

A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas

Efficacy of the prophylactic vaccination against HPV induced lesions

Maria José Penna Maissonette de
Attayde Silva¹
Ana Katherine da Silveira Gonçalves²
Paulo César Giraldo³
Ana Claudine Pontes⁴
Gilzandra Lira Dantas⁵
Ricardo José de Oliveira e Silva⁶
Luis Guilherme Pessoa da Silva⁷

Palavras-chave

Imunização
Prevenção e controle
Sondas DNA HPV
Neoplasias do colo uterino

Keywords

Immunization
Prevention and control
DNA probes, HPV
Uterine cervical neoplasms

Resumo

A possibilidade de redução do câncer de colo uterino com a utilização da vacina profilática contra o HPV é uma perspectiva mundial. O presente estudo teve por objetivo avaliar a eficácia da vacinação profilática contra o vírus do HPV na redução das lesões HPV induzidas em mulheres. Foi realizada revisão sistemática, incluindo todos os artigos encontrados até janeiro de 2009, combinando os descritores para cada base de dados específica, para alcançar maior sensibilidade na busca da intervenção (vacina profilática), população (mulheres) e desfecho (lesão associada ao HPV). Os 2.395 estudos encontrados foram submetidos à rigorosa avaliação e selecionados a partir de sua qualidade metodológica. A avaliação quantitativa dos quatro estudos analisados não foi possível pela heterogeneidade dos dados computados. A vacina profilática contra o HPV tem alta eficácia em curto período de tempo. É necessário maior período de observação antes de sua incorporação na rede pública de saúde.

Abstract

The possibility of cervical cancer reduction with the use of prophylactic vaccine against HPV is a global perspective. This study aimed at assessing the effectiveness of vaccination against HPV virus in the decrease of HPV induced lesions in women. A systematic review was performed, including all studies published until January 2009, combining descriptors for each database to achieve greater sensitivity in the search for intervention (prophylactic vaccines), population (women) and outcome (HPV induced lesions). The 2,395 studies were submitted to rigorous evaluation and selected from their methodological quality. The quantitative evaluation of four studies was not possible, due to the heterogeneity of data. The prophylactic vaccine against HPV is highly effective in a short period of time. Before its incorporation in public health, a longer period of observation is necessary.

¹ Professora-assistente; Mestre da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal (RN), Brasil

² Professora adjunto; Doutora da UFRN – Natal (RN), Brasil

³ Professor livre-docente da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil

⁴ Aluna da graduação da UFRN – Natal (RN), Brasil

⁵ Aluna da pós-graduação da UFRN – Natal (RN), Brasil

⁶ Professor livre-docente da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil

⁷ Professor adjunto; Doutor da Unirio – Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Introdução

A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) é a doença sexualmente transmissível (DST) viral mais prevalente em todo o mundo (A,D).^{1,2} Estima-se que aproximadamente vinte milhões de pessoas sejam infectadas pelo vírus nos Estados Unidos, com seis milhões de casos novos a cada ano (B).¹

A grande maioria das infecções evolui de forma autolimitada, sendo o vírus eliminado em aproximadamente dois anos, sem deixar sequelas e muitas vezes sem manifestar qualquer sintoma. Porém, a persistência da infecção viral, que ocorre em número reduzido de pessoas, se associa ao aumento do risco de aparecimento de lesões do trato genital inferior (A,B).^{1,3} Aproximadamente 1% da população irá manifestar lesões verrucosas e 4% terão alterações diagnosticadas à citologia (D).⁴

Existe um grande período de latência entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer, sugerindo que outros fatores, como comportamento sexual, *status* imunológico, predisposição genética, nutrição, tabagismo e nível socioeconômico possam estar atuando como cofatores na carcinogênese cervical (D).^{4,5} Contudo, é consensual que a infecção pelo HPV é um passo indispensável para o desenvolvimento do câncer de colo uterino (D).⁶

Atualmente, os vírus são classificados em alto e baixo risco em função do seu potencial oncogênico. A presença do HPV de alto risco é identificada em mais de 99% das lesões invasivas do colo. Nesta situação, tem-se a integração do DNA viral ao DNA da célula do hospedeiro, levando a inativação de mecanismos de controle de multiplicação celular (D).^{4,7}

A distribuição dos subtipos virais sofre algumas variações segundo a região geográfica estudada (D).⁷ Estima-se que 50% das lesões intraepiteliais de alto grau e 65% do câncer cervical estejam associadas à infecção pelos subtipos 16 e 18 do vírus (D).^{7,8}

Há dois tipos de vacinas contra o papiloma vírus em desenvolvimento: a vacina profilática e a vacina terapêutica. A vacina profilática estimula o desenvolvimento da resposta imunológica humoral, a qual ocorre após contato com as “partículas semelhantes a vírus” ou *virus-like particles* (VLP), que são estruturas em forma de vírus sem conter o DNA viral. Tal fato justifica sua maior efetividade em pacientes que nunca entraram em contato com o papiloma vírus. A presença dos VLP estimula a produção de anticorpos, que serão liberados pela mucosa genital com o objetivo de combater precocemente o HPV, evitando o quadro infeccioso. Já a vacina terapêutica estimula o desenvolvimento da resposta imune celular, ao sensibilizar células imunocompetentes para atuar no combate à infecção viral. São confeccionadas a partir de peptídeos, proteínas recombinantes, DNA de plasmídeos ou células dendríticas (D).⁹ Os *trials* das vacinas terapêuticas encontram-se em fase 1 e 2 de investigação, sendo os

resultados de sua eficácia ainda não muito animadores para uso como terapêutica primária e com dados que diferem bastante em função das características da população estudada (D).¹⁰

