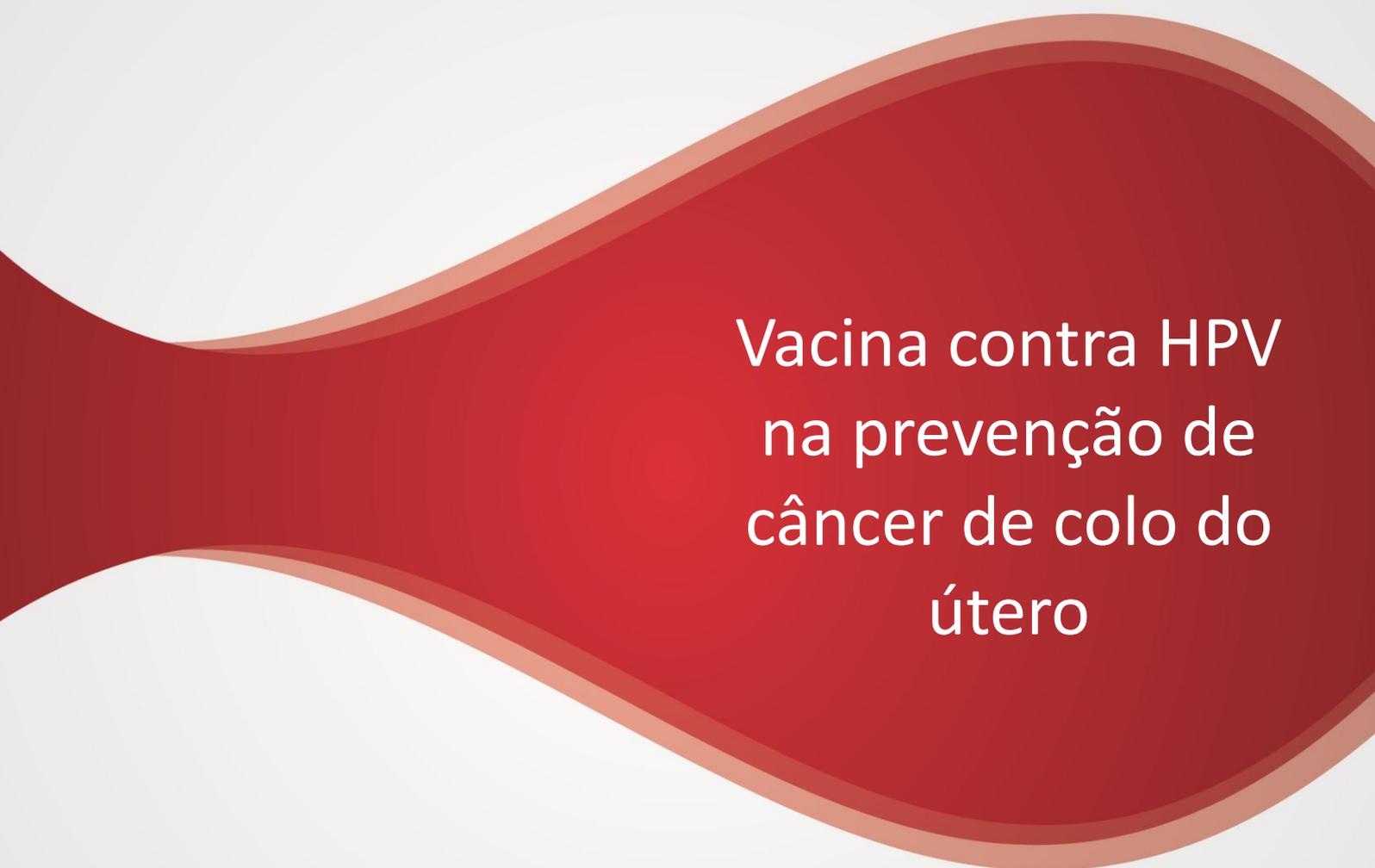


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



# Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero

Julho de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de  
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 82

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie)-> Novas Tecnologias

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC, foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1. A DOENÇA .....	4
2. A TECNOLOGIA .....	5
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA DE EFICÁCIA E SEGURANÇA .....	10
3.1. VACINA BIVALENTE .....	10
3.2. VACINA QUADRIVALENTE.....	13
3.3. MINISTÉRIO DA SAÚDE.....	14
4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	17
5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	22
6. PARCERIA DE DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO .....	25
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	29
8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	29
9. CONSULTA PÚBLICA.....	30
10. DELIBERAÇÃO FINAL.....	33
11. DECISÃO.....	34
12. ESTRATÉGIA DE IMPLANTAÇÃO: NORMAS DEFINIDAS PELO PNI.....	35
13. ANEXOS.....	39
14. REFERÊNCIAS .....	43

## 1. A DOENÇA

O vírus do Papiloma Humano (HPV, sigla em Inglês) é um vírus cuja transmissão se dá por via sexual e com alto potencial de transmissão, sendo que aproximadamente 75% dos indivíduos que iniciam a vida sexual tornam-se infectados em algum momento da vida<sup>i</sup>.

Na década de 1990<sup>ii</sup> foi comprovado que a infecção pelo HPV é causa necessária, ainda que não suficiente, para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, que é um relevante problema de saúde pública, particularmente nas regiões mais pobres do mundo<sup>iii,iv,v</sup>.

Outros fatores foram identificados como associados à presença de lesões pré-cancerosas e desenvolvimento do câncer de colo do útero: início precoce da atividade sexual, promiscuidade do parceiro, sexo anal, múltiplos parceiros, imunossupressão, multiparidade, precocidade da idade materna no primeiro parto, fumo, uso a longo prazo de contraceptivos hormonais, co-infecção por *Chlamydia trachomatis* ou vírus Herpes simplex e fatores relacionados à dieta<sup>vi,vii,viii,ix,x,xi</sup>.

No entanto, a maioria das infecções por HPV é assintomática e auto-resolutiva, ou seja, nem toda infecção irá evoluir para o câncer, e pelo menos 80% delas regredem sem intervenções<sup>xii</sup>.

O HPV apresenta-se em mais de 100 genótipos, com diferentes potenciais patogênicos e sítios de infecção. Aproximadamente 15 deles são classificados como de alto risco oncogênico, pois estão associados a neoplasias malignas do trato genital e não genital, enquanto os outros são considerados de baixo risco para a neoplasia e estão relacionados a verrugas genitais e cutâneas<sup>xiii</sup>.

O risco de desenvolvimento de lesões malignas no colo do útero varia conforme o genótipo do HPV. Mulheres infectadas com os tipos 18, 31 ou 33 possuem um risco 50 vezes maior de desenvolverem lesões malignas, enquanto que nos casos de infecção pelo tipo 16, este risco será aumentado em mais de 100 vezes<sup>xiv</sup>.

Estima-se que 70% a 80% dos casos de câncer de colo do útero sejam causados pelos tipos virais 16 e 18. No Brasil, a prevalência do HPV 16 e 18 em mulheres com câncer de colo do útero é de, respectivamente, 53,2% e 15,8%, semelhante à média global (53,2% e 13,2%, respectivamente)<sup>xv</sup>.

Ao se observar a história natural da doença, pode-se afirmar que, após a infecção por HPV, decorre prolongado intervalo de tempo, cerca de 10 anos ou mais, para o potencial desenvolvimento do câncer de colo uterino. Uma infecção persistente, que poderá causar o câncer, pode avançar para estágios pré-malignos, que incluem neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) de estágio 1, 2 ou 3, classificadas de acordo com a proporção da cérvix afetada e consideradas **lesões precursoras do câncer**<sup>xvi</sup>.

O câncer de colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo, e o segundo no Brasil, atrás apenas do câncer de mama. Para o ano de 2012, o Instituto Nacional de Câncer/INCA estimou a ocorrência de **17.540 casos novos** de câncer de colo do útero, com risco estimado de **17 casos a cada 100 mil mulheres**. São observadas importantes variações regionais na incidência. Sem considerar os tumores não melanóticos de pele, o câncer de colo do útero é o mais incidente na região Norte do Brasil na população feminina<sup>xvii</sup>.

Observa-se no Brasil uma tendência de redução da mortalidade por essa causa, principalmente nas capitais, mas o coeficiente de mortalidade ainda é relevante. Em 2008, considerando-se a correção para o sub-registro, este foi estimado em torno de 10,0/100.000 mulheres, com grande variação por região<sup>xviii</sup>.

Vale dizer que a vacina anti-HPV não dispensa as ações existentes para prevenção do câncer do colo do útero, que integram um programa de rastreamento efetivo do câncer por meio do exame citopatológico e do seguimento, com busca ativa, das pacientes rastreadas. O método de rastreamento mais comum para o câncer de colo do útero é o teste Papanicolaou<sup>xix</sup>, que é efetivo, porém, como qualquer método de rastreamento, não anula totalmente a incidência de câncer, principalmente em mulheres mal rastreadas. Deve-se considerar que o teste também é menos comum e menos efetivo em países em desenvolvimento.

## 2. A TECNOLOGIA

As vacinas contra HPV são preparadas a partir de partículas virais semelhantes ao vírus (VLP, do inglês *virus-like particle*), produzidas por tecnologia recombinante, oriundas da proteína L1 do capsídeo viral dos tipos de HPV, altamente purificadas e capazes de gerar resposta imunológica. Como as VLP não contêm DNA (ácido desoxirribonucléico) viral, não são capazes de infectar células, se reproduzirem ou causarem doenças<sup>xx,xxi</sup>.

Existem duas vacinas disponíveis no mercado:

- A vacina bivalente recombinante contra HPV 16 e 18, fabricada pela Glaxo Smith Kline. Nome comercial: Cervarix®.
- A vacina quadrivalente recombinante contra HPV 6, 11, 16 e 18, fabricada pela Merck Sharp & Dohme. Nome comercial: Gardasil®.

**Indicações Aprovadas pela ANVISA:**

A vacina bivalente é indicada para mulheres de 10 a 25 anos de idade para prevenir eventos que podem evoluir para câncer de colo de útero, incluindo infecções incidentes e persistentes, anormalidades citológicas, como células escamosas atípicas de significância indeterminada (ASC-US), e neoplasia intraepiteliais (NIC), NIC 1 e lesões pré-cancerosas (NIC 2 e NIC 3) causadas por HPV oncogênicos tipos 16 ou 18, infecções incidentes e persistentes causadas por HPV oncogênicos tipos 31 ou 45.

A vacina quadrivalente é indicada para meninas e mulheres de 9 a 26 anos para prevenir o câncer de cólo do útero, da vulva e da vagina causados pelos tipos 16 e 18 de HPV e as verrugas genitais (condiloma acuminado) causados pelos tipos 6 e 11 de HPV, assim como para prevenir neoplasia intraepiteliais cervical de grau 1, 2 e 3, adenocarcinoma do colo do útero *in situ* (AIS) e neoplasia intraepiteliais vulvar de grau 1, 2 e 3. A vacina quadrivalente também é indicada para meninos e homens de 9 a 26 anos de idade para prevenção de verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas pelos tipos 6 e 11 de HPV.

### **Indicação Proposta:**

A vacina contra HPV foi pautada na CONITEC por três demandantes, cada um com uma indicação solicitada:

- Glaxo Smith Kline: a indicação prevista em bula.
- Merk Sharp & Dohme: a indicação prevista em bula.
- Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde: vacinação de meninas de 10 anos com *catch up* de meninas de 11 anos no primeiro ano de implantação do programa para a prevenção do câncer de colo de útero.

### **Posologia e Forma de Apresentação:**

A vacina deve ser administrada por via intramuscular em três doses separadas de 0,5ml de acordo com os seguintes esquemas:

*Para a bivalente:* 3 doses, a segunda e a terceira dose devem ser administradas, respectivamente, 1 e 6 meses após a primeira dose.

*Para a quadrivalente:* 3 doses, a segunda e a terceira dose devem ser administradas, respectivamente, 2 e 6 meses após a primeira dose.

## **Contraindicações**

### *Vacina Bivalente*

A vacina contra HPV oncogênico não deve ser administrada a indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

### *Vacina Quadrivalente*

Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes da vacina. As pessoas que desenvolvem sintomas indicativos de hipersensibilidade após receber uma dose da vacina quadrivalente recombinante contra HPV (6, 11, 16, 18) não devem receber outras doses.

