPV, é necessário ter em atenção as fontes de enviesamento que podem sobre-estimar o efeito da vacinação. Não se pode ignorar o facto de que a aposta na divulgação de informação sobre o HPV para fins de licenciamento da vacina do HPV e dos programas de vacinação permitiu a consciencialização das pessoas sobre as verrugas anogenitais podendo, deste modo, haver um

enviesamento relacionado com o conseqüente aumento de procura dos serviços de saúde e o aumento de diagnósticos ao longo do tempo. Por outro lado, a maioria dos estudos têm pouca ou nenhuma informação sobre o controlo da atividade sexual, que pode ter aumentado ao longo do tempo.⁴⁶⁻⁴⁸ Estas limitações podem justificar, por exemplo, o ligeiro aumento da prevalência da infeção por HPV de alto risco não incluídos na vacina e das consultas por verrugas anogenitais no período pós-vacinal dentro dos grupos com baixa ou nenhuma cobertura vacinal. É preciso também ter em atenção que apesar da validade externa dos estudos observados ser geralmente significativa, a maioria foi realizada em indivíduos com acesso a serviços de saúde e deste modo, os resultados apresentados correm o risco de não serem completamente reprodutíveis por, não abrangerem os grupos com baixo nível de acesso aos serviços de saúde.^{33,34}

Outro aspeto a considerar é o facto da vacina não ter sido implementada há tempo suficiente para se avaliar o declínio da eficácia da vacina, apesar de ensaios clínicos randomizados terem demonstrado que não houve um declínio da eficácia da vacina em 9,4 anos de *follow-up*.⁴⁹

Por fim, e não menos importante, o período de tempo que decorre entre a infeção e o cancro do colo do útero não permite reunir evidências do efeito direto que a vacina possa ter sobre as neoplasias relacionadas com o HPV. Contudo, e uma vez que a infeção pelo HPV é considerada causa direta de lesões cervicais pré-neoplásicas que, por sua vez, são as precursoras do CCU, os resultados intermédios obtidos foram aceites pelos órgãos reguladores de todo o mundo.^{45,50}

Relativamente à necessidade de reforço vacinal para prevenir um eventual decréscimo de imunidade conferida pela vacina contra o HPV, ainda não existem resultados sobre a proteção vacinal além dos 9 anos, não sendo possível concluir pela necessidade de reforço vacinal.

26,27,32,51

3.3 Custo-benefício da implementação da vacina

A avaliação da rentabilidade das vacinas contra o HPV é fortemente influenciada por parâmetros como o preço da vacina, os custos operacionais, a prevalência do HPV e respectivos sub-tipos, o número de doses administradas, a adesão ao rastreio e os custos inerentes ao tratamento do CCU, especialmente em contextos com recursos limitados.⁵²⁻⁵⁴ A análise global do custo-efetividade sugere que a vacinação de adolescentes é geralmente rentável, particularmente no contexto de recursos limitados, onde as medidas alternativas de prevenção e controlo do CCU geralmente têm uma cobertura deficitária.⁵⁵⁻⁵⁷

Dois modelos dinâmicos, de transmissão individual e compartimental, avaliaram o impacto das vacinas contra o HPV, da infeção por HPV, da transmissão sexual e da história natural. Ambos os modelos concluíram que, a suposição de que o esquema de duas doses a ser administrado apenas ao sexo feminino tem uma duração de proteção de mais de 20 anos, poucos casos serão prevenidos por uma terceira dose. No entanto, se se assumir uma duração de proteção inferior a 10 anos, o benefício adicional da terceira dose será muito maior. Em países desenvolvidos, supondo-se que a duração de proteção será de 10-20 anos, a terceira dose não é considerada custo-efetiva. A rentabilidade dos esquemas de vacinação de duas doses *versus* três doses em PVD ainda não foi avaliada.²

Alguns estudos realizados no contexto de países desenvolvidos relatam que a vacinação de rapazes adolescentes no contexto da prevenção do CCU pode ser potencialmente rentável, se a cobertura vacinal das raparigas for elevada.^{58,59} No entanto, a maioria das análises em contexto de países desenvolvidos indica que a extensão da vacina ao sexo masculino não é rentável a menos que a cobertura vacinal feminina seja baixa e/ou o preço da vacina seja muito baixo.⁶⁰

Um modelo canadiano em particular, sugere que haverá pouco benefício adicional em estender o grupo alvo ao sexo masculino. No Brasil, um estudo de custo-efetividade

pressupôs que a vacina prevenia infecções por HPV16 e HPV18 em indivíduos não previamente infetados e que a proteção era vitalícia, a cobertura variou entre 0-90% em ambos os sexos e o custo por indivíduo vacinado variou entre 25-400\$. Com uma cobertura de 90% e vacinando apenas raparigas, permitiu reduzir 63% de CCU. Incluindo os rapazes neste nível de cobertura, apenas se observou um acréscimo de 4% na redução do CCU. Com um custo por pessoa vacinada de 50\$, vacinando apenas raparigas custaria \$200 por ano de vida salva (YLS), e quando se incluem rapazes varia entre 810-18650\$ por YLS, dependendo da cobertura. Para todos os níveis de cobertura, o aumento da cobertura das raparigas era mais eficaz e menos dispendioso do que nos cenários que incluíam os rapazes no programa de vacinação.^{2,61}

Em Portugal, uma análise de custo-utilidade e custo-efetividade realizado em mulheres dos 26 aos 55 anos pela Escola Nacional de Saúde Pública demonstrou que a vacinação neste grupo etário “poderá ser uma opção custo-efetivo permitindo um aumento de anos de vida, uma diminuição dos casos e mortes por CCU e um incremento de anos de vida ajustados à qualidade”.⁶²

3.4 Efeito da vacina na prevenção do CCU e de outros câncros

O HPV é responsável por cerca de 5% de todos os câncros no mundo, estando comprovado que é agente etiológico do CCU, cancro da vulva e da vagina, cancro do ânus, cancro do pênis e cancro da cabeça e pescoço associados à infecção pelo HPV.⁶³

Um estudo realizado por Munõz *et al.*, demonstrou que a vacina quadrivalente foi até 100% eficaz na redução do risco de lesões cervicais, vulvares e vaginais de alto grau associadas ao HPV 16/18 e de verrugas genitais associadas à infecção pelo HPV 6/11.⁶⁴ Contudo, a maioria das raparigas que receberam a vacina contra o HPV ainda são muito jovens, não abrangendo as idades em que os câncros da vulva e da vagina são prevalentes. Deste modo ainda não é possível conhecer o verdadeiro impacto da vacina contra o HPV nestes câncros. No entanto, existem dados promissores sobre a redução da incidência da doença com a implementação de programas de vacinação em alguns países.⁶⁵

Relativamente ao cancro do ânus e do pênis, a maioria dos estudos em curso abrange a população masculina. Apesar de ainda não haver dados conclusivos sobre a eficácia da vacina contra o HPV nestes câncros, Palefsky *et al.*, demonstrou que a vacina quadrivalente pode reduzir até 90% das lesões perianais e perineais e até 100% das lesões intraepiteliais penianas associadas à infecção pelo HPV.⁶⁶

O cancro da cabeça e pescoço, ao contrário do CCU, surge em idades mais avançadas e por isso não se sabe se a vacina contra o HPV será útil. Será necessário conhecer-se melhor o mecanismo molecular de desenvolvimento do carcinoma orofaríngeo antes de se usar a vacina contra o HPV na prevenção/tratamento das neoplasias da cabeça e pescoço associadas à infecção pelo HPV.⁶⁷

3.5 Implementação da vacina

3.5.1 No sexo feminino

Para se beneficiar do potencial profilático, o primeiro alvo populacional a ser considerado para a vacinação de rotina são as adolescentes e jovens adultas na idade imediatamente antes de iniciar a atividade sexual. Definir a idade de vacinação abaixo desta idade não impedirá muitos casos de infecção e deve ser evitado até que haja evidência de que a vacina tem uma proteção prolongada por mais de 15-20 anos. De modo a aumentar os benefícios da vacinação a curto prazo e acelerar o impacto dos programas de vacinação contra o HPV pode-se optar por abranger raparigas ligeiramente mais velhas e jovens mulheres para campanhas de repescagem.⁶⁸

