

CARINA CARNEIRO ALVES

VÍRUS, CANCRO E VACINAS – EFEITOS ADVERSOS DA VACINA CONTRA O
VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PORTO, 2011

CARINA CARNEIRO ALVES

VÍRUS, CANCRO E VACINAS – EFEITOS ADVERSOS DA VACINA CONTRA O
VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PORTO, 2011

CARINA CARNEIRO ALVES

VÍRUS, CANCRO E VACINAS – EFEITOS ADVERSOS DA VACINA CONTRA O
VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO

O Aluno:

.....

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa
como parte de requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Sumário

Introdução – As vacinas profiláticas são importantes para a saúde pública, mas podem estar associadas a efeitos adversos (EA), que contribuem para a sua menor aceitação pela população. A infecção pelo vírus do papiloma humano (VPH) é uma das doenças sexualmente transmissíveis (DST) mais comuns a nível mundial, infectando mulheres e homens. Este vírus é responsável, principalmente, por verrugas genitais e cancro do colo do útero (CCU). As vacinas Gardasil® e Cervarix® são duas vacinas de partículas semelhantes a vírus (VLP) profiláticas contra infecção por VPH, aprovadas pela FDA e pela EMEA. O vírus da hepatite B (VHB) pode originar hepatite aguda ou hepatite crónica e é a maior causa de carcinoma hepatocelular (CHC). As vacinas profiláticas contra esta infecção são, também, vacinas de VLP. **Objectivos** – Efectuar uma actualização do conhecimento científico sobre os EA conhecidos e associados à vacinação contra o VPH e comparar com os EA descritos para a vacina contra o VHB. **Material e métodos** – Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre os EA da vacina contra o VPH e da vacina contra o VHB, utilizando-se a base de dados *MEDLINE* do *National Center for Biotechnology* dos EUA, com interface de pesquisa Pubmed para pesquisar artigos de revisão entre 2004 e 2010 para a vacina contra o VPH e 1995 e 2010 para a vacina contra o VHB. Efectuou-se uma análise quantitativa e qualitativa dos EA descritos na literatura encontrada para uma posterior comparação entre a vacina contra o VPH e a vacina contra o VHB. A análise quantitativa foi efectuada com base no índice de citação de EA (ICEA), sendo este referente à razão entre o somatório de artigos referentes a cada EA citado e o número total de artigos analisados. **Resultados e discussão** – Os EA com maior ICEA (mais frequentemente citados) para a vacina contra o VPH são: dor no local de aplicação, eritema e inchaço, efeitos gastrointestinais, febre baixa e dor de cabeça. Contudo, aquele com maior probabilidade de citação para esta vacina é a urticária. Para a vacina contra o VHB os EA com ICEA mais elevado são: esclerose múltipla ou esclerose em placas, sintomas reumatológicos, GBS, trombocitopenia, dor no local de aplicação, fadiga e febre baixa, sendo que para esta vacina a esclerose é o EA com maior probabilidade de ser relatado. Os EA graves foram mais frequentemente citados para a vacina contra o VHB do que para a vacina contra o VPH. A percentagem de EA graves referidos foi superior para a vacina Gardasil® (53%) quando comparada com a percentagem de EA graves verificados para a vacina

Cervarix® (35%). **Conclusão** – Observou-se que as vacinas contra o VPH apresentam uma baixa incidência de citação de EA, sendo muito rara a ocorrência de referências a EA considerados graves. Mais ainda, este perfil é sobreponível quando em comparação com as vacinas contra a hepatite B para a grande maioria dos EA relatados. Numa perspectiva futura, dever-se-á continuar a avaliação e a monitorização dos EA verificados para a vacina contra o VPH e atribuir uma relação causa/efeito aos mesmos. O desenvolvimento de vacinas profiláticas de menor custo, vacinas de protecção mais ampla (contra mais tipos de VPH oncogénicos) e vacinas terapêuticas são, também, assuntos de grande interesse para perspectivas futuras.

Palavras-chave – Efeitos adversos (EA), vírus do papiloma humano (VPH), cancro do colo do útero (CCU), vacina contra o VPH, vírus da hepatite B (VHB), hepatite B, vacina contra o VHB.

Summary

Introduction – Prophylactic vaccines are important to public health, but may be associated with adverse effects (AE) that contribute to their lower acceptance by the population. Infection with human papillomavirus (HPV) is a sexually transmitted disease (STD) more common worldwide, infecting women and men, being mainly responsible for genital warts and cervical cancer (CC). Gardasil® and Cervarix® vaccine are two virus-like particle (VLP) prophylactic vaccines against HPV infection, approved by the FDA and EMEA. The hepatitis B virus (HBV) can cause acute or chronic hepatitis and is the major cause of hepatocellular carcinoma (HCC). Prophylactic vaccines are also VLP vaccines. **Objectives** – To make an update of scientific knowledge about the known of AE associated with vaccination against HPV virus and its comparison with those reported for the HBV vaccine. **Materials and methods** – To make a literature search on HPV vaccine AE and the HBV vaccine AE, using the MEDLINE database from the National Center for Biotechnology in the U.S., with Pubmed search interface. Were selected review articles between 2004 and 2010 for the HPV vaccine and 1995 and 2010 to HBV vaccine. We conducted a quantitative and qualitative analysis of the AE contained in the articles found for a comparison between HPV vaccine and HBV vaccine. The quantitative analysis was undertaken based on citation index of AE (CIAE), the latter referring to the ratio of the sum of articles cited for each EA and the total number of articles reviewed. **Results and discussion** – AE more CIAE (most often cited) for the HPV vaccine were pain at injection site, redness and swelling, gastrointestinal effects, mild fever and headache. Yet that is most likely to be reported for this vaccine is the hives. For the vaccine against HBV was the most cited multiple sclerosis, rheumatic symptoms, GBS, thrombocytopenia, pain at the injection site, fatigue and fever, and for this vaccine multiple sclerosis is the AE most likely to be reported. The serious AE were most frequently quoted for the vaccine against HBV than for the HPV vaccine. The percentage of serious AE was higher for the vaccine Gardasil® (53%) than for the Cervarix® vaccine (35%). **Conclusion** – It was noted that vaccines against HPV have a low incidence of AE, is a very rare occurrence of references to serious AE, even when compared with vaccines against hepatitis for the vast majority of AE reported. Looking forward, it should be continued assessment and monitoring of the AE checked for HPV vaccine and assign a cause/effect relationship to them. The development of prophylactic vaccines with lower

cost, greater protection than vaccines (against the most oncogenic HPV types) and therapeutic vaccines are also subjects of great interest for future prospects.

Keywords – Adverse effects (AE), Human papillomavirus (HPV), cervical cancer (CC), HPV vaccine, hepatitis B, hepatitis B vaccine (HBV), HBV vaccine.

Dedicatória

Aos meus pais,

À minha avó.

Agradecimentos

Agradeço à minha família pelo apoio e compreensão constantes, durante esta caminhada.

Aos meus colegas, que demonstraram sempre enorme disponibilidade e espírito de equipa.

Aos meus amigos, que estiveram sempre do meu lado, principalmente às meninas do eterno primeiro centro e ao Vítor.

À Universidade Fernando Pessoa por permitir que os seus alunos possam aprender e tornar-se profissionais competentes.

A todos os meus professores da Universidade Fernando Pessoa que me ensinaram o que é ser farmacêutico.

Finalmente, agradeço ao Professor Doutor Rui Medeiros pela orientação na elaboração deste trabalho e pela disponibilidade e dedicação que sempre demonstrou.

Índice Geral

	Página
Sumário _____	v
Summary _____	vii
Dedicatória _____	ix
Agradecimentos _____	x
Índice de Figuras _____	xiii
Índice de Esquemas _____	xiv
Índice de Quadros _____	xv
Abreviaturas _____	xvii
I. Introdução _____	1
1. Enquadramento do estudo _____	1
2. Vírus e cancro _____	2
3. Vacinas _____	3
i. História das vacinas _____	3
ii. Definição de vacina _____	3
iii. Constituição das vacinas _____	3
iv. Tipos de Vacinas existentes _____	5
4. Efeitos adversos dos medicamentos: o caso das vacinas _____	10
5. Vírus do Papiloma Humano (VPH) _____	16
i. Epidemiologia _____	16

ii. Etiopatologia	18
iii. Manifestações clínicas do VPH	20
iv. História natural de infecção por VPH	21
v. Vacinação	23
6. Vírus da hepatite B (VHB)	30
i. Epidemiologia	30
ii. Etiopatologia	30
iii. Manifestações clínicas e História Natural de infecção do VHB	30
iv. Vacinação	31
II. Objectivos	33
III. Material e Métodos	34
IV. Resultados	36
V. Discussão dos Resultados	53
VI. Conclusão e Perspectivas	59
VII. Bibliografia	61

Índice de Figuras

	Página
Figura I-1 – Partícula viral e organização genómica do VPH_____	19
Figura I-2 – Evolução de infecção por VPH_____	21
Figura I-3 – Representação da evolução de CCU _____	22
Figura IV-4 – Percentagem de artigos seleccionados para a vacina contra o VPH e para a vacina contra o VHB _____	36
Figura IV-5 – EA da vacina contra o VPH e da vacina contra o VHB v.s. ICEA (razão entre o somatório de artigos referentes a cada EA e o número total de artigos analisados multiplicado por cem)_____	46
Figura IV-6 – Gráfico de comparação do GFC dos 5 EA mais frequentemente referidos para as vacinas contra o VPH e contra o VHB (EA v.s. GFC)_____	47
Figura IV-7 – Percentagem de artigos analisados para cada vacina contra o VPH __	49
Figura IV-8 – EA e respectivos ICEA para as vacinas Gardasil® e Cervarix®, assim como, para a vacina contra o VHB_____	50
Figura IV-9 – Percentagem de EA graves analisados para as vacinas Cervarix® e Gardasil® _____	52

Índice de Esquemas

Página

Esquema I-1 – EA de vacinas	<hr/>	11
------------------------------------	-------	-----------

Índice de Quadros

	Página
Quadro I-1 – Exemplos de VLPs desenvolvidas _____	9
Quadro I-2 – Tipos de hipersensibilidade a vacinas _____	15
Quadro I-3 – Incidência global de cancro atribuído à infecção pelo VPH, em 2002: GLOBOCAN 2002 _____	18
Quadro I-4 – Vacinas profiláticas contra o VPH _____	24
Quadro IV-5 – Número de citações para os EA associados à vacina contra o VPH e à vacina contra o VHB no total de artigos estudados e respectivo ICEA (razão entre o somatório de artigos referentes a cada EA e o número total de artigos analisados multiplicado por cem) _____	38
Quadro IV-6 – GFC dos EA mais frequentemente referidos e comuns às vacinas contra o VPH e contra o VHB _____	47
Quadro IV-7 – GFC dos EA mais frequentemente referidos e não comuns às vacinas contra o VPH e contra o VHB _____	47
Quadro IV-8 – Número de artigos analisados para as vacinas contra o VPH e respectiva percentagem _____	48
Quadro IV-9 – Valores de OR e p para cada EA com ICEA superior a 10% para a vacina contra o VPH ou para a vacina contra o VHB _____	51
Quadro IV-10 – Número de EA total e EA graves referidos para as vacinas Cervarix® e Gardasil® e respectiva percentagem _____	52

Quadro IV-11 – Número de EA locais e sistémicos referidos nos artigos para as vacinas Cervarix® e Gardasil® e respectiva percentagem _____ 52

Abreviaturas

ADEM	– Encefalomielite disseminada;
ADN	– Ácido desoxirribonucleico;
AR	– Alto risco;
ARN	– Ácido ribonucleico;
AS04	– <i>Adjuvant System 04</i> ;
BR	– Baixo risco;
CCU	– Cancro do colo do útero;
CDC	– Centers for Disease Control;
CHC	– Carcinoma hepatocelular;
DST	– Doença sexualmente transmissível;
DTP	– Difteria, tétano e pertussis;
<i>E. coli</i>	– <i>Escherichia coli</i> ;
EA	– Efeitos adversos;
EMEA	– Agência Europeia do Medicamento;
EUA	– Estados Unidos da América;
FDA	– Food and Drug Administration;
GBS	– Guillain-Barré Syndrome – Síndrome de Guillain-Barré;
GFC	– Grau de frequência de citação;
HBcAg	– Antígeno <i>core</i> - HBc;
HBeAg	– Antígeno HBe;

HBsAg	– Antígeno de superfície - HBs;
IARC	– International Agency for Research in cancer – Agência Internacional para pesquisa em cancro;
ICEA	– Índice de citação de efeitos adversos;
ml	– Mililitro;
MM	– Miofascite macrofágica;
MPL	– Monofosforil-3-O-desacetilado;
mUI/ml	– Mili-Unidades Internacionais por mililitro;
NIC	– Neoplasia intraepitelial do colo;
OMS	– Organização Mundial de Saúde;
OR	– Odds Ratio;
p	– Qui-quadrado;
pb	– Pares de base;
PNV	– Plano Nacional de Vacinação;
RAM	– Reacção adversa medicamentosa;
SI	– Sistema imunitário;
VAERS	– Vaccine Adverse Events Reporting System;
VHB	– Vírus da hepatite B;
VIH	– Vírus da Imunodeficiência Humana;
VLP	– <i>Virus Like Particles</i> – Partículas semelhantes a vírus;
VPH	– Vírus do papiloma humano;

I. Introdução

1. Enquadramento do estudo

As vacinas profiláticas são de grande importância para a saúde pública, uma vez que conferem protecção contra doenças infecciosas causadas ao Homem, por agentes patogénicos, reduzindo a mortalidade e morbilidade associadas a essas infecções. A imunização universal, nomeadamente, a implementação de Programas Nacionais de vacinação (PNV), contribuiu para a erradicação de doenças como a varíola e para eliminação quase completa de agentes infecciosos nos Estados Unidos, tais como, os responsáveis pela difteria, pelo tétano, poliomielite, e outros (McCullers, 2008). Recentemente, a vacinação foi referenciada pela Organização Mundial De Saúde (OMS), em 1996, como um tipo de intervenção necessária para o controlo, eliminação ou erradicação de infecções (Ferreira e Sousa, 1998).

Apesar dos benefícios associados à imunização, podem ocorrer efeitos adversos (EA) pós-vacinais, afectando, em alguns casos, a qualidade de vida dos pacientes (Menon et al., 2005). Este facto pode contribuir para uma menor confiança e aceitação das vacinas. Contudo, os EA são, inúmeras vezes, atribuídos injustamente à vacinação. É, também, de salientar que para grande parte das imunizações os benefícios superam as consequências nefastas, sendo aconselhável a imunização. Por estes motivos, torna-se essencial recorrer a uma avaliação causa/efeito e benefício/risco associados à vacina, por entidades próprias (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007; Neustaedter, 2002).

Este trabalho pretende identificar e avaliar os EA publicados para a vacina contra o vírus do papiloma humano (VPH) e compará-los com os da vacina contra o vírus da hepatite B (VHB). Deste modo e com base nos resultados obtidos, poder-se-á concluir quanto aos riscos decorrentes da vacinação contra o VPH, tendo em conta os EA mais publicados para as duas vacinas.

Para um melhor enquadramento do estudo, será realizada uma pequena introdução aos vírus oncogénicos, às vacinas e seus EA, ao VPH e ao VHB.

2. Vírus e cancro

A relação entre cancro e vírus foi demonstrada pela primeira vez em 1908, pelos virologistas Wilhelm Ellerman e Olaf Bang, ao tentar isolar o agente causador da leucemia aviária. Estes virologistas descobriram que a doença podia ser transmitida a aves saudáveis, através de filtrados livres de células, que continham vírus. Em 1972, foi isolado o primeiro oncovírus pela bacteriologista norte-americana Sarah Stewart (Tortora et al., 2003).

Actualmente, sabe-se que diversos cancros são causados por vírus, como por exemplo, o cancro do colo do útero (CCU) pelo vírus do papiloma humano (VPH), o carcinoma hepatocelular (CHC) pelo vírus da hepatite B (VHB) e o linfoma de Burquite ou o carcinoma da orofaringe pelo vírus Epstein-Barr, entre outros. Contudo, a identificação da origem viral do cancro pode ser complicada, uma vez que grande parte das partículas virais pode causar infecção sem ser oncogénica, aliado ao facto do cancro não ser contagioso e se desenvolver muito tempo após a infecção (Tortora et al., 2003).

Os vírus capazes de induzir cancro nos animais ou no Homem são denominados de vírus oncogénicos ou oncovírus. Aproximadamente 10% dos cancros são originados por estes microrganismos, que possuem oncogenes capazes de influenciar o material genético das células eucarióticas, tornando-as células neoplásicas (Tortora et al., 2003).

3. Vacinas

i. História das vacinas

Apesar de existirem registos do conhecimento da relação entre a exposição a uma doença e o impedimento futuro de a contrair desde os 3000 anos a.C., a primeira vacina foi desenvolvida em 1798, com o objectivo de controlar a varíola e com base no trabalho científico publicado pelo cirurgião inglês Edward Jenner (1749-1823). Jenner investigou uma doença infecto-contagiosa que se manifestava no gado (*vacum*) e que, quando transmitida ao Homem lhe conferia protecção contra a varíola. Este trabalho deu origem ao nome actual vacina que deriva do termo *vacca*. Posteriormente, Louis Pasteur identificou os microrganismos como causa de doenças infecciosas e, demonstrou a possível atenuação dos mesmos, para posterior inoculação e consequente prevenção das doenças por eles causadas. Desde então, têm sido desenvolvidas vacinas contra diversos microrganismos, com eficácia variável contra o agente infeccioso em causa e segurança crescente (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007).

ii. Definição de vacina

As vacinas são preparações farmacológicas, que contêm substâncias imunogénicas (um agente infeccioso ou fragmentos do agente infeccioso) em suspensão, capazes de induzir uma resposta imunitária específica contra o microrganismo pelo qual são constituídas. A resposta imunitária é obtida através da indução de células, anticorpos ou células de memória do sistema imunitário (SI), protegendo os indivíduos de riscos decorrentes de infecções naturais (Videira, 2001). A administração das vacinas é feita tanto em crianças como em adultos saudáveis, para promover uma protecção da saúde do indivíduo e, consequentemente, da saúde pública (Alves, 2007; Tortora et al., 2003).

iii. Constituição das vacinas

As vacinas são constituídas principalmente por: *Um ou mais agentes imunizantes* (vacinas monovalentes ou vacinas combinadas), podendo ser microrganismos atenuados ou inactivados; *Proteínas ou outros componentes* com origem no meio de cultura ou na

cultura de células utilizados no processo de produção da vacina; *Líquido de suspensão* podendo ser água destilada ou uma solução salina fisiológica; *Conservantes e Antibióticos* que evitam a contaminação por bactérias ou fungos, sendo geralmente utilizados o timerosal, a neomicina ou o fenol; *Estabilizantes* para protecção das vacinas contra condições ambientais adversas, tais como, temperatura (congelamento e calor) e alterações de pH. Estes componentes podem, também, fornecer isotonicidade à preparação e aumentar o seu volume quando a vacina possui quantidades reduzidas de agente imunizante. Os estabilizantes mais utilizados são a sacarose, a lactose, proteínas derivadas de animais (gelatina porcina ou bovina), proteínas derivadas de humanos (albumina humana), tampões (fosfato) e sais. As vacinas podem, igualmente, conter *Adjuvantes* que aumentam a resposta imunitária induzida por elas (são exemplo os toxicóides tetânico e diftérico, os sais de alumínio e seus derivados, entre outros). Estes constituintes não são incluídos em vacinas que contêm microrganismos vivos. O alumínio é o adjuvante mais comum em vacinas destinadas a uso humano e pode ser incluído de forma isolada (hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio e fosfato potássico de alumínio) ou mista. Os adjuvantes são, geralmente, os principais responsáveis por EA (Madaan e Maddox, 2003; Stanley, 2008).

A segurança e a tolerância dos adjuvantes constituem a principal barreira da sua aceitação. Estes compostos devem passar testes pré-clínicos e, a conjugação antigénio/adjuvante testes de toxicologia, em pelo menos duas espécies de animais, com doses e frequência iguais ou superiores às propostas para o Homem, através da mesma via de administração, de modo a avaliar a segurança e a tolerância, antes de prosseguir a testes clínicos (Petrovsky et al., 2007).

