

Artigo de Revisão/Review Article

Prevenção do cancro do colo do útero e de outras doenças genitais associadas ao vírus do papiloma humano

Prevention of cervical cancer and other genital diseases associated with human papillomavirus

Daniel Pereira da Silva*, José Maria Moutinho**

Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Instituto Português de Oncologia do Porto

ABSTRACT

Pre-invasive and invasive lesions of the cervix are caused by high risk human papillomavirus (HPV) infection. The latter is a very common condition that in most cases resolves spontaneously with no further consequences. A low rate ($\pm 4\%$) of infected women will develop a lesion which can ultimately lead to cancer, if not detected and treated in a pre-invasive phase. This evolution will depend on the type of virus, the interaction of cofactors, immunological and genetic defenses. High risk virus infections, such as those caused by subtypes 16 and 18, have a significant potential to evolve into pre-cancerous lesion, while low risk virus infections, such as those caused by subtypes 6 and 11, cause benign lesions such as genital warts. Transmission of HPV is relatively simple and usually occurs with the initiation of sexual intercourse. Two types of prevention are currently available. Primary prevention (vaccination) aims at preventing viral transmission while secondary prevention (cancer screening with cervical smears or HPV test) aims at detecting CIN 2-3 and adenocarcinoma in situ and to prevent cancer. Avoidance of high risk sexual behaviors contributes to the prevention of cervical cancer; vaccination and screening are complementary measures that offer effective protection.

INFECÇÃO PELO VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO

Os Vírus do Papiloma Humano (HPVs) infectam a pele e superfícies mucosas do corpo. O tracto genital pode ser infectado por mais de 40 tipos de HPVs. A transmissão do HPV genital ocorre geralmente com as relações sexuais, seja necessária penetração. A transmissão pode ocorrer pelo simples contacto entre zonas sãs e infectadas¹.

* Director do Serviço de Ginecologia - IPO Coimbra

** Director do Serviço de Ginecologia - IPO Porto

As infecções por HPV são as mais comuns entre as sexualmente transmitidas. A infecção assintomática por HPV é encontrada em 5 a 40% das mulheres em idade reprodutora e na maioria das mulheres sexualmente activas. A incidência cumulativa atinge cerca de 70% dos indivíduos com menos de 50 anos. Os homens são infectados com pelo menos 1 tipo de HPV durante a vida^{2,3,4}. O pico de prevalência atinge-se logo após o início da actividade sexual e permanece alta entre 20 - 29 anos. Os homossexuais têm taxas aumentadas de infecção anal por HPV e aumento do risco de cancro anal associado ao HPV⁵.

Apenas 50-60% das mulheres desenvolvem anticorpos contra HPV após infecção⁶. A infecção por HPV genital é muitas vezes assintomática, transitória e geralmente tem resolução espontânea⁷. Mais de 90% das infecções detectadas resolvem espontaneamente no período de 2 anos sem sequelas⁸.

Os HPV's podem ser classificados de "baixo risco" ou "alto risco" no que respeita ao seu potencial oncogénico⁹. Há pelo menos 13 tipos de alto risco que podem causar cancro cervical. Na UE os 8 tipos de alto risco mais comuns são 16, 18, 31, 33, 35, 45, 56 e 58. Estes correspondem a cerca de 85% de casos de cancro cervical. Os HPV's 16 e 18 estão associados a cerca de 73% dos casos de cancro cervical na UE. Cada um dos outros 6 tipos é responsável por menos do que 5% dos casos^{10,11,12,13}. Alguns tipos de HPV de baixo risco provocam condilomas genitais e doença cervical de baixo grau, mas nenhum está associado ao cancro cervical.

Factores de risco para a infecção por HPV

Os factores chave da infecção por HPV estão relacionados com o comportamento sexual. Incluem a idade precoce de início das relações sexuais, grande número de parceiros sexuais e parceiros com múltiplas parceiras. O HPV de alto risco é muito frequente nos jovens sexualmente activos, apresentando um pico de prevalência nas mulheres com menos de 25 anos de idade. Na maior parte dos países a prevalência diminui após os 35 anos^{14,15,16,17,18}.

HPV's de baixo risco e condilomas genitais

Os HPV 6 e 11 causam 80 a 90% de todos os casos de condilomas genitais. Os mesmos genotipos são também responsáveis por 80 a 90% dos casos raros e graves de papilomatose laríngea recorrente^{19,20,21,22}.

Os HPV 6 e 11 só muito raramente provocam cancro, sendo por isso considerados de baixo risco¹⁰. Os HPV de baixo risco causam grande parte das lesões cervicais de baixo grau. Estas provocam muita ansiedade às doentes e, apesar de nem sempre ser necessário tratar, têm importantes custos.