Sabe-se também que a elevada eficácia clínica em mulheres sem evidência de infecção pelos tipos de HPV presentes na vacina mostra que, vacinar antes da exposição ao HPV teria maior impacto na incidência de verrugas genitais, LSIL, HSIL e CCU. Além disso, estudos demonstram que vacinar adolescentes confere maior imunogenicidade do que jovens com idade superior a 15 anos. No entanto, é de considerar que mulheres adultas e sexualmente ativas desejem receber a vacina para sua proteção individual.⁶⁹ Wright *et al.*, consideram que a administração da vacina contra o HPV é aceitável nestes casos, uma vez que é imunogénica e segura para mulheres sexualmente ativas.⁷⁰ Contudo, outros autores defendem que a vacinação de jovens com mais de 26 anos requer mais informação sobre a eficácia da vacinação nestas idades.⁶⁸

Tendencialmente pensa-se que apenas as raparigas heterossexuais representam o grupo de risco, ignorando-se o facto de que as raparigas sem vida sexual ativa ou que têm relações sexuais com outras mulheres não representam risco. É com base nesta crença que este grupo tem menor probabilidade em aceitar a vacina contra o HPV. Contudo o estudo apresentado Agénor *et al.*, mostra que este grupo pode ter um risco particularmente elevado de desenvolver CCU e, além disso, as adolescentes e jovens adultas que não têm parceiros

sexuais, poderão eventualmente iniciar a sua vida sexual mais tarde, representando uma população ideal para a vacinação contra o HPV. Deste modo, o esforço na educação e promoção da vacina contra o HPV não deve ser limitado às raparigas heterossexuais.⁷¹

A análise de casos feita por Marty *et al.*, demonstrou o impacto que a vacina contra o HPV pode ter na Europa. Assumindo uma taxa de cobertura média teórica de 70%, a administração da vacina contra o HPV nas raparigas repercutiu-se numa notável redução da incidência de doenças relacionadas com infeção por HPV em ambos os sexos comparativamente com aplicação do rastreio isoladamente. Apenas com recurso ao rastreio, estima-se uma incidência anual de 290000 casos de verrugas genitais e cerca de 30000 casos de neoplasias associadas à infeção por HPV em mulheres; a implementação da vacina contra o HPV em adolescentes e jovens adultas veio permitir uma redução de 79% e 84% respetivamente, em comparação com o rastreio isolado.⁶⁰

3.5.2 No sexo masculino

Apesar da introdução generalizada de programas nacionais de vacinação contra o HPV em raparigas, ainda são poucos os países que recomendam a vacina para os rapazes. Vacinar ambos os sexos continua a ser uma questão controversa.²⁰ Em estudo com modelos matemáticos, que apenas consideram a redução do CCU como o único benefício de saúde pública, estes indicam que a vacinação dos rapazes apenas contribui com um pequeno benefício na redução da incidência da doença.⁷² No caso das infeções sexualmente transmissíveis prevê-se que a longo prazo, após uma imunização generalizada de um dos sexos, a imunidade grupal conferida a este impeça a propagação da doença.²⁰ No entanto, tal como se verifica com as mulheres, os homens desenvolvem cancro anal, oral e da orofaringe atribuíveis ao HPV e estes apresentam um peso equivalente ao das mulheres no desenvolvimento de verrugas genitais.⁷³ No entanto, nesta estratégia de vacinação, os homens homossexuais têm pouco benefício conferido pela imunização de grupo, permanecendo

vulneráveis à infecção pelo HPV. Este cenário apoia-se nos resultados obtidos num estudo australiano, onde após a vacinação de mulheres e de homens heterossexuais com idade inferior a 21 anos, a incidência de verrugas genitais reduziu em mais de 90% durante o período de 3 anos em ambos os sexos, mas não houve redução nos homens homossexuais.^{20,74} Em contraste, na Dinamarca, apesar da elevada cobertura vacinal e de uma redução acentuada de verrugas genitais em jovens mulheres com menos de 18 anos, apenas foi observado uma pequena diminuição da incidência de verrugas genitais nos homens.⁷⁵

Em alguns países, a vacinação de ambos os sexos foi recomendada, nomeadamente nos EUA, Canadá e Austrália. Uma avaliação cuidada, através de modelos matemáticos, evidenciou vantagens quanto ao custo-efetividade na vacinação da população masculina, tendo em conta diferentes diretrizes nomeadamente, preço da vacina, população abrangida pela vacinação e fatores intrínsecos à vacinação no sexo masculino.²⁰

Todos os homens, independentemente da orientação sexual, apresentam um risco significativo de infecção por HPV, sendo esse valor superior em países desenvolvidos. Assim, a vacinação contra o HPV em populações masculinas pode tornar-se uma vantagem na imunização de grupo e na redução da carga viral na população.^{20,60}

Segundo o estudo apresentado por *Schuler et al.* 2015, um dos fatores relacionados com a baixa taxa de vacinação nos rapazes é a crença dos pais em relação à vacina. Neste estudo, 59% dos pais inquiridos responderam que acreditavam que a vacina quadrivalente podia causar efeitos colaterais desconhecidos a longo prazo. Outras razões apontadas para a não vacinação dos filhos consistiram em considerarem desnecessária (24,5%), ausência de aconselhamento do médico assistente (22,1%), falta de conhecimento (15,9%), filho não sexualmente ativo (14,7%), adolescente do sexo masculino (12,0%), preocupação com a segurança da vacina ou efeitos colaterais (5,6%) e outras razões (5%). Por sua vez, os pais que melhor aceitavam e compreendiam a razão da vacinação nos rapazes eram aqueles que

estavam melhor informados sobre a infecção por HPV.⁷⁶

Um outro aspeto observado no estudo de *Giuliano et al.* (2015), é o fato dos homens apresentarem baixos índices de seroconversão após a infecção pelo HPV, independentemente do local de infecção. Por este motivo, os homens podem ser alvo de infecções recorrentes, especialmente por HPV16, agente etiológico de cancro anal, orofaringe, oral e do pênis. Em contraste, verificou-se a seroconversão de quase 100% dos homens imunizados pela vacina quadrivalente, concluindo, o estudo, que a vacinação contra o HPV é o único método que garante proteção imunológica contra novas infecções por HPV e subsequentes doenças nos homens.^{20,77}

3.6 Rastreio do cancro do colo do útero e a vacina contra HPV

Após encontrada a relação entre a infeção pelo HPV e subsequente transformação neoplásica, desenvolveram-se duas abordagens para a prevenção do CCU: a) primária - através da imunização contra a infeção por HPV, de forma a prevenir o desenvolvimento de tais lesões e b) secundária - através do rastreio da infeção por HPV, que visa o diagnóstico de lesões assintomáticas precursoras da doença.⁶⁸ O método de rastreio mais utilizado é a citologia, mas nos últimos anos a identificação das mulheres infetadas com o HPV de alto risco através dos testes de biologia molecular adquiriu uma importância significativa.⁷⁸

Num projeto coordenado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), 31 especialistas de 11 países europeus e especialistas do IARC atualizaram as diretrizes europeias de rastreio do cancro do colo do útero para garantir a qualidade do mesmo. As atualizações tiveram em consideração o potencial dos testes primários de deteção do HPV e a vacina contra o HPV para melhor prevenção do CCU.⁵⁰

Segundo a Sociedade Portuguesa de Ginecologia, a redução da incidência e da mortalidade por CCU só será possível através da adoção de medidas de prevenção primária e secundária. As medidas de prevenção primária são: informação e sensibilização das populações para os fatores de risco associados ao CCU; a vacinação profilática contra o HPV, administrada universalmente e de forma gratuita no PNV; e a eventual recomendação da vacinação profilática contra o HPV fora do PNV. A prevenção secundária consiste na realização do rastreio oportunista de base populacional.⁷⁹

Com a inserção da vacina contra o HPV no PNV é importante sublinhar que esta não protege contra todos os tipos de HPV oncogénicos, pelo que o rastreio continua a ser essencial mesmo nas mulheres que tenham sido vacinadas.^{51,68,80} Acrescido a este aspeto está o facto do impacto da vacinação na incidência do CCU só se verificar a médio/longo prazo, pelo que é necessário incentivar a realização de programas de rastreio organizado cujos resultados na

redução da doença se verificam a curto prazo.⁶⁸ Em conjunto, o rastreio e a vacinação contra o HPV irão fornecer a melhor proteção contra esta patologia totalmente suscetível de prevenção.⁸¹

No estudo de Goldie *et al.* os resultados da análise indicaram que a adição da vacinação ao rastreio, comparativamente à realização apenas do rastreio, permitiria uma redução do risco de CCU entre 46% e 66%, consoante a eficácia da vacina varie entre 70% e 100%, respetivamente, e que no contexto do rastreio do CCU, a vacinação adicional das raparigas seria uma estratégia custo-efetiva.⁵⁴