Os sais de alumínio foram introduzidos em vacinas, pela primeira vez por Glenny e seus colegas, em 1926, sendo adjuvantes das vacinas contra a difteria, tétano e pertussis (DTP), *Haemophilus influenzae* tipo b, pneumococcus conjugado e hepatite A e B. Estes sais são os adjuvantes mais utilizados. O hidróxido de alumínio induz uma maior resposta imunológica em comparação com o fosfato potássico de alumínio e o sulfato de alumínio (Einstein et al., 2009). Recentemente, foram desenvolvidos novos sistemas de adjuvantes como o MPL (derivado de uma modificação química de um lipopolissacarídeo da *Salmonella minnesota*) e o AS04, que combinam os adjuvantes clássicos (como os sais de alumínio, por exemplo) com moléculas imunomoduladoras

específicas, de modo a otimizar a resposta imunitária induzida pelas vacinas (Einstein et al., 2009). No entanto, alguns dos novos adjuvantes desenvolvidos possuem maior toxicidade do que o alumínio, como é o caso do AS02 e do AS04. Por norma, com o desenvolvimento de adjuvantes mais potentes aumentam a toxicidade e os EA (Petrovsky et al., 2007). Nos Estados Unidos da América (EUA), os sais de alumínio são, actualmente, os únicos adjuvantes aprovados pelo Governo Federal (Casella e Mitchell, 2008).

iv. Tipos de Vacinas existentes

Existem diversos tipos de vacinas profiláticas, nomeadamente, as seguintes:

Vacinas de vírus vivos atenuados – Estas vacinas são constituídas por fragmentos não patogénicos do vírus, sendo este alterado para uma forma não patogénica, através da modificação do seu tropismo, de modo a que o vírus cresça num local em que não cause infecção e se propague em condições diferentes das encontradas no seu hospedeiro natural (ambiente não favorável). Desta forma, o vírus pode multiplicar-se sem causar doença ao indivíduo vacinado e estimular o SI do mesmo. A atenuação do vírus é, geralmente, realizada através da sua passagem por um hospedeiro diferente do hospedeiro natural, como por exemplo, um ovo embrionário ou uma cultura tecidual de células. Assim, o vírus acumula mutações que diminuem a sua capacidade de infectar o hospedeiro natural. São exemplo deste tipo de vacinas a vacina de Sabin contra a poliomielite e as vacinas contra a febre amarela, contra o sarampo e contra a papeira (Ferreira e Sousa, 1998; Roy e Noad, 2008; Schatzmayr, 2003).

Vantagens das vacinas de vírus atenuados: Estas vacinas induzem resposta humoral e celular, sendo semelhante à resposta imune induzida por infecção natural; oferecem imunidade a longo prazo, não sendo necessário o reforço da vacinação; são facilmente produzidas; proporcionam rapidamente imunidade e são, geralmente, de baixo custo (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010; Ferreira e Sousa, 1998; Schatzmayr, 2003).

Desvantagens das vacinas de vírus atenuados: Aquando da produção deste tipo de vacinas, o vírus sofre uma mutação, podendo, posteriormente, reverter a sua virulência; a atenuação pode não ser devidamente realizada; pode ocorrer a disseminação do vírus pelos sujeitos que o multiplicam; estas vacinas não estão indicadas em pacientes

imunodeprimidos e encontram-se frequentemente associadas a EA, como consequência da replicação limitada do vírus atenuado ou da ocorrência de mutações (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010; Ferreira e Sousa, 1998; Noad e Roy, 2003; Schatzmayr, 2003; Toma et al., 2004).

Vacinas de vírus inactivados ou inertes – Neste tipo de vacinas, o agente patogénico é inactivado ou “morto”, normalmente, através de calor ou de processos químicos, que provocam a destruição do material genético ou de toda a partícula viral, como por exemplo, através da utilização de formol ou fenol que formam ligações cruzadas com as proteínas virais, incapacitando o vírus de se multiplicar. No entanto, este conserva os seus componentes e capacidade de estimular o SI. As vacinas contra a raiva, contra a gripe e a vacina contra a poliomielite são exemplos deste tipo de vacinas (Roy e Noad, 2008; Tortora et al., 2003).

Vantagens das vacinas de vírus inactivados: Quando o vírus é correctamente inactivado, estas vacinas proporcionam uma maior segurança do que as vacinas de vírus atenuados; induzem imunidade humoral suficiente; não possuem o risco associado do vírus readquirir virulência e podem ser administradas a indivíduos imunocomprometidos (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010; Roy e Noad, 2008). *Desvantagens das vacinas de vírus inactivados:* Alguns vírus inactivados induzem uma baixa resposta imune celular; são menos eficazes do que as vacinas atenuadas, no que respeita à duração de imunização, sendo necessário o reforço da vacina; é essencial recorrer a impulsadores do SI, uma vez que o vírus se encontra inactivado; são mais dispendiosas do que outros tipos de vacinas e podem ocorrer erros na inactivação, como foi verificado com a vacina da varíola, uma vez que foram vacinados indivíduos com um vírus virulento (The University Of South Carolina School of Medicine).

As vacinas de vírus inactivados são produzidas através da utilização integral das partículas virais ou de apenas parte delas. Quando a produção é realizada através da utilização de apenas uma parte das partículas virais, as vacinas são denominadas de vacinas de subunidades (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010).

Vacinas de subunidades – Estas vacinas são constituídas por componentes do vírus, previamente purificados por cromatografia ou por extracção com solventes e, essenciais para a indução do SI. As partículas estruturais utilizadas podem conter à sua superfície

antigénios, que ajudam a activar o SI. A vacina contra o vírus do papiloma humano (VPH) e a vacina contra o vírus da hepatite B (VHB) são vacinas de partículas semelhantes a vírus (VLPs), que pertencem às vacinas de subunidades (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010).

Têm sido desenvolvidas estratégias de vacinação alternativas, tais como o uso de proteínas recombinantes, péptidos sintéticos e ADN, de modo a superar as desvantagens referidas para os tipos de vacinas anteriormente definidas. Contudo, posteriormente, neste trabalho, apenas serão abordadas as vacinas de VLPs, uma vez que a vacina contra o VPH e a vacina contra o VHB (objectos deste estudo) são, como foi referido anteriormente, um exemplo desse tipo de vacinas (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010).

As *Vacinas de Partículas Semelhantes a vírus (VLPs)* representam um tipo de vacinas de subunidades baseadas, principalmente, nas proteínas da cápside viral. Estas proteínas de vírus organizam-se em meio fisiológico, formando as VLPs com estrutura muito semelhante à do vírus do qual derivam, quanto ao tamanho e à forma. Estas vacinas não possuem capacidade de replicação nem de infecção, uma vez que não contêm proteínas reguladoras, nem material genético (Saslow et al., 2007). A reestruturação de proteínas da cápside viral em VLPs foi demonstrada experimentalmente, em 1978, quando se verificou que a proteína major (VP1) da cápside do Poliomavírus (PyV) formou pentâmeros muito semelhantes aos capsómeros do vírus nativo. Posteriormente, foram produzidas múltiplas VLPs, constituídas por uma ou mais proteínas de vírus e com ou sem envelope, independentemente da estrutura da cápside (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010; Roy e Noad, 2008) (Quadro I-1).

Vantagens das vacinas de VLPs: Estas vacinas podem ser administradas por via intramuscular, subcutânea, oral ou intranasal; São muito imunogénicas, sendo capazes de induzir imunidade humoral e celular, principalmente, devido às suas propriedades morfológicas (tamanho e forma); Foi demonstrada a capacidade de VLPs do vírus Norwalk estimularem uma resposta humoral a nível sistémico e a nível da mucosa, quando administradas por via oral em ratos e humanos (Buonaguro, Tornesello e

Buonaguro, 2010; Grgacic e Anderson, 2006). *Desvantagens das vacinas de VLPs*: Estas vacinas são de difícil produção (Grgacic e Anderson, 2006).

As VLPs de vírus sem envelope formadas a partir de uma única proteína da cápside viral são obtidas a partir da proteína major da cápside do vírus. Estas VLPs são produzidas em células de insectos ou em leveduras de *Saccharomyces cerevisiae*. Possuem uma estrutura relativamente simples, sem envelope lipídico circundante. São exemplo deste tipo de VLPs desenvolvidas o VPH, o parvovírus, o calcivírus, o poliomavírus e o circovírus (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010; Roy e Noad, 2008). Após a aprovação deste tipo de partículas para o desenvolvimento de vacinas profiláticas e seu uso clínico, foram desenvolvidas e comercializadas duas formulações de vacinas contra o VPH (Gardasil® e Cervarix®) (Varsani et al., 2003).

As VLPs de vírus sem envelope formadas a partir de múltiplas proteínas da cápside viral são produzidas não apenas a partir da proteína major da cápside do vírus, mas a partir de diversas proteínas dessa cápside, sendo de desenvolvimento mais complexo. Para que seja formada a VLP, múltiplas proteínas da cápside viral devem ser co-expressas na mesma célula. Tais partículas foram desenvolvidas para o poliovírus, o reovírus, e outros (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010).

As VLPs de vírus com envelope lipídico constituem um verdadeiro desafio técnico, sendo a escolha do sistema de expressão relevante, uma vez que o envelope deriva da célula hospedeira (células de mamíferos ou células de insectos) (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010). As proteínas constituintes do envelope e derivadas da célula hospedeira são os componentes essenciais das vacinas constituídas por estas VLPs, visto que, são o alvo do SI. As primeiras VLPs com envelope produzidas foram as VLPs do vírus da hepatite B, que consistem nos fosfolípidos das membranas e no antígeno de superfície HBs e, que em leveduras de *Saccharomyces cerevisiae* adquirem uma estrutura semelhante às partículas virais encontradas no sangue de indivíduos infectados (Schiller e Lowy, 2010). Este tipo de VLPs foi, também, desenvolvido para o vírus da hepatite C, o retrovírus e o vírus de influenza (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010).

Quadro I-1 – Exemplos de VLPs desenvolvidas (Adaptado de Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010).

Vírus	Número de proteínas	Composição das partículas	Envelope	Sistema de expressão
VHB	1	Prot. do envel. (HBsAg)	Sim	Leveduras (Recombivax-HB, Engerix-B).
	1	Prot.do envel.(HBsAg)		Batatas
	3	PreS1+2 e HBsAg		Células CHO (Sci-B-Vac, BioHepB).
	1	HBsAg		Plasma
VPH	1	L1, prot. major da cápside	Não	Células de mamíferos, baculovírus, leveduras (Gardasil® e Cervarix®).
VHE	1	ORF2	Não	Baculovírus
Influenza	2-4	HA, NA, matriz	Sim	Baculovírus
VHC	3	Core, E1,E2	Sim	Baculovírus
Poliovírus	1	Cápside (VP0,1,3)	Não	Baculovírus
VIH	2	Pr55gag, envelope	Sim	Baculovírus, células de mamíferos, leveduras.
Ébola vírus, Marburg vírus	2	Glicoprot. (GP) e matriz (VP40)	Sim	Células de mamíferos
Norwallk vírus	1	Cápside	Não	Baculovírus, batatas transgênicas.
BTV, Rotavírus	4 (BTV), 2-3 (Rotavírus)	VP2,VP6,VP7,VP8	Não	Baculovírus
SARS, coronavírus	3	S, E e M	Sim	Baculovírus

Abreviaturas: BTV – bluetong vírus; envel – Envelope; glicoprot. – Glicoproteínas; HBsAG – antigénio HBs; Prot. – proteínas; VHB – vírus da hepatite B; VHC – vírus da hepatite C; VHE – vírus da hepatite E; VPH – vírus papiloma humano;

4. Efeitos adversos dos medicamentos: o caso das vacinas

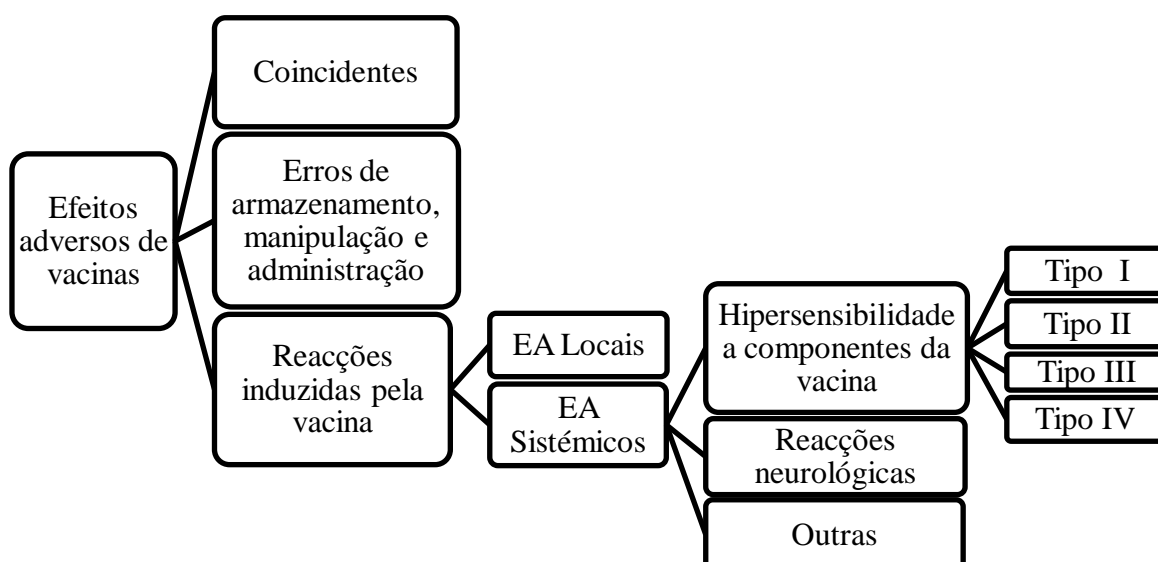
Os medicamentos são úteis no combate a diversas doenças que afectam o Homem. Contudo, o seu uso pode, por vezes, induzir efeitos nefastos e indesejáveis à saúde, denominados de efeitos adversos (EA) ou reacções adversas a um medicamento (RAM) (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007; Menon et al., 2005).

Um EA a um fármaco ou reacção adversa medicamentosa (RAM) é definido, pela OMS, como qualquer resposta prejudicial e indesejada, que ocorre para doses do fármaco, normalmente, usadas em profilaxia, diagnóstico, tratamento ou na modificação de uma função fisiológica (Menon et al., 2005).

As vacinas, como qualquer outro agente terapêutico medicamentoso, podem causar EA. Como referido por Kasper (2007, p. 756), “Uma reacção adversa ou efeito colateral vacinal é um efeito indesejável causado por uma vacina e alheio ao seu objectivo primário que é induzir imunidade. Em contraste, um evento adverso pode ser ora uma verdadeira reacção vacinal, ora um evento simplesmente coincidente.” (Kasper et al., 2006). Os EA das vacinas variam de infrequentes e leves a graves e potencialmente fatais (Kasper et al., 2006). Todavia, apesar da sua frequente atribuição às vacinas, grande parte é injustificada (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007).

A OMS classifica os EA que ocorrem após a administração de vacinas em *Reacções coincidentes*; *Reacções associadas a erros no armazenamento, manipulação ou administração* e *Reacções induzidas pela vacina* (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007). As *reacções coincidentes* surgem independentemente da administração da vacina, isto é, são reacções para as quais não é demonstrada uma relação com a vacinação e podem dever-se a uma infecção concomitante, morte súbita ou outras causas. As *reacções associadas a erros no armazenamento, manipulação ou administração* podem ocorrer por contaminação accidental de algum componente, via incorrecta de administração, não seguimento das recomendações do fabricante ou utilização da vacina em situações contra-indicadas. No que diz respeito às *reacções induzidas pelas vacinas* são causas da administração da vacina e devidas ao efeito próprio da imunização ou a idiosincrasia.

Estas últimas reacções podem ser classificadas em *EA locais*, que ocorrem no local de aplicação da vacina (sinais inflamatórios no local de administração da vacina, abcesso local, linfadenite, etc.) ou *EA sistémicos*, que não ocorrem no local de administração da vacina (febre, fadiga, diarreia, cefaleias, etc.). Os EA sistémicos podem resultar de hipersensibilidade do indivíduo a componentes da vacina, de reacções neurológicas (paralisia aguda, convulsões, meningite, entre outros) ou outros EA sistémicos (febre, osteomielite, artralgias, etc.). As reacções de hipersensibilidade são classificadas, quanto ao mecanismo imunológico implicado, em Reacções de hipersensibilidade de tipo I, tipo II, tipo III e tipo IV (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007) (Esquema I-1 e Quadro I-2).



Esquema I-1 – EA de vacinas (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007).

Todos os componentes de uma vacina podem originar reacções de hipersensibilidade, podendo estas resultar de reacções a algum dos componentes do agente infeccioso, reacções a adjuvantes, reacções a estabilizadores, reacções a conservantes, reacções a antibióticos ou reacções a um meio de cultura biológico (células de embrião da galinha, por exemplo) (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007; Kasper et al., 2006).

Os meios de cultura biológicos utilizados para a produção de algumas vacinas (embrião de galinha, líquido extra-embriónico de galinha ou fibroblastos de embrião de galinha) podem desencadear EA, quando os indivíduos imunizados apresentam

hipersensibilidade às proteínas de ovo de galinha. É de salientar que, vacinas produzidas em embrião de galinha ou em líquido extra-embriónico de galinha contêm um nível mais elevado de proteínas de ovo do que vacinas produzidas em fibroblastos de embrião de galinha. No entanto, a alergia ao ovo não constitui contra-indicação para a administração de vacinas produzidas nestes meios de cultura. A sua administração em meio hospitalar apenas é justificada quando o indivíduo apresenta sintomas cardio-respiratórios após a ingestão de ovo, alergia ao ovo ou asma activa, devendo permanecer em observação, durante 2 horas após a vacinação (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007).

A gelatina é um colagénio parcialmente hidrolisado, de origem bovina ou porcina e muito utilizado como estabilizante térmico de vacinas. Indivíduos com hipersensibilidade à gelatina podem desenvolver anafilaxia, aquando da administração de vacinas constituídas por este colagénio. As reacções imediatas são mediadas por IgE específica para a gelatina. As reacções tardias são associadas à activação de linfócitos T específicos. Uma vez que a gelatina alimentar é, normalmente, de origem vegetal e que a gelatina usada na formulação das vacinas é, em grande parte, de origem porcina, indivíduos com hipersensibilidade à gelatina alimentar podem não ser alérgicos à gelatina utilizada nas vacinas como estabilizante. Actualmente, a gelatina que compõe as vacinas é de origem porcina, altamente hidrolisada e de baixo peso molecular, o que lhe confere menor capacidade sensibilizante. No entanto, idealmente não existiria gelatina nas vacinas, como é o caso da vacina Triviraten® (Berna Biotech Ltd, Suíça), que não contém este composto, nem proteínas de ovo. Contudo, segundo alguns estudos, a Triviraten® possui uma capacidade de imunização diminuída em relação às vacinas convencionais com gelatina (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007).

Acreditou-se, durante anos, que o conservante timerosal poderia desencadear intoxicação por mercúrio (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007; Kimmel, 2002). Em 1999, a Academia Americana de Pediatria (AAP) recomendou a eliminação ou a diminuição de timerosal nas vacinas para que se reduzisse o risco teórico de intoxicação pelo mercúrio. Esta decisão teve por base o facto de, após a imunização de recém-nascidos com vacinas contendo timerosal, as concentrações de mercúrio poderem ser superiores às concentrações recomendadas pelas autoridades americanas. Contudo, o constituinte do

timerosal é o etilmercúrio e não o mercúrio. O etilmercúrio possui um tempo de semi-vida curto (menos de uma semana) e é activamente eliminado por via intestinal, não se acumulando no organismo, contrariamente ao mercúrio que possui um tempo de semi-vida muito superior e que, conseqüentemente, se acumula no organismo. Dois estudos epidemiológicos independentes, realizados no Reino-Unido, concluíram que não existe nenhuma relação entre a imunização com a vacina DTP que contém timerosal, com o aparecimento de problemas de crescimento, nomeadamente, problemas de desenvolvimento neurológico e problemas comportamentais. Estes estudos confirmam, portanto, a inocuidade de vacinas que contêm timerosal e que são administradas a crianças nas doses recomendadas (World Health Organization, 2002). Uma vez que os casos de EA a este composto são raros, embora existam, a hipersensibilidade não constitui contra-indicação absoluta para a vacinação (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007; Kimmel, 2002).

A neomicina é um antibiótico muito utilizado na formulação de vacinas, que se encontra, também, muito associado a EA. A reacção anafilática prévia a um antibiótico é contra-indicação absoluta à administração de vacinas contendo esse composto (Kimmel, 2002).