## **Eventos Adversos**

### *Vacina Bivalente*

Em estudos clínicos, aproximadamente 45.000 doses da Vacina contra HPV oncogênico foram administradas a cerca de 16.000 indivíduos com idade entre 10 e 72 anos, os quais foram acompanhados para avaliação de segurança.

A reação mais comum observada depois da vacinação foi dor no local da injeção, que ocorreu após o uso de 78% de todas as doses. A maioria dessas reações foi de gravidade leve a moderada e não apresentou longa duração.

As reações adversas consideradas pelo menos possivelmente relacionadas à vacinação foram classificadas por frequência. De acordo com a frequência, essas reações são classificadas como: muito comuns (1/10), comuns (1/100 a 1/10), incomuns (1/1.000 a 1/100), raras (1/10.000 a 1/1.000), como se segue:

- Reações muito comuns (1/10): cefaleia, mialgia, reações no local da injeção (que incluem dor, vermelhidão e inchaço) e fadiga.
- Reações comuns (1/100 a 1/10): náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, coceira/prurido, rash, urticária, artralgia e febre (38° C).
- Reações incomuns (1/1.000 a 1/100): infecção do trato respiratório superior, tontura e outras reações no local da injeção, como induração e parestesia local e linfadenopatia.

## **Dados pós-comercialização**

Reação rara (1/10.000 a 1/1.000): reações alérgicas (entre elas reações anafiláticas e anafilactoides), angioedema e resposta de síncope ou vasovagal à injeção, por vezes acompanhada de movimentos tônicoclônicos.

## Incidência de sintomas solicitados após a administração da Vacina HPV-16/18 ou de uma vacina de controle

	Incidência de sintomas solicitados							
	Vacina HPV-16/18 N=22.806		Al (OH) <sub>3</sub> N=4.485		Vacina contra hepatite A (360 UE/dose) <sup>1</sup> N=3.059		Vacina contra hepatite A (720 UE/dose) <sup>2</sup> N=8.750	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Sintomas locais</b>								
Dor (qualquer)	17.785	78,0	2.353	52,5	1.264	41,3	5.150	58,9
Dor (grau 3)	1.434	6,3	154	3,4	26	0,8	156	1,8
Rubor (qualquer)	6.753	29,6	477	10,6	418	13,7	1401	16,0
Rubor (>50 mm)	126	0,6	1	0,0	4	0,1	4	0,0
Induração (qualquer)	5.876	25,8	367	8,2	262	8,6	887	10,1
Induração (>50 mm)	262	1,1	2	0,0	7	0,2	16	0,2
<b>Sintomas gerais</b>								
	N=22.802		N=4.481		N=3.058		N=8.751	
Fadiga (qualquer)	7.545	33,1	1.021	22,8	753	24,6	3.090	35,3
Fadiga (grau 3)	340	1,5	54	1,2	35	1,1	113	1,3
Febre (°C) (qualquer)	1.173	5,1	235	5,2	208	6,8	400	4,6
Febre (°C) (grau 3)	49	0,2	10	0,2	17	0,6	10	0,1
Sintomas gastrintestinais (quaisquer)	2.943	12,9	522	11,6	347	11,3	1.223	14,0
Sintomas gastrintestinais (grau 3)	157	0,7	33	0,7	23	0,8	62	0,7
Cefaleia (qualquer)	6.730	29,5	1161	25,9	778	25,4	2.694	30,8
Cefaleia (grau 3)	372	1,6	53	1,2	48	1,6	119	1,4
Erupção cutânea (qualquer)	874	3,8	121	2,7	80	2,6	315	3,6
Erupção cutânea (grau 3)	24	0,1	2	0,0	3	0,1	5	0,1

N = número de doses documentadas

A incidência representa o número (n) e a porcentagem (%) de doses acompanhadas de pelo menos um tipo de sintoma.

<sup>1</sup> Este grupo de controle foi usado somente em pacientes de 10 a 14 anos de idade (estudo HPV-013).

<sup>2</sup> Este grupo de controle foi usado somente em pacientes de 15 a 25 anos de idade (estudo HPV-008).

Fonte: Glaxo Smith Kline

### Vacina Quadrivalente

Nos cinco estudos clínicos (quatro controlados com placebo), os participantes receberam a vacina quadrivalente recombinante contra HPV ou placebo no dia da admissão e aproximadamente 2 e 6 meses depois.

A vacina quadrivalente contra HPV demonstrou perfil de segurança favorável em comparação ao placebo (que continha ou não alumínio). Alguns indivíduos (0,2%) suspenderam a aplicação devido a experiências adversas. Em todos os estudos clínicos, com exceção de um, o perfil de segurança foi

avaliado por vigilância (com auxílio de cartão de vacinação) por 14 dias após cada administração da vacina ou de placebo. Os voluntários monitorados por meio do levantamento auxiliado pelo cartão de vacinação incluíram 6.160 voluntários (5.088 mulheres de 9 a 26 anos de idade e 1.072 homens de 9 a 16 anos de idade na admissão) que receberam a vacina quadrivalente e 4.064 voluntários que receberam placebo.

As experiências adversas relacionadas à vacina relatadas por pelo menos 1,0% dos indivíduos que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra o HPV (tipos 6, 11, 16 e 18) e também em frequência maior que a observada entre os que receberam placebo são apresentadas na tabela abaixo.

### Experiências Adversas no Local da Injeção e Sistêmicas Relacionadas à Vacina Quadrivalente Recombinante contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18)\*

Experiência Adversa (1 a 5 dias após a vacinação)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (N= 6.160) %	Placebo contendo Alumínio (N= 3.470) %	Placebo de Solução Fisiológica (N= 594) %
<i>Local da administração</i>			
Dor	81,3	75,4	45,4
Inchaço	24,2	15,8	7,7
Eritema	23,6	18,4	13,2
Hematoma	2,6	3,2	2,2
Prurido	2,7	2,8	0,9
Experiência Adversa (1 a 15 dias após a vacinação)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (N= 6.160) %	Placebo (N= 4.064) %	
<i>Sistêmica</i>			
Febre	10,1	8,4	

\* As experiências adversas relacionadas à vacina foram relatadas por pelo menos 1,0% dos indivíduos que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra HPV (tipos 6, 11, 16 e 18) e também em frequência maior que a observada entre os que receberam placebo.

### Avaliação de Febre Pós-dose

Uma análise de febre por dose é apresentada. Todas as temperaturas (axilar, oral, ótica, retal e qualitativa) foram convertidas para a equivalente oral.

#### Avaliação de Febre Pós-Dose

	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18)	Placebo (% ocorrência)
--	---	---------------------------

Temperatura (°C)	(% ocorrência)			Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3
	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3			
≥37,8 a <38,9	3,7	3,9	4,2	3,0	3,7	3,5
≥38,9	0,4	0,5	0,6	0,3	0,4	0,6

### Experiências Adversas Sistêmicas Comuns por Todas as Causas

As experiências adversas sistêmicas comuns por todas as causas observadas em uma frequência maior ou igual a 1% cuja incidência no grupo da vacina foi maior ou igual à incidência do grupo placebo são apresentadas.

#### Experiências Adversas Sistêmicas Comuns por Todas as Causas

Experiência Adversa (1 a 15 Dias Pós-vacinação)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (n= 6.160)	Placebo* (n= 4.064)
Pirexia	12,9	11,0
Diarréia	3,7	3,6
Vômitos	2,4	2,1
Mialgia	2,0	2,0
Tosse	1,9	1,6
Dor de dente	1,3	1,3
Infecção do trato respiratório superior	1,5	1,5
Mal-estar	1,2	1,2
Artralgia	1,2	1,0
Insônia	1,0	0,9
Congestão nasal	1,1	1,0

\* Placebo que continha alumínio ou não

## 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Esta seção apresentará brevemente os resultados de eficácia dos estudos apresentados pelos demandantes (GSK e MSD) e exibirá mais detalhadamente os resultados da revisão sistemática elaborada por Novaes e col. (2012)<sup>1</sup> e financiada pelo Ministério da Saúde.

### 3.1. Vacina Bivalente<sup>2</sup>

**Demandante:** Glaxo Smith Kline do Brasil (GSK)

<sup>1</sup> Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação da vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunização / PNI do Brasil. Disponível em: <http://portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/detEstudo.cfm?codigo=81&evento=6&v=true>. Acessado em: 01/12/2012.

<sup>2</sup> Trecho retirado do Dossiê enviado pela empresa para submissão do pedido de incorporação.

**Nome comercial:** Cervarix®

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para obter a evidência científica disponível que comparasse as intervenções de interesse. Para tal utilizaram-se as bases de dados MEDLINE e CENTRAL.

Os estudos encontrados foram analisados por revisores independentes segundo os critérios de elegibilidade:

a) tipos de pacientes: mulheres saudáveis.

b) tipos de estudos: estudos clínicos, prospectivos, randomizados e controlados (ECR), revisões sistemáticas da literatura com ou sem meta-análise e estudos de avaliações econômicas comparando os agentes de interesse entre si ou a placebo ou a rastreamento.

c) intervenções: vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04) ou vacina quadrivalente recombinante contra HPV (tipos 6, 11, 16 e 18).

d) comparadores: programa de rastreamento de câncer de colo do útero.

e) desfechos de interesse: redução de lesões no colo do útero NIC1, NIC2 e NIC3, proteção cruzada e segurança.

Foram excluídos estudos que não apresentaram resultados comparativos em relação à eficácia ou a efetividade das intervenções estudadas e que relataram o uso das vacinas em indivíduos com outras enfermidades ou aqueles estudos que utilizaram polivacinas.

Apesar dos estudos de interesse para essa revisão serem os Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), optou-se também por apresentar e caracterizar todos os trabalhos publicados que, de alguma forma, compilaram as informações científicas de eficácia das vacinas como as revisões, as meta-análises e as avaliações econômicas.

Os ensaios clínicos que abordaram a eficácia da vacina incluídos na revisão sistemática estão caracterizados na Tabela 1.

Tabela 1. Ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática.

Autor	Ano	Título	Periódico
*Bartlett et al.	2011	The uptake of Human Papillomavirus (HPV) vaccine among adolescent females in the United States: a review of the literature.	J Sch Nurs
*Brewer et al.	2007	Predictors of HPV vaccine acceptability: a theory-informed, systematic review.	Prev Med
*Medeiros et al.	2009	Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review.	Int J Gynecol Cancer
*Rambout et al.	2007	Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials.	CMAJ
Agorastos et al.	2009	Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far.	Vaccine
Cutts et al.	2007	Human papillomavirus and HPV vaccines: a review.	Bull World Health Organ
Gabutti et al.	2009	Vaccine against papilloma virus: a review of the clinical studies.	J Prev Med Hyg
Giles et al.	2006a	Human papillomavirus infection: an old disease, a new vaccine.	Aust N Z J Obstet Gynaecol
Lepique et al.	2009	HPV vaccination: the beginning of the end of cervical cancer? - A Review.	Mem Inst Oswaldo Cruz
Schwarz et al.	2009	Clinical update of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, Cervarix®.	Adv Ther

As meta-análises que abordaram eficácia da vacina por meio de ensaios clínicos randomizados estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Meta-análises consideradas revisão sistemática.

Autor	Ano	Título	Periódico	Conclusão do estudo
Lu et al.	2011	Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis	BMC Infect Dis	Vacina contra HPV é segura, bem tolerada e altamente eficaz na prevenção de infecções persistentes e doenças cervicais entre mulheres jovens. A longo prazo a eficácia e a segurança devem ser abordadas em estudos futuros.
Torre et al.	2007	HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis	Vaccine	A eficácia da vacina contra HPV na prevenção da infecção persistente é alta, mas existe a necessidade de estudos a longo prazo da eficácia da vacina.

Como a maioria dos estudos apresentados foi incluída na revisão sistemática elaborada por Novaes e col., descrita posteriormente, estes não serão detalhados nesta seção.

### 3.2. Vacina Quadrivalente<sup>3</sup>

**Demandante:** Merk Sharp & Dohme

**Nome comercial:** Gardasil®

A MSD, em seu dossiê, mencionou a revisão realizada pelo Ministério da Saúde no Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde – BRATS –, além de uma tabela com as características e os resultados de todos os ensaios clínicos publicados avaliando a vacina quadrivalente (Gardasil®) ou a vacina monovalente contra HPV 16, a qual deu origem às demais.