Atualmente, o CDC autorizou a comercialização de duas vacinas profiláticas contra o HPV: a vacina bivalente contra os vírus 16 e 18 (Cervarix®) e a vacina tetravalente contra os vírus 6, 11, 16 e 18 (Gardasil®). Elas estão indicadas para mulheres entre 9 e 26 anos e devem ser administradas em três doses por via intramuscular (D).^{7,11}

Nos países desenvolvidos, devido aos programas de diagnóstico precoce e tratamento adequado para o câncer de colo uterino inicial, observou-se nos últimos 20 anos uma acentuada redução (superior 50%) da mortalidade por causa específica. Esta mesma realidade não é vivenciada nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, no qual o câncer cervical é apontado como uma das principais causas de morbimortalidade em mulheres (D).^{9,12,13}

Muitos estudos apontam com entusiasmo o papel das vacinas profiláticas na redução do câncer de colo uterino, sugerindo a incorporação desta nova tecnologia ao serviço público de saúde¹⁴ (D)¹⁵ (A). Tal fato acarreta novos custos aos sistemas de saúde e somente deve ser definido após rigorosa avaliação metodológica. Além disso, os programas de rastreamento e diagnóstico precoce do câncer de colo uterino realizados no momento não podem ser extintos em curto prazo de tempo, ainda que haja incorporação das vacinas no sistema público de saúde. Estudos de avaliação de custo e efetividade devem ser bem planejados e executados antes de tal decisão (D).¹⁶

Material e método

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia da vacina profilática contra o HPV na redução das lesões HPV induzidas em mulheres.

Para desenvolvimento do presente trabalho foi realizado uma ampla pesquisa na literatura médica disponível, incluindo estudos publicados e não publicados. Os estudos foram identificados e selecionados por meio das referências obtidas em base de dados, utilizando os seguintes sites de busca eletrônicos: PubMed, Cochrane, Lilacs, banco de teses das principais universidades (USP, Capes, Unicamp, UFRJ, UNB e CNPQ) e *Google scholar*. Foram incluídos ainda no estudo: referências fornecidas por especialistas da área que foram contatados por correio eletrônico, busca manual das principais revistas nacionais e internacionais que escrevem sobre o tema (Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, *Femina*, *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, *International Journal of STD & AIDS*, *Vaccine*, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, *Gynecologic Oncology*) e artigos obtidos por meio de referências bibliográficas de revisões sobre o tema.

A pesquisa na mídia digital foi realizada utilizando termos relacionados à intervenção (vacina contra HPV), ao desfecho clínico (lesões HPV induzidas) e ao desenho de estudo (ensaio clínico), assim como associações específicas de descritores para cada base de dados eletrônicos, almejando uma busca de maior sensibilidade. A busca incluiu filtro e abreviaturas, tais como: Papillomavirus, Human [MeSH Terms] OR papillomavir* [Text Word] OR “papilloma virus” [Text Word] AND Vaccines [MeSH Terms] OR Vaccination [MeSH Terms] OR TA-human papillomavirus vaccine [Substance Name] OR vaccin* [Text Word] OR immunoprophyl* [Text Word] AND randomized controlled trial [Publication Type] OR controlled clinical trial [Publication Type] OR randomized controlled trials [MeSH Terms] OR random allocation [MeSH Terms] OR double blind method [MeSH Terms] OR single blind method [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR clinical trials [MeSH Terms] OR clinical* [Text Word] AND trial* [Text Word] OR single* [Text Word] OR double* [Text Word] OR treble* [Text Word] OR triple* [Text Word] OR placebos [MeSH Terms] OR placebo* [Text Word] OR random* [Text Word] OR research design [MeSH Terms] OR comparative study [MeSH Terms] OR evaluation studies [MeSH Terms] OR follow-up studies [MeSH Terms] OR prospective studies [MeSH Terms] OR control* [Text Word] OR prospectiv* [Text Word] OR volunteer* [Text Word], assim como as adaptações necessárias para cada base de dados avaliada. Após extensa busca, foram encontrados 2.395 artigos, sendo 2.053 artigos indexados no PubMed, 236 registros de artigos encontrados por busca manual, 88 extraídos de referência bibliográfica de artigos de revisão, 11 extraídos de banco de teses das principais universidades e sete encaminhados após contatos com *expertises*.

Foram incluídos todos os estudos até o período de janeiro de 2009, sem restrições quanto à língua de publicação, e que se caracterizassem por estudos do tipo ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com controle, realizado em população feminina, que tivessem como intervenção a vacina profilática contra o HPV e, como desfecho, a presença de lesões HPV induzidas.