Os sais de alumínio são, geralmente, bem tolerados, mas podem ser associados a EA locais, tais como, dor ligeira no local de aplicação, granulomas, nódulos subcutâneos, eritema, perda de massa muscular, fadiga intensa e miofascite macrofágica (MM). A síndrome de MM deve-se à persistência do derivado da vacina com alumínio no músculo, causando uma inflamação crónica (Petrovsky et al., 2007). A OMS (2002) refere que, em França, alguns indivíduos apresentaram diversos sintomas no deltóide, onde são normalmente injectadas as vacinas. Foram realizadas biópsias, que permitiram diagnosticar uma MM caracterizada por inflamação e acompanhada de necrose. As lesões demonstraram a presença de sais de alumínio. Uma vez que a localização dessas lesões corresponde ao local normal de administração de vacinas, suspeitou-se que as vacinas constituídas por sais de alumínio fossem a causa destas patologias. Alguns estudos preliminares demonstraram que esta patologia seria apenas um marcador de vacinação com persistência de alumínio a longo prazo e caracterizada por uma pequena reacção inflamatória local sem qualquer outro sintoma ou conseqüências associados. Os

nódulos subcutâneos que contêm cristais de alumínio e que, por vezes, originam dor e prurido persistentes durante anos, devem ser removidos por cirurgia (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007). Um estudo comparou os EA observados, após a imunização com vacinas que continham alumínio só ou em combinação, com os EA observados após vacinação com as mesmas vacinas, mas sem sais de alumínio ou que os continham em diferentes concentrações. Esse estudo baseou-se numa revisão bibliográfica e demonstrou que não são associados EA graves à presença de alumínio nas vacinas, não sendo, por isso, sustentável a decisão de substituir os sais de alumínio por outros adjuvantes (Jefferson et al., 2004).

Tendo em conta que os EA podem alterar-se com o tempo, deve-se proceder a uma avaliação contínua do equilíbrio entre benefícios sociais e riscos individuais associados à vacinação. A decisão de recomendar o uso de uma vacina envolve a avaliação do risco da doença e dos benefícios e risco de imunização. A extensa variedade de possíveis agentes causais de EA, de técnicas de produção de vacinas (variando de marca para marca) aliados a factores regionais, tendo, igualmente, em conta que os calendários de administração e a composição das vacinas variam de país para país, dificultam a avaliação risco/benefício (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007).

Para vigilância da segurança das vacinas, os profissionais de saúde devem notificar ao Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) do Food and Drug Administration (FDA) e do Centers for Disease Control (CDC) os EA que surgem, após a administração de uma vacina obrigatória (Kasper et al., 2006; Kimmel, 2002). O Vaccine Safety Committee averigua a existência de uma relação causa/efeito entre as vacinas e os EA notificados. Esta averiguação depende da relação entre a ocorrência do EA em pessoas vacinadas e a sua ocorrência em pessoas não vacinadas. A resposta apenas é afirmativa se o número de pessoas com EA após imunização for superior ao número de pessoas com EA no grupo controlo (Neustaedter, 2002). Quando o Comité avalia os EA a vacinas, examina factores como experiências anteriores com as mesmas; alternativas existentes; o tempo de ocorrência do EA; as características do EA e a sua plausibilidade biológica (Neustaedter, 2002).

Quadro I-2 – Tipos de hipersensibilidade a vacinas (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007).

	Reac. de hipers. tipo I	Reac. de hipers. tipo II	Reac. de hipers. tipo III	Reac. de hipers. de tipo IV
Tempo de Reac., após vacinação	10 - 30 minutos	-----	2 - 10 horas	24 – 72 horas
Causa	Alergia a um componente da vacina.	Raramente associadas à vacinação.	Administração repetida de anti-toxina diftérica e/ou tetânica.	Alergia a substâncias associadas a dermatite de contacto (neomicina, estreptomicina, e timerosal, por exemplo).
Mecanismo	Interacção do antigénio com IgE específicas ligadas à superfície dos mastócitos e basófilos com consequente libertação de mediadores inflamatórios.	Mimetização de um antigénio tecidual por um antigénio da vacina e desencadeamento de uma reactividade cruzada para os tecidos do próprio indivíduo. Ocorre ligação do anticorpo a um anticorpo expresso nas células do indivíduo, activando o sistema complemento.	Activação do sistema complemento por formação do complexo antigénio-anticorpo. O anticorpo é induzido por vacinação prévia.	Mediada por imunidade celular.
Sintomas	Urticária, angioedema, broncoespasmo ou anafilaxia.	Lesão tecidual inflamatória.	Reac. locais com dor e inflamação, acompanhadas de reacções sistémicas (febre, cefaleias, mal-estar).	Reac. locais ligeiras e auto-limitadas.

Abreviaturas: Reac. de Hipers. – Reacções de hipersensibilidade; Reac. – Reacções.

5. Vírus do Papiloma Humano (VPH)

i. Epidemiologia

O VPH foi identificado, clonado, sequenciado e associado ao cancro do colo do útero (CCU), pela primeira vez pelo médico alemão Harald zur Hausen, sendo-lhe atribuído, em 2008, o Prémio Nobel de Fisiologia e Medicina (Shukla et al., 2009).

A infecção pelo VPH é uma das doenças sexualmente transmissíveis (DST) mais frequentemente observadas a nível mundial, a par da *Chlamydia trachomatis* e do *Herpes simplex*. Este vírus infecta cerca de 30 a 50% de mulheres jovens e sexualmente activas (Carvalho et al., 2009) e é o segundo maior carcinogéneo, responsável por cerca de 500 000 novos casos de CCU por ano, a nível mundial (Bourgault-Villada, 2007), sendo que mais de 80% deste número ocorre em países em vias de desenvolvimento (Kling e Zeichner, 2010). Esta infecção é, também, a segunda maior causa de morte, nas mulheres (Wheeler, 2007). Na Europa, foram registados cerca de 33 000 novos casos de CCU e 15 000 mortes, em 2004 (Ferlay et al., 2004). Em Portugal, são registados, aproximadamente, 1000 casos de CCU, anualmente, sendo um dos países da Europa com maior incidência (DGS, 2008).

A infecção por VPH ocorre em crianças e adolescentes e, em mulheres e homens adultos, incluindo indivíduos imunodeprimidos (infectados por VIH ou transplantados, por exemplo) (Tchernev, 2009). Estudos epidemiológicos indicam que mulheres sexualmente activas correm riscos aumentados de infecção por VPH (Trottier e Franco, 2006). O pico de incidência de infecção ocorre, na maioria da população, entre 5 a 10 anos após a primeira experiência sexual (Muñoz et al., 2009). Diversos estudos demonstram a existência de um pico de prevalência de VPH para mulheres jovens com menos de 25 anos, seguido de uma queda entre os 25 e 50 anos e de um novo pico na idade da menopausa. Suspeita-se que a reactivação de uma infecção latente, adquirida anteriormente, possa ser a causa do segundo pico verificado na idade da menopausa, podendo dever-se a uma perda de imunidade específica contra o tipo de vírus com o qual a mulher foi infectada (Trottier e Franco, 2006). O CCU é mais frequentemente diagnosticado em mulheres entre os 35 e os 50 anos (Kling e Zeichner, 2010).

A transmissão deste vírus é realizada por via sexual (pele a pele ou mucosa a mucosa), por contacto oro-genital ou por transmissão vertical (de mãe para filho) (Tchernev, 2009). A utilização de preservativo não é 100% eficaz para evitar o contágio, uma vez que a transmissão pode ocorrer sem penetração (Tchernev, 2009). A infecção é observada a nível da actividade heterossexual e homossexual (Tchernev, 2009).

O número de parceiros sexuais durante a vida, a idade da primeira relação sexual, o tabagismo, o uso de contraceptivos orais, a existência de outras DSTs (tais como a infecção por *Chlamydia* ou por *Herpes simplex*) assim como, a existência de inflamação crónica e condições de imunossupressão (HIV e gravidez, por exemplo) são factores de risco para o desenvolvimento de uma infecção por VPH (Matos et al., 2005; Medeiros et al., 2005; Trottier e Franco, 2006). Os homens não circuncidados apresentam, também, um maior risco de infecção (Tchernev, 2009).

Na mulher, as áreas mais afectadas pela infecção por VPH são os pequenos lábios, os grandes lábios, a vulva, a vagina e o colo do útero. No Homem, as zonas com maior impacto são o prepúcio, o ânus e a oro-faringe. Alguns estudos demonstraram infecções por VPH em tecidos cutâneos e mucosos da cavidade oral, do tracto gastrointestinal superior, do tracto anogenital, das mãos e dos pés (Shukla et al., 2009). A presença do VPH é, por vezes, verificada em certos cancros de pele, mama, pulmões e no retinoblastoma. No entanto, a presença do vírus em órgãos não reprodutivos sugere que a infecção não tenha ocorrido por via sexual, sendo desconhecidas as vias de infecção que conduzem a essas complicações. Um estudo (GLOBOCAN 2002) da *International Agency for Research in Cancer (IARC)* demonstrou que 5,17% dos cancros que afectam órgãos, geralmente, não associados à actividade sexual podem ser atribuídos à infecção pelo VPH. Concluiu, também, que o CCU é o cancro mais frequentemente atribuído à infecção por este vírus nas mulheres (100% dos casos), seguindo-se do cancro do ânus com 90% dos casos atribuídos à infecção pelo mesmo vírus, em mulheres e homens. Outros cancros como o cancro da vagina, do pénis e da oro-faringe apresentam uma relação moderada com a infecção por VPH. Os cancros da boca, dos pulmões, do estômago, da mama, entre outros podem, também, ser causados pela infecção por VPH, mas numa menor percentagem de casos (Schukla et al., 2009) (Quadro I- 3).

Quadro I-3 – Incidência global de cancro atribuído à infecção pelo VPH, em 2002: GLOBOCAN 2002 (Adaptado de Schukla et al., 2009).

Género	Órgão	% atribuída ao VPH	Nº total de Cancros	Nº de Casos atribuídos à infecção pelo VPH	% de todos os cancros	Associação ao VPH 16/18 (%)	% de todos os cancros
Mulheres	Colo uterino	100	492 800	492 800	4,54	344 900 (70)	3,18
	Vulva, vagina	40	40 000	16 000	0,15	12 800 (80)	0,12
Homens	Pénis	40	26 300	10 500	0,10	6600 (63)	0,06
	Ânus	90	30 400	27 300	0,25	25 100 (92)	0,23
Mulheres e Homens	Boca Oro - faríngea	3	274 300	8200	0,08	7800 (95)	0,07
		12	52 100	6200	0,06	5500 (89)	0,05
Total			10 862 500	561 000	5,17	402 900 (72)	3,71

Abreviaturas: Nº – número; % – Percentagem.

ii. Etiopatologia

O VPH possui um tropismo elevado para as células do epitélio escamoso (Schukla et al., 2009) e um período de incubação de 3 semanas a 8 meses, podendo, em certos casos, atingir anos e originar infecções assintomáticas (Tchernev, 2009).

Conhecem-se, actualmente, mais de 100 tipos diferentes de VPH (Tchernev, 2009), sendo a sua classificação organizada por genótipos, em função da sequência dos ácidos nucleicos do respectivo genoma (Rodrigo e Mayer-da-Silva, 2003).

O VPH pertence à família *Papillomaviridae* e ao género *Papillomavirus*, podendo ser classificado em VPH de alto risco (AR) (oncológico, geralmente associado ao cancro genital) e VPH de baixo risco (BR) (não oncológico). Existem 15 principais tipos de VPH de AR, sendo estes os VPH 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66, 68, 69, 73 e

82. Os tipos de VPH de BR, mais frequentemente identificados, são os VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 (Schukla et al., 2009).

Este vírus possui um genoma de 8000 pares de bases (pb) constituído por ADN de cadeia dupla, covalentemente circular e com superenrolamento, um invólucro, um virião esférico e uma cápside de estrutura icosaédrica com 72 capsómeros, cujas duas principais proteínas virais estruturais são a L1 e a L2. O vírus possui ainda seis proteínas não-estruturais (early proteins) E1, E2, E4, E5, E6 e E7. As proteínas E1 e E2 estão relacionadas com a replicação viral, as proteínas E6, E7 e E4 regulam o ciclo celular e a proteína E5 controla o “escape” ao SI. Os genes de prefixo L (late genes) codificam as proteínas da cápside viral (L1 e L2, anteriormente referidas). A proteína L1 é a proteína major (constitui 80% da cápside), sendo responsável pela ligação à superfície da célula hospedeira e a L2 a proteína minor da cápside (Ghittoni et al., 2010; Stanley, 2006) (Figura I-1).

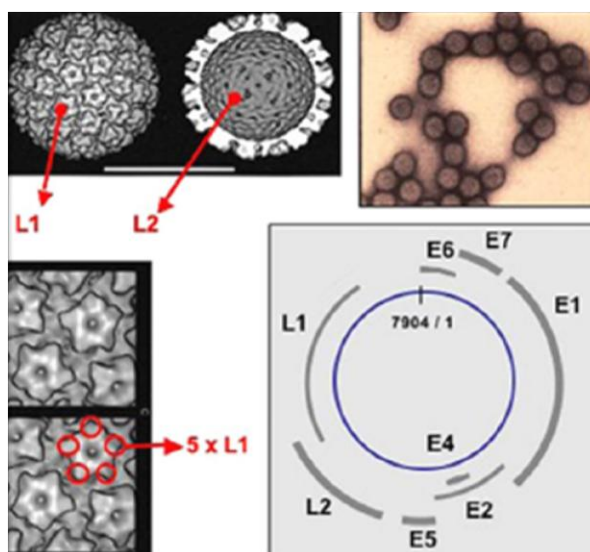


Figura I-1 – Partícula viral e organização genómica do VPH (Adaptado de Hantz et al., 2006).

iii. Manifestações clínicas do VPH

A infecção pelo VPH pode ser assintomática, uma vez que o vírus possui um período de incubação longo, originar lesões benignas (verrugas anogenitais, verrugas cutâneas ou papilomatose) ou lesões malignas (carcinogénicas) (Schukla et al., 2009).

As verrugas são denominadas de condilomas, podem ser anogenitais ou cutâneas e afectam cerca de 1 a 2% da população sexualmente activa. Estudos recentes demonstram que 90% dos condilomas genitais são causados pelos VPH de BR 6 e 11, podendo existir ou não co-infecção com VPH de AR (Schukla et al., 2009). Aproximadamente 10% das mulheres e dos homens desenvolvem condilomas anogenitais durante a sua vida (Saslow et al., 2007). Estas lesões localizam-se, principalmente, nos órgãos genitais e contorno anal, verificando-se em grande parte dos casos uma distribuição multifocal. São pápulas ou nódulos de superfície rugosa e irregular, macerados, isolados ou confluentes, que podem ser classificados segundo o aspecto clínico e as suas dimensões em condilomas planos, acuminados ou gigantes (Adimora et al., 1998).

A papilomatose respiratória recorrente, também conhecida como papilomatose da laringe, é caracterizada pelo crescimento recorrente de papilomas benignos no tracto respiratório, sendo mais frequentes na laringe. Estas manifestações podem ocorrer devido a infecções transmitidas de mãe para filho, durante o parto. Cerca de 80 a 90% dos casos de papilomatose são atribuídos à infecção por VPH 6 e 11 (DGS, 2008).

Grande parte das infecções por VPH não origina anomalias citológicas ou cancro, sendo eliminadas pelo SI, num período de 6 a 12 meses. Todavia, uma pequena percentagem permite o desenvolvimento de lesões pré-malignas, denominadas de neoplasias intraepiteliais do colo (NIC I) e caracterizadas por uma diferenciação anormal do epitélio, podendo originar um carcinoma invasivo do colo, após um período de latência. A NIC I pode regredir ou progredir para uma displasia severa: NIC II (NIC de grau moderado) ou NIC III (NIC de grau elevado). Estas displasias podem, por sua vez, regredir ou evoluir para CCU (lesão carcinogénica) (Ghittoni et al., 2010), cuja origem se encontra solidamente estabelecida, uma vez que a infecção por VPH de AR é

essencial para a sua ocorrência (Trottier e Franco, 2006; Harper et al., 2004) (Figura I-2).

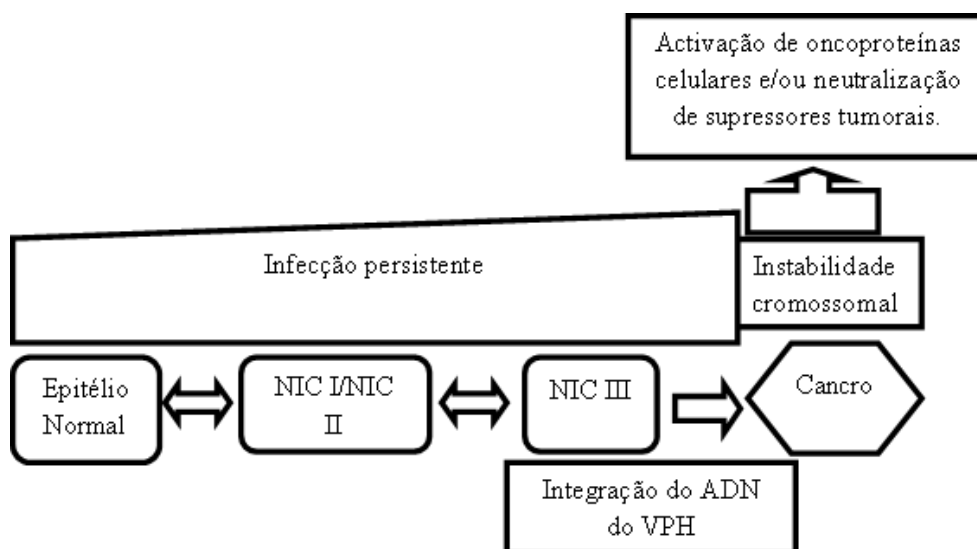


Figura I-2 – Evolução de infecção por VPH (Adaptado de Ghittoni et al., 2010).

iv. História natural de infecção por VPH

O VPH é um vírus exclusivamente epiteliotrópico e a sua replicação encontra-se intimamente ligada à diferenciação das células hospedeiras (Sterlinko, Bergant e Banks, 2009).

A infecção pelo VPH inicia-se quando um virião atinge os queratinócitos da camada basal do epitélio, através de microferidas, geralmente, formadas durante um acto sexual. O genoma viral é mantido nessas células com um pequeno número de cópias produzidas, sendo os queratinócitos o reservatório para o desenvolvimento de um condiloma. Posteriormente, o vírus e a célula replicam-se, sem aumento do número de cópias do vírus, sendo apenas sintetizadas proteínas E. Os genes E1 e E2 do VPH estão envolvidos na replicação e transcrição do material genético viral. Como as células “filhas” migram para a superfície epitelial, produtos virais são produzidos para iniciar a fase vegetativa do ciclo de vida do VPH, o que resulta numa grande produção de genoma viral. Nas camadas superficiais do epitélio, o ADN viral é armazenado em

cápsides e os viriões descendentes são libertados para reiniciar uma nova infecção (Sterlinko, Bergant e Banks, 2009) (Figura I-3).

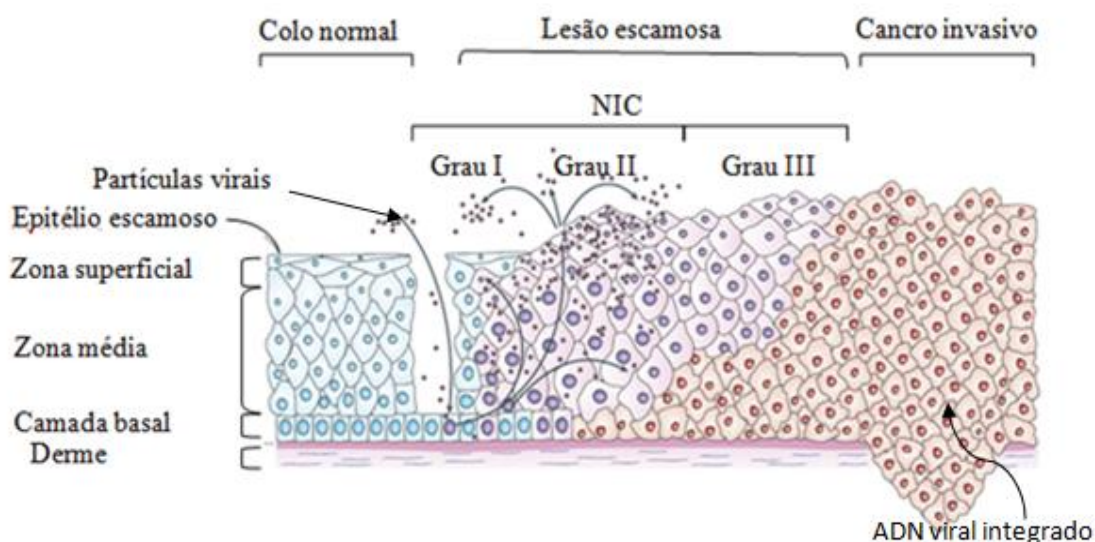


Figura I-3 – Representação da evolução de CCU (Adaptado de Woodman, Stuart e Young, 2007).

Os genes E6 e E7 mantêm o ambiente da célula hospedeira favorável à replicação do material genético viral. Nas células supra-basais pós mitóticas, os genes E6 e E7 induzem a “reentrada” não programada na fase-S do ciclo celular, activando a replicação da célula hospedeira, necessária para que ocorra a amplificação do genoma viral, antecedendo a síntese do virião (Sterlinko, Bergant e Banks, 2009).