Os estudos incluídos foram: Koutsky et al. (2002), Mao et al. (2006), Rowhani-Rahbar et al. (2009), Villa et al. (2005), Villa et al. (2006), Olsson et al. (2007) – ensaios clínicos de fase II –, Wheeler et al. (2008), Garland et al. (2007), FUTURE II (2007), Block et al. (2006), Capen et al. (2007), Reisinger et al. (2007), Muñoz et al. (FUTURE III, 2009).

Como todos os estudos incluídos individualmente foram incluídos na revisão sistemática elaborada por Novaes e col., descrita posteriormente, estes não serão descritos nesta seção.

<sup>3</sup> Trecho adaptado do Dossiê enviado pela empresa para submissão do pedido de incorporação.

### 3.3. Ministério da Saúde

A discussão sobre a incorporação da vacina contra HPV tem sido pautada no Ministério da Saúde desde o registro da primeira vacina pela ANVISA em 2006, quando foi criado um Grupo de Trabalho pela portaria GM/MS nº 3.124, de 7 de dezembro de 2006, sob a coordenação executiva do Instituto Nacional de Câncer e participação de vários departamentos estratégicos do Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ e Universidade de São Paulo – USP.

À época existiam relevantes lacunas no conhecimento que somaram contra a incorporação da vacina.

Em 2011, em resposta ao Projeto de Lei nº 231/2011, o Ministério da Saúde voltou a se posicionar sobre o assunto, contrário à incorporação, tendo em vista a proposta de vacinar tanto meninas pré-púberes como mulheres até os 44 anos de idade e a permanência de dúvidas com relação à implementação da vacinação como estratégia de saúde pública, assim como com relação ao custo-efetividade da incorporação, tendo em vista a realidade brasileira. No entanto, já havia o posicionamento do Ministério da Saúde quanto à revisão desta decisão tão logo fosse concluído o estudo proposto pela Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS sobre: “Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação da vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunização/ PNI do Brasil”<sup>xxii</sup>. O estudo foi concluído recentemente e é a base científica referencial deste relatório, assim como o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde – BRATS<sup>xxiii</sup>, publicado em dezembro de 2011. As informações presentes nas seções de Eficácia, Segurança, Avaliação Econômica e Impacto Orçamentário foram retiradas desses estudos.

Ademais, em agosto de 2012, foi criado novo Grupo de Trabalho do Ministério da Saúde, composto por departamentos estratégicos das Secretarias de Vigilância em Saúde, de Atenção em Saúde e de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, para analisar a implantação da vacina contra HPV no contexto do Sistema Único de Saúde. Dessa análise foi elaborado um parecer técnico que também subsidia esse relatório.

Os ensaios clínicos das duas vacinas, realizados com patrocínio das indústrias produtoras, incluíram grande número de mulheres, entre 15 e 26 anos, de muitos países e importante participação brasileira, com estratégias complexas no desenho geral e no seguimento<sup>xxiv,xxv,xxvi,xxvii,xxviii,xxix</sup>. Muitos aspectos relativos à história natural (infecção/remissão/reinfecção, imunidade natural, proteção cruzada, etc.) e formas de atuação do vírus ainda precisam ser aprofundados, e diversos estudos estão

em andamento, com diferentes perspectivas, sobre o HPV e câncer de colo do útero e outros cânceres, no Brasil e países da América Latina<sup>xxx</sup>.

Os ensaios clínicos, randomizados e duplo-cegos, já foram concluídos (Gardasil®: FUTURE I e II 2002-2007, com alocação de 18.174 mulheres entre 16 e 26 anos; Cervarix®: PATRICIA 2004-2009, com alocação de 18.644 mulheres entre 15 e 25 anos). Ambas as vacinas demonstraram ao longo do seguimento segurança e eficácia elevada (acima de 95%), representada por redução na prevalência de lesões genitais precursoras, e proteção continuada contra a infecção pelo tipo de HPV contido na vacina, em mulheres não expostas ao HPV confirmado por meio de teste sorológico negativo e que receberam o esquema completo de vacinação (por protocolo). A eficácia se mostrou bem menor (em torno de 50%) em populações que incluíam mulheres já infectadas pelo HPV ou que receberam esquema incompleto de vacinação (intenção de tratar), como se verifica nas revisões sistemáticas da literatura sobre o tema<sup>xxxii,xxxiii</sup>.

As mulheres incluídas no grupo por protocolo representariam, do ponto de vista da condição epidemiológica e imunológica para a vacina, as meninas pré-adolescentes da população<sup>xxxiii</sup>, razão pela qual as vacinas foram aprovadas para uso a partir dos 9 anos, e as mulheres no grupo por intenção de tratar representariam as mulheres da população após o início da atividade sexual.

Foram publicados recentemente, para ambas as vacinas, resultados finais da eficácia encontrada nos estudos, além de resultados específicos por tipos de desfecho (lesões de baixo e alto risco para câncer de colo do útero, HPV não vacinais, outros tipos de câncer, verrugas e outras lesões genitais) e tipo de população (diferentes faixas etárias de mulheres, mulheres sem e com contato prévio com HPV, meninos e homens)<sup>xxxiv,xxxv,xxxvi,xxxvii</sup>. Como o foco desse estudo está no câncer de colo do útero, serão apresentados apenas os desfechos de interesse para esta doença e o desfecho mais relevante, lesões cervicais precursoras de tipo NIC III. Os desenhos e desfechos apresentam diferenças metodológicas, mas podem ser comparados para esse objetivo.

1) **Vacina Quadrivalente:** Eficácia vacinal **após 42 meses** após a primeira dose da vacina para lesões por HPV 16/18 do tipo NIC 2/3 ou mais:

- Por protocolo (n=7.864): 98,2 (93,3-99,8) e
- Por intenção de tratar (n= 8.823): 51,5 (40,6-60,6).

As diferenças na eficácia nos grupos por intenção de tratar entre as mulheres vacinadas e controles aumentaram a partir do primeiro ano. A eficácia foi menor em mulheres entre 22 e 26 anos, com 3 ou 4 parceiros sexuais e história de alterações no exame de Papanicolaou<sup>xxxviii</sup>. Resultados dos ensaios nas amostras de mulheres soropositivas para o HPV e DNA positivas ou negativas para vírus

vacinais e mulheres com doença cervical e vulvar têm sido publicados, buscando evidenciar eficácia vacinal na proteção da re-infecção/ reativação desses vírus ou evolução para lesões precursoras, mas estudos adicionais são necessários<sup>xxxvi,xxxvii,xxxix</sup>.

2) **Vacina Bivalente:** Eficácia vacinal (*end-of-study efficacy*) **após 48 meses** para lesões NIC III ou mais por HPV 16/18:

- Total da coorte vacinada/virgens (TCV- Naive) (n=5.466): 100% (85,5-100) e
- Total da coorte vacinada (TCV) (n=8.694): 45,7% (22,9-62,2).

A eficácia para todos os tipos de HPV foi de 93,2% (78,9-98,7) na coorte de mulheres que não tiveram contato anterior com o vírus HPV (TCV Naive) e 45,6% (28,8-58,7) na coorte total vacinada (TCV). A eficácia na TCV foi decrescente com a idade, sendo maior entre as mulheres com 15-17 anos<sup>xi</sup>. Foram apresentados também resultados de eficácia cruzada contra NIC II, com ou sem co-infecção por HPV 16/18, para tipos de HPV não vacinais na TCV: 30,4 % (12,7-44,6) para as espécies A9 (31/33/35/52/58) e 52,1 % (27,0 a 69,2) para as espécies A7 (39/45/59/68) (sendo de 90,5% para o HPV 45)<sup>xli,xlii</sup>, e para número de doses da vacina menor que 3 (duas doses parecem ser também eficazes, mas o estudo não permite conclusões)<sup>xliii</sup>.

A comparação da eficácia na proteção cruzada das duas vacinas para infecção por HPV 31,33 e 45 tem sido objeto de estudos recentes e se constitui em argumento que pode ser utilizado para influenciar na decisão dos países pela introdução de uma ou outra vacina. A existência de proteção cruzada na história natural da infecção por HPV ainda é objeto de discussão, mas tem sido observada a presença de proteção cruzada vacinal, e os estudos sugerem maior eficácia nesse quesito, a curto prazo, mas com resultados ainda não conclusivos<sup>xliv,xlv,xlvi</sup>.

Artigo recente com revisão da literatura sobre a eficácia da vacina contra a infecção pelo HPV em idades acima do recomendado pela OMS (meninas antes do início da atividade sexual, entre 9 e 13 anos) conclui que ela se reduz fortemente com a idade e considera que a inclusão de faixas etárias adicionais na rotina de programa de imunização criaria desafios adicionais organizacionais e de adesão, resultando em impacto sobre o custo-efetividade, um problema importante para países com recursos limitados, sempre finitos em qualquer país. Apesar disso, há frequente recomendação para a inclusão de mulheres nos programas de imunização da vacina HPV, com base em 4 grandes questões de ordem epidemiológica e imunológica que, no entanto, não se sustentam com a análise da literatura. O argumento que tem sido apresentado com mais ênfase em defesa da inclusão ampliada de mulheres é que a vacina protege contra a re-infecção pelo vírus vacinal, ao contrário da infecção natural, mas a

análise da literatura indica que não existe ainda evidência suficiente para essa afirmação, dada a necessidade de seguimento prolongado e amostras ampliadas<sup>xlvii</sup>.

Estão sendo desenvolvidos estudos para vacinas que permitam a proteção contra outros tipos de HPV com potencial oncogênico, bem como vacinas potencialmente com atuação também terapêutica sobre o HPV<sup>xxvii,xxx,xlviii,xlix</sup>.

Na fase IV dos ensaios clínicos, objetiva-se demonstrar a efetividade da vacina, e o desafio está em ter populações de estudo que se assemelhem às populações em geral às quais a vacina é oferecida, o que se mostra difícil. O desfecho de maior interesse, câncer de colo do útero, é raro e só se manifesta após um longo período, a partir de 15 a 20 anos pós-exposição<sup>l</sup>, e os ensaios não foram planejados para mensurar esse resultado com poder estatístico, pois exigiriam enorme investimento e longo tempo para o seguimento de um número muito elevado de mulheres por duas a três décadas.

Os protocolos de vigilância de pós-comercialização, voltados principalmente para a identificação de eventos adversos, permitirão acompanhar também aspectos específicos que podem afetar de forma importante o impacto da vacina, como a persistência da sua proteção imunológica, segurança, impacto nas estratégias de rastreamento de câncer de colo uterino, comportamento sexual, cobertura, adesão, substituição de tipos de HPV oncogênicos, carga da infecção/doença, etc<sup>li</sup>. No entanto, uma vez introduzida uma vacina nos programas de imunização, observa-se repetidamente que o financiamento para esses estudos deixa de ser prioridade para os financiadores dos ensaios clínicos.

Nos ensaios clínicos, foram observados eventos adversos leves, como dor local, e raros eventos adversos graves, como choque anafilático<sup>xi,xxxii</sup>. São poucas as contraindicações, principalmente para gestantes, pacientes com doenças agudas e com alergia aos componentes da vacina, podendo ser administrada concomitantemente a outras vacinas<sup>lii,liii</sup>.

#### 4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Com base na revisão da literatura internacional sobre as vacinas contra a infecção pelo HPV e dos estudos de avaliação econômica e sobre a epidemiologia da infecção pelo HPV e do câncer de colo do útero no Brasil, do Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero e gastos do sistema de atenção e das famílias com os procedimentos que fazem parte do Programa, foi desenvolvida análise de custo-efetividade de vacina contra a infecção por HPV no contexto brasileiro.

O modelo de análise de decisão utilizado foi o modelo CERVIVAC, programa computacional desenvolvido como parte das atividades da PAHO ProVac Initiative, projeto coordenado pelo Dr. Jon Andrus, com financiamento da Gates Foundation (2009-2013), que tem por objetivo fortalecer a

capacidade técnica dos países da Região de desenvolver estudos baseados em evidências científicas, para apoiar as decisões sobre incorporação de novas vacinas, em especial Rotavírus, Pneumo conjugada, HPV e Influenza.

Foram desenvolvidas e passam por aprimoramento contínuo as ferramentas e modelos para análise de decisão de CE de vacinas: a) Modelo TRIVAC para pneumo conjugada, RV e Hib (2008-2010), utilizado por 9 países; b) Modelo CERVIVAC (2011) para HPV, estudos piloto em 4 países; c) Modelos para análise de custos de programas de imunização e impacto orçamentário. A utilização do modelo CERVIVAC nesse estudo representa uma contribuição da Organização Panamericana da Saúde/OPAS para a viabilização e qualidade do estudo nacional, além de permitir que o estudo possa ser continuamente atualizado, e que sejam desenvolvidas comparações com estudos semelhantes em outros países da América Latina e Caribe.