Os condilomas genitais são comuns e infecciosos. Numa amostra randomizada de mulheres na Dinamarca, Islândia, Noruega e Suécia, com idades compreendidas entre 18 e 45 anos, verificou-se que 10% tinham tido condilomas genitais antes dos 45 anos, com pre-

valência aumentada nas cohortes mais jovens²¹. Em 2000, o *UK National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyle*, mostrou que 4% das pessoas inquiridas tinha tido condilomas genitais²². Foram encontradas prevalências mais baixas (0,4%) na Eslovénia, entre os indivíduos sexualmente activos entre 18 e 49 anos²³.

Os condilomas genitais estão associados a morbilidade psicológica e a sentimentos de vergonha. A maioria das pessoas procura tratamento. Como não há tratamento *standard*, há uma grande variedade de terapêuticas, que podem ser dispendiosas, quer em tempo, quer em custos²⁴.

HPV's de alto risco e cancro cervical

A persistência de infecção por HPV de alto risco, para além de 12 meses, está associada a um risco aumentado de cancro cervical²⁵. Os HPV podem provocar alterações celulares no local da infecção, geralmente no colo do útero, dando origem às chamadas neoplasias intraepiteliais cervicais (CIN). A maioria das CIN regride espontaneamente, mas têm potencial evolutivo para cancro invasivo²⁶.

As CIN histológicas são classificadas, segundo os critérios definidos por Richart, como de "baixo grau" (CIN1) e de "alto grau" (CIN 2 e 3), de acordo com as anomalias celulares encontradas no epitélio do colo do útero. As lesões de CIN1 têm uma taxa de regressão de 60% e apenas 10% progride para CIN 2 ou 3. Cerca de 50% das lesões de CIN3 progridem para carcinoma invasivo, sendo a menor percentagem observada em mulheres jovens^{27,28}.

Após uma infecção com um HPV de alto risco, são necessários mais de 10 a 20 anos para o desenvolvimento de cancro cervical. Menos de 10% das mulheres com uma infecção persistente por HPV desenvolvem cancro do colo^{25,29,30}.

Os HPV de alto risco estão também associados a outros cancros ano-genitais e a alguns cancros da cabeça e pescoço em mulheres e homens. No entanto, o cancro cervical é de longe o cancro mais fortemente associado ao HPV⁵.

Cofactores que aumentam a probabilidade de desenvolvimento de cancro cervical

Apesar de muitas mulheres serem infectadas pelo HPV, na maioria dos casos não há progressão para

cancro. Há condições ou co-factores associados ao aumento do risco de persistência e progressão da infecção por HPV:

- Cofactores relacionados com HPV^{29,30,31}
 Tipo vírico - alguns tipos como os HPV 16 e 18 têm um potencial oncogénio superior.
 Infecção simultânea com vários tipos de HPV de alto risco.
- Carga vírica elevada.
- Cofactores relacionados com hospedeiro^{32,33}
 Imunossupressão - imunodeficiências associadas ao HIV ou transplante de órgãos.
 Paridade - o risco aumenta com a paridade.
- Factores externos^{15,34,35,36,37,38}
 Tabaco.
 Uso de contraceptivos orais superior a 5 anos.
 Co-infecção com outras doenças sexualmente transmissíveis (Clamidia Trachomatis e herpes vírus tipo 2)

O maior risco de desenvolvimento de cancro cervical está também associado à falta de rastreio regular³⁹.

CANCRO DO COLO

Tendências do cancro cervical na União Europeia
 A incidência de cancro cervical na UE por 100 000 mulheres/ano varia entre menos de 8.0 (nos países com menor incidência) a 29.9 (em alguns países da Europa de leste).⁴⁰ A mortalidade por cancro cervical, nos 25 estados membros, é mais baixa na Finlândia e mais elevada na Lituânia⁴¹. O risco de desenvolvimento de cancro cervical aumenta com a idade e atinge um pico de incidência entre 35 e 55 anos em populações não rastreadas. Apesar da incidência e mortalidade do cancro cervical terem vindo a diminuir em muitas populações europeias nas últimas décadas, tem sido verificada uma tendência de aumento no grupo de mulheres jovens em vários países. Estas tendências são atribuídas a alterações no estilo de vida sexual e consequente aumento da transmissão do HPV nessas gerações. No entanto deve ser considerado que o rastreio pode ter sido diferente de um cohort para outro⁴².

Há evidência consistente e convincente que o cancro cervical é uma consequência rara da infecção do tracto genital por alguns tipos de HPV⁴³.

Prevenção do cancro cervical e infecções por HPV

O principal meio de prevenção do cancro cervical na UE consiste na detecção, através da citologia cervical (PAP teste) das lesões pré-cancerosas e no tratamento dessas lesões. Este tipo de rastreio teve início na década de 60. Em vários países europeus a incidência de cancro cervical baixou significativamente desde os anos 70, graças aos programas de rastreio. Os programas de rastreio organizados de base populacional e com controlo de qualidade, são recomendados para todos os países europeus^{39,44}.

Se forem detectadas anomalias celulares são investigadas por colposcopia. Tal como outros testes de rastreio, o método citológico não é perfeito: é altamente dependente da correcta recolha da amostra, preparação da lâmina e correcta interpretação.