Para tipos de VPH de AR, as proteínas pRb (proteína controladora do ciclo celular) e p53 (proteína controladora do ciclo celular, da apoptose e da reparação do ADN) encontram-se associadas à diferenciação final. A proteína E7 liga-se ao pRb, quebrando a ligação entre o pRb e a família de factores de transcrição E2F, o que liberta os factores de crescimento da família E2F e aumenta a proliferação dos queratinócitos infectados (proliferação celular incontrolada), uma vez que os E2F transactivam a expressão de muitas proteínas celulares necessárias para a replicação do material genético, tais como, a ADN polimerase e a timidina cinase (Bourgault-Villada, 2007). Esta proliferação exagerada provoca uma instabilidade genómica. A função da Proteína E6 complementa a função da proteína E7, evita a apoptose celular para que a proteína E7 permita a

entrada do vírus nas camadas superiores do epitélio. De certo modo, a função dos VPH de AR é eliminar a proteína supressora de tumores (p53), levando à inibição da apoptose. Esta actividade é fundamental para o desenvolvimento do cancro cervical, comprometendo a resposta celular à danificação do ADN e permitindo a acumulação de mutações. Após todo este processo, a célula fica imortalizada e maligna (Sterlino, Bergant e Banks, 2009). Pode-se concluir, que as proteínas E6 e E7 do VPH de AR possuem uma maior afinidade para se ligarem às proteínas reguladoras do ciclo celular e aos supressores tumorais do que as proteínas do VPH de BR. Existem, também, diferenças espaciais e temporais entre o VPH de AR e o VPH de BR, no que diz respeito aos seus locais de replicação de ADN, dentro do epitélio. O VPH de BR inicia a sua replicação no epitélio menos diferenciado, onde os elementos de replicação de ADN se encontram presentes, enquanto que o VPH de AR se replica no epitélio mais desenvolvido e requer, por isso, mais proteínas para a divisão celular (Sterlino, Bergant e Banks, 2009).

v. Vacinação

Uma vez que a infecção por VPH constitui um problema de saúde pública, sendo associada a uma grande percentagem de morbilidade e mortalidade e podendo desencadear consequências sociais e económicas desastrosas, (Kling e Zeichner, 2010) tornou-se essencial o desenvolvimento de medidas de prevenção, tais como o rastreio das lesões precursoras de CCU e a imunização contra o VPH por vacinação (Nadal e Manzione, 2006).

A neutralização do vírus pela vacina ocorre através de anticorpos dirigidos contra as proteínas de superfície viral L1 e L2. A vacina contra o VPH é uma vacina de VLP. Como foi anteriormente explicado, a produção das proteínas da cápside L1 ou L1 e L2, *in vitro*, permite um emparelhamento das diferentes proteínas, que adquirem uma constituição, quanto ao tamanho e organização, muito semelhante à observada para as partículas do vírus do qual derivam, formando, assim, as VLPs livres de ADN (Bourgault-Villada, 2007).

Existem duas vacinas profiláticas, desenvolvidas através da produção *in vitro* da proteína L1 da cápside, que foram aprovadas, pela FDA e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), e comercializadas em Portugal: A Cervarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) obtida por recombinação genética a partir de baculovírus e a Gardasil® (Merck Sharp & Dohme Pennsylvania, USA) obtida a partir de *Saccharomyces cerevisiae* (Bayas et al., 2008) (Quadro I-4).

Quadro I-4 – Vacinas profiláticas contra o VPH (Adaptado de Bayas et al., 2008).

	Cervarix®	Gardasil®
Laboratório	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD
Origem das proteínas L1 recombinantes	Baculovírus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Genótipos de VPH	16,18	6,11,16,18
Adjuvante	AS04	Fosfato de alumínio
Indicação	Prevenção do CCU	Prevenção do CCU e de verrugas genitais
Esquema de vacinação	0, 1 e 6 meses	0, 2 e 6 meses
Aprovação pela FDA	Outubro 2009	Junho de 2006
Aprovação pela EMA	Setembro de 2007	Setembro de 2006

A Cervarix® é uma vacina bivalente VPH-16/18 L1 VLP (confere protecção contra NIC associada a VPH-16 e VPH-18) de 20/20mg por dose, constituída pelo adjuvante AS04. Este adjuvante contém 500mg de hidróxido de alumínio e 50µg de lípido monofosforil-3-O-desacetilado (MPL). O AS04 é utilizado para melhorar as respostas imunes humoral e celular e aumentar a sua durabilidade. Este adjuvante patenteado, também é utilizado na vacina contra a hepatite B (Bayas et al., 2008; Frazer, 2010).

A Gardasil® é quadrivalente VPH-6/11/16/18 L1 com 20/40/40/20mg por dose e constituída pelo adjuvante fosfato de alumínio a 225mg. Esta vacina confere protecção em mulheres e homens, contra infecções provocadas por VPH-6/11/16/18, tendo em conta, que possui VLPs destes tipos de VPH (Bayas et al., 2008; Frazer, 2010).

Ambas as vacinas requerem a administração de três doses de 0,5ml, por via intramuscular, sendo que para a Gardasil® a administração é feita aos 0, 2 e 6 meses e para a Cervarix® aos 0, 1 e 6 meses (Castle et al., 2009).

A vacinação profilática, em indivíduos não infectados pelo VPH, tem como objectivo prevenir citologias cervicais anormais, neoplasias precursoras do CCU (NIC), CCU e, no caso da vacina quadrivalente, verrugas genitais e papilomatose respiratória (Saslow et al., 2007).

Eficácia - Os estudos FUTURE I e FUTURE II (de fase III) demonstraram uma elevada eficácia para a vacina Gardasil®. O estudo FUTURE I realizou testes em mulheres, entre os 16 e os 23 anos, sem historial de infecção por VPH e demonstrou uma eficácia de 100% para prevenção de verrugas genitais e NIC de qualquer grau, relacionados com VPH-6,11,16 ou 18, 1 mês após a terceira dose da vacina Gardasil®. No estudo FUTURE II, a eficácia da vacina Gardasil® foi demonstrada em 100% para a prevenção de NIC II, NIC III e adenocarcinoma, relacionados com a infecção por VPH-16 e 18, em mulheres com idades compreendidas entre os 15 e os 26 anos, 1,5 anos após a terceira dose do esquema de vacinação (Bayas et al., 2008).

O estudo PATRICIA estudou a eficácia da vacina Cervarix®, em 18,664 mulheres com idades entre os 15 e os 25 anos. Cerca de 15 meses após a primeira dose, a vacina demonstrou uma eficácia de 100% na prevenção de lesões de alto grau associadas ao VPH-16 e 18. Neste estudo, descobriu-se que é possível a co-existência de diversos tipos de VPH em lesões pré-cancerosas. Quando o estudo considerou apenas o tipo de VPH identificado na lesão, sem considerar a possível co-existência de outros tipos nas amostras cervicais, a vacina demonstrou uma eficácia de 90,4%. A Cervarix® demonstrou, igualmente, conferir protecção cruzada contra os tipos de VPH-45, 31 e 52 (Bayas et al., 2008).

Idade ideal para a vacinação - A vacinação antes do início da actividade sexual é importante para evitar qualquer contacto prévio com o vírus (Heley, 2009). Alguns estudos demonstraram que, mulheres nunca infectadas por tipos de VPH para os quais a vacina quadrivalente confere protecção têm assegurados todos os benefícios da vacina (protecção contra as doenças causadas por qualquer um dos quatro tipos de VPH), opondo-se a mulheres previamente infectadas por algum dos quatro tipos de VPH, que são protegidas apenas contra os tipos pelos quais não foram infectadas (Muñoz et al., 2009). Deste modo, a idade considerada como ideal para vacinação contra VPH é entre

os 12 e os 25 anos. Contudo, estudos recentes evidenciaram alguns benefícios das vacinas para mulheres com idades superiores a 25 anos. Um estudo publicado por Schwartz et al. (2009), cujo objectivo foi comparar a imunogenicidade e a segurança da vacina Cervarix® em mulheres com idades compreendidas entre os 26 e os 55 anos com a imunogenicidade e segurança da vacina em mulheres com idades entre os 15 e os 25 anos, demonstrou que a vacina induz uma resposta imune forte em todas as faixas etárias estudadas, com 100% de seroconversão para mulheres inicialmente seronegativas para os anticorpos anti-VPH-16/18. Demonstrou, também, um pico de níveis de anticorpos para todas as faixas etárias, um mês após a vacinação, decrescendo nos meses seguintes até ao mês 24. Embora se tenha verificado uma ligeira descida de níveis serológicos de anticorpos com o aumento da idade, os valores continuaram altos em todas as faixas etárias e sempre muito acima dos que surgem após uma infecção natural por VPH-16 e VPH-18. No primeiro mês após a vacinação, mulheres entre os 46 e 55 anos demonstraram níveis de anticorpos 84 vezes superiores para o VPH-16 e 57 vezes superiores para o VPH-18, quando comparados com valores induzidos por uma infecção natural por estes vírus, assim como, 16 vezes superior para o VPH-16 e, 8 vezes superior para o VPH-18, no mês 24. Deste modo, considerando que o risco de infecção por VPH aumenta proporcionalmente com a idade e tendo em conta os resultados obtidos por este estudo, pode-se concluir que a vacinação de mulheres com idades até aos 55 anos pode ser benéfica, apesar da imunidade conferida pela vacina decrescer ligeiramente com o aumento da idade (Schwarz et al., 2009).

Em Portugal, a vacina contra o VPH entrou no PNV, em 27 de Outubro de 2008, e foi efectuada gratuitamente a todas as meninas com 13 anos no respectivo ano civil. A vacina é gratuita para meninas até aos 13 anos de idade ou que completem 17 anos de idade nos anos 2000, 2010 e 2011. A partir dos 18 anos de idade e até aos 45 anos, a imunização contra o VPH requer decisão individual (DGS, 2008). A EMEA aprovou, recentemente, a vacinação com Gardasil® de mulheres até aos 45 anos de idade, baseando-se num estudo realizado em 2009, que demonstrou a eficácia das vacinas contra o VPH em mulheres com idades compreendidas entre os 24 e os 45 anos de idade. Cerca de 3,819 mulheres, sem historial de verrugas genitais ou de CCU, foram vacinadas com uma vacina contra o VPH ou com um placebo. Os resultados demonstraram uma eficácia de 90,5% para a prevenção de infecção e de doenças

provocadas por VPH-6,11,16 e 18 (vacina quadrivalente) e de 83,1% para o VPH-16, 18 (vacina bivalente) (Kim e Ryu, 2009).

Quadro imunológico e duração da protecção - A infecção natural por VPH induz uma resposta imunitária específica para o tipo de VPH infectante, cujos níveis de anticorpos produzidos são muito baixos e, praticamente, não detectáveis. Esta resposta imunitária produzida através da infecção natural por VPH não confere protecção contra uma infecção posterior (Einstein et al., 2009).

Os níveis serológicos de anticorpos são, inúmeras vezes, utilizados para testar a eficácia das vacinas, embora, ainda não tenham sido identificados os níveis mínimos associados à protecção conferida pelas vacinas contra o VPH. Os níveis de anticorpos no local de infecção podem, igualmente, ser um indicador importante da protecção conferida pela imunidade (Schwarz et al., 2009). Dados pré-clínicos sugerem que o primeiro mecanismo de protecção contra uma infecção por VPH-16/18, após uma vacinação, é constituído pela migração de anticorpos neutralizantes para o local de infecção (Bryan et al., 1997; Einstein et al., 2009).

Uma vez que uma mulher pode ser infectada pelo vírus ao longo de toda a sua vida sexual activa, é importante que a vacinação confira uma protecção eficaz a longo prazo (Einstein et al., 2009). A experiência clínica com outras vacinas como a vacina contra a pertussis e a vacina contra a hepatite A, levam a crer que a intensidade da resposta humoral associada à indução de células de memória B são importantes indicadores de duração de protecção (Banatvala et al., 2000; Floreani et al., 2004), sendo as células B responsáveis pela rapidez de resposta de anticorpos, que ocorre após uma reexposição ao antigénio (Einstein et al., 2009).

A vacinação contra o VPH induz uma resposta imunitária 80 a 100 vezes superior à resposta imunitária gerada por infecção natural. Aos 18 meses após a vacinação, a resposta imunitária demonstra ser 10 a 16 vezes superior à induzida por infecção natural, o que sugere que a imunidade se mantém por um longo período e que as vacinas conferem protecção a longo prazo (Frazer, 2010).

Foi demonstrada uma protecção durante, pelo menos, 6,4 anos para a Cervarix® e 5 anos para a Gardasil® (Einstein et al., 2009; Frazer, 2010).

Um estudo, que incluiu 552 mulheres com idades compreendidas entre os 16 e os 23 anos, indicou que a vacina Gardasil® induz uma forte resposta imunológica e demonstrou que, após a administração das 3 doses, os anticorpos atingiram um patamar aos 24 meses e, que após 60 meses, os níveis de anticorpos se mantiveram estáveis. Uma semana e um mês após a administração de outra dose da vacina Gardasil®, a resposta imune foi, ainda, maior do que a observada para a primeira série de doses de vacinação (Frazer, 2010).

Noutro estudo referido por Harper et al. (2004), 560 mulheres foram vacinadas com a vacina bivalente e 553 mulheres foram submetidas a administração de um placebo, contendo apenas hidróxido de alumínio. Foram administradas 3 doses de 0,5ml da vacina ou do placebo aos 0, 1 e 6 meses. Cerca de 100% das mulheres vacinadas com a vacina bivalente demonstraram seroconversão contra o VPH-16, no sétimo mês após o início da vacinação e, 99,7% seroconverteram para o VPH-18. Os níveis de anticorpos induzidos pela vacina foram 80 vezes superiores aos verificados para uma infecção natural no que respeita ao VPH-18 e, 100 vezes superiores para o VPH-16. Aos 18 meses, os níveis de anticorpos ainda se mantinham elevados, tanto para o VPH-16 como para o VPH-18 e foram cerca de 10 a 16 vezes mais elevados do que os níveis de anticorpos verificados numa infecção natural para o VPH-16 e VPH-18, respectivamente (Harper et al., 2004).

Foi realizado um outro estudo, no qual se mediu e comparou os níveis serológicos de anticorpos contra o VPH-16 e o VPH-18 induzidos pelas duas vacinas existentes no mercado, em mulheres com idades entre os 18 e os 45 anos. Verificou-se que, um mês após a conclusão do esquema vacinal (3 doses), os níveis de anticorpos para o VPH-16 e para o VPH-18 induzidos pela vacina bivalente Cervarix® foram superiores aos níveis induzidos pela vacina quadrivalente Gardasil® (2,3 a 4,8 vezes e 6,8 a 9,1 vezes, respectivamente), para todas as faixas etárias consideradas no estudo. Mais de 85% das mulheres vacinadas com Cervarix® apresentaram níveis de anticorpos contra o VPH-16 superiores aos verificados em mulheres vacinadas com Gardasil®, sendo mais de 95%

para os níveis de anticorpos contra o VPH-18. No que respeita a níveis de anticorpos contra o VPH-16 e VPH-18 medidos no muco cervical, foi verificado níveis 3 vezes superiores quando induzidos pela vacina Cervarix®. No primeiro mês após a vacinação, a resposta conferida pelas células B foi semelhante nos dois grupos (94,3% Gardasil® e 89,8% Cervarix®) para o VPH-16 mas, superior para o VPH-18 no grupo da vacina Cervarix® em relação ao grupo da Gardasil® (88,7% e 66,1%, respectivamente). Embora a Gardasil® possua uma quantidade superior de VLP de VPH-16 em relação à Cervarix® (40µg e 20µg, respectivamente) a resposta imunológica da vacina bivalente é maior do que a da vacina quadrivalente, quando analisados os resultados obtidos para este estudo. Estas diferenças podem dever-se às formulações, nomeadamente à diferente composição em adjuvantes. Estudos com vacinas que contêm o adjuvante AS04 indicam que os níveis de anticorpos induzidos por estas tendem a ser superiores e de maior duração do que níveis de anticorpos induzidos por vacinas constituídas por sais de alumínio, como é o caso da Gardasil® (Einstein et al., 2009).

Imunidade cruzada - Acredita-se que a imunização contra o VPH confere protecção contra tipos de vírus não incluídos nas vacinas (protecção cruzada) (Sankaranarayanan, 2009). Estudos *in vitro* com soro de indivíduos previamente vacinados com uma vacina quadrivalente (VPH-6/8/16/18) demonstraram a neutralização de pseudovirões de VPH-45. Noutro estudo, no qual mulheres foram vacinadas com a vacina bivalente (VPH-16/18), esta demonstrou ser eficaz na protecção contra infecção por VPH-16 e VPH-18 e por VPH-31 e VPH-45. Harper et al. (2006), também demonstraram a existência de uma protecção cruzada, recorrendo à vacinação de 18 700 mulheres entre os 15 e os 25 anos com uma vacina bivalente (VPH-16/18). A protecção foi demonstrada contra a infecção por VPH-16/18 mas também, contra infecção por VPH-45/31/52. Cerca de 12 meses após a vacinação, verificaram que existia uma protecção ligeira contra 12 tipos de VPH (Harper et al., 2006).

6. Vírus da hepatite B (VHB)

i. Epidemiologia

Cerca de dois milhões de pessoas apresentam indícios serológicos de infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) (Shepard et al., 2006) e 350 milhões de indivíduos estão cronicamente infectados, com risco de desenvolverem problemas hepáticos (Schiller e Lowy, 2010). Em 2005, 51 000 pessoas foram infectadas pelo VHB e 1,25 milhão de pessoas desenvolveram hepatite crónica, nos EUA (Shepard et al., 2006). Estima-se que o VHB seja responsável por cerca de 500 000 a 700 000 mortes por ano (Shepard et al., 2006).

A transmissão deste vírus é realizada pela exposição percutânea ou mucosa a sangue infectado ou outros fluidos, tais como a saliva ou o sêmen e pode ocorrer por contacto sexual, transmissão vertical, partilha de seringas, cuidados de saúde associados e indirectamente por partilha de objectos, visto que, o vírus pode permanecer estável e infeccioso em superfícies, durante pelo menos 7 dias (Shepard et al., 2006).

ii. Etiopatologia

O VHB é um vírus de ADN parcialmente de cadeia dupla e parcialmente de cadeia simples, com 3200 pares de base (pb). Este oncovírus pertence à família dos *Hepadnaviridae* e o seu único hospedeiro natural é o Homem. O VHB infecta o fígado através da corrente sanguínea, onde circula com uma concentração de 10^8 viriões por mililitro (ml). O núcleo interno deste vírus é constituído pelos antígenos *core* (HBcAg), antígenos “e” (HBeAg), pela cadeia de ADN e pela ADN polimerase. O antígeno HBsAg constitui a superfície deste vírus (Shepard et al., 2006; Wilson et al., 2004).

iii. Manifestações clínicas e História Natural de infecção do VHB

A infecção pelo VHB pode ser subclínica, assintomática ou permitir o desenvolvimento de hepatite aguda auto-limitada ou de hepatite fulminante. Esta infecção pode, também, resultar em hepatite crónica e originar cirrose hepática e morte por insuficiência

hepática (Shepard et al., 2006). Este oncovírus é considerado a maior causa de carcinoma hepatocelular (CHC), no mundo (Lavanchy, 2005). A probabilidade de desenvolvimento de hepatite crónica depende da idade de infecção, sendo estas inversamente proporcionais. Indivíduos imunocomprometidos apresentam, também, maior risco de desenvolvimento de infecção crónica (Shepard et al., 2006).

Hepatite B aguda – A hepatite B aguda pode ser assintomática ou caracterizar-se pelo aparecimento de sintomas como náuseas, dor abdominal, vómitos, febre, escurecimento da urina, hepatomegalia (tamanho do fígado aumentado) ou esplenomegalia (aumento do volume do baço), sendo dependente da idade. Cerca de 90% das infecções perinatais por VHB são assintomáticas, 5 a 15% das crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 15 anos apresentam os sintomas típicos, assim como, 33 a 50% de crianças mais velhas, adolescentes e adultos. (Shepard et al., 2006).

Hepatite B crónica – A hepatite B crónica pode ser assintomática ou podem ocorrer surtos de sintomas de hepatite aguda. Complicações extrahepáticas, tais como poliartrite nodosa, glomerulonefrite membranosa e glomerulonefrite membranoproliferativa são sintomas possíveis. A hepatite crónica causa lesões microinflamatórias que podem levar ao desenvolvimento de cirrose ou CHC. Estudos demonstraram que 15 a 25 % das pessoas com hepatite crónica morrem prematuramente de cirrose ou CHC (Shepard et al., 2006).