No estudo de Mennini *et al.*, os resultados demonstraram que, comparativamente à realização apenas do rastreio, a vacinação adicional das raparigas permitiria a prevenção de: 1432 casos de CCU, 513 mortes por CCU; 9637 e 4255 de HSIL e LSIL, respetivamente.⁸²

3.7 Influência na fertilidade, gravidez e aleitamento

A população-alvo da vacina contra o HPV inclui mulheres em idade fértil. Todavia, até à data, apenas existem estudos animais que avaliam o impacto da vacinação na fertilidade. Para a vacina Gardasil[®] e Cervarix[™] foram realizados estudos em ratos que não revelaram efeitos adversos, diretos ou indiretos, relativamente à fertilidade, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. No entanto, como não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, e os estudos de reprodução animal não são sempre preditivos da resposta humana, a vacina não é recomendada para uso em mulheres grávidas.⁸³

A vacina contra o HPV não está recomendada na gravidez. Embora nem a Gardasil[®] nem a Cervarix[™] tenham sido associadas ao aparecimento de alterações no desenvolvimento fetal, os dados sobre a vacinação durante a gravidez ainda são limitados.^{84,85}

No estudo realizado por Dana *et al.*, que englobou 517 pacientes expostas à vacina quadrivalente contra o HPV, um mês antes da data de início da última menstruação e em qualquer momento durante a gravidez, demonstrou que as taxas de efeitos adversos, nomeadamente o aborto espontâneo e defeitos congénitos, não ocorreram em maior número do que as mulheres grávidas não expostas à vacina. Neste mesmo estudo, a avaliação dos resultados da gravidez em mulheres expostas à Gardasil[®] durante a gravidez não gerou preocupações até 2 anos após a sua administração.^{84,86}

Apesar da Cervarix[™] ter indicações para não ser administrada em mulheres grávidas ou com intenção de engravidar nos dois meses após a vacinação, os dados obtidos por vários estudos indicam que se trata de uma vacina segura para as mulheres grávidas.⁸⁴

Com base em vários estudos realizados, as vacinas bivalente e quadrivalente contra o HPV não parecem afetar a gravidez. Contudo é aconselhável que os médicos e outros prestadores de cuidados de saúde questionem todas as mulheres em idade fértil sobre a possibilidade de estarem grávidas ou que pretendam engravidar num curto prazo antes de

administrar a vacina. No caso de ser inadvertidamente administrada uma dose durante a gravidez, as restantes doses do esquema devem ser adiadas para depois da gravidez, idealmente num período de um ano, e esta informação deve constar no boletim da grávida. Porém, se o risco de infeção durante a gravidez for elevado e as oportunidades de vacinação após a gravidez forem reduzidas, é possível que os benefícios ultrapassem o potencial risco da vacinação. Nestas situações, a *Health Protection Agency* aconselha que a vacina poderá ser administrada mediante a prescrição médica.⁸⁴⁻⁸⁷

Relativamente à amamentação, existem indicações discrepantes consoante a vacina. De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da Cervarix™ e a Norma da Direção Geral de Saúde (DGS) 040/2011 atualizada em 26/01/2012, a vacina bivalente apenas deve ser administrada durante o aleitamento quando as possíveis vantagens sejam superiores aos possíveis riscos; de outro modo não deve ser recomendada, uma vez que ainda não foram realizados os estudos clínicos necessários para avaliar a segurança nos latentes. Já a Gardasil®, segundo o RCM e a mesma norma, não confere nenhuma contra-indicação para a sua administração durante o aleitamento. Esta informação é apoiada por estudos observacionais de mulheres que foram vacinadas durante o período da amamentação, não se tendo observado quaisquer efeitos atribuíveis à vacina quadrivalente nos recém-nascidos, nem redução da imunogenicidade da vacina. Nos ensaios clínicos realizados em mães que amamentavam e que receberam a Gardasil® ou placebo durante o período de amamentação, as taxas de reações adversas nas mães e nos lactentes foram comparáveis nos dois grupos. Adicionalmente, a imunogenicidade da vacina também foi comparável entre as mães que amamentavam e as mulheres que não amamentavam durante a administração da vacina.^{26,32,86,87}

Em resumo, apenas a Gardasil® pode ser usada na amamentação; contudo não existem dados que avaliem se os antígenos ou os anticorpos induzidos pela vacina quadrivalente são excretados no leite humano.²⁶

3.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

3.8.1 Administração simultânea de outras vacinas

Para se obter a adesão desejada do público-alvo é necessário desenvolver uma estratégia combinada de imunização, de modo a tentar eliminar possíveis barreiras ao seu acesso. A administração conjunta das vacinas indicadas num único momento foi desde cedo uma das medidas que se pretendeu implementar. Contudo surgiram questões relativas à segurança, tolerância e imunogenicidade conferidas aquando da administração simultânea de vacinas.

As vacinas contra o HPV não são vacinas vivas, não havendo, até à data, componentes conhecidos que afetem adversamente a segurança ou a eficácia de outras vacinas. Estudos realizados não demonstraram menor segurança ou imunogenicidade quando a vacina Gardasil[®] é administrada juntamente com a vacina contra a hepatite B (Recombivax HB[®], Merck Research Laboratories) ou com a DTPa-IPV (Repevax[®], Sanofi Pasteur).⁸⁸ Também os resultados obtidos no estudo de Keith *et al.*, indicaram que a administração concomitante das vacinas Gardasil[®], Menactra^{®ii} e Adacel^{®iii}, atualmente recomendadas pela *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) na vacinação de rotina de adolescentes, conferem resposta imunitária com um grau de evidência não inferior aos resultados obtidos através da administração isolada. A relação de participantes que referiram efeitos secundários sistémicos ou no local da injeção foi semelhante em ambos os grupos, tal como a intensidades destes efeitos. O mesmo estudo conclui ainda que a administração simultânea das vacinas é geralmente bem tolerada e apresenta perfis de segurança similares face à administração individual.⁴³

Relativamente à vacina Cervarix[™], vários estudos demonstraram que não existem diferenças significativas, quer ao nível da segurança, quer ao nível da imunogenicidade, na administração concomitante com a vacina contra a hepatite B (Engerix[™]), a vacina contra

ii Vacina meningocócica conjugada

iii Vacina contra o tétano, a difteria e a *pertussis* acelular (TDPa)

hepatite A/B (Twinrix™), a vacina TDPa (Boostrix™), a vacina TDPa IPV (Boostrix™-Polio), ou a vacina meningocócica conjugada quadrivalente MCV4 (Menactra™), face às vacinas aplicadas isoladamente.^{89,90,91}

A vacina contra o HPV pode potencialmente ser administrada em concomitância ou imediatamente, antes ou após vacinas vivas ou atenuadas. O facto da vacina poder ser administrada com as vacinas indicadas num único momento aumenta a probabilidade de adolescentes ou jovens adultas receberem cada umas das vacinas no período previsto.^{43,88}

3.8.2 Utilização de contraceptivos hormonais

Vanderpool et al., em 2014 apresentaram o primeiro estudo onde se avaliou a relação comportamental entre a vacinação contra o HPV e o uso de métodos contraceptivos em adolescentes e jovens do sexo feminino. Este estudo concluiu que as raparigas que optaram pela utilização de 2 métodos contraceptivos síncronos (barreira e hormonal), durante a primeira e última relação sexual, foram aquelas que apresentaram outro comportamento protetor associado nomeadamente, optarem pela vacinação contra o HPV. Observou-se ainda que as mulheres que utilizam um único método contraceptivo ou não utilizam qualquer método contraceptivo na primeira relação sexual, têm menos probabilidades de serem vacinadas contra o HPV, aumentando o risco de infeção.⁹²

Contudo, alguns autores consideram que o uso prolongado de contraceptivos orais é um co-fator que aumenta o risco de infeção persistente por HPV e a eventual evolução para CCU.^{5,30}

Tal como noutros aspetos, a associação da contraceção hormonal em adolescentes e jovens adultas em quem tenha sido administrada a vacina contra o HPV deve ser alvo de aconselhamento e monitorização por parte dos profissionais de saúde. É importante não criar uma falsa sensação de segurança em quem recebe a vacina contra o HPV, devendo os profissionais de saúde alertar as adolescentes dos seguintes aspetos: apesar da elevada eficácia

da vacina contra o HPV na prevenção do CCU, esta não abrange todos os tipos de HPV de alto risco como por exemplo o HPV35, 51, 53, 55 e 59 que estão associados a cerca de 10% dos CCU³³; até 30% dos CCU não estão relacionados com a infecção pelo HPV16 e HPV18, e por este motivo, a vacina bivalente e quadrivalente conferem proteção incompleta contra o CCU;¹⁵ a duração da imunidade conferida pela vacina ainda é desconhecida;¹⁵ a globalização está a alterar a epidemiologia do HPV e, se na Europa os tipos de HPV mais frequentes são os abrangidos pela vacina contra o HPV, o mesmo não acontece em outras regiões do mundo. Deste modo, a associação de um método contraceptivo hormonal à vacina contra o HPV pode não ser suficiente para uma prática sexual segura.