Nalguns países da UE a morbimortalidade por cancro cervical é ainda elevada, resultante de uma combinação de estratégias subóptimas no rastreio, no que concerne à definição dos grupos etários, frequência, cobertura insuficiente (particularmente mulheres com baixo nível sócio-económico) e problemas de acesso aos serviços médicos^{39,40}.

Alguns métodos de prevenção primária, como o uso do preservativo masculino e a limitação do número de parceiros sexuais, estão associados a menor transmissão de HPV e a redução de risco de cancro cervical tal como o rastreio citológico, no entanto o preservativo não oferece 100% de protecção porque não recobre toda a área genital.⁴⁵

Há também evidência de que a circuncisão masculina reduz a probabilidade de desenvolvimento de cancro cervical⁴⁶.

O último desenvolvimento na prevenção primária do cancro cervical é a aprovação de vacinas contra HPV.

A citologia convencional ou em meio líquido continua a merecer maior aceitação como teste de rastreio primário. Numa perspectiva de saúde pública deve ser realizada dos 25 aos 65 anos e de 3 em 3 anos. Fora do contexto de programas de rastreio, recomenda-se que o primeiro teste seja realizado 2 anos após o início da actividade sexual e com a periodicidade de 1 a 3 anos. É fundamental que o rastreio continue, independentemente da mulher ser ou não vacinada⁴⁷.

VACINAS

O vírus é composto por uma cápside que encerra no interior o genoma viral, disposto em dupla cadeia circular de DNA. Neles estão contidos os genes responsáveis pela replicação, proliferação e potencial oncogénico⁶.

A cápside é composta pelas proteínas L1 e L2. São as sequências da proteína L1 que confere identidade a cada um dos HPV conhecidos e são também estas proteínas as mais imunogénicas, cuja identificação foi essencial à criação da vacina⁶.

As vacinas disponíveis foram desenvolvidas por tecnologia recombinante. Foi possível mimetizar a proteína L1, criando partículas em tudo semelhantes às virais (VLP), mas sem conteúdo genético, não susceptíveis de provocar qualquer tipo de infecção^{48,49,50}.

A vacina quadrivalente Gardasil® contém VLP para os HPV 6, 11, 16 e 18. O esquema de administração comportam 3 doses: 0, 2 e 6 meses. Esta aprovada nos USA desde Junho de 2006⁴⁹. Na União Europeia foi aprovada em Setembro de 2006 para adolescentes e mulheres jovens, dos 9 aos 26 anos⁴⁷.

A vacina bivalente Cervarix® contém VLP para os HPV 16 e 18. O esquema de administração preconizado inclui também 3 doses: 0, 1 e 6 meses⁵⁰. Está aprovada na União Europeia para adolescentes e mulheres jovens, dos 10 aos 25 anos⁵².

Para avaliar uma vacina devemos considerar 4 parâmetros: **eficácia, capacidade imunogénica, memória imunológica e segurança**⁵³.

Eficácia

As vacinas disponíveis têm sido objecto de um vasto programa de investigação. Estão em diferentes fases de avaliação: Gardasil® tem resultados finais de estudos de fase II e fase III^{54,56,57}, ao passo que a Cervarix® tem resultados finais dos estudos de fase II^{50,55} e de “intervalo” (15 meses) do estudo de fase III⁵⁸.

Gardasil® - Vacina quadrivalente

Foram avaliados largos milhares de participantes nos vários estudos^{54,56,57}. Há que realçar que alguns deles

continuam, para não descurar a avaliação de longo prazo, como é o caso de um grupo de 5800 mulheres dos países nórdicos que levam um avanço cerca de 4 anos em relação à sua comercialização. Este grupo servirá de sentinela a todo o mercado, dando indicações sobre alguns aspectos em aberto (duração da protecção, etc).

Foram publicados vários estudos de fase 2 e 2 estudos de fase 3: FUTURE I e FUTURE II, que incluiu um total de 20 887 mulheres, das quais 94% já tinham tido relações sexuais, o que contraria a informação divulgada de que a vacina só deve ser administrada antes do início da actividade sexual^{54,56,57}. Verificou-se que 27% das mulheres avaliadas já tinham sido infectadas para um ou mais dos HPV 6, 11, 16 e 18, na altura em que entraram no estudo^{54,56,57}.

Conforme recomendação da OMS e da FDA o parâmetro utilizado na avaliação da eficácia da vacina foram as lesões de alto grau – CIN 2 e 3 e AIS (adenocarcinoma in situ), porque são as únicas com potencial de evolução significativo^{49,50}.

Numa análise combinada dos 2 estudos verificou-se uma eficácia de 99 e 100% para os condilomas acuminados, lesões de baixo e alto grau, adenocarcinoma in situ, numa população sexualmente activa (94%) entre os 15 e os 26 anos de idade, que não tinham tido contacto com os HPV 16 e 18 até à entrada no estudo⁵⁷.