O ciclo de vida do VHB encontra-se restrito aos hepatócitos e a sua replicação é invulgar, uma vez que consiste na formação de ARN mensageiro, a partir do genoma de ADN, que é usado na síntese das proteínas virais, sendo depois convertido em ADN pela enzima transcriptase reversa (Schiller e Lowy, 2010).

iv. Vacinação

A primeira vacina contra a hepatite B foi licenciada, nos EUA, em 1981. Foi a primeira vacina de prevenção contra o cancro, contra uma DST e produzida por tecnologia de ADN recombinante (Schiller e Lowy, 2010; Shepard et al., 2006). Em 1992, a OMS recomendou que todos os países introduzissem a vacina contra o VHB nos seus PNV até

1997, tendo como objectivo a prevenção da infecção crónica e consequentemente de cirrose e CHC (Ferreira e Silveira, 2006).

As vacinas contra a hepatite B são produzidas por engenharia genética, a partir de tecnologia de ADN recombinante, por inserção de um plasmídeo contendo o antigénio de superfície HBs numa levedura *Sacharomices cerevisiae* (Vranjac, 2006). São vacinas de VLP e desprovidas de material genético (Buonaguro, Tornesello e Buonaguro, 2010). O HBsAg é adsorvido do adjuvante hidróxido de alumínio, podendo conter ou não timerosal e MPL (Vranjac, 2006). Rocomendam-se normalmente 3 doses, nos meses 0, 1 e 6, por via intramuscular. Contudo, a posologia pode variar consoante o laboratório produtor. Existem duas vacinas profiláticas contra o VHB, aprovadas pela FDA e comercializadas, sendo elas a Recombivax-HB® (Merck & Co, Inc.) de 10µg de HBsAg e Engerix-B® (GlaxoSmithKline Biologicals) de 20µg de HBsAg (Koff, 2002). Estas vacinas demonstraram uma segurança exemplar, após a imunização de cem milhões de indivíduos (Schiller e Lowy, 2010).

Quadro imunológico e duração de protecção – A vacina induz o desenvolvimento do anticorpo anti-HBs e confere cerca de 90 a 100% de protecção em lactentes, crianças e adultos saudáveis, sendo que os níveis de anti-HBs considerados protectores são de 10mUI/ml. A imunização de recém-nascidos de mães positivas para os HBsAg e HBeAg com a vacina contra o VHB e imunoglobulinas administradas 12 a 24 horas após o nascimento, demonstrou 89 a 98% de eficácia na prevenção contra o desenvolvimento de hepatite aguda e hepatite crónica. No entanto, a eficácia diminui após os 40 anos de idade e em indivíduos imunocomprometidos (Shepard et al., 2006). Outros factores como o tabagismo a obesidade e o sexo masculino podem, também, interferir com a imunogenicidade conferida pela vacina (Ferreira e Silveira, 2006). Alguns estudos demonstraram uma seroprotecção maior com a vacina Engerix-B® quando comparada com a vacina Recombivax-HB® (Koff, 2002). Nos anos seguintes à vacinação, os níveis do anticorpo anti-HBs descem, não sendo detectáveis, nos dez ou mais anos após a imunização em metade dos indivíduos (Koff, 2002). Estudos demonstraram que estes níveis conferem uma protecção eficaz contra infecção pelo VHB e que a protecção contra doença clínica ou infecção crónica é de pelo menos 15 anos (Koff, 2002; Shepard et al., 2006).

II. Objectivos

Este trabalho tem como objectivo efectuar uma actualização do conhecimento científico sobre os EA conhecidos e associados à vacinação contra o VPH.

São objectivos específicos deste estudo:

Identificar na literatura as referências bibliográficas que citam EA da vacina contra o VPH;

Identificar na literatura as referências bibliográficas que citam EA da vacina contra o VHB;

Caracterizar os EA publicados para cada vacina;

Classificar os EA para ambas as vacinas em graves ou não graves;

Quantificar os EA publicados para cada vacina;

Analisar a frequência de citação e tipo de EA observados, comparando a vacina contra o VPH com a vacina contra o VHB;

Quantificar e caracterizar os EA observados, comparando as duas vacinas contra o VPH, aprovadas em Portugal, e a vacina contra o VHB;

Determinar a probabilidade das diferenças encontradas entre as vacinas do VPH e do VHB serem semelhantes à realidade ou devidas ao acaso (se os resultados são ou não estatisticamente significativos) e qual a probabilidade superior de um EA ser relatado para uma ou outra vacina;

Analisar a frequência e tipo de EA observados, comparando as duas vacinas contra o VPH, aprovadas em Portugal.

III. Material e Métodos

Recolha de dados – Para a recolha de dados, foi utilizada a base de dados *MEDLINE* do *National Center for Biotechnology* dos EUA, com interface de pesquisa Pubmed (<http://www.pubmed.gov>).

Delimitação da área – Neste trabalho, pesquisou-se todos os artigos de revisão publicados em revistas nacionais ou estrangeiras, entre 2004 e 2010 para a vacina contra o VPH e 1995 e 2010 para a vacina contra o VHB. Escolheu-se artigos escritos em português, inglês ou francês, sendo seleccionados apenas aqueles que se referissem a EA da vacina contra o VPH e EA da vacina contra o VHB.

Os termos de pesquisa utilizados foram: *HPV vaccine safety; adverse effects of HPV vaccine; HPV vaccine side effects; HBV vaccine safety; HBV vaccine side effects e adverse effects of Hepatitis B vaccine.*

Indicadores Analisados – De modo a cumprir o objectivo deste trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica para a qual foram considerados apenas artigos de revisão, que permitissem responder aos objectivos específicos definidos. Como tal, identificou-se, na literatura, as referências bibliográficas relativas aos EA da vacina contra o VPH e da vacina contra a hepatite B, para uma posterior quantificação e caracterização do tipo de EA publicado para cada uma das vacinas. A quantificação foi realizada calculando o Índice de citações de EA (ICEA), através da razão entre o somatório de artigos referentes a cada EA e o número total de artigos analisados para cada vacina. Para a caracterização, classificou-se os EA em locais ou sistémicos, tendo em conta a definição referida por Alves, Gaspar e Ferreira (2007) que considera EA locais os que ocorrem no local de vacinação, contrariamente aos EA sistémicos (Alves, Gaspar e Ferreira, 2007).

Posteriormente, os EA encontrados para a vacina contra o VPH e para a vacina contra o VHB foram caracterizados em graves ou não graves, considerando a definição da FDA, que classifica EA graves como aqueles que requerem a hospitalização do indivíduo, prolongação de uma hospitalização, induzem incapacidade permanente, anormalidade congénita ou que proporcionem risco de vida ou morte, sendo exemplos a anafilaxia, a

trombocitopenia ou a hipotonia. Todos os EA que não se enquadram nesta definição são considerados moderados ou ligeiros (como por exemplo febre baixa, eritema e inchaço moderados, dores de cabeças moderadas, entre outros), sendo que a intensidade dos EA depende principalmente da tolerância de cada indivíduo (Zhou et al., 2003).

De seguida, analisou-se os EA quanto à frequência de citação, pela análise do ICEA de cada EA, sendo seleccionados os 5 EA mais frequentemente referidos (maior ICEA) para cada vacina e atribuído um grau de frequência de citação (GFC), por ordem decrescente (do EA mais frequentemente referido nos artigos ao menos referido). Deste modo, ao mais citado foi atribuído o GFC 5 e ao menos citado o GFC 1. Estes EA foram, igualmente, classificados como comuns ou não comuns às duas vacinas analisadas.

Seleccionou-se os EA com ICEA superior a 10% para pelo menos uma das vacinas e calculou-se o ICEA dos mesmos para as duas vacinas contra o VPH, aprovadas em Portugal (Gardasil® e Cervarix®). Os respectivos ICEA foram comparados entre eles e com o ICEA dos mesmos EA anteriormente obtidos para a vacina contra o VHB. O ICEA das vacinas Gardasil® e Cervarix® foi obtido pela razão entre o número de citações obtido para cada EA e o número de artigos analisados para cada uma das respectivas vacinas.

Para os mesmos EA com ICEA superior a 10% foram determinados o Odds Ratio (OR) e o Qui-quadrado (p), utilizando o programa EPI Info (version 6.04a).

Para completar o estudo, analisou-se a frequência de citação de EA graves, EA locais e EA sistémicos observados para as vacinas Gardasil® e Cervarix®, calculando a respectiva percentagem (razão entre o número de EA graves, EA locais ou EA sistémicos e o número total de EA da respectiva vacina). Comparou-se as percentagens obtidas para as vacinas Gardasil® e Cervarix®.

Finalmente, comparou-se a vacina contra o VPH com a vacina contra o VHB, quanto à frequência e ao tipo de EA (locais ou sistémicos e graves ou não graves) conhecidos e descritos na literatura.

IV. Resultados

Após a realização da pesquisa bibliográfica, foram encontrados 62 artigos, escritos maioritariamente em língua inglesa, dos quais 24 (39%) referem EA verificados para a vacina contra o VPH e 38 (61%) EA da vacina contra o VHB (Figura IV- 4).

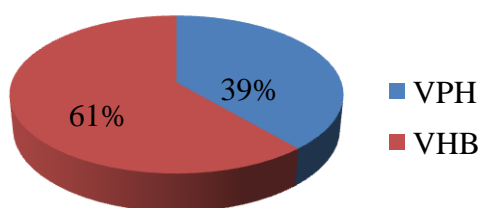


Figura IV-4 – Percentagem de artigos seleccionados para a vacina contra o VPH e para a vacina contra o VHB.

Os artigos referentes à vacina contra o VPH utilizaram para os seus estudos as vacinas bivalente (Cervarix®) e quadrivalente (Gardasil®), vacinas monovalentes (VPH-16 VLP L1, VPH-18 VLP L1 e VPH-11 VLP L1) e outra vacina bivalente VPH-11,16 VLP L1. Quanto aos artigos encontrados para a vacina contra o VHB consideraram apenas as vacinas aprovadas e comercializadas a nível mundial, sem qualquer especificação.

Para a vacina contra o VPH foram citados, nos diversos artigos, os seguintes EA:

EA locais: Dor no local de aplicação da vacina (Foi referido em 17 artigos o que corresponde a um ICEA de 71%); eritema e inchaço (16; 67%); granuloma subcutâneo de alumínio (1; 4%) e lipoatrofia (1; 4%). **EA sistémicos:** ADEM (1; 4%); anafilaxia (4; 17%); apendicite (1; 4%); asma (1; 4%); broncoespasmo (1; 4%); convulsões (1; 4%); depressão (3; 12%); doença inflamatória pélvica (1; 4%); dor de cabeça (14; 58%); dor de dentes (1; 4%); eritema multiforme (1; 4%); erupção cutânea (2; 8%); esclerose múltipla ou em placas (1; 4%); fadiga (7; 29%); faringite (1; 4%); febre alta (2; 8%);

febre baixa (10; 42%); síndrome de Guillain-Barré (GBS) (5; 21%); hipertensão (2; 8%); infecção do tracto respiratório (2; 8%); insónias (1; 4%); linfadenite unilateral cervical e supraventricular (1; 4%); mal-estar (1; 4%); mialgia (5; 21%); morte (2; 8%); neurite óptica (1; 4%); pancreatite (3; 12%); plexo braquial (1; 4%); prurido (7; 29%); síncope (4; 17%); sintomas gastrointestinais (14; 58%); sintomas gripais (1; 4%); sintomas reumatológicos (5; 21%); tonturas (8; 33%); trombose (2; 8%) e urticária (7; 29%) (Quadro IV-5 e Figura IV-5).

Quanto aos EA descritos, nos artigos encontrados para a vacina contra o VHB, foram os seguintes:

EA locais: Dor no local de aplicação (8; 21%) e eritema e inchaço (5; 13%). **EA sistémicos:** ADEM (3; 8%); agitação (1; 3%); alopecia (2; 5%); anafilaxia (4; 10%); ataxia cerebelar aguda (3; 8%); desmielinização do SNC (2; 5%); diabetes (1; 3%); dor de cabeça (6; 16%); eritema multiforme (1; 3%); eritema nodoso (1; 3%); erupção cutânea (2; 5%); esclerose múltipla ou esclerose em placas (15; 39%); fadiga (7; 18%); fadiga crónica (3; 8%); febre alta (1; 3%); febre baixa (7; 18%); fraqueza (1; 3%); GBS (9; 24%); glomerulonefrite (3; 8%); granuloma anular generalizado (1; 3%); insónias (1; 3%); irritabilidade (2; 5%); leucemia (2; 3%); lichen planus (4; 10%); lichen planus oral (1; 3%); linfadenopatia (1; 3%); lúpus eritematoso (4; 10%); mal-estar (2; 5%); miastenia grave (1; 3%); mialgia (3; 8%); mielite transversa (3; 8%); miofascite macrofágica (MM) (2; 5%); miopatia (1; 3%); mono-neuropatias (1; 3%); neurite óptica (4; 10%); plexo braquial (2; 5%); prurido (3; 8%); secura de boca e olhos (1; 3%); síndrome de Evan (1; 3%); síndrome nefrótico (1; 3%); sintomas gastrointestinais (4; 10%); sintomas gripais (1; 3%); sintomas reumatológicos (12; 32%); sonolência (2; 5%); tonturas (3; 8%); trombocitopenia (8; 21%); urticária (1; 3%); vasculite pulmonar e cutânea (1; 3%) (Quadro IV-5 e figura IV-5).

Quadro IV-5 - Número de citações para os EA associados à vacina contra o VPH e à vacina contra o VHB, no total de artigos estudados e respectivo ICEA (razão entre o somatório de artigos referentes a cada EA e o número total de artigos analisados multiplicado por cem).

EA	Vacina VPH		Vacina VHB		Referências	
	Nº de artigos nos quais foram referidos	ICEA (%)	Nº de artigos nos quais foram referidos	ICEA (%)	VPH	VHB
ADEM	1	4,2	3	7,9	(Schäffer et al., 2008).	(Degos, 2006; Gout, 2001; Schattner, 2005).
Agitação	--	--	1	2,6		(Ott e Aruda, 1999).
Alopécia	--	--	2	5,3		(Degos, 2006; Geier e Geier, 2005).
Anafilaxia	4	16,7	4	10,5	(Agorastos et al., 2009; Douglas, 2009; Haug, 2009; Slade et al., 2009).	(Duclos, 2003; Grotto et al., 1998); Shepard et al., 2006; Sociedade Brasileira de pediatria, 2006).
Apendicite	1	4,2	--	--	(Sharma e Sharma, 2007).	
Asma	1	4,2	--	--	(Sharma e Sharma, 2007).	
Ataxia cerebelar aguda	--	--	3	7,9		(Gout, 2001; Grotto et al., 1998; Maillefert et al., 1999).
Broncoespasmo	1	4,2	--	--	(Sharma e Sharma, 2007).	
Convulsões	1	4,2	--	--	(Slade et al., 2009).	
Depressão	3	12,5	--	--	(Einstein et al., 2009; Fife et al., 2004; Schwarz et al., 2009).	

Vírus, Cancro e Vacinas – Efeitos adversos da vacina contra o Vírus do Papiloma Humano

EA	Nº de artigos nos quais foram referidos (VPH)	ICEA (%)	Nº de artigos nos quais foram referidos (VHB)	ICEA (%)	VPH	VHB
Desmielin. SNC (outras)	--	--	2	5,2		(Autret-Leca et al., 2007); Maillefert, et al., 1999).
Diabetes	--	--	1	2,6		(Duclos, 2003).
Doença inflam. pélvica	1	4,2	--	--	(Sharma e Sharma, 2007). (Ault et al., 2004; Brown et al., 2004; Debeer et al., 2008; Douglas et al., 2009; Einstein. et al., 2009; Harper et al., 2004; Hendrix, 2008; Kahn, 2009; Muñoz et al., 2009; Saslow et al., 2007; Schwarz et al., 2009; Slade et al., 2009; Wheeler, 2007; Wheeler et al., 2008).	Duclos (2003); Grotto et al. (1998); Maillefert et al. (1999); Ott e Aruda (1999); Vranjac (2006); Wheeler et al. (2008).
Dor de cabeça	14	58,3	6	15,8		
Dor de dentes	1	4,2	--	--	(Sharma e Sharma, 2007).	
Dor local de aplic.	17	70,8	8	21,0	(Agorastos et al., 2009; Ault et al., 2004; Bonnez, 2007; Brown et al., 2004; Einstein et al., 2009; Fife et al., 2004; Harper et al., 2004; Hendrix, 2008; Kahn, 2009; Muñoz et al., 2009; Reiter et al., 2009; Saslow et al., 2007; Schwarz et al., 2009; Schwarz, 2009; Sharma e Sharma, 2007; Slade et al., 2009; Wheeler, 2007).	(Duclos, 2003; Grotto et al., 1998; Maillefert et al., 1999; Ott e Aruda, 1999; Shepard et al., 2006; Sociedade Brasileira de pediatria, 2006; Vranjac, 2006; Zimmerman et al., 1997).

EA	Nº de artigos nos quais foram referidos (VPH)	ICEA (%)	Nº de artigos nos quais foram referidos (VHB)	ICEA (%)	VPH	VHB
Eritema/ inchaço	16	66,7	5	13,2	(Ault et al., 2004; Bonnez, 2007; Douglas, 2009; Einstein et al., 2009; Fife et al., 2004; Harper et al., 2004; Hendrix, 2008; Kahn, 2009; Muñoz et al., 2009; Saslow et al., 2007; Schwarz et al., 2009; Schwarz, 2009; Slade et al., 2009; Sharma e Sharma, 2007; Wheeler, 2007; Wheeler et al., 2008).	(Calista e Morri, 2004; Schattner, 2005; Vranjac, 2006; Grotto et al., 1998; Duclos, 2003).
Eritema multiforme	1	4,2	1	2,6	(Katoulis et al., 2010).	(Maillefert et al., 1999).
Eritema nodoso	--	--	1	2,6		(Maillefert et al., 1999).
Erupção cutânea	2	8,3	2	5,3	(Einstein et al., 2009; Harper et al., 2004).	(Calista e Morri, 2004; Grotto et al., 1998).
Esclerose m. ou em p.	1	4,2	15	39,5	(Slade et al., 2009).	(Autret-Leca et al., 2007; Callréus et al., 2009; Degos, 2006; DeStefano et al., 2002; Duclos, 2003; Geier e Geier, 2005; Geier e Geier, 2004; Gout, 2001; Grotto et al., 1998; Hanslik et al., 2006; Kimmel, 2002; Shoenfeld e Aron-Maor, 2000; Stübgen, 2010; Tishler e Shoenfeld, 2004; Wraith et al., 2003).

Vírus, Cancro e Vacinas – Efeitos adversos da vacina contra o Vírus do Papiloma Humano

EA	Nº de artigos nos quais foram referidos (VPH)	ICEA (%)	Nº de artigos nos quais foram referidos (VHB)	ICEA (%)	VPH	VHB
Fadiga	7	29,2	7	18,4	(Ault et al., 2004; Harper et al., 2004; Hendrix, 2008; Kahn, 2009; Saslow et al., 2007; Schwarz et al., 2009; Slade et al., 2009).	(Duclos, 2003; Girard, 2005; Grotto et al., 1998; Kimmel, 2002; Maillefert et al., 1999; Ott e Aruda, 1999; Vranjac, 2006).
Fadiga crónica	--	--	3	7,9		(Duclos, 2003; Grotto et al., 1998; Stübgen, 2010).
Faringite	1	4,2	--	--	(Ault et al., 2004).	
Febre alta	2	8,3	1	2,6	(Schwarz, 2009; Schwarz et al., 2009).	(Maillefert et al., 1999).
Febre baixa	10	41,7	7	18,4	(Agorastos et al., 2009; Bonnez, 2007; Einstein et al., 2009; Harper et al., 2004; Hendrix, 2008); Kahn, 2009; Saslow et al., 2007; Slade et al., 2009; Sharma e Sharma, 2007; Wheeler, 2007).	(Duclos, 2003; Grotto et al., 1998; Luna et al., 2009; Maillefert et al., 1999; Shepard et al., 2006; Sociedade Brasileira de pediatria, 2006; Vranjac, 2006).
Fraqueza	--	--	1	2,6		(Ott e Aruda, 1999).
GBS	5	20,8	9	23,7	(Agorastos et al., 2009; Bonnez, 2007; Haug, 2009; Kahn, 2009; Slade et al., 2009).	(Duclos, 2003; Geier e Geier, 2004; Girard, 2005; Grotto et al., 1998; Khamaisi et al., 2004; Koff, 2002; Schattner, 2005; Sinsawaiwong e Thampanitchawong, 2000; Stübgen, 2010).

