

## **Vacina do HPV**

Avaliação crítica sobre a vacina do HPV, introduzida pelo Ministério da Saúde:

- 1) Qual a redução de casos de câncer de colo de útero/lesões de alto grau que a vacina promoveu nos estudos e nas populações já vacinadas?**
- 2) Qual a prevalência de CA colo de útero nestas populações estudadas?**
- 3) Quais os eventos adversos atribuídos a vacina? Qual a prevalência destes?**
- 4) Considerando a prevalência de CA colo de útero na população do RS, a probabilidade de evento adverso e NNT, é seguro realizar a vacinação em massa de adolescentes?**
- 5) Das coortes realizadas, as mulheres vacinadas foram instruídas a seguir usando condom e a ter comportamento sexual seguro? Houve aumento de outras DST pela sensação de segurança que a vacina gerou?**

- 1) Qual a redução de casos de câncer de colo de útero/lesões de alto grau que a vacina promoveu nos estudos e nas populações já vacinadas?**

Não houve redução de câncer nos estudos. Na realidade, não ocorreu nenhum caso de câncer nem nos grupos de intervenção, nem nos de controle, pois sua incidência é baixa e o período é de até 30 anos para o câncer desenvolver-se a partir das lesões precursoras. Os estudos ainda não tiveram esta duração. Portanto, também não há qualquer informação sobre redução de mortalidade por câncer do colo uterino. E os resultados de proteção encontrados para lesões precursoras devem ser entendidos à luz de que 63% dos NIC2, em mulheres entre 13 e 24 anos regridem espontaneamente após 3 anos (Moscicki AB, et al. Obstet Gynecol. 2010;116:1373-80). Mesmo a incidência acumulada de evolução de lesões NIC 3 para câncer em 30 anos é de 31,3% (McCredie MRE, et al. Lancet Oncol. 2008;9: 425-34).

## 2) Qual a prevalência de CA colo de útero nestas populações estudadas?

Em sua publicação de 2002, o Global Cancer Statistics apresentou a incidência do câncer cervical como de 7,7/100.000 na América do Norte. Na União Européia como um todo, a incidência de câncer cervical foi de 10,9 casos /100.000. (Globocan 2008. International Agency for Research on Cancer).

Pode ser útil, para compreender a epidemiologia do problema, dispor de algumas outras informações. A prevalência de infecção por HPV em mulheres de Portugal entre 18 a 65 anos, verificada na citologia oncológica, foi de 14,3%, e de 30% se considerarem apenas aquelas entre 25-30 anos. Enquanto 84% daquelas correspondiam a tipos oncogênicos, apenas em 22% das positivas se detectou algum subtipo coberto pela vacina (Estudo Cleopatre, 2009). A proporção em que as vacinas disponíveis oferecem proteção cruzada entre subtipos de HPV presentes e ausentes das vacinas ainda está em estudo (Lancet Infect Dis. 2012 Oct;12(10):781-9).

## 3) Quais os eventos adversos atribuídos a vacina? Qual a prevalência destes?

Além dos mais comuns, os danos incluem uveíte (<http://www.eurekaselect.com/117322/article>), falência ovariana induzida pelos adjuvantes vacinais (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902317>) e síndrome da taquicardia postural, ([http://www.migueljara.com/wp-content/uploads/2014/01/6-cases-of-POTS-following-HPV-vax\\_EJNeurol.pdf](http://www.migueljara.com/wp-content/uploads/2014/01/6-cases-of-POTS-following-HPV-vax_EJNeurol.pdf)) (3). Numerosos casos reportados levaram à hipótese denexo causal com a vacina (JAMA. 2009;302(7):750-757). Os mais frequentes foram síncope e reações locais, com dor e eritema, tontura, náusea e cefaléia. Dos 12.424 relatos de efeitos adversos contados numa referência, 772 foram severos (6%), incluindo 32 mortes (Summary of HPV Adverse Event Reports Published in JAMA, acessível em 04/02/2014 em <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/jama.html>). A partir do Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), descreveram-se 69 casos de Síndrome de Guillain-Barré depois da vacinação com Gardasil entre 2006 e 2009 nos Estados Unidos. Em mais de 2/3 dos casos, os sintomas iniciaram em até 6 semanas; na maioria, nos primeiros 15 dias. A incidência estimada com Gardasil foi de 80,2 casos por 10 milhões de pacientes. Para comparação, tem-se que com a vacina Menactra (anti-meningocócica), foi de 23 casos por 10 milhões. Após a vacina da gripe, foi de 9,5 casos por cada 10 milhões. (Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, Qureshi AI. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-