No que respeita às lesões vulvares e vaginais (condilomas, VIN – neoplasia intraepitelial da vulva e VAIN – neoplasia intraepitelial da vagina) a vacina manteve a eficácia de 100%⁵⁹.

Os condilomas genitais são lesões cada vez mais frequente na população jovem, não têm potencial oncogénico, mas recidivam com frequência, seja qual for o tratamento utilizado⁴⁷. As VIN e VAIN 2 e 3 são precursoras do carcinoma, com um potencial evolutivo significativo, quando não tratadas.

No grupo de mulheres (26.8%) que já tinham tido contacto com qualquer das genotipos do HPV em avaliação (6, 11, 16 e 18), só 0,1% eram positivos para os 4 em simultâneo e cerca de 1% para 3, o que significa que só excepcionalmente a vacina não beneficia quem a faz, pelo que não é necessário realizar qualquer teste antes da sua administração⁶⁰.

Em mulheres já que já tinham sido infectadas pelos HPV cobertos pela vacina, a Gardasil continuou a revelar uma eficácia de 100% para o CIN2, 3 e AIS e 88% para a CIN1⁶⁰.

Esta vacina está aprovada para ser administrada nas mulheres entre os 9 e os 26 anos⁵². Tal facto deve-se à simples razão de que os ensaios que serviram de suporte à sua aprovação só incluíram mulheres até essa idade, porque é o grupo etário em que se verifica maior prevalência da infecção. Em Novembro de 2007 foram publicados os primeiros resultados do estudo das mulheres entre os 24 e os 45 anos de idade⁶¹. A eficácia demonstrada foi de 91% para as participantes que fizeram as 3 doses recomendadas, o que comprova que a GARDASIL mantém uma eficácia elevada na mulher até aos 45 anos de idade⁶¹.

Os HPV comungam mais de 90% das proteínas do gene L1, o que configura um potencial de protecção cruzada para a vacina. A produção de anticorpos específicos para todo o grupo dos HPV de alto risco foi registada, com particular destaque para o HPV 31 e 45, cujos títulos foram significativamente mais elevados. Tal facto foi confirmado na clínica: 62% de eficácia para a CIN 2, 3 e AIS provocadas pelo HPV 31 e 45 em conjunto, sem eficácia para as exclusivamente relacionadas com o 45; 38% para as mesmas lesões provocadas pelos HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58 e 59 em conjunto⁶².

Cervarix® - Vacina bivalente

Esta vacina tem sido avaliada em vários ensaios, que incluíram também largos milhares de mulheres.^{50,55,58} A eficácia foi avaliada em ensaios de fase II, que incluíram 1022 mulheres dos 15 aos 25 anos^{50,55}. Os resultados avaliados aos 5,5 anos, confirmaram os resultados anteriormente encontrados, com uma eficácia de 100% na prevenção da infecção persistente relacionadas com o HPV 16 e 18 e 100% de eficácia na prevenção da CIN 1-3 provocadas pelo HPV 16 e 18.^{50,55}

Está em curso um ensaio de Fase III, que envolveu 18644 mulheres de diversos países⁵⁸. Numa avaliação aos 15 meses, publicada em Junho de 2007, a eficácia de Cervarix® na prevenção de CIN2 e superior associada ao HPV16 e 18 foi de 90%. Se considerarmos

a eficácia contra as mesmas lesões separando-as em função do HPV envolvido, podemos constatar que a eficácia encontrada foi de 93.3% na prevenção de CIN2 e superior associada ao HPV16 e foi de 83.3% nas lesões de alto grau ou superior associadas ao HPV 18, que não foi estatisticamente significativa. Não são conhecidos dados mais recentes sobre este ensaio.

Nos ensaios fase II, a avaliação da imunidade induzida pela vacina bivalente, demonstrou níveis elevados de anticorpos para os tipos 45, 31, 52 e 58, que são geneticamente próximos dos HPV 16 e 18 cobertos pela vacina. A avaliação da eficácia clínica desses achados aos 53 meses, revelou uma redução importante de 54.5% para as infecções relacionadas com o HPV 31 e 94.2% para o HPV 45.⁵⁵ No ensaio de fase 3, verificou-se uma protecção de 42% em relação às infecções provocadas pelo HPV 31 aos 6 meses, 83% nas relacionadas com o 45 e 41% para as relacionadas com o conjunto do 31/33/45/52/58. Esses resultados não foram tão potentes aos 12 meses e não foram apresentados no que respeita à prevenção de lesões.