Vírus, Cancro e Vacinas – Efeitos adversos da vacina contra o Vírus do Papiloma Humano

EA	Nº de artigos nos quais foram referidos (VPH)	ICEA (%)	Nº de artigos nos quais foram referidos (VHB)	ICEA (%)	VPH	VHB
Glomerulonefrite	--	--	3	7,9		(Geier e Geier, 2004; Grotto et al., 1998; Khamaisi et al., 2004).
Gran. anular gen.	--	--	1	2,6		(Wolf et al., 1998).
Gran. Subcut. de alum.	1	4,2	--	--	(Agorastos et al., 2009).	
Hipertensão	2	8,3	--	--	(Einstein et al., 2009; Schwarz et al., 2009).	
Infec. tracto resp.	2	8,3	--	--	(Ault et al., 2004; Sharma e Sharma, 2007).	
Insónias	1	4,2	1	2,6	(Sharma e Sharma, 2007).	(Ott e Aruda, 1999).
Irritabilidade	--	--	2	5,3		(Luna et al., 2009; Vranjac, 2006).
Leucemia	--	--	2	2,6		(Autret-Leca et al., 2007; Duclos, 2003).
Lichen planus	--	--	4	10,5		(Maillefert et al., 1999; Pemberton et al., 2000; Reborá et al., 1999; Saywell et al., 1997).
Lichen planus oral	--	--	1	2,6		(Pemberton et al., 2000).
Linfadenite unilat. cerv. e suprav.	1	4,2	--	--	(Agorastos et al., 2009).	
Linfadenopatia	--	--	1	2,6		(Ott e Aruda, 1999).
Lipoatrofia	1	4,2	--	--	(Ojaimi, Buttery e Korman, 2009).	
Lúpus eritematoso	--	--	4	10,5		(Geier e Geier, 2005; Grotto et al., 1998; Hanslik et al., 2006; Maillefert et al., 1999).
Mal-estar	1	4,2	2	5,3	(Sharma e Sharma, 2007).	(Grotto et al., 1998; Ott e Aruda, 1999).

Vírus, Cancro e Vacinas – Efeitos adversos da vacina contra o Vírus do Papiloma Humano

EA	Nº de artigos nos quais foram referidos (VPH)	ICEA (%)	Nº de artigos nos quais foram referidos (VHB)	ICEA (%)	VPH	VHB
Miastenia grave	--	--	1	2,6		(Stübgen, 2010).
Mialgia	5	20,8	3	7,9	(Einstein et al., 2009; Hendrix, 2008; Kahn, 2009; Schwarz et al., 2009; Sharma e Sharma, 2007).	(Duclos, 2003; Grotto et al., 1998; Maillefert et al., 1999).
Mielite transversa	--	--	3	7,9		(Gout, 2001; Grotto et al., 1998; Maillefert et al., 1999).
MM	--	--	2	5,3		(Degos, 2006; Duclos, 2003).
Miopatia	--	--	1	2,6		(Stübgen, 2010).
Mono-neuropatias	--	--	1	2,6		(Gout, 2001).
Morte	2	8,3	--	--	(Slade et al., 2009; Kahn, 2009).	
Neurite óptica	1	4,2	4	10,5	(Schwarz et al., 2009).	(Geier e Geier, 2005; Geier e Geier, 2004; Gout, 2001; Schattner, 2005).
Pancreatite	3	12,5	--	--	(Agorastos et al., 2009; Haut et al., 2009; Slade et al., 2009).	
Plexo braquial	1	4,2	2	5,3	(Debeer et al., 2008).	(Gout, 2001; Stübgen, 2010).
Prurido	7	29,2	3	7,9	(Ault et al., 2004; Fife et al., 2004; Hendrix, 2008; Kahn, 2009; Schwarz, 2009; Sharma e Sharma, 2007; Slade et al., 2009).	(Calista e Morri, 2004; Grotto et al., 1998; Ott e Aruda, 1999).
Secura de boca e olhos	--	--	1	2,6		(Maillefert et al., 1999).

Vírus, Cancro e Vacinas – Efeitos adversos da vacina contra o Vírus do Papiloma Humano

EA	Nº de artigos nos quais foram referidos (VPH)	ICEA (%)	Nº de artigos nos quais foram referidos (VHB)	ICEA (%)	VPH	VHB
Síncope	4	16,7	--	--	(Agorastos et al., 2009; Kahn, 2009; Reiter et al., 2009; Slade et al., 2009).	
Síndrome de Evan	--	--	1	2,6		(Grotto et al., 1998).
Síndrome nefrótico	--	--	1	2,6		(Maillefert et al., 1999).
Sint. gastro.	14	58,3	4	10,5	(Agorastos et al., 2009; Ault et al., 2004; Debeer et al., 2008; Douglas, 2009; Einstein et al., 2009; Harper et al., 2004; Hendrix, 2008; Kahn, 2009; Saslow et al., 2007; Schwarz et al., 2009; Slade et al., 2009; Sharma e Sharma, 2007; Wheeler, 2007; Wheeler et al., 2008).	(Vranjac, 2006; Degos, 2006; Wheeler et al., 2008; Grotto et al., 1998).
Sint. gripais	1	4,2	1	2,6	(Sharma e Sharma, 2007).	(Grotto et al., 1998).
Sint. reumat.	5	20,8	12	31,6	(Einstein et al., 2009; Hendrix, 2008; Schwarz et al., 2009; Sharma e Sharma, 2007; Slade et al., 2009).	(Degos, 2006; Duclos, 2003; Geier, e Geier, 2004; Geier e Geier, 2005; Girard, 2005; Grotto et al., 1998; Hanslik et al., 2006; Maillefert et al., 1999; Schattner, 2005; Stübgen, 2010; Tishler e Shoenfeld, 2004; Vranjac, 2006).
Sonolência	--	--	2	5,3		(Grotto et al., 1998; Ott e Aruda, 1999).

Vírus, Cancro e Vacinas – Efeitos adversos da vacina contra o Vírus do Papiloma Humano

EA	Nº de artigos nos quais foram referidos (VPH)	ICEA (%)	Nº de artigos nos quais foram referidos (VHB)	ICEA (%)	VPH	VHB
Tonturas	8	33,3	3	7,9	(Agorastos et al., 2009; Bonnez, 2007; Douglas, 2009; Kahn, 2009; Reiter et al., 2009; Slade et al., 2009; Sharma e Sharma, 2007; Wheeler et al., 2008).	(Grotto et al., 1998; Vranjac, 2006; Wheeler et al., 2008).
Trombocitopenia	--	--	8	21,0		(Geier e Geier, 2005; Geier e Geier, 2004; Grotto et al., 1998; Nuevo et al., 2004; Ronchi et al., 1998; Schattner, 2005; Tishler e Shoenfeld, 2004; Vranjac, 2006).
Trombose	2	8,3	--	--	(Slade et al., 2009; Kahn, 2009).	
Urticária	7	29,2	1	2,6	(Douglas, 2009; Einstein et al., 2009; Harper et al., 2004; Hendrix, 2008; Muñoz et al., 2009; Schwarz, 2009; Slade et al., 2009).	(Grotto et al., 1998).
Vasculite pulm. e cut.	--	--	1	2,6		(Grotto et al., 1998).
Total de artigos analisados	24	39%	38	61%		

Abreviaturas: Desmielin. SNC – desmielinização do Sistema Nervoso Central; doença inflam. pélvica – doença inflamatória pélvica; dor local aplic. – dor no local de aplicação; esclerose m. ou p. – esclerose múltipla ou em placas; gran. anular gen.– granuloma anular generalizado; gran. subcut. de alum. – granuloma subcutâneo de alumínio; infec. tracto resp. – infecção do tracto respiratório; linfadenite unilat. cervic. e suprav. – linfadenite unilateral cervical e supraventricular; MM – miofascite macrofágica; sint. gastro. – sintomas gastrointestinais; sint. gripais – sintomas gripais; sint. reumat. – sintomas reumatológicos; vasculite pulm. e cut. – vasculite pulmonar e cutânea.

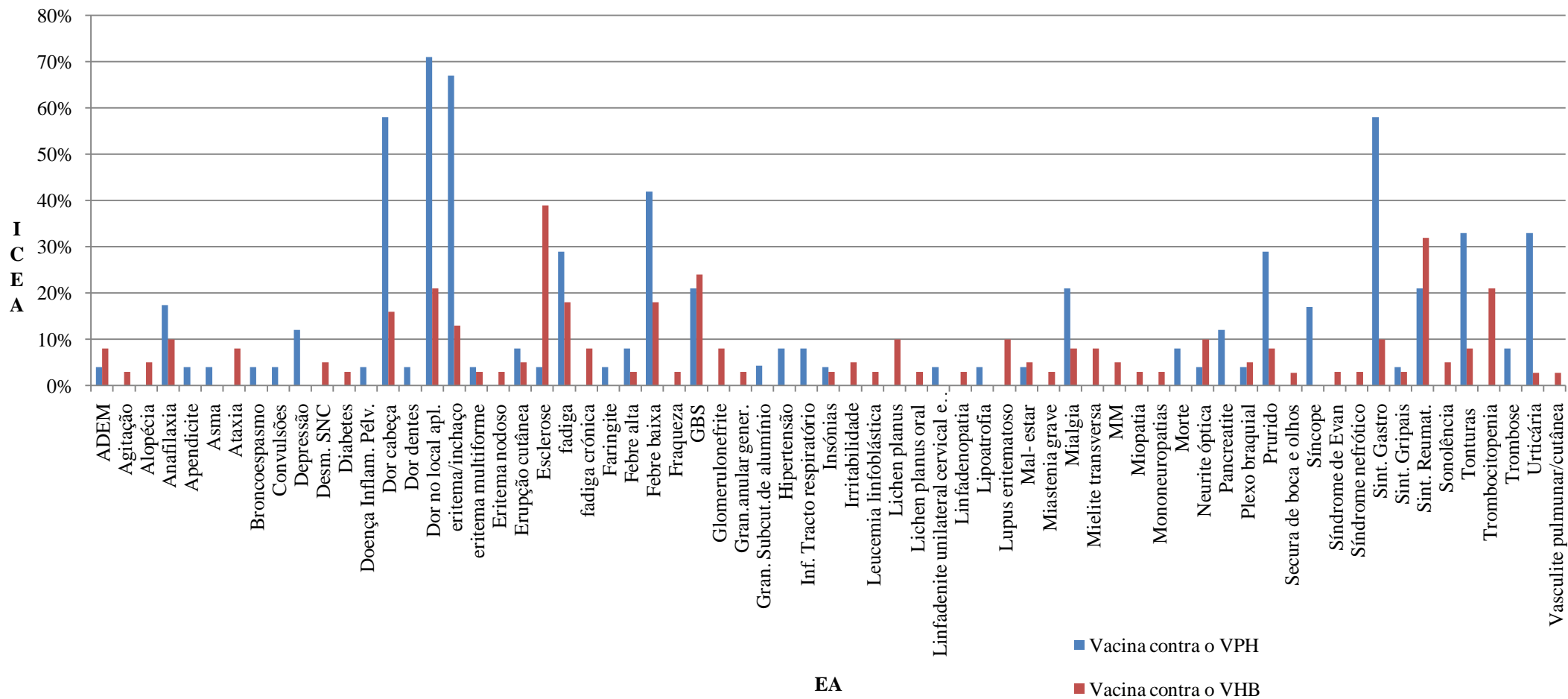


Figura IV-5 – EA da vacina contra o VPH e da vacina contra o VHB v.s. ICEA (razão entre o somatório de artigos referentes a cada EA e o número total de artigos analisados multiplicado por cem).

Quadro IV-6 – GFC dos EA mais frequentemente referidos e comuns às vacinas contra o VPH e contra o VHB.

	Dor no local de aplicação	Febre baixa
Vacina contra VPH	5	2
Vacina contra VHB	2	1

Quadro IV-7 – GFC dos EA mais frequentemente referidos e não comuns às vacinas contra o VPH e contra o VHB.

	Dor de cabeça	Eritema/inchaço	Esclerose m. ou p.	Fadiga	GBS	Sint. Gastrointestinais	Sint. Reumatológicos	Trombocit.	Tonturas
Vacina contra VPH	3	4	--	--	--	3	--	--	1
Vacina contra VHB	--	--	5	1	3	--	4	2	--

Abreviaturas: Esclerose m. ou p. – esclerose múltipla ou em placas; Sint. – sintomas; Trombocit – Trombocitopenia.

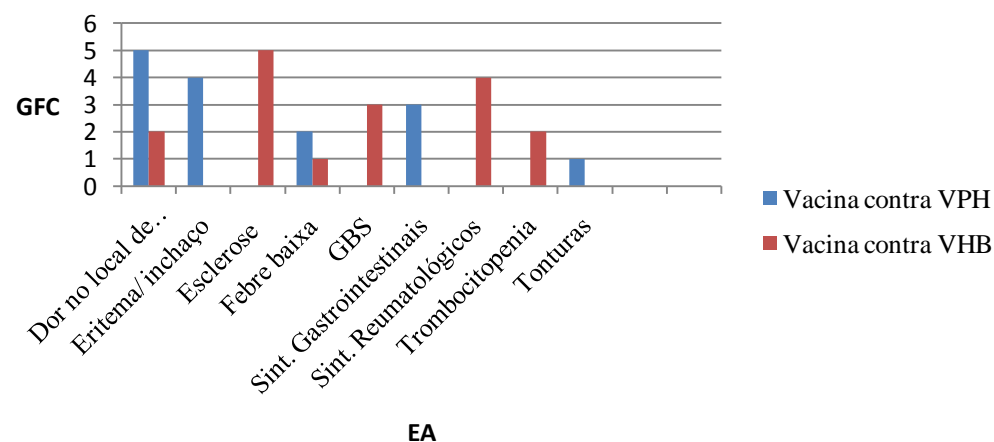


Figura IV-6 – Gráfico de comparação do GFC dos 5 EA mais frequentemente referidos para as vacinas contra o VPH e contra o VHB (EA v.s. GFC).

Foram referidos 22 EA graves para a vacina contra o VPH (55% do total de EA citados para esta vacina) (ADEM, anafilaxia, apendicite, asma, broncoespasmo, convulsões, depressão, doença inflamatória pélvica, esclerose, faringite, febre alta, GBS, hipertensão, infecção do tracto respiratório, insónias, linfadenite, morte, neurite óptica, pancreatite, síncope, sintomas reumatológicos e trombose) e 25 para a vacina contra o VHB (50%) (ADEM, anafilaxia, ataxia cerebelar aguda, desmielinização do SNC, diabetes, esclerose múltipla ou em placas, fadiga crónica, febre alta, GBS, glomerulonefrite, insónias, leucemia linfoblástica, linfadenopatia, lúpus eritematoso, miastenia grave, mielite transversa, MM, miopatia, mononeuropatias, neurite óptica, síndrome de Evan, síndrome nefrótico, sintomas reumatológicos, trombocitopenia e vaculite pulmonar e cutânea). Os artigos analisados para a vacina contra o VPH referiram EA graves 45 vezes (28% em relação ao total de referências de EA para esta vacina) e os artigos relativos à vacina contra o VHB 87 vezes (55%).

Dos 24 artigos analisados para a vacina contra o VPH, 4 artigos citaram a vacina Cervarix® (17% dos artigos), 13 artigos a vacina Gardasil® (54%), 4 artigos estudaram as duas vacinas (Cervarix® e Gardasil®) (17%), 2 artigos estudaram vacinas monovalentes (1 para a vacina VPH-11 VLPL1 e outro para a vacina VPH-16 VLP L1) (8%) e, finalmente, 1 artigo a vacina bivalente VPH-11,16 VLP L1 (4%) (Quadro IV-8 e figura IV-7).

Quadro IV-8 – Número de artigos analisados para as vacinas contra o VPH e respectiva percentagem.

Vacinas	Artigos analisados	% De artigos analisados	Referências
Cervarix®	4	17	(Harper et al., 2004; Hendrix, 2008; Schäffer et al., 2008; Schwarz et al., 2009).
Gardasil®	13	54	(Agorastos et al., 2009; Debeer, 2008; Douglas, 2009; Haug et al., 2009; Kahn, 2009; Katoulis et al., 2010; Muñoz et al., 2009; Ojaimi et al., 2009; Reiter et al., 2009; Sharma e Sharma, 2007; Wheeler, 2007; Wheeler et al., 2008; Slade et al., 2009).
Cervarix® e Gardasil®	4	17	(Bonnez, 2007; Einstein et al., 2009; Saslow et al., 2007; Schwarz, 2009).
Monovalentes	2	8	(Ault et al., 2004; Brown et al., 2004).
Bivalente(VPH-11,16 VLP L1)	1	4	(Fife et al., 2004).
Total	24		

Abreviaturas: % – Percentagem

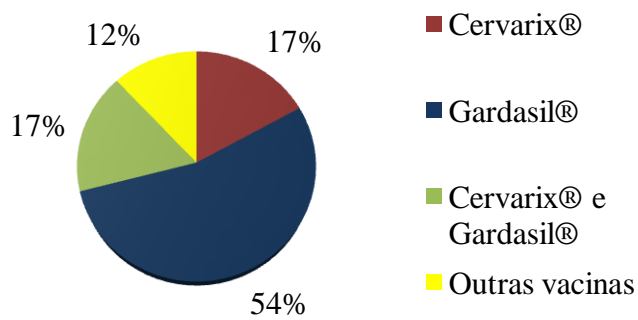


Figura IV-7 – Percentagem de artigos analisados para cada vacina contra o VPH.

Os EA com ICEA superior a 10% para a vacina contra o VPH ou para a vacina contra o VHB são: Anafilaxia (com ICEA de 23% para a Gardasil®; 0% para Cervarix® e 10% para a vacina contra o VHB), depressão (12%; 12% e 0%), dor de cabeça (56%; 50% e 16%), dor no local de aplicação (65%; 75% e 21%), eritema e inchaço (65%; 75% e 13%), esclerose múltipla ou em placas (59%; 0% e 39%), fadiga (18%; 50% e 18%), febre baixa (35%; 25% e 18%), GBS (29%; 0% e 23%), mialgia (12%; 37% e 8%), pancreatite (18%; 0% e 0%), prurido (18%; 37% e 8%), síncope (23%; 0% e 0%), sintomas gastrointestinais (56%; 37% e 10%), sintomas reumatológicos (23%; 25% e 32%), tonturas (47%; 12% e 8%); trombocitopenia (0%; 0% e 21%) e urticária (29%; 37% e 3%) (Figura IV-8).

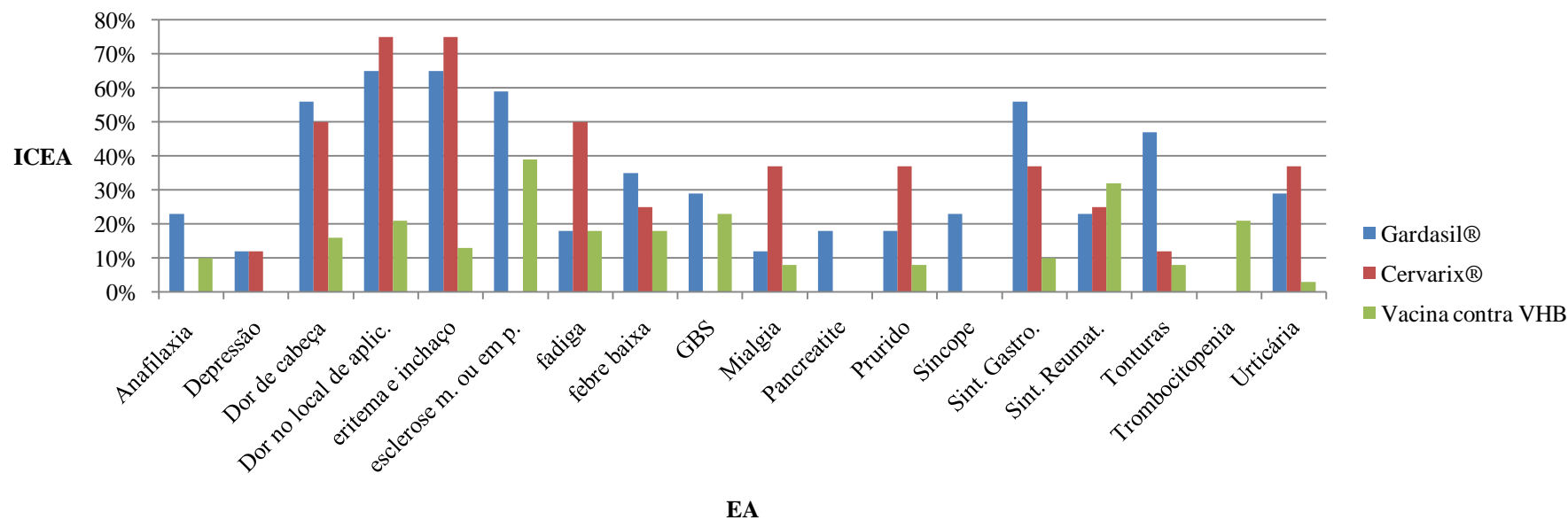


Figura IV-8 – EA e respectivos ICEA para as vacinas Gardasil® e Cervarix®, assim como, para a vacina contra o VHB.