O modelo no qual o CERVIVAC está baseado é um modelo estático, de tipo árvore de decisão, com recursos para cálculo de estimativas específicas em paralelo, em que uma ou sucessivas coortes de meninas ou mulheres podem ser acompanhadas por até 100 anos. Inclui dados e estimativas para as seguintes variáveis analíticas:

- Taxa de desconto de custos e benefícios
- Estrutura etária e esperança de vida da população;
- Incidência e mortalidade anual por câncer de colo do útero;
- Proporção de casos de câncer local e regional;
- Valor de DALYs (*disability-adjusted life years - anos de vida perdidos ajustados por incapacidade*) para essas condições;
- Proporção de casos que têm acesso a tratamento por tipo de provedor (público e privado) por câncer local e regional;
- Sobrevida em 5 anos dos casos de câncer local e regional;
- Custos médios diretos e indiretos do tratamento dos casos de câncer local e regional por setor público e privado;
- Eficácia da vacina baseada na % de casos de câncer de colo de útero causados pelo HPV 16 e 18;

- Características do programa de imunização proposto: cobertura no primeiro ano de vacinação de cada uma das 3 doses, proporção de meninas vacinadas nas escolas e nos serviços de saúde;
- Custos da implementação da introdução da vacina HPV no Programa Nacional de Imunizações: custos das vacinas, administração, cadeia de frio, logística, treinamento, divulgação para a população, monitoramento do impacto populacional pós-introdução, em nível federal, estadual e municipal;
- Rastreamento: proporção de mulheres que já se submeteram ao exame de Papanicolaou e proporção de mulheres que seguem o protocolo recomendado;
- Proporção de mulheres que utilizam o setor público e privado para realização do exame de Papanicolaou, colposcopia, biópsia e tratamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino:
- Custos por setor público e privado do exame de Papanicolaou, colposcopia, biópsia e tratamento de lesões precursoras; e
- Sensibilidade do exame de Papanicolaou em detectar NIC II no programa de rastreamento.

O programa CERVIVAC permite comparar coortes em que são modeladas diferentes estratégias de rastreamento e diferentes estratégias de imunização. Ao ser do tipo estático, o modelo não permite identificar o efeito de proteção de rebanho e não leva em conta o efeito sobre a população masculina da vacina contra HPV 16 e 18. Também não puderam ser incluídas na análise os efeitos dos HPV 6 e 11 sobre as verrugas genitais, nem da vacina sobre outros cânceres em que os HPV 16 e 18 têm participação, mas esse é um desenvolvimento metodológico futuro a ser alcançado pela equipe responsável pela construção do CERVIVAC.

No estudo, foi adotada a análise do custo-efetividade da perspectiva do sistema de saúde público e privado da introdução de vacina contra HPV 16 e 18 (sem diferenciação para Gardasil® ou Cervarix®) com desfecho para o câncer de colo do útero, em que se compara uma coorte de meninas a partir dos 10 anos que representam a situação epidemiológica, de rastreamento e de tratamento às lesões precursoras e câncer atuais, com uma coorte de meninas em que se aplicam 3 doses de vacina contra HPV aos 10 anos, mantendo as condições de rastreamento e tratamento às lesões precursoras e câncer como são atualmente. Não foi introduzida na análise a imunização de várias coortes de meninas ou jovens como proposta de *catch-up* e não foi prevista a necessidade de dose adicional da vacina após 10 anos. Essa análise permite compreender a efetividade e o custo da sua introdução em cada coorte sucessiva a ser vacinada, por diferentes desfechos: custo por DALY ganho, custo por ano de vida ganho,

custo por caso evitado, custo por morte evitada. Essa análise não permite identificar diretamente o impacto populacional da introdução da vacina sobre a incidência e mortalidade do câncer a partir da sua introdução.

Os parâmetros utilizados no modelo encontram-se na Figura abaixo.

**Quadro 6.1- Parâmetros e valores adotados para a construção do modelo de análise de decisão baseado no programa CERVIVAC, tendo como referência o ano de 2008**

Parâmetros	Valores	Referência
Taxa de desconto custos e benefícios	5%	Diretrizes Ministério da Saúde
Mortalidade por câncer de colo de útero por idade	Taxas de mortalidade por faixa etária	Azevedo e Silva, 2012
Incidência câncer colo de útero por idade	Taxas de incidência por faixa etária	Azevedo e Silva, 2012
Proporções câncer local (estádio I e II) e câncer regional (III e IV)	Local 55% (30%, 60%) Regional 45% (70%, 40%)	Fundação Oncocentro SP, 2009
DALYs	Local: 0,92 Regional: 0,25	GBD/WHO, 2004
Sobrevivência após 5 anos câncer local e regional	Local: 80% Regional: 40%	Fundação Oncocentro SP, 2009
Acesso a tratamento do câncer local e regional e por setor público e privado	Local: 75% (70%, 90%) Regional: 75% (80%, 90%) Local: público 75% (70%, 90%) privado complementar Regional: igual ao local	Relação entre mortalidade e incidência e estudo MS PNAD 2008
Custos diretos tratamento câncer local e regional por setor público e privado: valor médio mulher tratada	Público: Local R\$ 4340,00 Regional R\$ 6418,00 Privado: Local R\$ 6180,00 Regional R\$ 6920,00	SIA/SUS, SIH/SUS
População de mulheres por faixa etária e esperança de vida	Distribuição faixa etária número de mulheres e esperança de vida População 10 anos: 1.680.678	IBGE, Brasil UNPOP
Esquema vacinal e local de imunização	Três doses aos 10 anos, 10% nas escolas e 90% nos serviços de saúde	Recomendação fabricantes e estimativas autores
Cobertura vacinal ano início por dose	Dose 1: 80% (70%, 90%) Dose 2: 60% (50%, 70%) Dose 3: 50% (40%, 60%)	Estimativas literatura
Custos da vacina, administração, logística e investimento	Preço dose vacina: R\$ 24,13 Administração, logística investimento, por dose: R\$ 8,33	Fundo Rotatório OPAS Estimativas PNI
Eficácia da vacina por idade de administração	10 anos: 95,3 (87,6, 98,7)	Lu, 2011
Participação HPV 16 e 18 no câncer de colo de útero	70% (52%, 85%)	Ciapponi, 2011 Gonçalves & Azevedo e Silva, 2012
Papanicolaou na vida e % de adesão ao programa oficial	Papa na vida: 80% Adesão protocolo: 50%	PNAD, 2008 Estimativas
Utilização de serviços Papa, colposcopia, biópsia e tratamento, público e privado	Papa: público 65% (50%, 80%), privado complementar Colposcopia, biópsia e tratamento: público 70% (60%, 85%), privado complementar	PNAD, 2008
Custos serviços Papa, colposcopia, biópsia e tratamento das lesões precursoras, público e privado	Papa: público R\$ 9,90 privado R\$ 86,60 Colposcopia: público R\$ 18,75 privado R\$ 99,50 Biópsia: público R\$ 33,20 Privado R\$ 99,50 Tratamento: R\$ 111,10 R\$ 440,40	SIA/SUS SIH/SUS
Impacto programa de rastreamento: % de lesões NIC II detectadas que são verdadeiros positivos	57% (38%, 76%)	Arbyn, 2008

O resultado da Razão Incremental de Custo-Efetividade encontrada nesse estudo foi de **R\$ 18.121,00**, o qual pode ser considerado custo-efetivo, segundo os parâmetros adotados pela OMS. O valor encontrado está próximo do obtido no estudo de Colantonio e col.<sup>liv</sup>, com modelo de Markov e perspectiva dos serviços de saúde, mas mais elevado do que os encontrados por Goldie e col.<sup>lv</sup> e Vanni e

col.<sup>vi</sup>, com modelo dinâmico e perspectiva da sociedade. Ainda que mais simples e conservador, o modelo adotado permitiu a visualização das questões que necessitam ser consideradas nas análises a serem feitas pelos gestores nos processos de decisão sobre a incorporação da vacina HPV ao PNI.

São aspectos importantes a serem considerados: o dimensionamento dos investimentos e gastos a serem feitos para a introdução da vacina, os fatores que poderão influenciar o alcance de cobertura adequada, a compreensão de que o impacto sobre a incidência do câncer de colo do útero em perspectiva populacional só poderá ser observada a partir dos 20 anos de início da imunização e que é imperativo o aprimoramento e sustentabilidade de programa de rastreamento. Para análise desses fatores, o desenvolvimento das estimativas e a análise realizada podem contribuir.

Foi realizada análise de sensibilidade, de tipo univariada, para alguns parâmetros e valores, em que se observou, entre as variáveis consideradas, que apenas uma menor taxa de desconto e alta incidência e mortalidade tornariam a introdução da vacina muito custo-efetiva.

<b>Parâmetros e valores</b>	<b>RCEI/DALY evitado</b>
Caso Base	R\$ 18.121
Desconto 3%	R\$3.814
Baixa incidência e mortalidade câncer	R\$22.676
Alta incidência e mortalidade câncer	R\$8.495
Menor acesso ao tratamento câncer	R\$18.243
<i>Waning</i> 1%/ano e dose reforço aos 25 anos com 60% cobertura	R\$31.833
Baixa eficácia da vacina	R\$19.443
Baixa cobertura 16/18 (52%)	R\$24.323
Alta cobertura 16/18	R\$14.424
Custos sistêmicos menores do programa de vacinação (metade)	R\$14.030

Em conclusão, o estudo, em que foram estimados de forma aprofundada parâmetros nacionais para a epidemiologia do câncer de colo do útero, o rastreamento e as condições para a introdução de vacina contra o HPV no Programa Nacional de Imunização (PNI) e estudo de custo-efetividade realizado permitiram verificar que a introdução da vacina deverá trazer benefícios para o controle do câncer de colo do útero, mas isso exigirá grandes investimentos por parte do PNI, devendo ser garantidas as condições adequadas para a sua sustentabilidade e equidade do programa em perspectiva populacional, bem como para o aprimoramento do programa de rastreamento.

## 5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Visando à tomada de decisão sobre a incorporação da vacina contra o vírus do papiloma humano (HPV) no Sistema Único de Saúde (SUS), o Departamento de Ciência e Tecnologia, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DECIT/SCTIE/MS), realizou um estudo do impacto orçamentário pelo qual se estimou qual seria o valor gasto pelo governo, caso este decidisse introduzir a nova tecnologia. Segundo Novaes (2012), em um cenário em que existem duas vacinas disponíveis contra o HPV, a escolha entre elas deverá ser feita com base em diversos fatores, tais como a epidemiologia do HPV, fatores organizacionais, dados relativos à segurança, eficácia, preço e sustentabilidade na oferta da vacina e continuidade do programa. Este item do Relatório tem como foco o preço/custo da introdução da vacina.

O estudo do impacto orçamentário diferencia-se daquele denominado de análise de custo-efetividade em pelo menos dois pontos fundamentais: (1) O período utilizado para estimação vai de um a cinco anos (curto-prazo), enquanto que estudos de custo-efetividade utilizam períodos de tempo para toda a vida, e (2) Uma nova tecnologia é gradualmente incorporada no sistema de saúde, ou seja, o processo de substituição de tecnologias é gradual (o que não acontece em estudos de custo-efetividade).

Foram delineados dois grandes cenários: (1) baseado em evidências científicas e considerando a cobertura previamente esperada da vacina e (2) definido pela política de incorporação da vacina contra o HPV.

O custo e o impacto orçamentário da introdução da vacina contra HPV foram analisados para o período de três anos (2013, 2014 e 2015), em 13 cenários de faixas etárias, considerando: o orçamento atual do PNI; a população-alvo da vacinação; a cobertura vacinal de 100% para três doses; o quantitativo e preço de aquisição da vacina por meio da OPAS, prevendo 5% de perda técnica; o custo da logística; e o câmbio projetado para o ano.

Assumiram-se as seguintes hipóteses comuns aos dois cenários:

- **População:** Os dados sobre a quantidade de pessoas do sexo feminino em cada faixa etária foram obtidos com base nos Censos 2000 e 2010 do IBGE disponíveis no DATASUS. Como as projeções deste Relatório são para os anos de 2013, 2014 e 2015, foi utilizada uma tendência temporal para extrapolar os valores para esses anos.