Capacidade imunogénica

Não é possível estabelecer uma relação directa entre a concentração de anticorpos e a eficácia das vacinas⁵³. As duas vacinas revelaram uma elevada capacidade imunogénica, atendendo que 100% das vacinadas produziram anticorpos em concentrações muito superiores aos níveis médios induzidos pela infecção natural.^{50,51,54} Os níveis máximos são obtidos 1 mês após a 3ª dose, caem paulatinamente e estabilizam aos 24 meses, mantendo-se em níveis consideráveis até aos 60 meses, com concentrações 15 vezes superior à natural, o que configura uma protecção longa por 10 anos ou superior, embora não se saiba por quanto tempo.^{55,63,64}

Memória imunológica

À semelhança do que aconteceu com outras vacinas (ex. hepatite) não se sabe por quanto tempo a vacina contra o HPV confere protecção e se será necessário um reforço. Para avaliar da existência de memória imunológica induzida pela vacina um grupo de mulheres que haviam feito as 3 doses de Gardasil®, foram sujeitas a uma nova dose aos 60 meses⁶⁴. A pro-

dução de anticorpos foi súbita e elevada, superior à induzida pelas 3 primeiras doses. Tratou-se de uma resposta de tipo anamnésico, o que configura a presença de memória imunológica, o que é um elemento suplementar de garantia de eficácia futura.

Segurança

As duas vacinas são de elevada segurança. Não provocaram efeitos adversos significativos. As manifestações mais comuns tiveram lugar no local de administração – dor ligeira (~80%), edema e eritema (~25%), prurido (~3-5%) – numa incidência que não excedeu 10% as do placebo^{55,57,63}. Os efeitos adversos sistémicos mais comuns foram febre (10-15%) e cefaleias 20%. Não foram registados efeitos adversos graves de qualquer tipo acima do grupo placebo. As vacinas têm um elevado nível de tolerabilidade e segurança, com um perfil em tudo semelhante ao que conhecemos de outras vacinas. A ocorrência de alguns casos de mortes súbitas ou doenças raras em mulheres que tinham feito a Gardasil®, fez saltar para a opinião pública o alarme lançado pelos media. As vacinas estão sujeitas a um sistema de vigilância e ainda recentemente (27/10/08) a CDC fez sair uma avaliação a garantir a segurança das vacinas^{65,66}. Um pequeno número de casos de neuropatias periféricas, incluindo a síndrome de Guillain-Barré foram relatados após a administração da Gardasil, mas nada sugere que seja mais frequente do que na população em geral. Temos de admitir que num universo de 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 verificar se esses casos são mais frequentes nas mulheres que fazem a vacina e nada o faz supor.

Impacto das vacinas

O principal objectivo das vacinas é proteger contra os HPV 16 e 18 porque estão na génese de cerca de 70% dos casos de cancro do colo do útero. A Gardasil® tem espectro de acção mais vasto que a Cervarix®, porque actua também na prevenção de doenças benignas, como é o caso dos condilomas acuminados. Vários estudos, baseados em modelos matemáticos,

estimam que com uma cobertura de 90% da população as duas vacinas poderão reduzir 70% dos cancros invasivos do colo, 50% as lesões de alto grau (CIN 2-3 e AIS) e 25% as lesões de baixo grau^{67,68,69}.

Atendendo que a Gardasil® contém também VLP dos HPV 6 e 11 confere uma protecção suplementar de 10 % das lesões de baixo grau e 90% dos condilomas acuminados⁶⁸.

A Gardasil® demonstrou também ser eficaz na prevenção das lesões da vulva e vagina⁵⁹. É possível que a Cervarix® possa ser eficaz na prevenção das lesões da vulva e vagina, o que não está demonstrado.

Recomendações para a utilização das vacinas

As sociedades científicas dos mais diversos países têm produzido documentos com linhas orientadoras para a administração das vacinas contra o HPV.

Em Fevereiro de 2007, foi elaborado um consenso produzido pelas Sociedades Portuguesas de Ginecologia, Medicina Geral e Familiar, Papiloma Vírus Humano e Pediatria, bem como pela Federação da Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia, com as seguintes recomendações mais relevantes⁷⁰:

- 1. Oportunidade óptima para a vacinação:** antes do início da actividade sexual, entre os 11 – 13 anos.
- 2. Idade para a vacinação:** 9 – 10 anos de acordo com indicação médica; 14 – 26 anos em mulheres que não foram vacinadas ou não terminaram a vacinação.
- 3. Mulheres com lesões:** as vacinas não são terapêuticas, não interferem no curso da lesão, mas devem ser administradas para evitar novas infecções.
- 4. Gravidez** – as vacinas não tiveram efeitos teratogénicos durante os estudos, mas não estão indicadas durante a gravidez. Se a mulher engravidar no decurso da vacinação deve atrasar a 2ª ou 3ª dose para depois do parto, sem ultrapassar o prazo de 1 ano na toma das 3 doses.

Sensibilização da população

Num inquérito realizado em 13 países UE dirigido às mães de jovens entre 9 e 17 anos e a mulheres entre os 18 e 25 anos de idade, com o objectivo de avaliar o grau de sensibilização para o cancro do colo do útero e a intenção de tomar a vacina, verificou-se que as mães e as jovens mulheres portuguesas estavam

no topo das mais sensibilizadas (89 e 80% respectivamente); que um número elevado de mães (60%) pensava vacinar as suas filhas, mas que só 25% das mulheres entre os 18-25 anos pensavam vacinar-se. Estas mulheres referiram que necessitavam de mais informação e aguardavam o aconselhamento por parte do seu médico.