Um revisor analisou os títulos e resumos dos 2.395 artigos, identificando a sobreposição de 314 artigos selecionados, sendo estes descartados. Os 2.081 artigos foram avaliados por dois revisores segundo protocolo adaptado para coleta de dados desta revisão sistemática (D).¹⁷

Em caso de discordância entre os revisores foi realizada reunião de consenso para definição da inclusão ou não do estudo. Foram selecionados 45 artigos, a partir dos critérios de seleção, para avaliação metodológica pela escala de Jadad.

A escala de Jadad pontua o estudo segundo a presença de randomização, de cegamento e da descrição das perdas. Pontos adicionais são conferidos pelos processos de randomização e

cegamento apropriados. Cada um destes itens recebe um ponto, e são considerados estudos de alta qualidade metodológica os que atingem pontuação igual ou superior a três.

Foram encontrados quatro artigos com pontuação máxima na escala de Jadad e que respeitavam os critérios de seleção da utilizados para esta revisão sistemática (Figura 1).

Resultados

Após o processo de busca sistematizado e avaliação metodológica rigorosa foram selecionados quatro artigos, cujos resultados estão descritos na Tabela 1.

Todos os artigos envolvidos caracterizam-se por ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, cegos e controlados por placebo.

O estudo de Villa *et al.*¹⁸(A) é um estudo de fase 2 dividido em duas etapas: a primeira etapa avaliou a dose da vacina, e a segunda etapa fez o seguimento das 552 mulheres submetidas à randomização para vacina quadrivalente de baixa dose (20,40,40,20) contra o HPV ou placebo. O seguimento do estudo ocorreu por um período de 36 meses, com um alto percentual de mulheres acompanhadas (87,1%).

O *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease*¹⁹ (A) (FUTURE I) é um estudo de fase 3 da vacina quadrivalente em andamento, que randomizou 5.455 mulheres para avaliação de lesões vaginais, vulvares, perineais e cervicais associadas ao

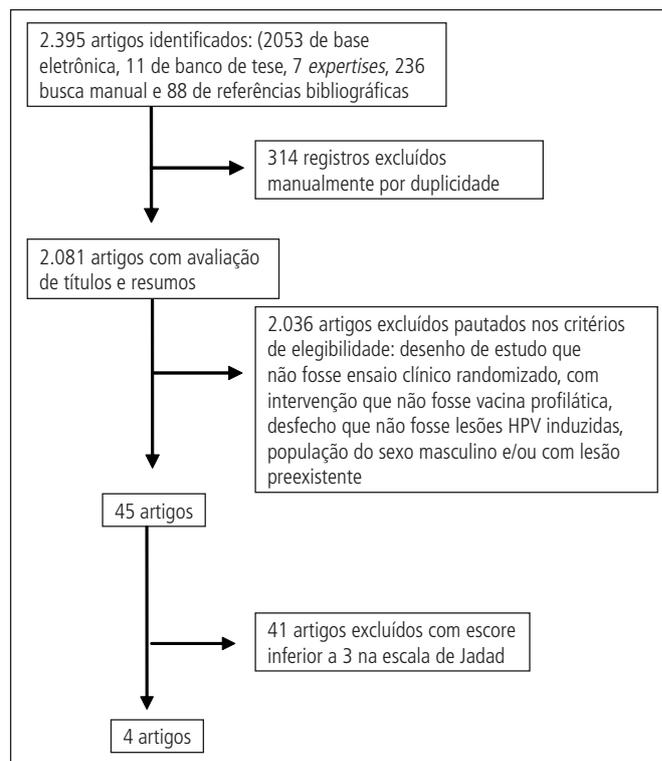


Figura 1 - Esquema do processo de seleção dos artigos utilizados na revisão sistemática

HPV, com seguimento de 82% da população por um período de 36 meses (Tabela 1).

Um novo estudo da vacina quadrivalente, o *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease II* (FUTURE II)²⁰ (A), também em andamento, randomizou uma população de 12.167 mulheres e tem como desfecho o aparecimento de neoplasia intraepitelial cervical de alto grau, ou adenocarcinoma ou câncer invasor associado ao HPV 16 e/ou 18. Sua análise inicial inclui o seguimento de mais de 80% da população por período de 48 meses (Tabela 1).

Atualmente, também se encontra em desenvolvimento o *Papilloma TRial against Cancer In young Adults* (PATRICIA)²¹ (A), que avalia a vacina bivalente contra os vírus 16 e 18. Neste estudo 18.644 mulheres foram randomizadas para avaliação do desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau ou câncer. E, até o momento, a avaliação desta vacina foi realizada pelo período de 14 meses (Tabela 1).

Na Tabela 2 estão descritos os itens definidos pelos estudos para realização da análise por protocolo e por intenção de tratar.