Nos ensaios clínicos realizados pelos fabricantes da vacina contra o HPV não houve evidência de que a utilização de contraceptivos hormonais tenha impacto na eficácia da vacina.

26,27,32

3.9 Efeitos adversos e segurança relativa

Desde que foi licenciada no início de 2006, mais de 200 milhões de doses de vacinas contra o HPV foram distribuídas globalmente.⁶ Até ao momento o Comité de Aconselhamento Global sobre a Segurança da Vacinação (GACVS) da OMS não encontrou nenhum problema de segurança que modifique as recomendações para o uso da vacina, continuando a caracterizá-la como tendo um excelente perfil de segurança.^{6,93} Foram analisados também os dados de um recente estudo de coorte retrospectivo da Agência Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde (ANSM) de França sobre as condições autoimunes após a vacinação contra o HPV.⁹⁴ Este estudo envolveu mais de 2 milhões de raparigas e mostrou uma incidência de condições autoimunes semelhante nas populações vacinadas e não vacinadas para todas as condições estudadas, com a exceção da síndrome de Guillain-Barré, onde foi identificado um risco maior, principalmente nos 3 meses após a vacinação. Contudo, este risco nos primeiros meses após a vacinação foi muito pequeno (aproximadamente 1 por 100000 crianças vacinadas) e não foi observado em outros estudos com maior amostragem.⁹⁴

Outros efeitos adversos observados em certas regiões geográficas foram a síndrome de dor regional complexa (SDRC) e a síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP). Tratam-se de casos de etiologia pouco clara e a epidemiologia de ambas as condições não é bem caracterizada. O início dos sintomas de SDRC é difícil de definir e é geralmente reconhecido entre os pacientes com dor contínua muito tempo após um trauma. Relativamente à STOP, consiste em várias características clínicas e epidemiológicas o que torna especialmente desafiante de investigar. Além disso, a síncope é o efeito adverso mais comum em resposta à vacinação, especialmente entre os adolescentes, o que pode levar à justificar o diferencial de STOP em as populações vacinadas e não vacinadas.^{6,95} Apesar das dificuldades no diagnóstico ou na caracterização completa da SDRC e da STOP, os estudos realizados não fornecem evidências de que estas síndromes estejam associadas à vacina contra o HPV.

Embora alguns casos de STOP sejam graves e duradouros, o seu prognóstico é favorável.^{6,96}

Também foi reportado um aumento de casos de síncope e embolia pulmonar relativamente ao observado noutras vacinas administradas em raparigas com a mesma idade. No entanto, 90% das raparigas com fenómeno tromboembólicos apresentavam pelo menos um fator de risco conhecido, como por exemplo, a toma de contraceptivos orais e os relatórios apresentados pelo *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) não comprovaram que a administração da vacina contra o HPV foi a causa.⁹⁷

Um estudo realizado por *Gatto et al.*, avaliou a associação entre a vacina contra o HPV e as manifestações autoimunes compatíveis com o Lupus Eritematoso Sistémico (LES), tendo observado uma associação temporal entre a administração da vacina contra o HPV e o aparecimento de um espetro de sintomas característicos do LES, sugerindo a necessidade de mais estudos para avaliar a segurança da vacina contra o HPV em indivíduos com doenças auto-imunes ou com risco de auto-imunidade.⁹⁸

Em 2014, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publicou um relatório sobre os efeitos adversos ocorridos após administração da vacina Gardasil[®] reportados ao VAERS no período de junho de 2006 a março de 2014. Cerca de 92% das situações foram classificadas como “não sérias”. Os efeitos adversos mais notificados foram síncope, tontura, náusea, cefaleia, febre e reação no local de injeção (dor, edema e eritema).^{26,27,32,99} Em casos pontuais, também foram descritos casos de síncope após a vacinação contra o HPV. Apesar de ter havido alguma diversidade de efeitos adversos notificados desde que a vacina contra o HPV foi implementada, estes geralmente não são graves e têm curta duração.⁶

No caso de pessoas com doenças agudas ligeiras (por exemplo, diarreia ou infeções ligeiras do trato respiratório superior com ou sem febre), a ACIP não restringe a administração da vacina contra HPV. Contudo em caso de doença aguda moderada ou grave, esta deve ser adiada.^{26,27,32,100} A vacina pode ainda ser utilizada em pessoas imunodeprimidas

e/ou infetadas pelo VIH. Contudo, a vacina contra o HPV não deve ser administrada a indivíduos que tenham manifestado reação alérgica grave após se ter administrado uma dose ou algum dos componentes presentes na vacina.^{2,26,27,32}

3.10 Considerações éticas e barreiras na implementação universal da vacina contra o HPV

Do ponto de vista médico e sociológico, recomendar a vacinação universal contra o HPV de adolescentes e jovens adultas do sexo feminino parece consistir numa medida de saúde pública apropriada.¹⁰¹ No entanto, a recomendação universal é suscetível de constituir problemas éticos que podem dificultar a adesão das campanhas de vacinação contra o HPV.

Navarro-Illano *et al.*, reflete sobre a legitimidade ética da vacina universal em adolescentes e jovens adultas do sexo feminino, especialmente no que diz respeito a questões de segurança, a necessidade de vacinar as adolescentes que optaram por abstinência sexual, a presunção de início da atividade sexual precoce, às empresas que fabricam a vacina, e a recomendação universal da vacina em homens.¹⁰¹ Relativamente à abstinência sexual absoluta é um parâmetro muito difícil de avaliar, especialmente em idades muito jovens que representam o grupo alvo de vacinação. Além do processo físico de vacinação, as questões mais importantes que influenciam o sucesso dos programas de vacinação são os componentes educacionais que aconselham os adolescentes e os pais sobre o início da atividade sexual e sobre as graves consequências da infeção por HPV para a saúde. As campanhas de vacinação apenas serão bem sucedidas se a estas se aliar o componente educacional para ajudar a diminuir outros comportamentos sexuais de maior risco. Deste modo, pais e médicos precisam de permanecer ativamente envolvidos no processo de educação. Da mesma forma, os pais, em última análise, conservam o direito de decidir se vacinam ou não os seus filhos. Os aspetos práticos da recomendação da vacina contra HPV para os pais e adolescentes são provavelmente mais importantes do que propriamente os problemas éticos relacionados com a vacina.¹⁰²

Conforme resumido por Holman *et al.*, médicos e pais citam diferentes barreiras à vacina. Os médicos citam restrições financeiras e atitudes e preocupações dos pais, enquanto a maioria dos pais precisa de mais informações sobre a vacina antes de consentirem na

administração da vacina contra o HPV.⁹⁷ Uma pesquisa específica demonstrou que são necessárias campanhas educacionais para preencher a lacuna de conhecimento sobre HPV e outras doenças sexualmente transmissíveis, bem como para promover corretamente a vacina contra o HPV.⁸⁰ Tal como acontece com a maioria das outras intervenções, os pais são influenciados pelo clínico para a recomendação final em vacinar.^{97,103}

Uma das preocupações presumidas sobre a vacina contra o HPV é o receio de que os adolescentes respondam à vacinação com comportamentos desinibitórios sexuais, iniciando a atividade sexual numa idade mais jovem e/ou reduzindo comportamentos sexuais autoprotetores.^{101,104,105} Apesar disso, um recente estudo realizado nos EUA comparou um grupo de adolescentes vacinadas contra o HPV com um grupo que não foi vacinado e, de acordo com os autores “a vacinação contra o HPV nas idades recomendadas não foi associada ao aumento da atividade sexual”.¹⁰⁶