A vacinação pode e deve ser encarada em duas perspectivas: Saúde pública – da responsabilidade das autoridades de saúde; Saúde individual – da responsabilidade da mulher e do médico assistente.

A primeira foi objecto de intervenção do governo que decidiu incluir a vacina no programa nacional de vacinação⁷¹. Foi escolhido o cohorte dos 13 anos de idade, que irão ser vacinadas todos os anos, com início em 2008. A partir de 2009 e durante 3 anos, serão também vacinadas as jovens que façam 17 anos.

A segunda perspectiva implica um dever indeclinável do médico. Será aceitável que as mulheres que neste momento tenham 17 anos ou mais não façam a vacina? O cancro do colo do útero e outras doenças provocadas pelo HPV 6, 11, 16 e 18 têm uma incidência muito elevada no nosso país. Cabe-nos fazer uso de todos os meios possíveis e eficazes para as combater. A administração da vacina e o rastreio configuram a estratégia de eficácia mais elevada. As mulheres nascidas até 1991 não podem deixar de fazer a vacina, o que reforça a responsabilidade dos médicos, que deve procurar as melhores opções para cada caso individualmente considerado.

DISCUSSÃO

A infecção por HPV é causa necessária, embora não suficiente para o desenvolvimento do cancro do colo do útero. A infecção é extremamente frequente (\pm 70% da população com menos de 50 anos), mas em mais de 90% dos casos tem resolução espontânea sem sequelas. Em 10% dos casos a infecção vai persistir por mais de 12 meses criando então condições para o aparecimento de uma lesão de alto grau (CIN2 – 3 ou AIS), que se não forem detectadas e tratadas evoluirão para cancro invasivo em cerca de metade dos casos. Todo este processo decorre, sem qualquer sintomatologia, ao longo de vários anos (10 a 20). Só os

HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) têm potencial oncogénico significativo, dos quais os HPV 16 e 18 respondem por de 73% dos casos. A interacção de co-factores (precocidade e maior exposição ao vírus e outras infecções; contracepção hormonal, entre outros), susceptibilidade individual e ausência ou menores cuidados de rastreio condicionam a evolução da infecção, criando condições para que evolua para a malignidade. O conhecimento da história natural da doença tornou o rastreio possível. O teste mais utilizado é a citologia, mas nos últimos anos a identificação das mulheres infectadas com o HPV de alto risco, através dos testes de biologia molecular ganha cada vez mais adeptos. O rastreio, seja pela citologia, seja pelo teste HPV, permite detectar os indivíduos susceptíveis de ter ou vir a ter doença e conduz ao diagnóstico precoce das lesões pré-invasivas cujo tratamento é simples e eficaz, interrompendo assim o curso da doença. A identificação da composição do vírus, tornou possível a criação da vacina, com o objectivo de prevenir a transmissão do agente etiológico. Os ensaios com as vacinas estão em diferentes fases de desenvolvimento. A eficácia das vacinas deve ser ponderada com base na prevenção das lesões de alto grau, conforme recomendação da FDA e WHO. A vacina bivalente (Cervarix®) tem ensaios de fase II com avaliação aos 5,5 anos em que se verifica uma eficácia de 100%, mas a comprovação de eficácia carece dos resultados do ensaio de fase III aos 36 meses até porque na avaliação aos 15 meses a eficácia contra as lesões de alto grau relacionadas com o HPV 18 foi de 83.3%, sem significância estatística. A vacina quadrivalente (Gardasil®) tem ensaios de fase III com resultados aos 4 anos, onde demonstra uma eficácia próxima dos 100% na prevenção de lesões de alto grau do colo, vulva e vagina, bem como na prevenção dos condilomas acuminados. A vacina quadrivalente demonstrou uma eficácia de 100% na prevenção de CIN2-3 e AIS induzidos pelos genótipos remanescentes em mulheres com infecção activa (PCR positiva) e igual eficácia nas prevenção de dessas lesões em mulheres que já tinham tido contacto com o vírus mas não tinham infecção activa (PCR negativas e Sero positivas). Esses elementos configuram a universalidade da validade da vacina. Ambas