Todos os artigos incluídos na revisão avaliaram mulheres jovens, com média de idade de 20 anos (dp=1,7; 1,8; 2,2 e 3,1, respectivamente na sequência dos estudos) não diferindo de forma significativa para a população controle (A).¹⁸⁻²¹

Em relação ao número de parceiros referidos durante a vida, todos os artigos da vacina quadrivalente apresentaram média de dois parceiros sexuais. O estudo PATRICIA não cita este dado (A).¹⁸⁻²¹

A prevalência de lesões intraepiteliais determinadas por citologia no início do estudo foi de 12% no estudo de Villa, 10,9% no FUTURE I, 11,8% no FUTURE II e 13,7% no PATRICIA. Observa-se também que não existiu diferença significativa entre as pacientes que receberam vacina ou o placebo quanto à presença de alterações à citologia (A).¹⁸⁻²¹

O hábito de usar preservativo foi avaliado pelo estudo de Villa *et al.*, com registro de 23 e 28% para a população vacinada e controle. No FUTURE I este hábito esteve presente em 32,1% das mulheres, sem diferença entre a população estudada (A).^{18,19}

No que tange a eficácia da vacina na redução das lesões genitais externas, o FUTURE I demonstrou eficácia de 100% (IC=92-100),

Tabela 1 - Características dos principais estudos selecionados para revisão

Estudo	Villa <i>et al.</i> ¹⁸	FUTURE I	FUTURE II	PATRICIA
Fase clínica	II	III	III	III
Critérios de seleção	16 a 23 anos, mulheres saudáveis, não grávidas, citologias anteriores normais, máximo quatro parceiros sexuais	16 a 24 anos, mulheres saudáveis, não grávidas, sem antecedentes de verrugas genitais ou alterações citológicas, máximo de quatro parceiros sexuais	15 a 26 anos, mulheres, não grávidas, sem antecedente de alterações citológicas, máximo de quatro parceiros sexuais	15 a 25 anos, mulheres, máximo de seis parceiros sexuais, concordância no uso de contraceptivos, e <i>cervix</i> intacta
Países envolvidos	5	16	13	14
Período de recrutamento	2000 a 2004	2002 a 2003	2002 a 2003	2004 a 2005
Pacientes randomizadas (n)	552	5.455	12.167	18.644
Intervenção	Quadrivalente L1VLP	Quadrivalente L1VLP	Quadrivalente L1VLP	Bivalente L1VLP
Tipo de HPV	6,11,16,18	6,11,16,18	6,11,16,18	16,18
Dose	20,40,40,20 µg	20,40,40,20 µg	20,40,40,20 µg	20,20 µg
Esquema posológico	0,2,6 meses	0,2,6 meses	0,2,6 meses	0,1,6 meses
Placebo	225 ou 450 µg Al	225 ou 450 µg Al	225 ou 450 µg Al	Vacina Hepatite A
Desfechos primários	Infecção persistente de HPV, ou pior, neoplasia intraepitelial vaginal, vulvar ou condiloma	Neoplasias intraepiteliais ou carcinoma cervical e verrugas genitais	Neoplasia intraepitelial de alto grau relacionada ao HPV 16 e 18, adenocarcinoma <i>in situ</i> ou carcinoma invasor	Neoplasia intraepitelial grau 2 ou pior associado a infecção pelo vírus 16 e/ou 18
Desfechos secundários	Efeitos adversos	Efeitos adversos	Efeitos adversos	Infecção persistente do HPV, NIC 1 associada ao HPV 16 e 18, imunogenicidade e efeitos adversos
Tempo de seguimento	36 meses	48 meses	48 meses	12 meses
População incluída no <i>follow-up</i>	552 mulheres	Estudo em andamento	Estudo em andamento	Estudo em andamento
População com término de <i>follow-up</i>	481(87,1%) mulheres	Estudo em andamento	Estudo em andamento	Estudo em andamento
População incluída na análise por protocolo	468 (84,7%) mulheres	4.499 (82,5%) mulheres 4540 (83,2%) mulheres	10.565 (86,8%) mulheres	Não realizada
População incluída na análise por intenção de tratar	529 (100%) mulheres	5.455 (100%) mulheres	12.167 (100%) mulheres	15.626 (83,8%) mulheres
Exame genital	1,7,12, 24 e 36 meses	1,7,12,24,36 e 48 meses	7,12,24,36 e 48 meses	6 e 12 meses
Fabricante do produto	Merck	Merck	Merck	Glaxo

com intervalo de confiança de 95% para a análise por protocolo. Por intenção de tratar esta eficácia, na análise há a queda para 73% (IC=58-83) no período de 48 meses de observação. No estudo de Villa *et al.* aparentemente há redução das lesões, porém o pequeno tamanho amostral não permite esta análise (A).^{18,19}

Em relação ao aparecimento das lesões intraepiteliais cervicais, o estudo de Villa *et al.* não teve poder para estabelecer a taxa de eficácia. No FUTURE I ocorre o registro de 100% de eficácia na análise, por protocolo, para o desenvolvimento das lesões intraepiteliais de baixo, alto grau e adenocarcinoma. Quando se avalia por intenção de tratar a eficácia, a taxa cai para 62% (IC=46-74) para lesões intraepiteliais de baixo grau e não se mostra significativa para as lesões intraepiteliais de alto grau [NIC II=30%(IC <0-56) NIC III=12 (IC<0-44)] e adenocarcinoma [83(<0-100)(A).^{18,19}