2009. Vaccine. 2011 Jan 29;29(5):886-9).

No entanto, o VAERS é um sistema de informação passivo. Depende de ser notificado para incluir a informação em seus bancos de dados. Este não é um desenho de coleta de informação apto a definir nexos causais. Patrocinadores da vacina tem indicado que esta limitação para comprovarnexo causal advoga pelo reconhecimento de que sua adoção é segura. No entanto, se o VAERS, apesar do volume de notificações de paraefeitos, não é apropriado para consolidarnexo causal, deve-se lembrar que a ausência de evidência que demonstre dano não significa que haja evidência demonstrando a segurança. Acrescente-se que só foram incluídos, nas análises de segurança pós-licenciamento, casos reportados nos EEUU, e que 68% deles vieram do fabricante: Merck and Co (Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua Wei, Sutherland A, et al: Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. JAMA 2009, 302(7):750–757).

Um estudo de coorte, embora com um seguimento pouco extenso (180 dias), limitado para descartar uma parte dos desfechos neurológicos e auto-ímmunes que testou sem encontrar associação, identificou (!) associação estatisticamente significativa da vacina com Síndrome de Behcet, Doença de Raynaud e diabetes tipo 1 (Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ 2013;347:f5906).

Publicação de 2010 atualizou a análise dos dados de seguimento dos trials e concluiu que somente as reações locais à vacina ocorriam de modo significativamente maior do que com placebo. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Feb;29(2):95-101. Entretanto, deve-se apontar que o grupo controle do ECR do fabricante não era constituído de substância inerte, mas de um preparado visualmente indistinguível contendo alumínio (*N Engl J Med* 2007; 356:1915-1927 May 10, 2007. Acessado em 05/02/2014 em <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa061741>). Ora, a substância utilizada nos controles deveria preservar a condição neutra e não ter potencial de causar dano por mecanismos não-placebo. No entanto, como já reportado, sabe-se que os adjuvantes das vacinas podem ter um papel em seus paraefeitos.

**4) Considerando a prevalência de CA colo de útero na população do RS, a probabilidade de evento adverso e NNT, é seguro realizar a vacinação em massa de adolescentes?**

A estimativa do INCA para câncer cervical na região sul em 2014 é de 16 casos /100 mil. Considera-se segura a administração de uma vacina quando seus riscos são aceitáveis e seus benefícios os superam. No caso da vacina contra o HPV, não há conhecimento sobre qualquer benefício em termos de proteção contra o câncer ou redução de mortalidade. Nesse sentido, os riscos existentes, mesmo que hajam controvérsias, tornam inadequada a vacinação massiva de adolescentes, qualquer que seja a prevalência populacional de câncer de colo uterino. Além disso, há que levar em conta que a vacinação não se propõe a substituir o rastreamento pelo Papanicolaou, significando que, quanto ao elemento custo, as reduções estimadas não podem supor a supressão dos custos atuais com o rastreamento, nem desconsiderar a necessidade de aumentá-los ainda mais para que atinja adequadamente sua finalidade. Novamente quanto à segurança e custos, cabe ter em conta que demandas judiciais em outras partes do mundo já receberam reconhecimento oficial e prosseguem no rumo de indenizações devidas por nexo entre a vacina e danos (<http://www.lacelosia.com/el-primer-reconocimiento-oficial-de-dano-causado-por-gardasil-la-vacuna-contra-el-papiloma-desata-una-oleada-de-demandas/>). Uma conduta segura seria aguardar os resultados e análises independentes de um seguimento maior nos estudos (utilizando-se placebos adequados nos controles) onde a vacina está implantada há mais tempo e, enquanto isso, buscar estratégias para captar para o Papanicolaou os segmentos populacionais femininos que persistem à sua margem. Destaca-se o elemento da necessidade de transparência e independência nas análises, pois nos estudos que são usados como justificativa para a implantação da vacina, os conflitos de interesse de pesquisadores da área são notórios, a exemplo de Joakim Dillner, (quadrivalent vaccine investigator: “J. Dillner has received consultancy fees, lecture fees, and research grants from Merck and Co, Inc, and Sanofi Pasteur MSD.” <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139221> ).