as vacinas demonstraram ser altamente imunogénicas e a quadrivalente já evidenciou a criação de memória imunológica aos 60 meses, mas continua em aberto a duração da protecção, até porque não é possível estabelecer nenhuma relação entre a concentração de anticorpos e a eficácia das vacinas. Atendendo que as mulheres vacinadas com qualquer das vacinas mantêm concentrações elevadas de anticorpos aos 5 e 6 anos (quadrivalente e bivalente respectivamente) é possível que sejam eficazes por longo tempo ou mesmo por toda a vida. Nos ensaios realizados as vacinas foram muito bem toleradas e seguras, não tendo efeitos adversos significativos. A segurança das vacinas tem sido re-afirmada pelos organismos competentes para o efeito (WHO e CDC). O impacto das vacinas depende da percentagem de mulheres sexualmente activas vacinadas. Vários modelos ponderam uma redução de 75% das lesões invasivas, 50% das lesões de alto grau e 25 das lesões de baixo grau, desde que 90% das mulheres estejam vacinadas. A vacina quadrivalente trará uma redução de 90% na incidência dos condilomas acuminados e um acréscimo de 10% de redução das lesões de baixo grau, atendendo à protecção que confere contra os HPV 6 e 11. A implementação da vacina enfrenta várias dificuldades: falta de esclarecimento da população alvo e custos significativos. A vertente de saúde pública ficou assegurada, com a inclusão da vacina no PNV. Será objecto de vacinação apenas o cohorte etário dos 13 anos. Ficaram de fora, sem qualquer apoio, as mulheres nascidas até 1991, o que é muito importante. São, neste momento, as mais expostas e aquelas para quem a vacina seria seguramente muito útil – 94% das jovens até aos 26 anos que participaram nos ensaios da vacina quadrivalente tinham tido relações e a vacina revelou uma eficácia entre 98/100%. Os médicos têm particular responsabilidade com esta faixa etária, porque são sensíveis às nossas indicações e só farão a vacina por sua indicação. O custo será sempre um óbice importante, mas a protecção que a vacina confere é altamente significativa. O rastreio não pode ser descuidado, na medida em que a vacina não protege contra 100% dos casos e a maior parte da população não irá ser vacinada tão cedo como seria desejável. Nos locais onde não há rastreio organizado é dever do

médico realizá-lo com a periodicidade adequada. Os melhores resultados serão atingidos se associarmos a vertente de saúde pública com protecção individual, conjugando a protecção primária (vacinação) com a protecção secundária (rastreio). Numa estratégia conjugada e optimização de meios, reduziremos significativamente a incidência do cancro do colo do útero em todo o país.

CONCLUSÕES

A infecção pelo HPV tem elevada prevalência. Na maior parte dos casos tem resolução espontânea. A infecção persistente pelos HPV de alto risco está na génese do desenvolvimento do cancro do colo do útero. A prevenção primária é possível para 70-75% dos casos, através das vacinas já disponíveis. As vacinas só não são eficazes perante uma infecção activa (não é terapêutica), mas é excepcional que a mulher esteja infectada em simultâneo para vários genótipos, pelo que é sempre recomendável e não necessita de exames prévios. A prevenção secundária, com a citologia ou teste HPV, é eficaz em programas organizados, com controlo de qualidade. A melhor estratégia de prevenção é associar a vacina ao rastreio. A vertente de saúde pública está assegurada com a inclusão da vacina no PNV, mas ficam de fora todas as mulheres com idade igual ou superior a 17 anos em 2008. Esta faixa da população, particularmente as mulheres até aos 26 anos de idade, devem ser vacinadas. O rastreio organizado deve ser uma realidade em todo o país. A melhor estratégia de prevenção é articular a vacinação e o rastreio, associando a perspectiva de saúde pública à protecção individual, que é da responsabilidade da mulher e do seu médico assistente.

BIBLIOGRAFIA

1. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24(53): 53/52-53/61
2. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Can Med Assoc J* 2001; 164: 1017-1025
3. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357:1831-1836
4. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA,