No FUTURE II observa-se dados semelhantes, com taxas de eficácia para o aparecimento de lesões de alto grau de 100% [NIC II (86-100)] e 97% [NIC III (79-100)], não se evidenciando valores significativos para o adenocarcinoma pela análise de protocolo (IC<0-100). Quando foi avaliado por intenção de tratar observou-se expressiva redução na taxa de eficácia com valores de 57% (IC=38-71), 42% (IC=23-61) e 28% (IC<0-82) para lesões de NIC II, NIC III e adenocarcinoma, respectivamente (A).²⁰

O estudo de Villa *et al.* demonstrou redução da infecção pelos vírus 6 (p=0,0001), 16 (p=0,001) e 18 (0,0001). A infecção pelo vírus 11 não alcançou valores com significância estatística. No FUTURE I, a taxa da eficácia da vacina quadrivalente foi de 100%, contra o vírus 6,11,16 e 18, porém o intervalo de confiança para o vírus 11 também não foi significativo (A).^{18,19}

No FUTURE II somente foi avaliada a eficácia para os vírus de alto risco (16 e 18), registrando valores de 97% (IC=84-100) e 100% (IC=61-100), respectivamente (A).²⁰

A análise de intenção de tratar evidencia que a taxa de eficácia da vacina quadrivalente foi de 46% (IC=21-61), contra o vírus 16 e de 76% (IC=47-90) contra o vírus 18, segundo o FUTURE I. No FUTURE II observa-se valores próximos, no que tange a infecção pelo HPV 16 e 18, com taxas respectivas de eficácia de 42% (IC=22-86) e 79% (IC=49-93). O estudo PATRICIA registra taxas de 79,9% (IC=48,3-93,8) para o vírus 16 e 66,2% (IC=32,6-94) para o vírus 18 após um ano de observação (A).¹⁹⁻²¹

Nos quatro estudos os efeitos colaterais após a imunoprofilaxia foram categorizados em efeitos locais, sistêmicos ou graves. Os efeitos locais incluíam basicamente: dor local, vermelhidão, prurido e edema, e foram presentes em 86; 86,8; 84,4 e 90,5% dos vacinados e 77; 77,4; 77,9 e 78% dos que receberam placebo, segundo a ordem da apresentação dos estudos (Villa, FUTURE I e II e PATRICIA). Para os efeitos sistêmicos, observa-se prevalência de 69; 65,3; 61,4 e 57,6% para os vacinados, e 69; 63,7; 60 e 53,6% para o Grupo Controle. E,

em relação aos efeitos colaterais graves, observa-se que o valor máximo foi de 3,5 para ambos os grupos no estudo PATRICIA (A).¹⁸⁻²¹

Os efeitos locais foram os mais prevalentes, e nos estudos FUTURE I e II observa-se diferença significativa entre os grupos imunizados e controle. Tal fato não ocorreu para os efeitos sistêmicos ou para os eventos graves em nenhum dos estudos incluídos nesta revisão (A).¹⁸⁻²¹

Discussão

Os quatro estudos selecionados para esta revisão alcançaram pontuação máxima na escala de Jadad, sendo, portanto, considerados de alta qualidade metodológica. Mais dois estudos incluídos inicialmente foram retirados, pois apresentavam perda de seguimento superior a 20% ao final do estudo.

O estudo de Koustsky *et al.* realizou o processo de randomização para 2.392 mulheres, mas avaliou as alterações citológicas associadas à infecção por HPV de somente de 1.533 mulheres. Dessa forma, existiu uma perda de seguimento de superior a 20%, prejudicando o processo de randomização, o que justificou a sua exclusão da revisão (A).²²

No estudo de Harper *et al.*, 1.113 mulheres foram envolvidas no processo de randomização e o seguimento ocorreu para 721 pacientes. Houve perda de seguimento em mais de 20%, o que também o excluiu da avaliação qualitativa final (A).²³

O estudo de Villa *et al.* avaliou 552 mulheres que receberam a vacina quadrivalente durante um período de 36 meses, com perda de seguimento inferior a 20% e com a análise das perdas não diferindo de forma significativa nos dois grupos. O processo de randomização da primeira parte do estudo foi feito por bloco 2:2:2:1:1 em função do tipo de intervenção, por isso não houve prejuízo do seguimento das pacientes que receberam doses baixas de vacina. O tamanho amostral foi calculado em função da persistência de infecção por HPV 6,11,16 ou 18. Tal fato, pela maior prevalência em relação às lesões precursoras, reduz o tamanho amostral para níveis inferiores ao necessário para demonstrar a eficácia na redução das lesões intraepiteliais cervicais. Por esta razão não houve número de lesões suficientes para mostrar a significância deste dado (A).¹⁸

Em 2006, Villa *et al.* publicaram o seguimento de cinco anos das 241 mulheres dentre as 552 mulheres randomizadas, não sendo este último estudo considerado, pois o pequeno número de mulheres seguidas podem comprometer o processo de aleatoriedade, de modo que foram utilizados somente os dados do estudo inicial (A).¹⁸

Os estudos FUTURE I, FUTURE II e PATRICIA são grandes estudos, multicêntricos, de fase III, que ainda estão em andamento. Portanto, os dados apresentados nesta revisão são dados preliminares (A).¹⁹⁻²¹