Outra questão levantada é acerca da possibilidade da vacina contra o HPV causar efeitos adversos negativos. Contudo, tendo em conta que a vacina tem uma eficácia praticamente total na prevenção de lesões pré-cancerosas causadas pelos tipos de HPV incluídos na vacina e que os efeitos adversos descritos não colocam em risco a saúde dos adolescentes, esses efeitos adversos não são suficientes para serem considerados uma contraindicação à vacinação universal, uma vez que os benefícios da vacina superam largamente qualquer um dos efeitos adversos comprovados. Mesmo no caso de uma mulher já ter tido contato com um tipo de HPV, pensa-se que os benefícios que a administração da vacina proporciona são superiores ao risco de efeitos adversos, dado que a vacina pode proteger contra a doença causada por outros tipos de HPV.¹⁰¹

Contudo, as questões étnicas não são as únicas barreiras na adesão à vacina contra o HPV. Estudos revelaram que apenas uma minoria dos médicos (clínicos gerais, pediatras e ginecologistas) que administraram a vacina contra o HPV forneceu informações e orientações

sobre a vacina aos seus pacientes e/ou familiares. Com esta atitude, foram perdidas inúmeras oportunidades de vacinação contra o HPV.^{107,108}

3.11 Mortes relacionadas com a vacina contra o HPV

De junho de 2006 a setembro de 2015, foram administradas cerca de 80 milhões de doses da vacina contra o HPV nos EUA, tendo sido declarados ao VAERS um total de 117 casos de morte após a administração da vacina quadrivalente. Dos 117 casos de morte, apenas 51 certidões de óbito foram avaliadas pelo CDC e pela FDA uma vez que nas restantes faltava informação, impossibilitando a sua avaliação. As 51 certidões de óbito, que abrangiam raparigas a quem a vacina contra o HPV tinha sido administrada isoladamente ou conjuntamente com outras vacinas, foram cuidadosamente analisadas por médicos do CDC e da FDA e não foi possível estabelecer uma associação entre a causa de morte e a administração da vacina quadrivalente. As causas de morte descritas nas certidões confirmatórias incluíam meningite bacteriana, miocardite viral, embolia pulmonar, cetoacidose diabético e distúrbio convulsivo.^{100,109}

4. O FUTURO DA VACINA CONTRA O HPV

As vacinas profiláticas contra o HPV permitiram reduzir a incidência de infecções provocadas por este vírus. Contudo, o elevado custo das atuais vacinas incentivou à permanente investigação de novos métodos de produção e de administração, estando a maioria dos estudos em fase pré-clínica ou fase piloto. Além das vacinas profiláticas, a criação de vacinas terapêuticas irá permitir que milhões de mulheres atualmente infectadas e/ou com doença usufruam de um novo tratamento.¹¹⁰ As estratégias que estão a ser testadas incluem vacinas baseadas em vetores vivos (vetores bacterianos e virais); na introdução direta de peptídeos ou proteínas virais no hospedeiro; no uso de ácidos nucleicos (DNA e RNA); e no uso de células (células dendríticas, células tumorais e terapia celular adotiva de células T).¹¹¹ A maioria destas vacinas tem como objetivo administrar os antígenos direcionados às oncoproteínas E6 e E7 do HPV de forma que vários tipos de células apresentadoras de antígenos produzam células T citotóxicas CD8⁺ ou células T auxiliares CD4⁺.¹¹² No entanto, até à data, poucos ensaios clínicos mostraram o mesmo sucesso que as vacinas profiláticas.^{63,110}

No ensaio clínico de fase 2, randomizado controlado, duplamente cego, realizado com mulheres infectadas por HPV16 ou HPV18 com LSIL ou HSIL, verificou-se uma significativa regressão histopatológica nas mulheres que receberam uma vacina terapêutica em estudo, a VGX-3100, em comparação com o grupo controlo. Os resultados deste estudo confirmaram a hipótese de que a vacinação terapêutica com os plasmídeos sintéticos dirigidos aos antígenos E6 e E7 do HPV16 e HPV18 aplicados por eletroporação causam regressão histopatológica além da eliminação do genótipo de HPV em 80% das mulheres infectadas com HPV16 ou HPV18 e portadoras da LSIL ou HSIL.¹¹³ Também se observou que nas doentes tratadas com VGX-3100, cujas lesões regrediram, a intensidade dos infiltrados CD8⁺ aumentou na mucosa normal, enquanto no grupo placebo cujas lesões regrediram não se observaram alterações na

intensidade dos infiltrados CD8⁺, sugerindo um possível benefício protetor e terapêutico desta vacina. A VGX-3100 é a primeira vacina terapêutica a provocar resposta de células T e de anticorpos contra HPV E6 e E7 em mulheres com lesão cervical pré-neoplásica causada por HPV16 e HPV18.¹¹³

Outras abordagens em imunoterapêuticas que abrangem as proteínas E6 ou E7 de diferentes tipos de HPV oncogênicos têm sido usadas em vários estudos não controlados. Apesar dos resultados ainda não terem sido publicados, existe um estudo randomizado controlado em fase 2, que avaliou uma vacina com recurso ao TG4001, um vetor do vírus *vaccinia Ankara* modificado que codifica as proteínas E6 e E7 do HPV16 e a IL-2, e no qual se verificaram diferenças significativas entre o grupo que recebeu a vacina ativa e o grupo placebo.¹¹³

Há ainda quem defenda que uma terapia eficaz contra as lesões malignas associadas ao HPV necessite provavelmente de uma combinação de vacinas terapêuticas contra o HPV recorrendo a agentes inovadores que sejam capazes de eliminar os fatores supressores presentes no microambiente tumoral. Com o contínuo esforço no desenvolvimento de vacinas terapêuticas contra o HPV, prevê-se que num futuro próximo estas vacinas irão ser alvo de uma abordagem importante, suscetível de ser combinada com outras terapias, como quimioterapia e radioterapia, de forma a gerar um melhor controlo das neoplasias malignas associadas ao HPV.¹¹⁴

Para além da necessidade de criar vacinas terapêuticas, é necessário continuar a investigar e ultrapassar as limitações das vacinas profiláticas. Alguns investigadores já estão a trabalhar na tentativa de criar vacinas contra o HPV liofilizadas e em *spray* seco por forma a serem termoestáveis e permitindo o uso em áreas do globo em que a refrigeração da vacina não é possível.³³ Outro dos objetivos que se pretende alcançar é o desenvolvimento de uma vacina de dose única com o potencial de induzir resposta imunológica de longa duração, permitindo

aumentar a adesão e reduzir os custos de vacinação.³³ Uma vacina com base em VLP de L2 já está a ser avaliada em ensaios pré-clínicos e clínicos e, parece ser a alternativa para conferir cobertura contra mais tipos de HPV e capaz de baixar o preço da vacina.³³

Assim, o futuro da vacina contra o HPV passa não só pelo desenvolvimento de vacinas terapêuticas mas também na criação de vacinas mais acessíveis, abrangendo mais tipos de HPV, bem como a sua implementação nos programas de vacinação a nível mundial.¹¹⁵

CONCLUSÃO

O HPV é hoje considerado o segundo carcinogéneo mais importante, respondendo por cerca de 5% dos cancros em geral.¹¹⁶ Desde que a vacina contra o HPV foi aprovada em 2006, mais de 120 países introduziram a vacina no seu programa de vacinação.⁵ Atualmente no mercado estão disponíveis três vacinas contra o HPV: a bivalente, a quadrivalente e a vacina da nova geração, a nonavalente. O principal objetivo da vacina contra o HPV, necessariamente de longo prazo, consiste na prevenção do CCU. Os objetivos associados são a prevenção de outros cancros e lesões relacionados com a infeção pelo HPV.

No passado dia 2 de janeiro a vacina nonavalente, foi incluída no nosso PNV para as raparigas de 10 anos de idade. Está comprovado que a vacina nonavalente confere proteção contra os tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58, o que vem oferecer a cobertura de 5 tipos de HPV adicionais comparativamente à vacina quadrivalente.⁶⁵ A vacina nonavalente demonstrou uma eficácia de 97,4% na prevenção de lesões genitais de alto grau e respetivos cancros genitais associados aos 9 tipos de HPV, resultando num potencial para prevenir mais 20% dos casos de cancro e mais 30% de casos de lesões pré-neoplásicas em relação à vacina quadrivalente previamente incluída no nosso PNV. Demonstrou ainda uma eficácia de 90,2% na redução do risco de procedimentos de terapêutica excisional do colo do útero causados pelos 5 tipos de HPV adicionais. Relativamente à eficácia na prevenção de verrugas genitais, esta mantêm-se nos 90% conferidos pela vacina quadrivalente.