Além disso, cabe acrescentar que uma abordagem ampla de verificação de segurança e custo-efetividade deveria levar em conta outras estratégias de enfrentamento da carga de doença associada ao HPV e seus co-fatores que levam ao câncer cervical uterino. Por exemplo, de 1985 a 2002 a China reduziu a incidência deste câncer de 17,8 para 6,8/100.000 com a modificação dos demais fatores de risco, inclusive falta de acesso a atenção primária à saúde. (<http://www.infectagentscancer.com/content/pdf/1750-9378-8-21.pdf>).

**5) Das coortes realizadas, as mulheres vacinadas foram instruídas a seguir usando condom e a ter comportamento sexual seguro? Houve aumento de outras DST pela sensação de segurança que a vacina gerou?**

No próprio protocolo do ECR (FUTURE II) que fundamentou o lançamento da Gardasil, foram incluídas consultas de seguimento periódico com citologia cervical e colposcopia, conforme o algoritmo eleito para seu uso. As mulheres foram selecionadas entre as não-gestantes que não tinham resultados de Papanicolaou alterados e no máximo 4 parceiros sexuais até ali. Foram orientadas a usarem “contracepção efetiva” por 7 meses, mas não há descrição de outras orientações na publicação (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa061741>).

Existem estudos buscando responder sobre a hipótese de que a vacinação contra o HPV poderia induzir aumento em comportamentos sexuais de risco. Um estudo recentemente publicado com 339 adolescentes vacinadas não encontrou associação entre crenças sobre riscos de se contraírem outras DSTs (além do HPV) logo após a vacinação e a realização de práticas sexuais de risco após 2 e 6 meses. (Risk Perceptions and Subsequent Sexual Behaviors After HPV Vaccination in Adolescents. Allison Mayhew, Tanya L. Kowalczyk Mullins, Lili Ding, Susan L. Rosenthal, Gregory D. Zimet, Charlene Morrow, and Jessica A. Kahn Pediatrics peds.2013-2822; published ahead of print February 2, 2014, doi:10.1542/peds.2013-2822) (<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2014/01/28/peds.2013-2822.abstract>). No entanto, este e outros estudos tem um “n” pequeno ou um delineamento aquém do que já seria possível com a quantidade de pessoas já vacinadas. Grandes estudos controlados comparando desfechos comportamentais adequados entre pessoas vacinadas e não-vacinadas ainda não são conhecidos.

**Complementação:**

A respeito da imunidade produzida, somente foi testada a imunidade humoral. Não é conhecida a resposta imune celular no colo uterino, mas tem-se pesquisado caminhos de explicação imunofisiológica para a proteção que foi detectada contra as infecções (<http://www.infectagentscancer.com/content/5/1/19>). Deve-se, ainda, lembrar que o efeito ecológico de “ninho vazio” para outras cepas oncogênicas não foi estudado. São 15 essas cepas, e a vacina age contra 2.

Faz parte das tarefas de atenção primária a prevenção quaternária. Trata-se de proteger as pessoas de procedimentos excessivos e/ou desnecessários com potencial de dano. Pode-se conhecer mais sobre prevenção quaternária no capítulo do médico de família espanhol Juan Gérvas no tratado Brasileiro de Medicina de Família, disponível neste link: <https://www.dropbox.com/s/sbzt88lqtmefeni/Preven%C3%A7%C3%A3o%20Quatern%C3%A1ria%20Gervas%20Tratado%20SBMFC.pdf>

#### **Sumário de Evidências:**

NNT para prevenir uma infecção pelo subtipo 16= 74. Para o subtipo 18=160. NNT para, em geral, prevenir NIC1=46. Para NIC2=196. Para NIC3=250. Para Ca in situ=545. Para câncer=indeterminado.

#### **Referências:**

1. Wilyman Infectious Agents and Cancer 2013, 8:21. Acessado em 03/02/2014 em <http://www.infectagentscancer.com/content/pdf/1750-9378-8-21.pdf>.
2. N Engl J Med 2007; 356:1915-1927 May 10, 2007. Acessado em 05/02/2014 em <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa061741>.

Porto Alegre, 06 de Fevereiro de 2014

#### **Núcleo de Telessaúde Técnico-Científico do Rio Grande do Sul - TelessaúdeRS**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia - PPGEPi

Faculdade de Medicina - FAMED

#### **Autoria:**

Eno Dias de Castro Filho

Teleconsultor de Medicina do TelessaúdeRS/UFRGS