O FUTURE I analisou 5.455 mulheres que tiveram como intervenção a vacina quadrivalente para HPV, e realizou o seguimento de 82% da população por um período de 36 meses, avaliando como desfechos as lesões vaginais, vulvares, perineais e cervicais associadas ao HPV (A).¹⁹

No estudo FUTURE II foram randomizadas 12.167, avaliadas 10.565 mulheres submetidas à vacina quadrivalente, as quais foram seguidas por um período de 36 meses. O desfecho principal deste estudo foi lesão intraepitelial de alto grau, o que vem ao encontro dos objetivos desta revisão (A).²⁰

O estudo PATRICIA envolveu a randomização de 18.644 mulheres para receber vacina contra o HPV 16,18 ou vacina contra hepatite A. Em sua análise interina foram estudadas 15.626 mulheres por intenção de tratar, não sendo realizada análise por protocolo. Nele, foi excluída a população contaminada pelos HPVs 16 e/ou 18 no início do estudo e as perdas de *follow-up* no período de 14 meses (A).²¹

Observa-se, na Tabela 2, a descrição dos protocolos de análises dos quatro artigos selecionados. A não realização da análise por protocolo dificulta a percepção da sua violação. Desta forma, mais dados são esperados do estudo PATRICIA para uma avaliação mais rigorosa da população que concluiu o seguimento e as taxas de violação de protocolo.

A descrição das características socioepidemiológicas das populações que foram incluídas nos estudos primários não demonstrou diferença significativa quanto à idade, à sexarça, ao uso de preservativo, de anticoncepcionais orais e ainda quanto à presença de lesões intraepiteliais observadas à citologia no início dos estudos (Tabela 3). Tal fato se torna importante porque o início da vida sexual precoce e a não utilização de preservativo estão associadas ao maior risco de câncer de colo uterino e outras DST.

A prevalência de alterações citológicas foi em média 12%, a alta taxa se justifica por tratar a grande maioria de lesões de baixo grau presentes em população jovem, quando se é mais frequente a infecção pelo vírus do HPV.

Na Tabela 4 encontram-se os dados finais dos estudos selecionados para revisão, segundo a análise por protocolo e por intenção de tratar. As lesões associadas ao HPV foram consideradas como desfecho primário, pois estas apresentam maior relevância clínica quando comparadas à infecção viral. Apesar de toda discussão sobre a vacina referir-se ao impacto da mesma na redução do câncer de colo uterino, sua avaliação não seria ética, sendo impossível acompanhar uma mulher desde a infecção pelo HPV até o desenvolvimento do câncer de colo uterino. A presença da infecção pelo HPV e os efeitos adversos da vacina são considerados, ainda, desfechos alternativos e de importância clínica menor.

No que tange ao aparecimento das lesões intraepiteliais de baixo grau após a utilização da vacina quadrivalente, observa-se importante redução no aparecimento de lesões no período de 48 meses, com taxas de eficácia próxima a 100% em condições ideais. Quando se avalia por intenção de tratar, esta taxa cai para 64%. Este dado nos aproxima da realidade de vacinar a paciente após início da vida sexual, quando a possibilidade de ser infectada por algum tipo de HPV é maior e, conseqüentemente, há redução na taxa da eficácia da vacina.

Quando o desfecho estudado foi lesão intraepitelial de alto grau, observou-se que a taxa de eficácia foi de 100% na análise por protocolo, porém não foi significativa na análise por intenção de tratar no FUTURE I e reduzida a valores próximos da metade no FUTURE II. Os resultados foram melhores no estudo PATRICIA, porém as mulheres só foram acompanhadas pelo período de 12 meses. Observa-se ainda que, com o passar do tempo, a taxa de eficácia da vacina para as infecções virais diminui. Como conseqüência, a vacinação pode estar apenas retardando o aparecimento de algumas lesões e ainda é preciso que estudos de observação por períodos mais longos venham a ser publicados.

Os estudos de maior duração avaliaram um período de cinco anos após utilização da vacinas profiláticas, desconhecendo-se ainda a eficácia da vacina em longo prazo, bem como a necessidade de reforço e periodicidade deste (D).¹⁴

Tabela 2 - Avaliação das análises dos principais estudos selecionados para revisão sistemática após avaliação de qualidade

Estudo	Villa <i>et al</i> . ^{18*}	FUTURE I	FUTURE II	PATRICIA
Análise por protocolo	Mulheres soronegativas e DNA negativo para o vírus 6,11,16,18. Casos contados a partir de um mês após a terceira dose da vacina. Recebimento das três doses no intervalo de um ano. Excluído violação de protocolo	Mulheres soronegativas e DNA negativo para o vírus 6,11,16,18. Casos contados a partir de um mês após a terceira dose da vacina que permaneceram negativos. Recebimento de três doses no período de um ano. Excluído violação de protocolo	Mulheres soronegativas e DNA negativo para o vírus 6,11,16,18. Casos contados a partir de um mês após a terceira dose da vacina que permaneceram negativos. Recebimento de três doses no período de um ano. Excluído violação de protocolo	Não realizado na análise interina
Análise por intenção de tratar	Mulheres soronegativas e DNA negativo para o vírus 6,11,16,18. Recebimento de pelo menos uma dose da vacina. Incluso violação de protocolo	Todos as mulheres randomizadas independente do <i>status</i> de HPV ou evidência de lesão HPV associada. Casos contados do primeiro dia	Todos as mulheres randomizadas independente do <i>status</i> de HPV ou evidência de lesão HPV associada. Casos contados do um dia	Todas as mulheres randomizadas sem infecção de HPV 16 e 18. Recebimento de pelo menos uma dose da vacina. Casos contados do primeiro dia