- et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Trans Dis* 1996; 23:333-341
5. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24:511-25
 6. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18 and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 1911-9
 7. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8
 8. Moscicki AN, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24:542-51
 9. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-527
 10. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006; 24 (suppl 3): 526-534
 11. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88(1): 63-73
 12. Medeiros R et al. Characterization of HPV genotype profile in squamous cervical lesions in Portugal, a southern European population at high-risk of cervical cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(5): 467-471
 13. Pista A et al. Single and multiple HPV infections associated with cervicakl abnormalities by using clinical array HPV assay. Abstracts of EUROGIN 2007
 14. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285(23):2995-3002
 15. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003; 168(4):421-425
 16. Bosch FX, Castellsague X, Munoz N, de Sanjose S, Ghaffari AM, Gonzalez LC et al. Male sexual behaviour and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(15):1060-1067
 17. Kjaer SK, Dahl C, Engholm G, Bock JE, Lynge E, Jensen OM. Case-control study of risk factors for cervical neoplasia in Denmark. II. Role of sexual activity, reproductive factors, and venereal infections. *Cancer Causes Control* 1992; 3(4):339-348
 18. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Geneva, 2006
 19. Gross G, Ikenberg H, Gissmann L, Hagedorn M. Papillomavirus infection of the anogenital region: correlation between histology, clinical picture, and virus type. Proposal of a new nomenclature. *J Invest Dermatol*. 1985 Aug;85(2):147-52
 20. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*. 1995; 33(8):2058-63
 21. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis*. 2007 Nov 15;196(10):1447-54
 22. Fenton KA, Korovessis C, Johnson AM, McCadden A, McManus S, Wellings K, et al. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital Chlamydia trachomatis infections. *Lancet* 2001; 358(9296): 1851-4
 23. Gorgic-Vitek M, Svab I, Klavs L. Prevalence of and risk factors for self-reported sexually transmitted infections in Slovenia in 2000. *Croat Med J*. 2006;47:722-9
 24. Lacey ON, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and Management of non-cancerous HPVrelated conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/35-S3/41
 25. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl. Cancer Inst* 1995; 87:1365-71
 26. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2):186-92
 27. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(No. 3):252-257
 28. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Benjamifl K, Chan M, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* 1998; 92(No. 4 part 2):727-735
 29. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1365-71
 30. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high-risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow-up study. *BMJ*. 2002; 325(7364): 572
 31. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 1995; 76(10 Suppl): 1888-901
 32. Heard I. Cervical disease and cancer in HIV positive women. Recommendations for screening and diagnosis. *Med Wieku Rozwoj* 2003; 7(4 pt 1):479-485
 33. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):20-28
 34. Munoz M, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrera R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1093-101
 35. Plummer M, Herrera R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003; 14(9):805-814
 36. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359(9312):1085-92
 37. Smith JS, Herrera R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(21): 1604-1613
 38. Smith JS, Munoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis* 2002; 185(3):324-31
 39. Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. (<http://eur-lex.europa.eu>)
 40. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5 version 2.0. IARC press, Lyon 2004
 41. Arbyn M, Raifu A, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol*. 2007 Apr 10; [Epub ahead of print]
 42. Bray F, Loos AH, McCarron P, Wiederpass E, Arbyn M, Moller H, et al. Trends in Cervical squamous Cell Carcinoma Incidence in 13 European Countries: changing risk and the effect of screening. *Cancer*

- Epidemiol, Biomarkers Prev 2005; 14(3): 677-86
43. Bosch FX, Lorinez A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265
 44. Daniel P da Silva e Odete Real. Rastreio do cancro do colo do útero – Programa da Região Centro de Portugal. *Acta Méd Port*, 1997, 10:643
 45. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*.2006; 354(25):2645-2654.
 46. Castellsagué X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*, 2002, 346: 1105-1112
 47. Consenso Nacional Sobre Patologia Cervico-Vulvovaginal - 7 de Novembro de 2004 – Ed. Sociedade Portuguesa de Ginecologia
 48. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645–1651.
 49. Miller NB. Gardasil TM: Quadrivalent Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 VLP Vaccine. Applicant: Merck & Co., Inc. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, May 18, 2006. US Food and Drug Administration.
 50. Gall SA, Teixeira J, Wheeler CM et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections trough 5.5 years in women vaccinated with the HPV 16/18 L1 VLP AS04 candidate vaccine. American Association for Cancer Research (AACR). Los Angeles, CA, USA, 14-18, April 2007.
 51. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Gardasil. EMEA 2006 Available from: <http://WWW.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en1.pdf>.
 52. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Cervarix. EMEA 2007 Available from: <http://WWW.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-en1.pdf>.
 53. Stanley M, Lowy DR, Fraser I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24 Suppl.3: S3/106-S3/113.
 54. Ferris D. Efficacy of a quadrivalent HPV types 6/11/18/18 L1 virus-like particle vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: a combined analysis. Oral presentation, Papillomavirus conference, 1st-7th Setembro 2006, Prague, Czech.
 55. Harper DM et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247-1255.
 56. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Eng J Med* 2007; 356: 1915-1927.
 57. Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Eng J Med* 2007; 356: 1928-1943.
 58. Paavonen J et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-2170.
 59. Joura EA et al. Efficacy of the quadrivalent prophylactic human papillomavirus (type 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693-1702.
 60. Ferris D for the FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18)) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection. *J Inf Dis* 2007; 196:1438-46
 61. Munoz N for the FUTURE III Steering Committee. The efficacy of quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) L1 virus-like-particle (VLP) vaccine against HPV 6/11/16/18-related cervical and external genital disease in women aged 24 to 45. Abstract 102, EUROGIN 2008.
 62. Brown D. for the FUTURE Study Group. HPV Type 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross-protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. ICAAC Chicago. September 2007.
 63. Reisinger KS et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6,11,16,18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomised controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(3):201-209.
 64. Olsson SE et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2006; 25: 4931-4939.
 65. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) 2007 http://www.who.int/vaccine_safety/en/
 66. Reports of Health Concerns Following HPV Vaccination, <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>
 67. Kohli M et al. Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden on cervical cancer in the UK. *Br J Cancer* 2007; 96: 143-150.
 68. Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 762-775.
 69. National Board of Health Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment. Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment, 2007. Series Name 2007; 9(1) http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/VPV_vaccination_smfatn_en.pdf
 70. Consenso Nacional Sobre a Vacina Contra o HPV - 17 de Fevereiro de 2007 - WWW.spginecologia.pt
 71. Circular Normativa da Direção Geral da Saúde 22/DSCS/DPCD de 17/10/2008
-