- **Descrição da intervenção:** Existem duas vacinas disponíveis no mercado: Gardasil®, da Merck Sharp & Dohme (quadrivalente, tipos 6, 11, 16 e 18), e a Cervarix®, da Glaxo Smith Kline (bivalente, tipos 16 e 18).
- **Perspectiva do estudo:** Perspectiva do SUS, por meio do Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde (PNI/MS).
- **Horizonte temporal:** Período de três anos: tempo capaz de capturar os custos e consequências relevantes para a análise do estudo em questão.
- **Custo de comercialização da vacina contra o HPV:** O preço das vacinas para o ano de 2012, segundo a emenda I do *Programa Ampliado de Inmunizaciones*, é de cerca de US\$ 15,00.
- **Custo da logística para implantar um programa de vacinação em âmbito nacional:** Custos adicionais gerados por diversos fatores são, normalmente, produzidos pela introdução de novas tecnologias e são de difícil mensuração. Estima-se que os custos da rede de frio e os custos de administração sejam em torno de US\$ 10,00 por menina vacinada (Novaes, 2012).
- **Eventual redução de custo em outras áreas da saúde:** Não haverá redução de custos em outras áreas da saúde no curto prazo, ou seja, a diminuição dos gastos com câncer de colo do útero que serão evitados devido à vacina certamente será observado em um prazo muito mais longo, conforme já assinalado.

Dessa forma, a introdução da vacina não deveria prejudicar o financiamento dos programas de rastreamento do câncer cervical, pois a vacinação contra HPV não elimina a necessidade do rastreamento posterior.

- **Taxa de câmbio:** Como os preços das vacinas estão em dólares, foi necessário convertê-los para valores em real. Para tanto, assumiu-se a taxa de câmbio de R\$ 2,00, R\$ 2,15 e R\$ 2,17 no triênio 2013/15, respectivamente. Esses valores correspondem às projeções de longo prazo para a taxa de câmbio anual média contidas no Relatório Focus do Banco Central.
- **Número de doses necessárias:** Estudos sobre o assunto apontam evidência da necessidade de três doses da vacina para se obter uma eficácia desejável. Novaes (2012) reforça que o esquema vacinal proposto de três doses seja realizado com a mesma vacina.
- **Perda Técnica:** Foi considerada uma perda técnica de 5% sobre o número total de doses para suprir eventuais problemas, tais como, quebra de frascos da vacina e perda da garantia da qualidade de alguns frascos devido, por exemplo, às mudanças de temperatura, entre outros.

- **Número de beneficiárias da vacina contra HPV:** A vacina deve ser aplicada antes da primeira relação sexual, pois a transmissão do vírus do papiloma humano ocorre, principalmente, via relação sexual (PNI, 2012). A população-alvo foi delimitada na faixa entre 9 e 13 anos de idade.
- **Orçamento do PNI:** A Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunização (CGPNI) orçou o valor total de R\$ 1.578.500.00,00 para a aquisição de imunobiológicos. Utilizou-se a hipótese de que esse orçamento é o mesmo para cada ano estudado.

Assim, dentro de cada cenário foram criados diferentes subgrupos de análise, como por exemplo, vacinar apenas as meninas de 10 anos ou aplicar a vacinação para meninas entre 9 e 13 anos.

A partir das hipóteses previamente listadas, o custo da vacina é representado pela seguinte equação:

$$\text{Custo total da vacina} = \text{custo de vacinação} + \text{custo de logística}$$

Ou seja, para calcular o custo da vacina soma-se o custo da vacinação (que é calculado multiplicando-se o número de doses e perdas por meninas beneficiárias pelo preço por dose da vacina e pela taxa de câmbio) com o custo da logística.

A análise de impacto orçamentário considerando 100% de cobertura na primeira dose, 75% na segunda e 50% na terceira sugere o comprometimento do atual orçamento do PNI de R\$ 138.118.750,00 (8,75%) a R\$ 757.995.700,00 (48,02%) para a vacinação, a depender da faixa etária vacinada, no primeiro ano.

A análise de impacto orçamentário considerando 100% de cobertura nas três doses sugere o comprometimento de R\$ 173.161.450,00 (10,97%) a R\$ 952.782.600,00 (60,36%) para a vacinação em 2013, a depender da faixa etária.

## 6. PARCERIA PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO (PDP)

A partir dos dados dos estudos de eficácia, segurança e custo-efetividade, o Ministro da Saúde anunciou a decisão de realizar a Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) da Vacina Papilomavírus Humano (HPV) como estratégia de incorporação da vacina no SUS, durante a Reunião do Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS), em 31/10/2012.

Para proceder à seleção de propostas da PDP, a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) encaminhou em 19/12/2012 o Ofício Circular nº 33/2012/SCTIE/MS aos Laboratórios Públicos Bio-Manguinhos, Butantan e Funed em que constavam os critérios de avaliação e a convocação dos Laboratórios para apresentarem as propostas na Reunião da Comissão Gestora do MS em 31/01/2013, instituída pela Portaria SCTIE/MS Nº 52, de 23 de outubro de 2012. Destaca-se que, a Funed não apresentou proposta justificando que os dois únicos produtores mundiais das vacinas já tinham acordo com os outros Laboratórios Públicos.

Dando prosseguimento à análise, a Comissão Gestora selecionou como a melhor proposta de PDP a da vacina quadrivalente apresentada pelo Butantan com o parceiro privado Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda – MSD, respaldada nos benefícios adicionais da vacina e também na predominância da adoção dessa vacina nos programas mundiais. Ainda influenciaram a decisão o acordo para transferência de tecnologia avançada, uma vacina nonavalente, com proteção para 90% dos vírus oncogênicos e a proposta que trouxesse maior equilíbrio competitivo público das instituições envolvidas.

Considerando o contexto geral de análise das propostas de PDP para vacina HPV e as adequações requeridas pelo Ministério da Saúde, o projeto executivo apresentado pelo Butantan foi o escolhido para o desenvolvimento, transferência de tecnologia e produção nacional, com início do fornecimento da vacina programado para o ano de 2014, com base seguintes aspectos:

1. Acesso a tecnologias com maior perspectiva de cobertura terapêutica que permite vislumbrar maior proteção à saúde da população, proporcionado pela vacina quadrivalente;
2. Cenário internacional de maior adesão à vacina quadrivalente, com destaque para as aquisições no âmbito do Fundo Rotatório OPAS, em torno de 70% dos países avaliados (quadro abaixo);
3. Devido ao elevado volume de compras do Governo Federal, o Ministério da Saúde conseguiu obter redução significativa no preço da vacina, o que possibilitará ampliar o acesso à população alvo em todos os estados da federação ao preço do Fundo Rotatório OPAS, associado à

transferência de tecnologia, e ainda significativamente inferior (cerca de um décimo) aos preços praticados no mercado privado.

4. Possibilidade de fornecimento à população da vacina Nonavalente quando finalizados os estudos clínicos de Fase III e o seu registro pela Anvisa, no âmbito desta PDP, após análise de custo-efetividade avaliada pelo Ministério da Saúde;

5. Possibilitar maior equilíbrio competitivo público das instituições envolvidas, considerando a necessidade de avanços tecnológicos necessários ao Butantan para equiparação e modernização, e assim garantir a participação como um dos maiores produtores públicos nacionais de vacinas;

6. Possibilitar maior equilíbrio competitivo privado e aproveitamento de plataformas tecnológicas, com sinergias na produção das vacinas de Hepatite A e B;

7. Previsão de investimentos pelo Governo do Estado de São Paulo nos próximos 5 anos para modernização do parque fabril do Butantan, complementado pelo PROCIS – Programa de Apoio ao Desenvolvimento e Gestão dos Laboratórios Públicos.

QUADRO

Países que incorporaram as vacinas e quais tipos de vacinas foram incorporadas:

Região	Países que introduziram a vacina contra HPV no calendário de vacinação	Tipo de Vacina
América do Norte	Canadá	Quadrivalente
	Estados Unidos	Ambas as vacinas
	México	Ambas as vacinas
Caribe e América Central	Honduras	Quadrivalente
	Ilhas Cayman	Quadrivalente
	Panamá	Bivalente
	Porto Rico	Ambas as vacinas
América do Sul	Argentina	Bivalente
	Bolívia	Bivalente
	Colômbia	Quadrivalente
	Guiana	Quadrivalente
	Paraguai	Quadrivalente
	Peru	Bivalente
	Uruguai	Quadrivalente
	Trinidade e Tobago	Quadrivalente
África e Oriente Médio	Israel	Quadrivalente
	Kuwait	Quadrivalente
	Lesotho	Quadrivalente
	Emirados Árabes	Quadrivalente
Ásia/ Pacífico	Austrália	Quadrivalente
	Brunei	Bivalente
	Cingapura *	Ambas as vacinas
	Coréia do Sul	Quadrivalente
	Índia *	Ambas as vacinas
	Japão	Ambas as vacinas
	Malásia	Quadrivalente
	Nova Zelândia	Quadrivalente

Região	Países que introduziram a vacina contra HPV no calendário de vacinação	Tipo de Vacina
Europa	Áustria *	Ambas as vacinas
	Alemanha	Ambas as vacinas
	Bélgica	Ambas as vacinas
	Bulgária	Ambas as vacinas
	Dinamarca	Quadrivalente
	Eslovênia	Quadrivalente
	Espanha	Ambas as vacinas
	França	Ambas as vacinas
	Finlândia	Ambas as vacinas
	Grécia	Ambas as vacinas
	Holanda	Bivalente
	Irlanda	Quadrivalente
	Islândia	Bivalente
	Itália	Ambas as vacinas
	Letônia	Bivalente
	Luxemburgo	Ambas as vacinas
	Macedônia	Quadrivalente
	Noruega	Quadrivalente
	Portugal	Ambas as vacinas
	Reino Unido	Quadrivalente
República Tcheca	Ambas as vacinas	
Romênia	Quadrivalente	
Suécia	Ambas as vacinas	
Suíça	Ambas as vacinas	

\*Sem financiamento do governo

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência científica disponível atualmente confirma que a vacina contra o HPV é eficaz na prevenção de lesões precursoras do câncer de colo do útero (NIC 2 e 3), as quais são diretamente relacionadas ao aparecimento do carcinoma. Porém, deve ser apontado que, para garantir a eficácia na prevenção do câncer de colo do útero propriamente dito, os estudos devem acompanhar as meninas incluídas por tempo suficiente para o desenvolvimento das neoplasias, qual seja superior a 20 anos em média.

Com relação à segurança, considerando que a vacina foi implementada em diversos países do mundo e está sendo utilizada por milhões de crianças e mulheres, pode-se concluir que ela é segura e não está relacionada a eventos adversos graves.

O resultado da Razão Incremental de Custo-Efetividade da vacina contra o HPV, encontrada no estudo de custo-efetividade, tendo como base os preços de aquisição das vacinas pelo fundo rotatório da OPAS, foi de R\$ 18.121,00/DALYs evitados, o qual pode ser considerado, segundo os parâmetros adotados pela OMS, como custo-efetivo na perspectiva do SUS.

Em relação à estratégia de implantação da vacinação no Brasil e as coortes de idade que serão vacinadas nesse primeiro ano da implantação, o Programa Nacional de Imunização (PNI/SVS) definiu que já em 2014, meninas de 10 e 11 anos receberão as três doses necessárias para a imunização, mobilizando investimentos federais de R\$ 360,7 milhões na aquisição de 12 milhões de doses. O Ministério da Saúde pagará cerca de R\$ 30 por dose. A partir de 2015 serão vacinadas a cada ano as meninas de tenham 10 anos de idade.

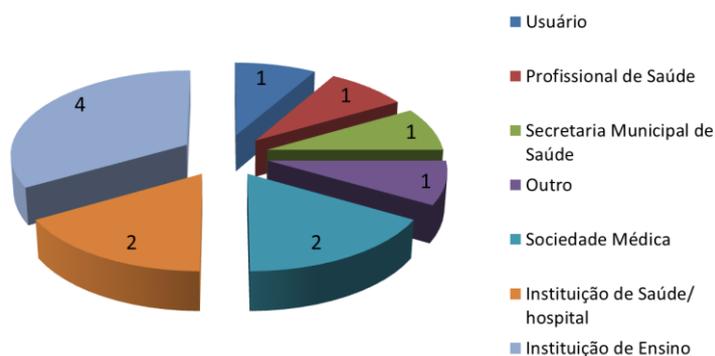
## 8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 17ª reunião ordinária, considerou que ambas as vacinas hoje disponíveis são similares em eficácia e segurança para a finalidade estudada, qual seja a prevenção de lesões precursoras do câncer de colo uterino, e recomendou a incorporação da **vacina quadrivalente** contra o HPV no SUS, considerando a proposta selecionada para a parceria de desenvolvimento produtivo (PDP), bem como a observância às normas definidas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI).