* Estudo de fase 2

Tabela 3 - Características socioepidemiológicas das populações dos quatro estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo	Villa <i>et al.</i> ¹⁸		FUTURE I		FUTURE II		PATRICIA	
	Vacina	Controle	Vacina	Controle	Vacina	Controle	Vacina	Controle
População	277	275	2.723	2.732	6.087	6.080	9.319	9.325
Idade	20,2 (1,7)	20,2 (1,7)	20,2 (1,8)	20,3 (1,8)	20,0 (2,2)	19,9 (2,1)	20,0 (3,1)	20,0 (3,1)
Branco	216 (78%)	214 (78%)	-	-	-	-	5.117 (55%)	5.098 (55%)
Sexarca	16,7 (1,8)	16,7 (1,8)	16,9 (1,9)	16,9 (1,9)	16,6 (1,9)	16,6 (1,9)	-	-
Parceiros sexuais	2	2	2	2	2	2	-	-
LIE* no início do estudo	33 (12%)	29 (11%)	288 (10,9%)	316 (12%)	697 (11,8%)	654 (11,1%)	1.284 (13,7%)	1.267 (13,5%)
Preservativo	63 (23%)	76 (28%)	872 (32,1%)	874 (32,1%)	-	-	-	-
Contraceção hormonal	161 (58%)	157 (57%)	1.568 (57,7%)	1.539 (56,5%)	3.613 (59,4%)	3.614 (59,5%)	-	-

* LIE: lesão intraepitelial.

Tabela 4 - Resultados dos desfechos primários e secundários da revisão sistemática, segundo o tipo de análise utilizada (por protocolo ou por intenção de tratar)

	Variável	Villa <i>et al.</i> 2005			FUTURE I			FUTURE II			PATRICIA		
		Vacina	Placebo	IC	Vacina	Placebo	IC	Vacina	Placebo	IC	Vacina	Placebo	IC
Análise por protocolo	Lesão genital externa	0/235	3/233	NE	0/2261	60/2279	100- (92-100)	-	-	-	-	-	-
	CIN	0/235	3/233	NE	abr/41	93/2258		-	-	-	-	-	-
	CIN1	-	-	-	0/2241	49/2258	100 (92/100)	-	-	-	-	-	-
	CIN2	-	-	-	0/2241	21/2258	100 (81/100)	0/5305	28/5305	100 (86/100)	-	-	-
	CIN 3	-	-	-	0/2241	17/2258	100 (76/100)	Jan/01	29/5260	100 (86/100)	-	-	-
	AdenoCA	-	-	-	0/2241	Jun/58	100 (15/100)	0/5305	Jan/60	100 (<0/100)	-	-	-
	Infecção por HPV 6	0/214	13/209	0,0001	0/1961	Dez/75	100 (64-100)	-	-	-	-	-	-
	Infecção por HPV 11	0/214	3/209	NS	0/1961	Abr/75	100 (<0-100)	-	-	-	-	-	-
	Infecção por HPV 16	3/199	21/198	0,0001	0/1888	39/1847	100 (90-100)	Jan/59	35/4408	97 (84-100)	-	-	-
	Infecção por HPV 18	1/224	9/224	0,01	0/2102	16/2120	100 (74-100)	0/5055	Nov/70	100 (61-100)	-	-	-
Análise por intenção de tratar	Lesão genital externa	0/266	48/263	0,009	28/2723	102/2732	73 (58/83)	-	-	-	-	-	-
	CIN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	CIN1	-	-	-	45/2723	118/2732	62 (46/74)	-	-	-	Mar/88	28/7838	89,2 (59,4-98,5)
	CIN2	-	-	-	36/2723	51/2732	30 (<0/56)	41/6087	96/6080	57 (38/71)	Fev/88	21/7838	90,4 (53,4-99,3)
	CIN 3	-	-	-	39/2723	44/2732	12 (<0/44)	57/6087	104/6080	42 (23/61)	-	-	-
	AdenoCA	-	-	-	Jan/23	Jun/32	<0/100	Mai/87	Jul/80	28 (<0/82)	-	-	-
	Infecção por HPV 6	-	-	-	Jul/23	26/2732	73 (37-90)	-	-	-	-	-	-
	Infecção por HPV 11	-	-	-	0/2723	Nov/32	100 (60/100)	-	-	-	-	-	-
	Infecção por HPV 16	-	-	-	58/2723	106/2732	46 (21-61)	77/6086	132/6080	42 (22-86)	Jul/45	35/2972	79,9 (48,3-93,8)
	Infecção por HPV 18	-	-	-	Ago/23	33/2732	76 (47/90)	Jun/87	29/6080	79 (49/93)	Abr/43	Dez/90	66,2 (-32,6-94)
Efeito colateral local	234/272 (86%)	212/274 (77%)	-	2320/2673 (86,8%)	2068/2672 (77,4%)	9,4 (7,3-11,5)	378/457 (84,4%)	348/454 (77,9%)	6,5 (1,4-11,7)	*2786/3077 (90,5%)	*2402/3080 (78%)	-	
Efeito colateral sistêmico	187/272 (69%)	190/274 (69%)	-	1745/2673 (65,3%)	101/2772 (63,7)	1,6 (-1-4,2)	275/487 (61,4%)	268/454 (60%)	1,4 (-5-7,8)	*1771/3076 (57,6%)	*1652/3080 (53,6%)	-	
Efeito colateral grave	2/272 (1%)	2/274 (1%)	-	48/2673 (1,8%)	45/2672 (1,7)	0,1 (-6-8)	7/457 (0,1%)	6/454 (1%)	0 (-1-2)	*330/9319 (3,5%)	*323/9325 (3,5%)	-	