Encontram-se tabelados no quadro IV-9 os valores de OR e p para cada EA com ICEA superior a 10% para a vacina contra o VPH ou para a vacina contra o VHB.

Quadro IV-9 – Valores de OR e p para cada EA com ICEA superior a 10% para a vacina contra o VPH ou para a vacina contra o VHB.

Efeitos Adversos	ICEA - Vacina VPH (%)	ICEA - Vacina VHB (%)	OR; (intervalo de confiança); C.I 95%	p
Anafilaxia	16,7	10,5	1,7 (1,79 - 9,38)	0,48
Depressão	12,5	0,0	Indefinido	0,025
Dor de cabeça	58,3	15,8	7,47 (1,98 - 29,74)	0,00048
Dor no local aplic.	70,8	21,0	9,11 (2,45 - 35,81)	0,0000994
Eritema e inchaço	66,7	13,2	13,2 (3,21 - 58,73)	0,0000145
Esclerose m. ou p.	4,2	39,5	15 (1,79 - 329,55)	0,00197
Fadiga	29,2	18,4	1,82 (0,47 - 7,13)	0,324
Febre baixa	41,7	18,4	3,16 (0,87 - 11,81)	0,045
GBS	20,8	23,7	1,18 (0,3 - 4,85)	0,793
Mialgia	20,8	7,9	3,07 (0,55 - 18,61)	0,13
Pancreatite	12,5	0,0	Indefinido	0,025
Prurido	29,2	7,9	4,80 (0,94 - 27,30)	0,026
Síncope	16,7	0,0	Indefinido	0,0092
Sint. Gastro.	58,3	10,5	11,90 (2,76 - 56,07)	0,0000536
Sint. Reumat.	20,8	34,2	1,75 (0,53 - 7,73)	0,355
Tonturas	33,3	7,9	5,83 (1,17 - 32,56)	0,01
Trombocitopenia	0,0	21,0	Indefinido	0,016
Urticária	29,2	2,6	15,24 (1,63 - 356,53)	0,0023

Abreviaturas: Dor no local aplic. – Dor no local de aplicação; esclerose m. ou p. – esclerose múltipla ou em placas; Sint. Gastro. – sintomas gastrointestinais; Sint. Reumat. – sintomas reumatológicos.

Contabilizou-se 17 EA para a vacina Cervarix® (42% em relação ao total de EA referidos para todas as vacinas contra o VPH (40)), dos quais 6 EA graves (35% em relação ao total de EA referidos para a Cervarix®) e 38 (95%) para a vacina Gardasil®, dos quais 20 EA graves (53%) (Quadro IV-10 e figura IV-9).

Quadro IV-10 – Número de EA total e EA graves referidos para as vacinas Cervarix® e Gardasil® e respectiva percentagem.

Vacinas	Nº de EA referidos	% EA referidos (nº EA referidos/ nº EA para todas as vacinas contra o VPH (= 40) x 100)	Nº de EA graves referidos	% EA graves (nº EA graves/ nº EA total referidos para cada vacina x 100)
Cervarix®	17	42	6	35
Gardasil®	38	95	20	53

Abreviaturas: Nº – número; % – percentagem; / – dividir por; x – multiplicar por.

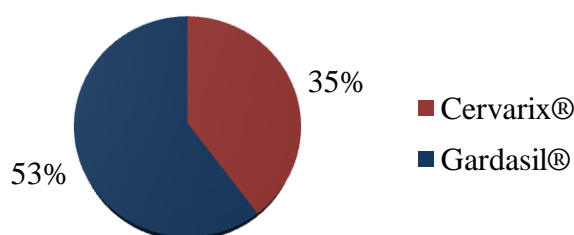


Figura IV-9 – Percentagem de EA graves analisados para as vacinas Cervarix® e Gardasil®.

Foram referidos 2 EA locais para a vacina Cervarix® (12% em relação ao total de EA para a vacina Cervarix®) e 4 para a vacina Gardasil® (10%). Quanto aos EA sistémicos foram citados 15 para a Cervarix® (88%) e 34 para a vacina Gardasil® (89%) (Quadro IV-11).

Quadro IV-11 – Número de EA locais e sistémicos referidos nos artigos para as vacinas Cervarix® e Gardasil® e respectiva percentagem.

Vacinas	Nº EA locais	% EA locais (nº EA locais/nº EA total para cada vacina x 100)	Nº de EA sistémicos	% EA sistémicos (nº EA sistémicos/ nº EA total para cada vacina x 100)
Cervarix®	2	12	15	88
Gardasil®	4	10	34	89

Abreviaturas: Nº – número; % – percentagem; / – dividir por; x - multiplicar por.

V. Discussão dos Resultados

Algumas características dos EA aumentam a probabilidade destes serem relatados, nomeadamente, a manifestação de um EA inesperado, grave, incapacitante ou de causa não compreendida, que afecte negativamente uma pessoa inicialmente saudável ou que se manifeste pouco tempo após a imunização (Callréus et al., 2009).

Os artigos relacionados com os EA da vacina contra infecção pelo VPH são, de um modo geral, mais recentes do que os artigos sobre os EA da vacina contra a hepatite B. Este facto deve-se à recente aprovação (2006) e comercialização das vacinas contra o VPH contrariamente à vacina contra o VHB, cuja primeira vacina foi licenciada em 1981. A imunização contra o VPH é um tema actual que suscita diversas dúvidas na população mundial, principalmente, quanto à sua segurança, sendo alvo de uma extensa cobertura mediática e de uma atenção redobrada por parte das agências reguladoras como, por exemplo, o Vaccine Safety Committee. A vacina contra o VHB é uma vacina com uma grande experiência clínica, cujas dúvidas se encontram actualmente esclarecidas (Schiller e Lowy, 2010). Por estas razões, a pesquisa foi realizada considerando artigos publicados entre 2004 e 2010 para a vacina contra o VPH e, entre 1995 e 2010 para a vacina contra a hepatite B.

A escolha da vacina contra o VHB para comparação com a vacina contra o VPH teve como razão as semelhanças verificadas entre ambas, sendo duas vacinas contra vírus de ADN de cadeia dupla, que podem causar cancro. São, também, duas vacinas de VLP com esquema de vacinação de 3 doses, em 6 meses, sendo recomendada a administração por via intramuscular. Existe, ainda semelhança quanto à composição em adjuvantes, uma vez que a vacina Gardasil® e a vacina contra o VHB são constituídas por um sal de alumínio e que, à semelhança da vacina Cervarix®, que possui o adjuvante MPL na sua formulação, a vacina contra a hepatite B também pode conter este composto. A vacina contra o VHB é, como foi referido anteriormente, uma vacina com grande experiência clínica e segura (Schiller e Lowy, 2010), sendo, por este motivo e pelos apresentados anteriormente, um bom termo de comparação para o estudo dos EA publicados na literatura e referentes à vacina contra o VPH.

Os EA ADEM, mielite transversa, neurite óptica, ataxia cerebelar aguda e esclerose múltipla são doenças inflamatórias do SNC, pertencendo às doenças desmielinizantes do SNC. Contudo, em alguns artigos não foi especificada qual a patologia, sendo as patologias referidas registadas nos resultados como desmielinização do SNC (outras).

De modo a responder ao objectivo principal deste trabalho e de acordo com os objectivos específicos, foram identificadas, na literatura, as referências bibliográficas que citam EA da vacina contra o VPH e da vacina contra o VHB, para uma posterior quantificação e caracterização de cada EA encontrado, comparando as duas vacinas. O número de artigos encontrados, com interesse para o estudo, foi menor para a vacina contra o VPH (24; 39%) do que para a vacina contra o VHB (38; 61%). Contudo, foi referida uma maior percentagem de EA relativos à primeira vacina (40 EA; 167%) do que à vacina contra o VHB (50 EA; 132%). Identificou-se para as duas vacinas EA locais e EA sistémicos, sendo estes últimos mais frequentemente referidos do que os locais, tanto para a vacina contra o VPH (4 EA locais e 36 sistémicos) como para a vacina contra o VHB (2 locais e 48 sistémicos).

De acordo com o quarto objectivo específico do trabalho, os EA foram classificados em graves ou não graves, tendo em conta a definição do Food and Drug Administration (FDA). Os artigos seleccionados referiram um número superior de EA graves para a vacina contra o VHB (25) do que para a vacina contra o VPH (22). Contudo, as percentagens de EA graves, calculadas com base no número total de EA relatados para cada vacina, foram muito próximas (55% para a vacina contra o VPH e 50% para a vacina contra o VHB). Os EA graves foram mais frequentemente citados para a vacina contra o VHB, sendo a percentagem do número de citações superior (vacina contra VPH – 45 vezes (28%); vacina contra VHB – 87 vezes (55%)). ADEM, anafilaxia, esclerose múltipla ou em placas, febre alta, GBS, neurite óptica e sintomas reumatológicos são EA graves comuns às duas vacinas. No entanto, ADEM, esclerose, GBS, neurite óptica e sintomas reumatológicos evidenciam menor ICEA para a vacina contra o VPH do que para a vacina contra o VHB, opondo-se à anafilaxia e febre alta com ICEA superior para a vacina contra o VPH. Tendo em conta estas comparações, pode ser afirmado que a vacina contra o VPH apresenta uma percentagem de EA graves muito semelhante à percentagem de EA graves de uma vacina considerada segura. A literatura descreve a

segurança da vacina contra o VPH pela raridade de ocorrência de EA graves, após a realização de testes de segurança em milhares de indivíduos (FDA, 2009). Os resultados são concordantes com esta afirmação, uma vez que a percentagem de EA graves para esta vacina foi muito semelhante à percentagem calculada para a vacina contra o VHB.

No que respeita à quantificação dos EA, verificou-se uma diferença de ICEA superior a 10% entre as duas vacinas para os seguintes EA: eritema e inchaço com uma diferença de 53,5%, dor no local de aplicação (49,8%), sintomas gastrointestinais (47,8%), dor de cabeça (42,5%), urticária (27%), tonturas (25,4%), febre baixa (23,3%), prurido (21,3%), síncope (16,7%), mialgia (12,9%), depressão (12,5%), pancreatite (12,5%) e fadiga (10,8%), sendo estes EA com ICEA superior para a vacina contra o VPH e 3 são considerados graves. Contudo, os EA com maior diferença de ICEA não são EA graves (dor no local de aplicação, eritema e inchaço, sintomas gastrointestinais e dor de cabeça). Os EA com uma diferença de ICEA superior a 10% e superior para a vacina contra o VHB são esclerose (35,3%), trombocitopenia (21,0%), sintomas reumatológicos (10,8%), lichen planus (10,5%) e lúpus eritematoso (10,5%), sendo 4 deles EA graves. Pode-se afirmar que existem mais EA graves com ICEA superior a 10%, sendo maior para a vacina contra o VHB do que para a vacina contra o VPH.

Relativamente ao sexto objectivo específico deste trabalho, analisou-se os EA observados, quanto à frequência de citação. Para a vacina contra o VPH, os EA mais frequentemente referidos (com ICEA mais elevado) são: dor no local de aplicação da vacina (GFC 5), seguida de eritema e inchaço (GFC 4), dor de cabeça, sintomas gastrointestinais (GFC 3), febre baixa (GFC 2) e tonturas (GFC 1). Nenhum dos EA referidos é considerado grave. Em relação à vacina contra o VHB, os EA com maior citação são: esclerose múltipla ou esclerose em placas (GFC 5), sintomas reumatológicos (GFC 4), GBS (GFC 3), trombocitopenia e dor no local de aplicação da vacina (GFC 2) e fadiga e febre baixa (GFC 1), sendo esclerose múltipla ou em placas, sintomas reumatológicos, GBS e trombocitopenia EA graves. Pode-se constatar que existem mais EA graves com maior GFC para a vacina contra o VHB do que para a vacina contra o VPH. Tendo em conta estes resultados e a afirmação de Callréus et al. (2009), anteriormente referida, quanto às características que aumentam a probabilidade de um EA ser publicado, é de referir que a incidência de EA graves para a vacina contra

o VPH pode ser considerada baixa. A dor no local de aplicação da vacina e a febre baixa foram EA comuns às duas vacinas e com ICEA mais elevado.

Após a selecção dos EA com ICEA superior a 10%, respondeu-se ao objectivo correspondente à quantificação e caracterização do tipo de EA publicados para as vacinas Cervarix® e Gardasil®, assim como, para a vacina contra o VHB, procedendo a uma comparação entre todas. Observou-se que os sintomas reumatológicos e a trombocitopenia são EA com ICEA superior para a vacina contra o VHB, em relação às duas outras vacinas, sendo estes considerados graves. Cerca de 9 EA possuem um ICEA superior para a vacina Gardasil®, nomeadamente, anafilaxia, dor de cabeça, esclerose múltipla ou em placas, febre baixa, GBS, pancreatite, síncope, sintomas gastrointestinais e tonturas. Todos estes EA são sistémicos e 5 são considerados graves. Existe um menor número de EA com ICEA superior para a vacina Cervarix®, designadamente, dor no local de aplicação, eritema e inchaço, fadiga, mialgia, prurido e urticária, dos quais 2 são EA locais, 4 são EA sistémicos e nenhum é grave. É de salientar que a dor no local de aplicação e eritema e inchaço são EA com ICEA mais elevado. Depressão e trombocitopenia apresentam um ICEA de igual valor para as duas vacinas contra o VPH. Foram, portanto, citados mais EA sistémicos e EA graves com ICEA superior a 10% para a vacina Gardasil® do que para a vacina Cervarix®. Verificou-se, também, que os EA depressão, pancreatite e síncope apenas foram citados para as vacinas contra o VPH, contrariamente a trombocitopenia, que apenas foi referida para a vacina contra o VHB. Os EA com uma diferença superior a 10% entre o ICEA da vacina Gardasil® e o ICEA da vacina Cervarix® são: anafilaxia, esclerose múltipla ou em placas, GBS, pancreatite, síncope, (estes 5 EA apenas foram citados para Gardasil® e são todos considerados graves), fadiga, mialgia prurido, sintomas gastrointestinais e tonturas. Não foi encontrada, na literatura, nenhuma explicação para a maior frequência de citação de EA graves para a Gardasil® em comparação com a Cervarix®. Os EA com diferença superior a 10% entre ICEA de pelo menos uma das vacinas contra o VPH e ICEA da vacina contra o VHB são a anafilaxia, depressão, dor de cabeça, dor no local de aplicação, eritema e inchaço, esclerose múltipla ou em placas, fadiga, febre baixa, GBS, mialgia, pancreatite, prurido, síncope, sintomas gastrointestinais, tonturas, trombocitopenia e urticária, sendo todos estes EA com ICEA superior para pelo menos uma vacina contra o VPH, à excepção de trombocitopenia.

Determinou-se o Qui-quadrado (p) e o Odds-Ratio (OR) para os mesmos EA, de modo a averiguar se a diferença observada entre os ICEA da vacina contra o VPH e da vacina contra o VHB é significativa e definir qual a probabilidade superior de um EA ser relatado para uma ou outra vacina. As diferenças foram significativas entre os ICEA dos EA depressão, dor de cabeça, dor no local de aplicação, eritema e inchaço, esclerose, febre baixa, pancreatite, prurido, síncope, sintomas gastrointestinais, tonturas, trombocitopenia e urticária. Contrariamente, as diferenças dos EA anafilaxia, fadiga, GBS, mialgia e sintomas reumatológicos não foram significativas. Para muitos dos EA seleccionados a probabilidade de serem relatados é superior para a vacina contra o VPH, comparando com a vacina contra o VHB, sendo o caso da anafilaxia para a qual existe uma probabilidade 1,7 vezes superior deste evento ser relatado para a vacina contra o VPH comparando com a vacina contra o VHB, da dor de cabeça cuja probabilidade de ser relatado é 7,47 vezes superior, dor no local de aplicação com uma probabilidade 9,11 vezes superior, eritema e inchaço (13,2 vezes superior), fadiga (1,82 vezes superior), febre baixa (3,16 vezes superior), mialgia (3,07 vezes superior), prurido (4,8 vezes superior), sintomas gastrointestinais (11,9 vezes superior), tonturas (5,83 vezes superior) e urticária (15,24 vezes superior), sendo este último o EA com maior probabilidade de ser relatado para esta vacina. Os EA com maior probabilidade de serem relatados para a vacina contra o VHB são: a esclerose com uma probabilidade 15 vezes superior de ser relatado para esta vacina, GBS, cuja probabilidade é 1,18 vezes superior e sintomas reumatológicos com uma probabilidade 1,75 vezes superior. Para a vacina contra o VHB o EA com maior probabilidade de ser relatado é a esclerose. Para alguns EA não foi possível determinar essa probabilidade, nomeadamente, para a depressão, pancreatite, síncope e trombocitopenia, uma vez que foi impossível definir o OR, devido à enorme diferença verificada entre os respectivos ICEA.

Os resultados obtidos, relativamente aos EA mais frequentemente citados (com ICEA mais elevado), encontram-se de acordo com os factos descritos na literatura, no que respeita aos dois EA conhecidos como mais comuns após uma vacinação contra o VPH, sendo eles os EA locais dor no local de aplicação e eritema e inchaço, que não são EA graves (Einstein et al., 2009). Estes são, também, os EA com uma diferença de ICEA mais elevada para a vacina contra o VPH em comparação com os ICEA da vacina contra o VHB. A vacina Cervarix® possui um ICEA superior para estes EA, devendo-

se, provavelmente, à sua composição em AS04, um adjuvante que apesar de induzir uma resposta imune mais elevada, se encontra normalmente associado a uma maior diversidade de EA do que os sais de alumínio, que compõem a Gardasil® (Petrovsky et al., 2007). Certos EA como sintomas reumatológicos, esclerose múltipla ou em placas e trombocitopenia possuem um ICEA superior para a vacina contra o VHB, não estando de acordo com o descrito na literatura, no que respeita aos EA mais frequentemente observados após a imunização com esta vacina (dor no local de aplicação e eritema e inchaço) (Koff, 2002). Contudo, são EA graves que suscitam diversas dúvidas e afectam negativamente as pessoas imunizadas, sendo alvos de muitos estudos e descrição. Também por esta razão, se verificou uma maior diferença entre os ICEA das duas vacinas em relação à dor no local de aplicação e ao eritema e inchaço, apesar de serem os EA mais ocorridos após a vacinação contra a hepatite B (Koff, 2002).

Comparando as duas vacinas aprovadas contra o VPH e, para responder ao último objectivo específico deste trabalho, foi encontrado um maior número de artigos para a vacina Gardasil® (13 artigos; 54%) do que para a vacina Cervarix® (4 artigos; 17%). Cerca de 17% dos artigos referiam as duas vacinas. A literatura citou uma maior percentagem de EA para a vacina Gardasil® (38 EA; 95%) do que para a vacina Cervarix® (17 EA; 42%). Contudo, em relação a estas duas vacinas, as percentagens de EA locais (12% para Cervarix® e 10% para Gardasil®) e EA sistémicos (88% para Cervarix® e 89% para Gardasil®) foram muito próximas para ambas as vacinas. Os EA graves (35% para Cervarix® e 53% para Gardasil®) possuem uma percentagem maior para a vacina Gardasil®. No entanto, não foi encontrada nenhuma explicação teórica para este resultado, uma vez que seria de esperar uma situação contrária, tendo em conta que Cervarix® é constituída por um adjuvante mais tóxico do que Gardasil®.

Finalmente e com base nos objectivos específicos deste trabalho, foi possível responder ao seu objectivo principal, ou seja, efectuar uma actualização do conhecimento científico sobre os EA conhecidos e associados à vacinação contra o VPH. Através dos resultados obtidos não será erróneo afirmar que, quando comparada com a vacina contra o VHB, bem conhecida e constituinte do PNV, a vacina contra o VPH pode ser considerada segura, com poucos EA conhecidos e, cujos EA mais frequentemente citados não são considerados graves, sendo, ainda, raramente citados.

VI. Conclusão e Perspectivas

Foi objectivo deste trabalho efectuar uma actualização do conhecimento científico sobre os EA associados à vacinação contra o VPH, comparando-os com os EA notificados para a vacina contra a hepatite B. Foi possível responder a este objectivo, através da análise dos EA descritos na literatura, sendo, ainda, comparados os EA verificados para as duas vacinas contra o VPH, aprovadas em Portugal.

É possível concluir, que à semelhança dos EA da vacina contra o VHB publicados entre 1995 e 2010, os EA citados nos diversos artigos de revisão publicados entre 2004 e 2010 para a vacina contra o VPH são maioritariamente sistémicos. Os EA mais referidos para a vacina contra o VPH são a dor no local de aplicação e eritema e inchaço. Contudo, o evento com maior probabilidade de ser relatado para esta vacina é a urticária. No que respeita à vacina contra o VHB, o EA com maior probabilidade de citação é a esclerose múltipla ou em placas, coincidindo com o EA mais referido, nos artigos analisados. Os EA graves foram maioritariamente referidos para a vacina contra o VHB. A percentagem de EA graves foi superior para a vacina Gardasil® em comparação com a vacina Cervarix®.