## 9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada no período de 13/07/2013 a 01/08/2013. Foram enviadas 12 contribuições à consulta pública, das quais a maioria foi de instituições de e de saúde, e sociedades médicas, como ilustra o gráfico abaixo:

Contribuições por tipo de instituição à consulta pública nº 26/2013



A síntese e a análise das contribuições encontram-se no quadro abaixo:

Tipo de contribuição	Descrição da contribuição	Análise da Contribuição
Usuário	Gostaria de tomar a vacina	-
Secretaria Municipal de Saúde	<p>Relato da experiência da cidade de Campos dos Goytacazes – RJ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Implantação em 2010 com uma estratégia "híbrida", onde foi combinada uma estratégia de vacinação em escolas, com resgate em 2 postos fixos, para uma coorte de meninas de 11 a 15 anos.</li> <li>- Benefício estendido para as mulheres HIV positivas de 9 a 26 anos;</li> <li>- Foi conduzida uma análise de tolerância e segurança da vacina quadrivalente contra o HPV no município.</li> <li>- Arquivos enviados: resumo da experiência de implantação da vacina no</li> </ul>	-

	<p>município e resumo sobre estudo de acompanhamento de efeitos adversos.</p>	
Instituição de Ensino 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sugestão de ampliação da vacinação ao sexo masculino.</li> <li>- Citação de estudo do CDC sobre o custo benefício com cobertura feminina acima de 70%.</li> <li>- Destaque da importância da vacinação nas lesões acuminadas.</li> </ul>	<p>O público alvo da análise para a incorporação da vacina no SUS foi o sexo feminino. Para ampliação do público alvo será necessária uma nova solicitação e análise.</p>
Instituição de Ensino 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sugestão que se avalie o benefício de se oferecer a vacinação contra a Hepatite B antes da vacinação contra HPV.</li> </ul>	<p>Esta análise deverá ser feita pelo PNI, que definirá a estratégia de implementação da vacina.</p>
Instituição de Ensino 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sugestão que faça parte da estratégia de implementação da vacina, programas educativos com informações básicas sobre o HPV e sua relação com o câncer de colo uterino.</li> <li>- Estudo enviado: Implementação da vacina em países de baixa e média renda e as principais barreiras para a implementação.</li> </ul>	<p>Esta análise deverá ser feita pelo PNI, que definirá a estratégia de implementação da vacina.</p>
Instituição de Ensino 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atitude acertada em implantar a vacinação.</li> <li>- Preocupação com a colocação da transmissão do vírus como uma DST.</li> <li>- Sugestão de ampliação da vacinação para meninas de até 16 anos e para meninos.</li> <li>- Estudo: O papel etiológico do HPV no câncer esofágico de células escamosas: metanálise</li> </ul>	<p>A coorte de meninas que serão vacinadas foi definida a partir de critérios de custo-efetividade e do seu impacto orçamentário.</p>
Instituição de Saúde/ Hospital	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Correções com relação à padronização de terminologias</li> </ul>	<p>O texto foi revisado a partir das contribuições</p>

	técnico-científicas e ajuste de referências.	realizadas.
Instituição de Saúde/ Hospital	<p>Contribuições:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incluir na discussão as outras alternativas de rastreamento, como citologia líquida e testes de HPV e os desafios e oportunidades relativos à inclusão de novas tecnologias no rastreamento do câncer de colo do útero;</li> <li>- Ausência da indicação da vacina quadrivalente para prevenir infecções anais e lesões precursoras do câncer anal causados por HPV 6, 11, 16 e 18 para homens e mulheres (aprovação em dezembro de 2012- ANVISA);</li> <li>- Colocar as questões de transmissão e carga de doença envolvendo tanto mulheres quanto homens, no que concerne cânceres anogenitais, da orofaringe, verrugas genitais e papilomatose respiratória recorrente.</li> </ul>	<p>As outras alternativas de rastreamento não foram o foco da análise. Para isto será necessária uma nova solicitação e uma análise técnica.</p> <p>O desfecho final de interesse da análise foi a prevenção do câncer de colo do útero.</p>
Profissional de Saúde	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Queixa sobre o fato do relatório ter sido publicado após a divulgação da vacinação pelo Ministério da Saúde na grande mídia;</li> <li>- Questionamento sobre o modelo econômico utilizado (CERVIVAC) e suas limitações;</li> <li>- Questionamento sobre a opção para a transferência tecnológica para a produção da vacina.</li> <li>- Estudo: Riscos e Benefícios da Vacinação contra HPV</li> </ul>	<p>A divulgação da estratégia de vacinação contra o HPV foi realizada logo após a deliberação do Plenário da CONITEC.</p> <p>Todo modelo econômico apresenta limitações, e há que se ter clareza destes e explicitá-los para o tomador de decisão. A CONITEC manifesta-se satisfeita com a apresentação dos resultados do estudo de custo-efetividade, apesar das suas reconhecidas</p>

		limitações.  A CONITEC baseou sua decisão nas tecnologias disponíveis no momento para o mercado brasileiro.
Sociedade Médica Brasileira de Medicina de Família e Comunidade - SBMFC)	1  - Questionamento sobre as lacunas do conhecimento.  - O Ministério da Saúde deveria divulgar a análise de custo-efetividade realizada.	A CONITEC baseou sua decisão a partir das melhores evidências disponíveis.  O estudo de custo-efetividade está disponibilizado na íntegra no banco de estudos da REBRATS – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde <a href="http://189.28.128.101/rebrats/visao/sociedade/estudo.cfm">http://189.28.128.101/rebrats/visao/sociedade/estudo.cfm</a>
Sociedade Médica Brasileira de Imunizações - SBIm)	2  - Apoia e parabeniza o Programa Nacional de Imunizações (PNI) e coloca-se à disposição do Ministério para discutir e definir a melhor estratégia de implementação da vacina.	-

## 10. DELIBERAÇÃO FINAL

Aos 5 (cinco) dias do mês de setembro de 2013, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011, que na presença dos membros deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da vacina quadrivalente contra o HPV, considerando a proposta selecionada para a parceria de desenvolvimento produtivo (PDP), e as normas definidas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI).

## 11. DECISÃO

### PORTARIA Nº 54, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2013

*Torna pública a decisão incorporar a vacina quadrivalente contra HPV na prevenção do câncer de colo do útero no Sistema Único de Saúde - SUS.*

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporada a vacina quadrivalente contra HPV na prevenção do câncer de colo do útero no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 224, de 19 de novembro de 2013, pág. 39.

## 12. ESTRATÉGIA DE IMPLANTAÇÃO: Normas definidas pelo PNI

A partir da recomendação do Grupo Técnico Assessor de Imunizações da Organização Pan-Americana de Saúde (TAG/OPAS) e após a aprovação pelo Comitê Técnico de Imunizações do PNI, optou-se por adotar o esquema vacinal estendido, composto por três doses (0,6 e 60 meses).

Esse esquema já é adotado por países como Canadá, México, Colômbia e Suíça. Com a adoção desse esquema será possível ampliar a vacinação do grupo alvo, inicialmente proposto para adolescentes de 10 a 11 anos, para adolescentes de 11 a 13 anos de idade, oportunizando, assim, o acesso à vacinação a mais duas faixas etárias, dispondo dos mesmos recursos.

Em anexo a Nota Técnica elaborada pelo PNI esclarecendo os detalhes da estratégia de implantação.

## 13. Anexos



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS  
Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações  
SCS, Quadra 4, Bloco A, Edifício Principal  
Brasília/DF, CEP: 70304-000  
Tel. (61) 3213-8297

**Informe sobre a introdução da Vacina HPV será oferecida a partir de 2014, no calendário de vacinação da adolescente.**

### **Vacinação contra HPV**

O Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunização (PNI), a partir de 2014 amplia o Calendário Nacional de Vacinação com a introdução da vacina quadrivalente contra HPV no Sistema Único de Saúde (SUS) para prevenção do câncer do colo do útero. Com a vacina HPV, o SUS passa a ofertar 14 vacinas de rotina no Calendário Nacional de Vacinação. Para a introdução dessa vacina foram investidos R\$ 360,7 milhões para a aquisição de 12 milhões de doses apenas para o primeiro ano. O câncer do colo de útero é um importante problema de saúde pública no país, representando hoje a segunda principal causa de morte por neoplasias entre mulheres. A vacinação, conjuntamente com as atuais ações para o diagnóstico precoce do câncer do colo do útero e as ações educativas, possibilitará prevenir esta doença nas próximas décadas.

### **Indicação de vacina**

Será utilizada a vacina quadrivalente, a qual protege contra HPV dos subtipos 6, 11, 16 e 18, sendo indicada para a prevenção dos cânceres do colo do útero, da vulva e da vagina causados pelo HPV tipos 16 e 18, de verrugas genitais provocadas pelo HPV subtipos 6 e 11 e de lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelo HPV tipos 6, 11, 16 e 18.

### **Público alvo de vacinação**

O público alvo da vacinação é formado pelas adolescentes de 11 a 13 anos, totalizando 5,2 milhões de meninas.

### **Meta da vacinação**

A meta é vacinar pelo menos 80% do grupo alvo, o que representa 4,16 milhões de meninas. O impacto da vacinação em termos de saúde coletiva se dá pelo alcance de 80% de cobertura vacinal, gerando uma “imunidade de grupo”, ou seja, reduzindo a transmissão mesmo entre as pessoas não vacinadas.

### **Esquema vacinal**

O Ministério da Saúde adotará o esquema vacinal estendido, composto por três doses (0, 6 e 60 meses). Esta decisão foi adotada a partir da recomendação do Grupo Técnico Assessor de

Imunizações da Organização Pan-Americana de Saúde (TAG/OPAS), após aprovação pelo Comitê Técnico de Imunizações do PNI.

### **Justificativa do esquema vacinal estendido**

Até o ano de 2012 a vacina HPV havia sido introduzida em 41 países como estratégia de saúde pública. As experiências de implantação da vacina HPV têm mostrado variações quanto à escolha e administração das vacinas. Estudos clínicos randomizados vêm buscando avaliar a resposta imune da vacina HPV com esquemas vacinais alternativos, tanto com ampliação do intervalo entre as doses, quanto com a redução do número de doses. Os estudos de imunogenicidade com duas doses da vacina quadrivalente no grupo de meninas de 9 a 13 anos em comparação com três doses no grupo de mulheres jovens de 16 a 26 anos, mostraram que o critério de não inferioridade foi observado, havendo inclusive maiores títulos de anticorpos no primeiro grupo<sup>4</sup>. Outro ponto interessante se refere ao fato de que quanto maiores os intervalos entre as primeiras duas doses de vacina quadrivalente, maiores são os títulos de anticorpos obtidos imediatamente antes da terceira dose, o que pode resultar em resposta imunológica mais robusta em adolescentes e adultos jovens<sup>5,6</sup>. O esquema estendido já foi adotado por países como Canadá (Quebec e British Columbia), México, Colômbia e Suíça.

### **Vantagens do esquema vacinal estendido**

- O esquema estendido seguirá a recomendação do TAG emitida em julho de 2013 e já adotada por países como Canadá (Quebec e British Columbia), México, Colômbia e Suíça;
- Com a adoção desse esquema, será possível ampliar a vacinação do grupo alvo inicialmente proposto de adolescentes de 10 a 11 anos, para adolescentes de 11 a 13 anos de idade, oportunizando, assim, o acesso à vacinação a mais duas faixas etárias e a grupos populacionais com condições especiais;
- A partir de 2015, a vacina também será oferecida para as adolescentes entre 9 e 11 anos de idade; assim, dispondo dos mesmos recursos, será possível ampliar a vacinação para mais três faixas etárias, possibilitando desta forma vacinar a população alvo (9 a 13 anos), nos dois primeiros anos de implantação da vacina;
- O maior intervalo entre a segunda dose e a terceira pode resultar em resposta imunológica mais robusta entre as adolescentes;
- Nos cinco primeiros anos serão administradas duas doses, o que aumenta a adesão ao esquema vacinal e, conseqüentemente, o alcance das coberturas vacinais preconizadas; e,
- Um maior intervalo entre a primeira e segunda dose e a realização da vacinação contra HPV concomitante com campanhas de vacinação reduzirá a carga de trabalho das equipes de vacinação, havendo maior chance de obtenção de altas coberturas vacinais sem impactar nas coberturas vacinais das demais vacinas.