* Efeito colateral local (dor), efeito colateral sistêmico (fadiga) e efeito colateral grave (número de mulheres com registro de efeito colateral grave)

IC: intervalo de confiança de 95%.

Desta forma, o curto período de seguimento dos estudos limita a avaliação do impacto da vacina na redução do câncer de colo uterino. Além disso, parece que a vacinação isoladamente não será capaz de eliminar o câncer de colo uterino (D).¹⁴ Vale salientar que a oportunidade do diagnóstico precoce de outras DST deve ser sempre considerada quando se trata de prevenção de câncer de colo uterino, com ou sem vacinação (D).¹⁶

Nenhuma vacina profilática mostrou-se tão efetiva para pacientes que já tinham lesão (D).¹¹ Por outro lado, a inserção de testes moleculares prévios à realização da vacina representaria aumento importante nos custos e provavelmente outros entraves à vacinação de massa, reduzindo a sua efetividade (D).¹⁶

A vacina profilática contra o HPV tem alta eficácia avaliada em um curto período de tempo, quando comparada à evolução natural da infecção. Um período mais longo de observação é necessário para uma estimativa mais próxima do impacto da vacinação na

redução do câncer de colo uterino e sua incorporação na rede de saúde pública.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse no que tange ao desenvolvimento do presente estudo.

Agradecimentos

Agradecemos a prontidão e a gentileza dos especialistas consultados, os professores doutores: Mauro Romero Leal Passos da Universidade Federal Fluminense (UFF); Luis Carlos Zeferino da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); José Eleutério Júnior da Universidade Federal do Ceará (UFC) e Fábio Bastos Russomano do Instituto Fernandes Figueira (IFF).

Leituras suplementares

- de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):453-9.
- Shepherd, LJ, Bryson SC. Human papillomavirus – lessons from history and challenges for the future. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(11):1025-33.
- Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, *et al.*; Proyecto Epidemiológico Guanacaste Group. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):513-7.
- Mougin C, Dalstein V, Prétet JL, Gay C, Schaal JP, Riethmuller D. [Epidemiology of cervical papillomavirus infections. Recent knowledge]. *Presse Med.* 2001;30(20):1017-23.
- Al-Daraji WI, Smith JH. Infection and cervical neoplasia: facts and fiction. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009;2(1):48-64.
- Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers.* 2007;23(4):213-27.
- Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer.* 2008;113(10 Suppl):3036-46.
- Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Piñeros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the latin america and Caribbean region. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 11:L1-15.
- Muñoz N, Franco EL, Herrero R, Andrus JK, de Quadros C, Goldie SJ, *et al.* Recommendations for cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 11:L96-L107.
- Bubenik J. Genetically modified cellular vaccines for therapy of human papilloma virus type 16 (HPV 16)-associated tumours. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008;8(3):180-6.
- Schiller JT, Castellsagué X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 10:K53-61.
- Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, *et al.* Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine.* 2008;26(52):6743-4.
- Garland SM, Cuzick J, Domingo EJ, Goldie SJ, Kim YT, Konno R, *et al.* Recommendations for cervical cancer prevention in Asia Pacific. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 12:M89-98.
- Harper DM, Paavonen J. Age for HPV vaccination. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 1:A7-11.
- Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2007;177(5):469-79.
- Wright TC Jr, Bosch FX. Is viral status needed before vaccination? *Vaccine.* 2008;26 Suppl 1:A12-5.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WS, Rosenberg W, Haynes BR. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. Churchill Livingstone, 1997.
- Villa LL. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in youngwomen: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, *et al.* Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-43.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-27.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, *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(9580):2161-70.
- Koustsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, *et al.* A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002;347(21):1645-51.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, *et al.* Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9447):1757-65.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in youngwomen: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2006;6(5):271-8.
- Grotowski M, May J. HPV vaccine catch up schedule - an opportunity for chlamydia screening. *Aust Fam Physician.* 2008;37(7):529-30.