A oportunidade ótima para a vacinação tem lugar antes do início da atividade sexual, entre os 9-10 anos, ainda que a vacina contra o HPV esteja indicada para raparigas entre os 9-26 anos.²⁷ A administração da vacina em mulheres com mais de 26 anos não é consensual. Se há quem defenda que a administração da vacina em mulheres adultas deve ser feita por se tratar uma vacina com bom perfil de segurança e conferir imunogenicidade, mesmo em mulheres sexualmente ativas, por outro lado outros autores defendem que é necessário aguardar por

estudos que comprovem a sua verdadeira eficácia nestas idades. No estado atual do conhecimento, o mais sensato será avaliar individualmente cada caso: no caso da mulher apresentar fatores de risco que aumentem a probabilidade de ser infetada com outros tipos de HPV e/ou reinfeção pelo vírus e, a mulher mostrar vontade em ser vacinada, pode fazê-lo. Se se tratar de uma mulher sem fatores de risco associados, deve ser informada que a vacina não confere benefício adicional uma vez que: a) a mulher não apresenta fatores de risco para infecção; b) a redução do risco de desenvolver infecção persistente pelo HPV 16 e/ou 18 e/ou adquirir lesões precursoras de CCU causadas pela infecção persistente não é total; c) a vacina confere uma imunogenicidade inferior comparativamente à sua administração até aos 15 anos e d) trata-se de uma vacina com um elevado custo.²⁵ Deste modo, não se deve incentivar a mulher adulta a recorrer à vacina contra o HPV embora a informação sobre a vacina deva ser transmitida, ficando a decisão final à sua responsabilidade.

Com a inclusão da nova vacina no PNV surge a questão como orientar as jovens que ainda não tenham terminado o esquema vacinal da vacina quadrivalente. Estas deverão iniciar o esquema vacinal da vacina nonavalente, mesmo que só esteja em falta uma dose.

A vacinação não deve ser encarada apenas na perspetiva de saúde pública. É também importante que se atribua a responsabilidade à mulher e aos profissionais de saúde. Com a recente inclusão da vacina nonavalente no PNV, estão criadas as condições ideais para promover a informação sobre a infecção por HPV e a vacina junto da população e dos profissionais de saúde. É importante que os profissionais de saúde, aproveitem o momento da prescrição e da administração da vacina contra o HPV para informar e desmistificar a população alvo sobre: a) a infecção por HPV, nomeadamente fatores de risco associados; b) a vacina contra o HPV (objetivos da vacina, importância de cumprir o esquema de vacinação, possíveis efeitos adversos); c) a importância de realizar o rastreio do CCU e d) a promoção do uso de métodos contraceptivos de barreira, garantindo que não se cria a falsa segurança nas

raparigas vacinadas. É essencial reforçar a informação de que a vacina é apenas profilática e não possui capacidade terapêutica. Vários estudos comprovaram que as raparigas que cumprem o esquema de administração da vacina contra o HPV são também aquelas que estão melhor informadas, tal como os seus pais, sendo que estes têm grande impacto na opinião das filhas. Um ótimo meio de alcançar a população alvo é recorrer às escolas e aos meios de comunicação social para promover e informar sobre a vacina contra o HPV. As escolas também poderão ser a instituição ideal para se fazer cumprir o programa vacinal, principalmente nas áreas do globo com poucos recursos. Criar um sistema para lembrar as doses de seguimentos seria também uma ótima medida para garantir completa adesão ao esquema vacinal.

A vacina contra o HPV só terá o impacto pretendido no CCU se se fizer uso de todos os meios possíveis e eficazes para o combater. A administração da vacina aliada ao rastreio configura a estratégia de eficácia mais elevada. Para isso é também necessário que o rastreio adquira uma nova dimensão recorrendo-se das técnicas de biologia molecular para a genotipagem do HPV. Isto iria permitir otimizar os programas de vacinação na medida que seria mais fácil cruzar e interpretar informação útil para avaliar não só o impacto da vacina na população alvo mas também para perceber se o vírus altera o seu comportamento e/ou se surgem novos genótipos.⁵⁰

A vacina contra o HPV possui elevada segurança e não provoca efeitos adversos significativos. As manifestações mais comuns ocorreram no local de administração (dor, edema e eritema) numa incidência que não excede os 10%. Os efeitos adversos sistémicos mais comuns foram febre e cefaleias. Não foram registados efeitos adversos graves de qualquer tipo comparados com o grupo controlo. As vacinas apresentam um elevado nível de tolerabilidade e segurança, o que lhes confere um perfil semelhante ao de outras vacinas. Foram relatados casos pontuais de outros efeitos adversos após a administração da vacina

contra o HPV, mas nada sugere que seja mais frequente do que na população em geral. Temos de admitir que em vários milhões de mulheres que já se vacinaram é natural que ocorram casos de morte súbita ou doenças graves, como acontece todos os dias em mulheres que não tomaram a vacina. Importa sempre avaliar se esses casos são mais frequentes nas mulheres em que lhes é administrada a vacina, caso contrário não se pode estabelecer a relação causa-efeito.

Apesar de todas as vantagens inerentes à vacina contra o HPV é importante avaliar criticamente os resultados obtidos pelos vários estudos e perceber se as amostras apresentadas resultam ou não dum enviesamento dos resultados. Alguns estudos apresentados envolvem uma amostra reduzida pelo que é importante esperar por estudos com amostras mais representativas. Por outro lado, grande parte dos estudos envolvem apenas raparigas e/ou rapazes com acesso a serviços de saúde, correndo-se o risco dos resultados não serem completamente reprodutíveis. Até à data os resultados obtidos apenas representam os efeitos dos programas de vacinação num curto período de tempo, sendo necessário aguardar mais anos para se concluir quanto à duração da proteção conferida pela vacina e à necessidade de reforço. Só após as raparigas vacinadas atingirem a idade de maior taxa de incidência da infeção por HPV e lesões cervicais (20-35 anos) é que será possível tirar conclusões.³³

No futuro espera-se uma nova geração de vacina contra o HPV. É expectável que nos próximos anos surja no mercado uma vacina que apresente uma maior eficácia e que seja acessível a toda população, isto é: a) uma vacina de baixo custo; b) de administração numa única dose; c) que possa ser administrada através de outras vias e/ou termoestável e d) integre o plano de vacinação de mais países. Também está em investigação uma vacina com capacidade terapêutica com vista a intervir no curso das lesões associadas ao HPV e/ou erradicar neoplasias já estabelecidas. Isto iria permitir um tratamento menos invasivo para as

mulheres com lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas e associadas HPV e/ou usar a vacina em combinação com outras terapêuticas neoplásicas.¹¹⁷

Com a evolução da vacina contra o HPV é fácil perspetivar que nas próximas décadas seja possível o total controlo das neoplasias associadas ao HPV.

AGRADECIMENTOS

Aqui estão as pessoas que preciso reconhecer como essenciais para que a minha tese fosse realizada.

Para a minha tutora e orientadora **Professora Doutora Margarida Dias**, o meu especial agradecimento pelo privilégio de trabalhar consigo num assunto que preenche o meu interesse pessoal. Senti-me sempre acompanhada e apoiada desde do dia que me propus trabalhar no tema. Cada palavra sua foi sempre um grande incentivo para dar o meu melhor, indispensável à escrita com motivação e empenho neste ano que se sabe tão trabalhoso.

À **Dr^a Sara Campos**, minha co-orientadora, obrigada por todo o tempo dedicado a ajudar-me e a orientar-me em cada detalhe ao longo da elaboração deste trabalho.

Para os meus **pais**, cada palavra será sempre insuficiente para agradecer o indispensável encorajamento que me deram e sacrifício que fizeram por mim. São a força motriz que me permitiu chegar aqui.

Aos meus **amigos e companheiros de faculdade**, responsáveis por me fazerem abscindir para alguns momentos de pausa, mas também de discussão e partilha de conhecimentos, obrigado!