### **Estratégia de vacinação**

A vacina HPV será ofertada gratuitamente para adolescentes de 11 a 13 anos nas unidades básicas de saúde e em escolas públicas e privadas. A primeira dose estará disponível em março

---

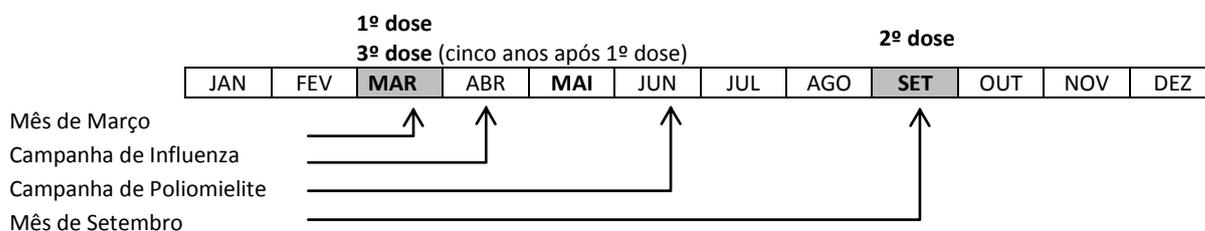
<sup>4</sup> Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 309:1793–802.

<sup>5</sup> Neuzil KM, Canh do G, Thiem VD, Janmohamed A, Huong VM, Tang Y, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. JAMA. 2011;305(14):1424-31.

<sup>6</sup> Zimmerman RK, Nowalk MP, Lin CJ, Fox DE, Ko FS, Wettick E, et al. Randomized Trial of an Alternate Human Papillomavirus Vaccine Administration Schedule in College-Aged Women. Journal of Women's Health. August 2010, 19(8): 1441-1447. doi:10.1089/jwh.2009.1753.

de 2014, a segunda dose em setembro de 2014 e a terceira dose será agendada para 60 meses após a primeira dose.

- Cronograma**
- 1ª dose: realizada em março (mês 0).
  - 2ª dose: realizada em setembro (mês 6)
  - 3ª dose: realizada cinco anos após a 1ª dose (mês 60), também no mês de março.



### **Segurança e eficácia da vacina HPV**

A segurança da vacina HPV é reforçada pelo o *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (Conselho Consultivo Global sobre Segurança de Vacinas) e, até 2013, haviam sido distribuídas cerca de 175 milhões de doses da vacina em âmbito mundial. Cada vez mais países vêm oferecendo a vacina por meio de programas nacionais de imunização, sendo que até o ano de 2012 havia sido introduzida como estratégia de saúde pública em 41 países. A eficácia da vacina quadrivalente contra HPV contra o câncer do colo do útero é de 93,7%.

### **Eventos adversos pós-vacinais**

Os eventos adversos após a vacinação, apesar de pouco frequentes (10 a 20%), são leves e incluem dor e hiperemia no local da injeção<sup>7,8</sup>. Desmaios podem acontecer depois da administração de qualquer tipo de vacina, especialmente em adolescentes e adultos jovens. Portanto, as adolescentes que desmaiarem devem ser observadas por aproximadamente 15 minutos após a administração da vacina<sup>9,10</sup>.

### **Seguimento do grupo vacinado**

O Ministério da Saúde está implantando o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI). Este sistema caracteriza-se pela inovação no mecanismo de coleta de dados de vacinação no país, sobretudo no registro da situação vacinal do indivíduo e sua procedência, possibilitando, entre outros aspectos, avaliar a situação vacinal de grupos populacionais específicos, agendar doses subsequentes e realizar busca ativa de faltosos. Com isso, terá como acompanhar a situação vacinal de todas as adolescentes incluídas na estratégia, para garantir a aplicação da terceira dose, cinco anos depois das primeiras duas doses. Para apoiar a implantação do SI-PNI foi publicada a Portaria GM/MS nº 2.363/2012, que instituiu repasses financeiros para compra de equipamentos e informatização das salas de vacina, onde

<sup>7</sup> Klein, Nicola P., et al. Safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Administered Routinely to Females. *Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety*. Archives of pediatrics & adolescent medicine 166.12 (2012): 1140-1148.

<sup>8</sup> Circular aos Médicos (bula) da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18). São Paulo; Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

<sup>9</sup> ABPTGIC (Associação Brasileira de Patologias do Trato Genital Inferior e Colposcopia). Recomendações da ABPTGIC para vacinação contra HPV. *Rev Bras Patol Trato Genit Infer*. 2012;2(2):97-100.

<sup>10</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR* 59 (20), May 28, 2010. Disponível on line em <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5920.pdf>.

houve adesão de 96% das 34 mil salas de vacina do país para a implantação desse sistema nominal.

**Monitoramento do impacto da vacinação**

Para avaliação da vacinação será necessária a realização de estudos de curto, médio e longo prazos, conforme quadro abaixo:

<b>Prazo</b> (anos após a introdução)	<b>Avaliação primária</b>	<b>Avaliação complementar</b>
<b>Curto</b> (5-10 anos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência de genótipos HPV em adolescentes sexualmente ativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência de verrugas genitais</li> </ul>
<b>Médio</b> (10-15 anos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência de lesões pré-cancerosas (com ajuste por cobertura de rastreamento)</li> <li>• Prevalência de genótipos de HPV em lesões precursoras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura de rastreamento</li> <li>• Positividade das provas de rastreamento</li> </ul>
<b>Longo</b> (≥20 anos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidência/mortalidade de câncer do colo uterino</li> <li>• Prevalência de genótipos de HPV em câncer invasor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidência de outros cânceres por HPV</li> <li>• Cobertura de rastreamento</li> <li>• Seguimento de mulheres com provas positivas de rastreamento</li> </ul>

No momento, o Ministério da Saúde já está providenciando a realização de dois estudos para início a partir de 2014:

- Estudo de prevalência do HPV em adolescentes (de ambos os sexos) de 10 a 19 anos; e,
- Estudo comparativo do esquema vacinal estendido com o esquema normal.
- Pesquisa sobre fatores associados à não adesão à vacina ou não completude do esquema vacinal.

Brasília, 16 de setembro de 2013.

Carla Magda A. S. Domingues  
Coordenadora

**De acordo,**

**Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques**  
Diretor

**Jarbas Barbosa da Silva Junior**  
Secretário

## ANEXO I

**Informações adicionais sobre o HPV, o câncer do colo do útero e a vacina.****• O que é HPV?**

O papilomavírus humano, conhecido também como HPV, é um vírus que se instala na pele ou em mucosas, infectando mulheres e homens. Atualmente, a infecção pelo HPV é a doença sexualmente transmissível (DST) mais frequente, ou seja, é a principal infecção viral transmitida pelo sexo. O HPV pode ser eliminado ou ficar no organismo durante anos de maneira latente (forma adormecida sem manifestação). Em uma pequena porcentagem de pessoas, determinados tipos de HPV podem persistir e levar ao desenvolvimento de alterações das células, que podem evoluir para as doenças relacionadas ao vírus, como, verrugas genitais, cânceres, como os de colo do útero, vagina, vulva, ânus, pênis e orofaringe, bem como a papilomatose respiratória recorrente (PRR).

**• Como ocorre o contágio?**

A transmissão ocorre por contato direto com a pele ou mucosa infectada. O HPV é altamente contagioso, sendo possível contaminar-se com uma única exposição. A pessoa que tenha qualquer tipo de atividade sexual, incluindo o contato genital, pode contrair o HPV. Existe a possibilidade também de transmissão de mãe para filho no momento do parto. Como muitas pessoas portadoras do HPV não apresentam nenhum sinal ou sintoma, elas não sabem que têm o vírus, mas podem transmiti-lo.

**• Quais os sintomas da infecção pelo HPV?**

Na maioria dos casos, o HPV causa uma infecção transitória, não apresenta sintomas e desaparece espontaneamente. Existem mais de 100 tipos diferentes de HPV, sendo que quatro tipos de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18) mais frequentes e que causam a grande maioria das doenças relacionadas à infecção. Os HPV tipos 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero em todo o mundo. Eles também são responsáveis por até 90% dos casos de câncer de ânus, até 60% dos cânceres de vagina e até 50% dos casos de câncer vulvar. Já os HPV tipos 6 e 11 causam aproximadamente 90% das verrugas genitais, um problema de saúde frequente e com taxas crescentes em todo o planeta, e cerca de 10% das lesões de baixo grau do colo do útero.

**• Dados epidemiológicos do HPV:**

No mundo, há em torno de 600 milhões de pessoas infectadas pelo HPV<sup>11</sup>. Entre 75% e 80% da população adquirem um ou mais tipos de HPV em algum momento da vida. Segundo a Organização Mundial da Saúde, as DSTs estão entre as dez principais causas de procura por serviços de saúde.

**• O que é câncer do colo do útero?**

O câncer de colo do útero é uma doença grave e pode ser uma ameaça à vida. É caracterizado pelo crescimento anormal de células no colo do útero, parte inferior do útero que fica em contato com a vagina. Quando uma mulher se contagia com certos tipos de HPV, se não é capaz de eliminar a infecção, pode ocorrer o desenvolvimento de células anormais no revestimento do colo do útero. Se não forem descobertas e tratadas

---

<sup>11</sup> International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: IARC; 2010. Disponível on line em: <http://globocan.iarc.fr>.

a tempo, as células anormais podem evoluir de pré-câncer (lesão precursora) para câncer, processo que geralmente leva vários anos. Cerca de metade de todas as mulheres diagnosticadas com câncer de colo do útero tem entre 35 e 55 anos de idade. Muitas provavelmente foram expostas ao HPV na adolescência ou na faixa dos 20 anos de idade.

- **Formas de prevenção do câncer do colo do útero:**

Prevenção primária (evitar a contaminação pelo HPV): Uso de preservativo e vacinação contra o HPV.

Prevenção secundária (realizar o diagnóstico precoce da lesão antes que esta se transforme em câncer, permitindo o tratamento em tempo hábil com nenhuma ou mínimas sequelas): Exame Papanicolaou do colo do útero que deve ser realizado rotineiramente em mulheres entre 25 a 64 anos de idade com periodicidade trienal a partir de dois exames normais, com intervalo anual segundo as diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero<sup>12</sup>.

- **Dados sobre a incidência do câncer de colo do útero:**

O câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, é o segundo tipo de câncer mais frequente entre mulheres, com alta mortalidade, representando hoje a segunda principal causa de morte por neoplasias entre mulheres. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer<sup>13</sup> (INCA), na América Latina são registrados 72 mil novos casos da doença e 33 mil mulheres morrem a cada ano, sendo a primeira causa de morte em mulheres de 15 a 44 anos. Ainda de acordo com o INCA, em 2012, as estimativas foram de 17.540 casos novos no Brasil, com risco estimado variando de 17 a 21 casos a cada 100 mil mulheres, com grandes iniquidades regionais e maiores incidências registradas em estados com menor nível de desenvolvimento socioeconômico<sup>6</sup>. O câncer de colo do útero é o mais incidente na região Norte (24/100 mil), está na segunda posição nas regiões Centro-Oeste (28/100 mil) e Nordeste (18/100 mil), seguidas pela região Sudeste (15/100 mil) e a região Sul (14/100 mil). A incidência de câncer de colo do útero é cerca de duas a dez vezes maiores em países em desenvolvimento em relação aos países desenvolvidos.

- **Prevenção do câncer de colo do útero:**

O Papanicolaou consegue detectar de forma precisa e com custos baixos até 90% dos cânceres de colo do útero, inclusive antes da manifestação dos sintomas. O número de mortes no mundo devido a esse tipo de câncer diminuiu mais de 50% desde a introdução do exame. Se todas as mulheres do grupo alvo realizassem regularmente o Papanicolaou e fosse garantido o tratamento das lesões identificadas, as mortes poderiam ser reduzidas substancialmente.