Como conclusão final, observou-se que as vacinas contra o VPH apresentam uma baixa incidência de EA, sendo rara a ocorrência de referências a EA graves. Mais ainda, este perfil é sobreponível quando em comparação com as vacinas contra o VHB para a grande maioria dos EA relatados.

Apesar das vacinas contra o VPH apresentarem um elevado grau de segurança, é importante a percepção dos diferentes grupos da população sobre esta temática para aumentar o grau de eficácia das estratégias de saúde pública, incluindo a vacinação e o rastreio do cancro (Medeiros e Ramada, 2011). Numa perspectiva futura, dever-se-á continuar a monitorizar os EA das vacinas contra o VPH e a orientar estudos de modo a obter uma relação causa/efeito para os mesmos. O desenvolvimento de vacinas profiláticas de menor custo, de vacinas que confirmam protecção contra mais tipos de VPH oncogénicos e de vacinas terapêuticas são, também, objectivos futuros por parte da indústria. A possibilidade de imunização por vias alternativas à via parentérica, tais

como, a via nasal (inalação) ou a via transdérmica, tem igualmente, sido objecto de estudo de diversas investigações (Lin et al., 2010).

As vacinas mais económicas podem ser desenvolvidas pela produção de capsómeros da proteína L1, utilizando *Escherichia coli* (*E. coli*). Este método demonstrou ser eficaz na indução de anticorpos protectores, em modelos animais e na obtenção de capsómeros estáveis à temperatura ambiente, sendo esta outra vantagem (Lin et al., 2010).

Quanto às vacinas de protecção mais ampla podem ser desenvolvidas a partir da proteína minor L2, que conserva muitas regiões comuns a todos os tipos de VPH. Contudo estas vacinas são menos imunogénicas, quando comparadas com vacinas de L1, sendo necessário o uso de adjuvantes fortes (Kawana et al., 2009). Encontra-se em estudo pela Merck uma vacina nona-valente (V503) (Lin et al., 2010).

Estudos promissores e em curso, possivelmente permitirão a produção de vacinas terapêuticas, cuja administração será feita após a infecção. Estimular-se-á as células do SI para destruir queratinócitos infectados, de modo a eliminar as lesões, sendo os antigénios E6 e E7 alvos ideais, visto que, são expressos em células infectadas pelo VPH e não em células saudáveis. Será uma vacina destinada a indivíduos com displasias ou com CCU (Bourgault-Villada, 2007). O desenvolvimento desta vacina revela-se necessário, quando se considera o impacto reduzido da vacina profilática num grande número de infecções pelo VPH. Cerca de 80% dos casos de CCU ocorrem em países em via de desenvolvimento. Seria necessária a generalização da imunização para reduzir este número, o que é impossível, tendo em conta o custo das vacinas e outros factores como, por exemplo, a acessibilidade reduzida. Por este motivo, o desenvolvimento da vacina terapêutica seria uma vantagem (Lin et al., 2010).

Finalmente, uma vez que ainda existem dúvidas por parte da população, quanto à segurança das vacinas contra o VPH, dever-se-á continuar a desenvolver campanhas que consciencializem as pessoas que estas vacinas são seguras e essenciais para a manutenção da saúde do indivíduo e da saúde pública. Poder-se-á, também, continuar a realizar inquéritos para uma avaliação e actualização dos conhecimentos da população sobre os EA da vacina e sua segurança.

VII. Bibliografia

Adimora, A. et al. (1998). *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. São Paulo, Organização Andrei Editora LTDA. 2ª edição;

Agorastos, T. et al. (2009). Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: A review of the international experience so far. *Vaccine* 27, pp. 7270-7281;

Alves, R., Gaspar, A. e Ferreira, M.B. (2007). Reacções alérgicas a vacinas. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 15, pp. 465-483;

Ault, K. et al. (2004). A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. *Vaccine* 22, pp. 3004-3007;

Autret-Leca, E. et al. (2007). Tolérance du vaccin contre l'hépatite B: exemple d'une complémentarité notification spontanée/études pharmacoépidémiologiques. *Presse Med* 36, pp. 563-564;

Banatvala, J. et al. (2000). Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccination immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 19, pp. 877-885;

Bayas J. et al. (2008). Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects. *Gynecologic Oncology* 110, pp. 11-14

Bonnez, W. (2007). Human Papillomavirus vaccine – recent results and future developments. *Current Opinion in Pharmacology* 7, pp. 470-477;

Bourgault-Villada, I. (2007). Vaccination anti-Papillomavirus Humains: principes et état d'avancement. *La Revue de médecine interne* 28, pp 22-27;

Brown, D. et al. (2004). Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine* 22, pp. 2936-2942;

Bryan, J. et al. (1997). Human papillomavirus type 11 neutralization in the athymic mouse xenograft system: correlation with virus-like particle IgG concentration. *J. Med. Virol* 53, pp. 185-188;

Buonaguro L., Tornesello M. e Buonaguro F. (2010). Virus-Like Particles as Particulate Vaccines. *Current HIV Research* 8, pp. 299-309;

Calista, D. e Morri, M. (2004). Lichen Planus induced by hepatitis B vaccination: a new case and review of the literature. *International Journal of Dermatology* 43 (8), pp. 562-564;

Callréus, T. et al. (2009). Human papillomavirus immunization of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. *Vaccine* 27, pp. 2954-2958;

Carey, W. (2009). The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 76 (3), pp. 1-5;

Carvalho, N. et al. (2009). Vaccinating against HPV: Physicians' and medical students' point of view. *Vaccine* 27, pp. 2637-2640;

Casella, C. Mitchell, T. (2008). Putting endotoxin to work for us: Monophosphoryl lipid A as a safe and effective vaccine adjuvant. *Cell Mol Life Sci* 65, pp. 3231-3240;

Castle, P. et al. (2009). Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the U.S. *Gynecologic Oncology* 114, pp. 365-369;

Criado, P. et al. (2004). Reacções cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte I – anafilaxia e reacções anafilactóides, eritrodermais e o espectro clínico da síndrome de Stevens – Johson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). *An. Bras. Dermatol.* 79, pp. 471-488;

Debeer, Ph. et al. (2008). Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine* 26, pp. 4417-4419;

- Degos, F. (2006). Vaccination contre l'hépatite B. *Press Med* 35, pp. 347-352;
- DeStefano, F. et al. (2002). Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. *Expert Rev Vaccines* 1 (4), pp. 461-466;
- Direcção-Geral da Saúde (2008). Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV). [Em linha]. Disponível em “<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i009812.pdf>.” [Consultado em 20/07/10];
- Douglas, R. (2009). Quadrivalent HPV vaccination reactions – More hype than harm. *Australian Family Physician* 38 (3), pp. 139-141;
- Duclos, P. (2003). Safety of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Journal of Hepatology* 39 (1), pp. 83-88;
- Einstein, M. et al. (2009). Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* 5 (10), pp. 705-719;
- Ferlay, J. et al. (2004). Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide: IARC Cancer Base No 5. version 2.0. *IARC press*;
- Ferreira, C. e Silveira, T. (2006). Viral hepatitis prevention by immunization. *Jornal de Pediatria* 82, pp. 55-66;
- Ferreira, W. e Sousa, J. (1998). *Microbiologia Volume 1*. Lisboa, Lidel-edições técnicas, lda;
- Fife, K. et al. (2004). Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus type 11 and type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine* 22, pp. 2943-2952;

Floreani, A. et al. (2004). Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine* 22, pp. 607-610;

Frazer, I. (2010). Measuring serum antibody to human Papillomavirus following infection or vaccination. *Gynecologic Oncology* 118, pp. 8-11;

Geier, M. e Geier, D. (2004). A case-series of adverse events, positive re-challenge of symptoms, and events in identical twins following hepatitis B vaccination: analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 22 (6), pp. 749-755;

Geier, D. e Geier, M. (2005). A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity* 38 (4), pp. 295-301;

Ghittoni, R. et al. (2010). The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes* 40, pp. 1-13;

Girard, M. (2005). Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. *Autoimmunity Reviews* 4, pp. 96-100;

Gout, O. (2001). Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 22, pp. 151-154;

Grgacic, E. e Anderson, D. (2006). Virus-like particles: Passport to immune recognition. *Methods* 40, pp. 60-65;

Grotto, I. et al. (1998). Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines – a review. *Vaccine* 16 (4), pp. 329-334;

Hanslik, T. et al. (2000). Lupus éritémateux systémique et risque de la vaccination contre l'hépatite B: du niveau de preuve à la prescription. *Rev Méd Interne* 21, pp. 785-790;

Hanslik, T. et al. (2006). Évaluer le rapport bénéfices/risque de la vaccination contre l'hépatite B en France en 2006. *La Revue de Médecine Interne* 27 (1), pp. 40-45;

Hantz, S. et al. (2006). Vaccins prophylactiques antipapillomavirus enjeux et perspectives. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34, pp. 647-655;

Harper, D. et al. (2004). Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 364, pp. 1757-1765;

Harper, D. et al. (2006). Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 67, pp. 1247-1255;

Haug, C. (2009). The Risks and Benefits of HPV Vaccination. *JAMA* 302 (7), pp. 795-796;

Heley, S. (2009). Abnormal Pap tests after the HPV vaccine. *Australian Family Physician* 38, pp. 977-979;

Hendrix, S. (2008). Assessing human papillomavirus vaccine efficacy and safety. *J Am Osteopath Assoc* 108, pp. 8-12;

Jefferson T. et al. (2004). Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *The Lancet Infectious Diseases* 4, pp 84-89;

Kahn, J. (2009). HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *New England Journal of Medicine* 361 (3), pp. 271-278;

Kasper, D. et al. (2006). *Medicina Interna Volume I*. 16ª Edição. McGraw Hill;

Katoulis, A. et al. (2010). Erythema Multiforme following Vaccination for Human Papillomavirus. *Dermatology* 220 (1), pp. 60-62;

Kawana, K. et al. (2009). Human papillomavirus vaccines: current issues & future. *Indian J Med Res* 130, pp. 341-347;

Khamaisi, M. et al. (2004). Guillain-Barré syndrome following hepatitis B vaccination. *Clin Exp Rheumatol* 22 (6), pp. 767-770;

Kim, K. e Ryu, S. (2009). Major clinical research advances in gynecologic cancer 2009. *J. Gynecol. Oncol.* 20, pp. 203-209;

Kimmel, S. (2002). Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *American Family Physician*, 66 (11), pp. 2113-2120;

Kling, M. e Zeichner, J. (2010). The role of the human papillomavirus (HPV) vaccine in developing countries. *International Journal of Dermatology* 49, pp. 377-379;

Koff, R.S. (2002). Hepatitis A, Hepatitis B, and Combination Hepatitis Vaccines for Immunoprophylaxis. *Digestive Diseases and Sciences* 47 (6), pp. 1183-1194;

Lavanchy, D. (2005). Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *Journal of Clinical Virology* 34, pp.1-3;

Lin, K. et al. (2010). Perspectives for Preventive and Therapeutic HPV Vaccines. *J Formos Med Assoc* 109 (1), pp. 4-24;

Luna, J. et al. (2009). Eficácia e segurança da vacina brasileira contra hepatite B em recém-nascidos. *Rev Saúde Pública* 43 (6), pp. 1014-1020;

Madaan, A. e Maddox, D. (2003). Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 23, pp. 555-588;

Maillefert, J. et al. (1999). Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology* 38 (10), pp. 978-983;

Mandic, A. e Vujkov, T. (2004). Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future? *Annals of Oncology* 15, pp. 197-200;

Matos, A. et al. (2005). The influence of smoking and other cofactors on the time to onset to cervical cancer in a southern European population. *Eur J Cancer Prev* 14 (5), pp. 485-91;

McCullers, J. et al. (2008). Advances in Vaccine Technology And Their Impact on Managed Care. *P&T* 33 (1), pp. 35-41;

Medeiros, R. et al. (2005). 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* 14 (5), pp. 467-71;

Medeiros, R. e Ramada, D. (2011). Knowledge differences between male and female university students about human papillomavirus (HPV) and cervical cancer: Implications for health strategies and vaccination. *Vaccine* 29 (2), pp. 153-60;

Menon, S. et al. (2005). Reações Adversas a medicamentos (RAMs). *Saúde em Revista, Piracicaba* 7 (16), pp. 71-79;

Muñoz, N. et al. (2009). Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus types 6,11,16,18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double blind trial. *Lancet* 373, pp 1949-1957;

Nadal, S.R. e Manzione, C.R. (2006). Vacinas contra o papillomavirus Humano. *Ver. Bras. Coloproct* 26, pp. 337-340;

Neusataedter, R. (2002). *The Vaccine Guide*. California, North Atlantic Books;

Noad, R. e Roy, P. (2003). Virus-like particles as immunogens. *TRENDS in Microbiology* 11 (9), pp. 438-444;

Nuevo, H. et al. (2004). Trombocytopenic purpura after hepatitis B vaccine: case report and review of the literature. *Pediatric Infectious Disease Journal* 23 (2), pp. 183-184;

Ojaimi, S., Buttery, J.P. e Korman, T.M. (2009). Quadrivalent Human Papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy. *Vaccine* 27, pp. 4876-4878;

Ott, M. e Aruda, M. (1999). Hepatitis B vaccine. *J Pediatr Health Care* 13 (5), pp. 211-216;

Paavonen, J. et al. (2007). 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, randomized controlled trial. *Lancet* 369, pp. 2161-2170;

Pemberton, M. et al. (2000). Oral lichenoid lesions after hepatitis B vaccination. *Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89, pp. 717-719;

Petäjä, T. et al. (2008). Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys Aged 10-18 Years. *Journal of Adolescent Health*, pp. 1-8;

Petrovsky, N. et al. (2007). New-Age Vaccine Adjuvants: Friend or Foe? [Em linha]. Disponível em:
“<http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/Downstream+Processing/New-Age-Vaccine-Adjuvants-Friend-or-Foe/ArticleStandard/Article/detail/444996>”.
[Consultado em 10/06/10];

Rebora, A. et al. (1999). Lichen planus as a side effect of HBV vaccination. *Dermatology* 198, pp. 1-2;

Reiter, P. et al. (2009). How much will it hurt? HPV vaccine side effects and influence on completion of the three-dose regimen. *Vaccine* 27, pp. 6840-6844;

Rodrigo, F. e Mayer-da-Silva, A. (2003). *Doenças Transmitidas Sexualmente – Dermatologia e Venereologia*. Lisboa, LIDEL – edições técnicas, lda;

Ronchi, F. et al. (1998). Thrombocytopenic purpura as adverse reaction to recombinant hepatitis B vaccine. *Arch Dis Child* 78, pp. 273-274;

Roy, P. e Noad, R. (2008). Virus-like particles as a vaccine delivery system – Myths and facts. *Human Vaccines* 4 (1), pp. 5-8;

Sankaranarayanan, R. (2009). HPV vaccination: the promise & problems. *Indian J Med Res* 130, pp. 322-326;

Saslow, D. et al. (2007). American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer j Clin* 57, pp. 7-28;

Saywell, C. et al. (1997). Lichenoid reaction to hepatitis B vaccination. *Australas J Dermatol* 38 (3), pp. 152-154;

Schäffer, V. et al. (2008). HPV vaccine: a corner stone of female health – a possible cause of ADME. *J Neurol* 255, pp. 1818-1820;

Schattner, A. (2005). Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 23, pp. 3876-3886;

Schatzmayr, H.G. (2003). Novas perspectivas em vacinas virais. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos* 10, pp. 655-669;

Schiller, J.T. e Lowy, D.R. (2010). Vaccines to Prevent Infections by Oncoviruses. *Annu Rev Microbiol* 64, pp. 23-41;

Schwarz, T. (2009). A clinical Update of the AS04-Adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Cervical Cancer Vaccine, Cervarix®. *Adv Ther* 26 (11), pp. 983-998;

Schwarz, T. et al. (2009). Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 27, pp. 81-87;

Sharma, R. e Sharma, C. (2007). Quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine: The first vaccine for cervical cancers. *JCRT* 3 (2), pp. 92-95;

Shepard, C.R. et al. (2006). Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiologic reviews* 28, pp. 112-125;

Shoenfeld, Y. e Aron-Maor, A. (2000). Vaccination and Autoimmunity-“vaccinosis”: A Dangerous Liaison? *Journal of Autoimmunity* 14 (1), pp. 1-10;

Shukla S. et al. (2009). Infection of human papillomaviruses in cancers of different human organ sites. *Indian J Med. Res.* 130, pp. 222-233;

Sinsawaiwong, S. e Thampanitchawong, P. (2000). Guillain-Barré syndrome following recombinant hepatitis B vaccine and literature review. *J Med Assoc Thai* 83 (9), pp. 1124-1126;

Slade, B.A. et al. (2009). Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. *JAMA* 302 (7), pp. 750-757;

Sociedade Brasileira de Pediatria (2006). Vacina contra Hepatite B. *Ver Assoc Med Bras* 52 (5), pp. 282-291;

Stanley, A. (2008). *Vaccines*. Elsevier Health Sciences. 5ª Edição;

Stanley, M. (2006). Human papillomavirus vaccines. *Rev Med Virol* 16, pp 139-149;

Sterlinko, H. Bergant, M. e Banks, L. (2009). Human papillomavirus infection, cancer & therapy. *Indian J Med Res* 130, pp 277-285;

Stübgen, J.P. (2010). Neuromuscular disorders associated with hepatitis B vaccination. *Journal of the Neurological Sciences* 292, pp. 1-4;

Tchernev, G. (2009). Sexually transmitted papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options. *Bras Dermatol* 84, pp 377-389;

The University Of South Carolina School of Medicine Home Page. [Em Linha]. Disponível em: <http://pathmicro.med.sc.edu/lecture/vaccines.htm>. [Consultado em 10/04/10];

Tishler, M. e Shoenfeld, Y. (2004). Vaccination may be Associated with Autoimmune Diseases. *IMAJ* 6, pp. 430-432;

Toma, B. et al. (2004). *Epidemiologia Aplicada a luta colectiva contra as principais doenças animais transmissíveis*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenckian;

Tortora, G. et al. (2003). *Microbiologia*. Brasil, ARTMED Editora;

Trottier, H. Franco, E. (2006). The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 24, pp. 4-15;

US Food and Drug Administration (2006). Product Approval Information- Licensing Action. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine:

Gardasil®. [Em Linha]. Disponível em <http://fda.gov/cber/label/hpvmer060806LB.pdf>. [Consultado em 06/07/10];

US Food And Drug Administration (2009). Gardasil Vaccine Safety – Information from FDA And CDC on the Safety of Gardasil Vaccine. [Em Linha]. Disponível em “<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm>”. [Consultado em 07/07/10];

Varsani, A. et al. (2003). Chimeric human papillomavirus type 16 (HPV-16) L1 particles presenting the common neutralizing epitope for the L2 minor capsid protein of HPV-6 and HPV-16. *J Virol* 77 (15), pp. 8386-8393;

Videira A. (2001). *Engenharia Genética Princípios e Aplicações*. Lisboa, Lidel – Edições Técnicas, Lda;

Vranjac, A. (2006). Vacina contra a hepatite B. *Ver Saúde Pública* 40 (6), pp. 1137-1140;

Wheeler, C. (2007). Advances in primary and secondary interventions for cervical cancer: human papillomavirus prophylactic vaccines and testing. *Nature Clinical Practice oncology* 4 (4), pp. 224-235;

Wheeler, C. et al. (2008). Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 26, pp. 686-696;

Wilson, W. et al. (2004). *Doenças Infecciosas – Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo, ARTMED Editora;

Wolf, F. et al. (1998). Generalized granuloma annulare and hepatitis B vaccination. *European Journal of Dermatology* 8, pp. 435-436;

Wood, T. et al. (2006). Chapter 22: Assuring the quality, safety and efficacy of HPV vaccines: The scientific basis of regulatory expectations pre- and post-licensure. *Vaccine* 24, pp. 187-192;

Woodman, C., Stuart, C. e Young, L. (2007). The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Publishing Group* 7, pp. 11-22;

World Health Organization (2002). Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Weekly epidemiological record* 77 (47), pp. 389-404;

Wraith, D. et al. (2003). Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *The Lancet* 362, pp. 1659-1666;

Zhou, W. et al. (2003). Surveillance for Safety After Immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – United States, 1991-2001. *MMWR* 52, pp. 1-24;

Zimmerman, R. et al. (1997). Hepatitis B virus infection, hepatitis B vaccine, and hepatitis B immune globulin. *J Fam Pract* 45 (4), pp. 295-315.