Por fim, não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que fizeram parte do meu percurso formativo ao longo destes quase seis anos de formação na **Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**, pois cada um, à sua maneira contribuiu na aquisição de habilidades e conhecimentos que me foram úteis na elaboração desta tese de mestrado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koutsky L. The Epidemiology behind the HPV Vaccine Discovery. *Ann Epidemiol*. 2009;19(4):239–44.
2. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *World Heal Organ Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2014;89(43):465–92.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin* [Internet]. 2015;65(2):87–108.
4. Oncol R, Editado N, Gentil PF. *Registro Oncológico Nacional*. 2010;
5. ICO. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. 2016;(November). Available from: www.hpvcentre.com
6. Donadeu M, Lightowers MW, Fahrion AS, Kessels J, Abela-Ridder B. Weekly epidemiological record: relevé épidémiologique hebdomadaire. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;III(47):21–32.
7. Gardasil® - Vacina de nova geração contra o HPV incluída no PNV [Internet]. *Tempo Medicina*. 2017 [cited 2017 Jan 18].
8. Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology* [Internet]. 2013;445(1–2):224–31.
9. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* [Internet]. 2012;30(SUPPL.5):F55–70.
10. Saito T, Sadoshima J. *HHS Public Access*. 2016;116(8):1477–90.
11. Buck. The Papillomavirus Major Capsid Protein L1. *Virology*. 2013;445(October):169–74.
12. Halec G, Alemany L, Lloveras B, Schmitt M, Alejo M, Bosch FX, et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. *J Pathol*. 2014;234(4):441–51.
13. Wilting SM, Steenbergen RDM. Molecular events leading to HPV-induced high grade neoplasia. *Papillomavirus Research*. 2016.
14. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology* [Internet]. 2013;445(1–2):21–34.
15. Angioli R, Lopez S, Aloisi A, Terranova C, De Cicco C, Scaletta G, et al. Ten years of HPV vaccines: State of art and controversies Roberto. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2016;102:65–72.
16. Ma B, Maraj B, Tran NP, Knoff J, Chen A, Alvarez RD, et al. Emerging human papillomavirus vaccines. *Expert Opin Emerg Drugs* [Internet]. 2013;17(4):469–92.

17. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta- Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis* [Internet]. 2010;202(12):1789–99.
18. de Sanjose S, Quint WG V, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048–56.
19. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* [Internet]. 2012;30 Suppl 5:F12-23.
20. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(7):2109–11.
21. Pista A, Oliveira C, Cunha MJ, Paixão T, Real O, Group CPS. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women in Portugal - The CLEOPATRE Portugal Study. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2011;21(6):1150–8.
22. Félix A, Alemany L, Tous S, De Sanjosé S, Bosch FX. HPV distribution in cervical cancer in Portugal. A retrospective study from 1928 to 2005. 2016;
23. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013;49(6):1374–403.
24. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines - immune responses. *Vaccine*. 2012;30(SUPPL.5):83–7.
25. Pimenta Ribeiro J, Borges I. Eficácia das Vacinas Contra o Vírus do Papiloma Humano nas Mulheres com mais de 24 Anos na Prevenção do Cancro do Colo do Útero Efficacy of the Vaccines Against Human Papillomavirus in Women Older than 24 Years in the Cervix Cancer Prevention.
26. Emea. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Cervarix. 2015;1–29.
27. Merck & Co. I. GARDASIL 9 is a vaccine indicated in girls and women 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases: And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6 , 11 , 16 , 18 , 31 , 33 , 45 , 52 , Cervical intraepi. 2016. p. 1–23.
28. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. 2016;137(3).
29. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, et al. Human papillomavirus vaccine introduction - the first five years. *Vaccine* [Internet]. 2012;30(SUPPL.5):F139–48.
30. DGS. Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV). 2008;45.
31. George FHM. Programa Nacional de Vacinação 2017. Norma Da Direção - Geral Da Saúde [Internet]. 2013;1(1):9.

32. Zhou X, Wang YY, Yun Y, Xia Z, Lu H, Luo J, et al. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento 1 - Gardasil. *Andrologia* [Internet]. 2015;29(2):1–29.
33. Zhai L, Tumban E. Gardasil-9: A global survey of projected efficacy. *Antiviral Res.* 2016;130:101–9.
34. Drolet M, Bénard E, Boily M, Brisson DSc J, Lemieux-Mellouki P, Mboup A, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. 2015;
35. Jach R, Basta A, Kotarski J, Markowska J, Paszkowski T, Dębski R, et al. Original paper Ten years of anti-HPV vaccinations : what do we know ? 2016;15(3):170–5.
36. Chesson HW, Markowitz LE, Hariri S, Ekwueme DU, Saraiya M. The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: Estimates from a simplified transmission model. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(6):1363–72.
37. Donken R, Knol MJ, Bogaards JA, van der Klis FRM, Meijer CJLM, de Melker HE. Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two- compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2015;71(1):61–73.
38. Basu P, Bhatla N, Ngoma T, Sankaranarayanan R. Less than 3 doses of the HPV vaccine??? Review of efficacy against virological and disease end points. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(6):1394–402.
39. Puthanakit T, Huang LM, Chiu CH, Tang R Bin, Schwarz TF, Esposito S, et al. Randomized open trial comparing 2-dose regimens of the human papillomavirus 16/18 as04-adjuvanted vaccine in girls aged 9-14 years versus a 3-dose regimen in women aged 15-25 years. *J Infect Dis.* 2016;214(4):525–36.
40. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(7):775–86.
41. Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N, Torres L, Cruz-Valdez A, Salmerón J, et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: Non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine.* 2014;32(6):725–32.
42. World Health Organisation. Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules [Internet]. 2014.
43. Reisinger KS, Block SL, Collins-Ogle M, Marchant C, Catlett M, Radley D, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of gardasil given concomitantly with Menactra and Adacel. *Pediatrics* [Internet]. 2010;125(6):1142–51.
44. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* [Internet]. 2014;348(19):g1458.

45. Drolet M, Boily M, Jit M, Sauvageau C, Franco EL, Lemieux-mellouki P, et al. Comparing the cost-effectiveness of two and three dose schedules of human papillomavirus vaccination: A transmission-dynamic modelling study. 2014;32:5845–53.
46. Wellings K, Collumbien M, Slaymaker E, Singh S, Hodges Z, Patel D, et al. Sexual and Reproductive Health 2 Sexual behaviour in context : a global perspective. 2006;
47. Mercer CH, Tanton C, Prah P, Erens B, Sonnenberg P, Clifton S, et al. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time : findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). Lancet [Internet]. 2013;382(9907):1781–94.
48. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: Potential impact of human papillomavirus vaccination. Am J Public Health. 2013;103(8):1428–35.
49. Catteau G, Geeraerts B, Descamps D. Sustained efficacy , immunogenicity , and safety of the HPV-16 / 18 AS04-adjuvanted vaccine Final analysis of a long-term follow-up study up to 9 . 4 years. 2014;(August):2147–62.
50. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Research. 2015.
51. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update [Internet]. 2012. 1-40 p.
52. Jit M, Demartean N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsitthikorn N, et al. Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models. BMC Med [Internet]. 2011;9(1):54.
53. Jit M, Levin C, Brisson M, Levin A, Resch S, Berkhof J, et al. Economic analyses to support decisions about HPV vaccination in low- and middle-income countries: a consensus report and guide for analysts. BMC Med [Internet]. 2013;11:23.
54. Goldie SJ, O’Shea M, Diaz M, Kim SY. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16,18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. Reprod Health Matters. 2008;16(32):86–96.
55. Kim S-Y, Sweet S, Chang J, Goldie SJ. Comparative evaluation of the potential impact of rotavirus versus HPV vaccination in GAVI-eligible countries: a preliminary analysis focused on the relative disease burden. BMC Infect Dis [Internet]. 2011;11:174.
56. Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: A systematic review. Vaccine [Internet]. 2013;31(37):3786–804.
57. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: A PRIME modelling study. Lancet Glob Heal. 2014;2(7):e406–14.

58. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine* [Internet]. 2011;29(46):8443–50.
59. Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: Cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One*. 2014;9(3).
60. Marty R, Roze S, Bresse X, Largeton N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe.
61. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer* [Internet]. 2007;97(9):1322–8.
62. Laborinho J, Andre S, Pereira J. AVALIAÇÃO ECONÓMICA DA VACINAÇÃO CONTRA O VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO 16 E 18 (CERVARIX[®]): Análise de custo-utilidade e custo-efetividade em mulheres dos 26 aos 55 anos em Portugal. 2013;18.
63. Kumar S, Biswas M, Jose T, Vice Admiral Sushil Kumar S, Manash Biswas B, Tony Jose C. HPV vaccine: Current status and future directions. *Med journal, Armed Forces India*. 2015;71(2):171–7.
64. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(5):325–39.
65. Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(6):1352–6.
66. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone SE, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576–85.
67. Mallen-St Clair J, Alani M, Wang MB, Srivastan ES. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: The changing face of a disease. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer* [Internet]. 2016;1866(2):141–50.
68. The FOR, Of I, In V, Countries EU. Guidance for the Introduction of Hpv. 2008;(January).
69. Soares GR, Vieira R da R, Pellizzer EP, Miyahara GI. Indications for the HPV vaccine in adolescents: A review of the literature. *J Infect Public Health* [Internet]. 2015;8(2):105–16.
70. Wright TC, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecol Oncol*. 2008;109(2 SUPPL.):40–7.
71. Agénor M, McCauley HL, Peitzmeier SM, Haneuse S, Gordon AR, Potter J, et al. Sex

- of Sexual Partners and Human Papillomavirus Vaccination among U.S. Girls and Women. *Am J Prev Med* [Internet]. 2016;50(3):318–27.
72. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* [Internet]. 2008;337(6):a769.
 73. Canfell K, Chesson H, Kulasingam S, Berkhof J, Diaz M, Kim J. Modelling Preventative Strategies against HPV-Related Disease in Developed Countries. *Vaccine*. 2012;30(0 5):F175–F167.
 74. Read TRH, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2011;87:544–7.
 75. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2013;40(2):130–5.
 76. Schuler CL, Coyne-Beasley T. Has Their Son Been Vaccinated? Beliefs About Other Parents Matter for Human Papillomavirus Vaccine. *Am J Mens Health* [Internet]. 2015;1557988314567324.
 77. Giuliano AR, Viscidi R, Torres BN, Ingles DJ, Sudenga SL, Villa LL, et al. Seroconversion following anal and genital HPV infection in men: The HIM study. *Papillomavirus Res*. 2015;
 78. Pereira D, Moutinho JM. Prevenção do cancro do colo do útero e de outras doenças genitais associadas ao vírus do papiloma humano. *Acta Obs Ginecol Port*. 2009;88–97.
 79. SPG. Infecção HPV e Lesões Intraepiteliais do Colo, Vagina e Vulva. 2011;66.
 80. Institut F, Sanitaire DV, Dorléans F, Lévy-bruhl D. Report on the health technology assessments on human papillomavirus and rotavirus vaccinations in Europe . September 2011. 2011;(September).
 81. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjos?? S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006;24(SUPPL. 3):171–7.
 82. Mennini FS, Giorgi Rossi P, Palazzo F, LARGERON N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2009;112(2):370–6.
 83. Segal L, Wilby OK, Willoughby CR, Veenstra S, Deschamps M. Evaluation of the intramuscular administration of CervarixTM vaccine on fertility, pre- and post-natal development in rats. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2011;31(1):111–20.
 84. A. D, K.M. B, M.A. G, M.M. S, K. S. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry for Gardasil (Human Papillomavirus types 6/11/16/18 vaccine). *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* [Internet]. 2009;85(5):463.

85. George HM. Circular Normativa N.º:22/DSCS/DPCD de 17/10/08 da Direcção-Geral da Saúde. Direcção Geral de Saúde [Internet]. 2008;1–9.
86. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol (New York)* [Internet]. 2009;114(6):1179–88.
87. Cohen P. Programa Nacional de Vacinação 2012. 2012;(January 1999):1999–2001.
88. Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, Pfletschinger U, Radley D, Ryan D, et al. An Open-Label, Randomized, Multicenter Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6/11/16/18) Vaccine Given Concomitantly With Diphtheria, Tetanus, Pertussis, and Poliomyelitis Vaccine in Healthy Adol. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2009;29(4):1.
89. Leroux-Roels G, Haelterman E, Maes C, Levy J, De Boever F, Licini L, et al. Randomized trial of the immunogenicity and safety of the hepatitis B vaccine given in an accelerated schedule coadministered with the human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(9):1510–8.
90. Schmeink CE, Bekkers RLM, Josefsson A, Richardus JH, Berndtsson Blom K, David MP, et al. Co-administration of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine with hepatitis B vaccine: Randomized study in healthy girls. *Vaccine* [Internet]. 2011;29(49):9276–83.
91. Vaccine IV, Virion S. Product monograph. 2013;1–32.
92. Robin C. Vanderpool, DrPHa,* , Corrine M. Williams, ScDb, Amy R. Klawitter, MPHa and K. Effective Dual Method Contraceptive Use and HPV Vaccination Among U.S. Adolescent and Young Adult Females. 2014;8(5):583–92.
93. Nicol AF, De Andrade C V., Russomano FB, Rodrigues LSL, Oliveira NS, Provance DW, et al. HPV vaccines: Their pathology-based discovery, benefits, and adverse effects. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2015;19(6):418–22.
94. Elbaz MA, Faye MA. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto- immunes : étude pharmacoépidémiologique. 2015;
95. Guidelines F. International Journal of Gynecology and Obstetrics Safety of HPV vaccination : A FIGO statement International Federation of Gynecology Obstetrics. 2013;123:187–8.
96. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine*. 2013;31(43):4961–7.
97. White MD. Pros, cons, and ethics of HPV vaccine in teens-Why such controversy? *Transl Androl Urol* [Internet]. 2014;3(4):429–34.
98. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*.

- 2013;32(9):1301–7.
99. Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svenson LW, Russell ML. Adverse events following HPV vaccination, Alberta 2006–2014. *Vaccine*. 2016;34(15):1800–5.
 100. Markowitz L, Dunne E, Saraiya M, Chesson H, Curtis C, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(RR05):1–30.
 101. Navarro-Illana P, Aznar J, Díez-Domingo J. Ethical considerations of universal vaccination against human papilloma virus. *BMC Med Ethics [Internet]*. 2014;15(1):29.
 102. Charo RA. Politics, Parents, and Prophylaxis — Mandating HPV Vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1905–8.
 103. Jones CL. Barriers to Human Papillomavirus Vaccination Among US Adolescents: 2015;33(4):395–401.
 104. Zimet GD, Rosberger Z, Fisher WA, Perez S, Stupiansky NW. Beliefs, behaviors and HPV vaccine: Correcting the myths and the misinformation. *Prev Med (Baltim) [Internet]*. 2013;57(5):414–8.
 105. Zimet GD, Rosberger Z, Fisher WA, Perez S, Stupiansky NW. Beliefs, behaviors and HPV vaccine: Correcting the myths and the misinformation. *Prev Med (Baltim)*. 2013;57(5):414–8.
 106. Bednarczyk RA, Davis R, Ault K, Orenstein W, Omer SB. Sexual activity-related outcomes after human papillomavirus vaccination of 11- to 12-year-olds. *Pediatrics [Internet]*. 2012;130:798–805.
 107. Vadaparampil ST, Kahn JA, Salmon D, Malo L, Proveaux T, Zhao X, et al. Missed Clinical Opportunities : Provider Recommendations for. 2012;29(47):8634–41.
 108. Kepka D, Spigarelli MG, Warner EL, Yoneoka Y, McConnell N, Balch AH. Statewide analysis of missed opportunities for human papillomavirus vaccination using vaccine registry data. 2016;
 109. Kim S. HPV vaccine, is it really harmful? *J Korean Med Sci*. 2014;29(6):749–50.
 110. Moscicki AB. HPV Vaccines: Today and in the Future. *J Adolesc Heal*. 2008;43(4 SUPPL.):26–40.
 111. Vici P, Pizzuti L, Mariani L, Zampa G, Santini D, Di Lauro L, et al. Targeting immune response with therapeutic vaccines in premalignant lesions and cervical cancer: hope or reality from clinical studies. *Expert Rev Vaccines*. 2016;584(May):1–10.
 112. Yang A, Farmer E, Wu TC, Hung C-F. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. *J Biomed Sci [Internet]*. 2016;23(1):75.
 113. Trial TH-, Team S, Valenzuela G, Searing K, Jr RP, Jester J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human

- papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. 2016;386(10008):2078–88.
114. Hung C-F, Ma B, Monie A, Tsen S-W, Wu T-C. Therapeutic human papillomavirus vaccines: Current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2008;8(4):421–39.
 115. Erickson BK, Landers EE, Huh WK. Update on vaccination clinical trials for HPV-related disease. *Clin Ther* [Internet]. 2014;36(1):8–16.
 116. Cavaco A, Francisca A, Henriques A, Pista Â, Freire de Oliveira C, Marques C, et al. Vacinas contra o HPV Reunião de Consenso Nacional Cascais, 19 e 20 de Março de 2010. *Soc Port Ginecol* [Internet]. 2010;1–27.
 117. Leary NW, Seattle W. Current and Future HPV Vaccines : Promise and Challenges. 2006;