- **Porque vacinar na adolescência?**

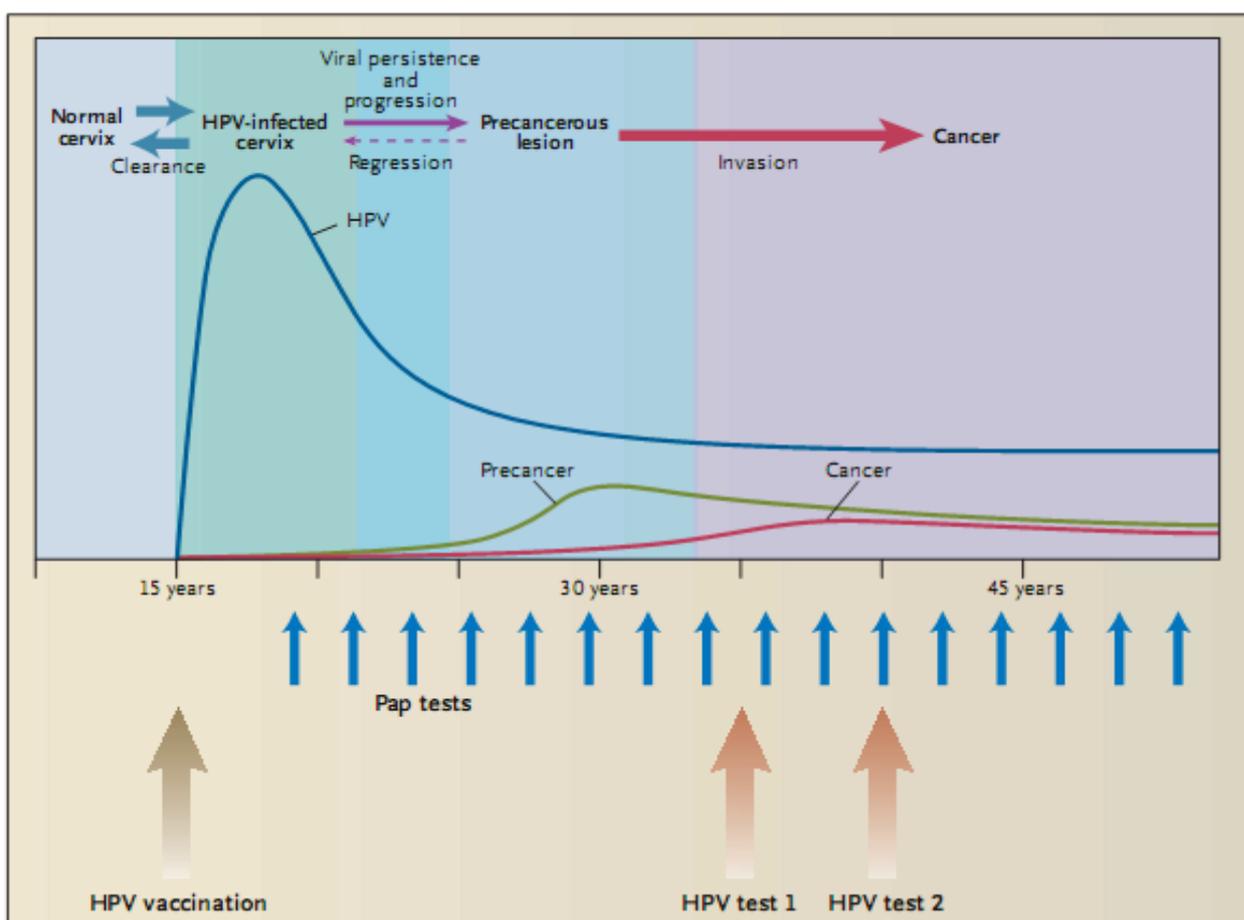
Um estudo de meta-análise comparou a eficácia da vacina HPV de acordo com o status de HPV da mulher, ou seja, diferenciou mulheres vacinadas comprovadamente nunca expostas ao vírus de mulheres vacinadas já expostas. Os resultados mostraram que a vacina tem eficácia de 96% para as lesões associadas ao HPV 16 e eficácia de 90% para

<sup>12</sup> Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2011.

<sup>13</sup> Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2011. Disponível on line em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=1>.

as lesões associadas ao HPV 18 em mulheres sem contato prévio com o HPV. No entanto, houve diferenças significativas na eficácia da vacina entre o grupo de mulheres expostas ao vírus<sup>14</sup>. Além disso, outros estudos mostraram que os níveis médios de anticorpos para HPV 16 e 18 após a vacinação são maiores entre meninas na faixa etária de 9 a 13 anos. Assim, fica evidente a importância da vacina ser administrada em meninas e adolescentes antes da exposição ao HPV, e antes do início da vida sexual, para se obter a máxima eficácia de proteção. Na figura abaixo, pode-se observar que o pico de prevalência de infecções transitórias com tipos de HPV que causam câncer (linha azul) ocorre entre as mulheres durante a adolescência e 20 anos após o início da atividade sexual. Já o pico de prevalência de pré-cânceres do colo do útero ocorre cerca de 10 anos mais tarde (linha verde) e o pico de prevalência de cânceres invasivos em mulheres de 40 a 50 anos de idade (linha vermelha)

**Quadro 1. Modelo de causalidade da infecção por HPV<sup>15</sup>.**



**• Por que não vacinar os adolescentes do sexo masculino?**

A introdução da vacina no SUS tem como objetivo prevenir o câncer de colo de útero. No entanto, estudos apontam que pela redução da circulação dos HPV em consequência da vacinação de mulheres, os homens foram beneficiados mesmo sem ser vacinados

<sup>14</sup> Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. BMC Infect Dis. 2011;11:13.

<sup>15</sup> Schiffman M, M.D., M.P.H., and Philip E. Castle, Ph.D., M.P.H. The New England Journal of Medicine. The Promise of Global Cervical-Cancer Prevention Related article, p. 2158.

(efeito rebanho ou imunidade de grupo)<sup>16</sup>. O estudo, realizado entre 2007 e 2009 com mulheres de 12 a 26 anos que utilizaram a vacina tetravalente, indicou proteção da população masculina de 70%. Desde então houve redução significativa na incidência de lesões HPV induzidas<sup>17</sup>.

---

<sup>16</sup> Ali, Hammad, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ: British Medical Journal* 346 (2013).

<sup>17</sup> Brotherton, JM et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lan* 2011, 377: 2085-92.

### 13. REFERÊNCIAS

1. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:1793–802.
2. Neuzil KM, Canh do G, Thiem VD, Janmohamed A, Huong VM, Tang Y, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *JAMA*. 2011;305(14):1424-31.
3. Zimmerman RK, Nowalk MP, Lin CJ, Fox DE, Ko FS, Wettick E, et al. Randomized Trial of an Alternate Human Papillomavirus Vaccine Administration Schedule in College-Aged Women. *Journal of Women's Health*. August 2010, 19(8): 1441-1447. doi:10.1089/jwh.2009.1753.
4. Klein, Nicola P., et al. Safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Administered Routinely to Females Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 166.12 (2012): 1140-1148.
5. Circular aos Médicos (bula) da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18). São Paulo; Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
6. ABPTGIC (Associação Brasileira de Patologiado Trato Genital Inferior e Colposcopia). Recomendações da ABPTGIC para vacinação contra HPV. *Rev Bras Patol Trato Genit Infer*. 2012;2(2):97-100.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR* 59 (20), May 28, 2010. Disponível on line em <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5920.pdf>.
8. International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. Lyon, France: IARC; 2010. Disponível on line em: <http://globocan.iarc.fr>.
9. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2011.
10. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2011. Disponível on line em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=1>.
11. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;11:13.
12. Schiffman M, M.D., M.P.H., and Philip E. Castle, Ph.D., M.P.H. The New England Journal of Medicine. The Promise of Global Cervical-Cancer Prevention Related article, p. 2158.
13. Ali, Hammad, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ: British Medical Journal* 346 (2013).
14. Brothertom, JM et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lan* 2011, 377: 2085-92.
15. Guia HPV. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavírus Humano.

- 
- <sup>i</sup> Tota J, *et al.* Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevent strategies. *Preventive Medicine* 2011; 53 (2011) S12–S21.
- <sup>ii</sup> Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55:244-265
- <sup>iii</sup> FOERSTER V., MURTAGH J. Vaccines for prevention of human papillomavirus infection [Issues in emerging health technologies issue 75]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2005.
- <sup>iv</sup> DANISH CENTRE FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (DACEHTA). Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment. *Health Technology Assessment* 2007; 9(1).
- <sup>v</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro: INCA,2009
- <sup>vi</sup> Ciapponi, A. *et al.* Type-Specific HPV Prevalence in Cervical Cancer and High-Grade Lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2011; 6: 1-15.
- <sup>vii</sup> Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosh FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br. J. Cancer* 1994; 69: 114-9.
- <sup>viii</sup> Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervical papillomavirus infection in young women. *The New England Journal of Medicine* 1998; 12(7): 423-28.
- <sup>ix</sup> Aleixo Neto A. Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. *Rev. Saúde Públ* 1991; 25(4): 326-33.
- <sup>x</sup> Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. *JAOA* 2006; 106(3): S2-S8.
- <sup>xi</sup> Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:20–8.
- <sup>xii</sup> Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concept and clinical implications. *J Pathol* 2006; 208: 152-64.
- <sup>xiii</sup> Andrade CJ. Avaliações econômicas do uso da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas adolescentes: uma revisão sistemática [dissertação]. Rio de Janeiro: Centro Biomédico Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2010. Disponível em <http://www.academicoo.com/artigo/avaliacoes-economicas-do-uso-da-vacina-contr-o-papilomavirus-humano-hpv-em-meninas-adolescentes-uma-revisao-sistemica>. Acesso em 04 nov 2011.
- <sup>xiv</sup> Bruni L, Diaz M, Castellsague X, *et. al.* Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202 (12), 1789–1799.
- <sup>xv</sup> Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, *et. al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int. J. Cancer* 2007; 121,621-632

- <sup>xvi</sup> Zeferino LC, Bedone AJ, Faúndes A, Oyakawa N. Duração da neoplasia intraepitelial e do carcinoma invasor de colo uterino: estudo epidemiológico. *RBGO* 1998; 20(10): 565-69.
- <sup>xvii</sup> Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>>. Acessado em: 25/02/2013.
- <sup>xviii</sup> Ministério da Saúde, 2007. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro: INCA.
- <sup>xix</sup> Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med* 2008; 5(6):e132.doi:10.137/journal.pmed.0050132
- <sup>xx</sup> EMEA. Bula Gardasil. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf). Acessado em: 01/12/2012.
- <sup>xxi</sup> EMEA. Bula Cervarix. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf). Acessado em: 01/12/2012.
- <sup>xxii</sup> Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação da vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunização / PNI do Brasil. Disponível em: <http://portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/detEstudo.cfm?codigo=81&evento=6&v=true>. Acessado em: 01/12/2012.
- <sup>xxiii</sup> BRATS – Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Câncer de Colo de Útero: A Vacina para prevenção do HPV e o desfaio para a melhoria da qualidade do Rastreamento no Brasil. Ano VI nº 17, dezembro de 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4bbac7804a14f133a713afaa19e2217c/BRATS17.pdf?MOD=AJPERES>. Acessado em: 20/11/2012.
- <sup>xxiv</sup> Huang CM. Human Papillomavirus and vaccination. *Mayo Clinic Proceedings* 2008;83:701-707.
- <sup>xxv</sup> Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years follow-up. *British Journal of Cancer* 2006; 95:1459-1466.
- <sup>xxvi</sup> Koutsky L. The epidemiology behind the HPV vaccine discovery. *Annals Epidemiology* 2009;19:239-244.
- <sup>xxvii</sup> Lepique AP, Rabachini T, Villa LV. HPV vaccination: the beginning of the end of cervical cancer? A review. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz* 2009; 104:1-10.
- <sup>xxviii</sup> Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez, AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine* 2008; 26:4795-4808.
- <sup>xxix</sup> Gabutti G. Vaccine against Papilloma vírus: a review of the clinical studies. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 2009; 50:79-89.
- <sup>xxx</sup> Muñoz N, Franco EL, Herrero R, Andrus JK, Quadros CD, Goldie SJ, Bosch FX. Recommendations for cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008; 26S:L96-L107.

<sup>xxxix</sup> Araujo SCF. Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV. Revisão Sistemática, 2010. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde). Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

<sup>xxxix</sup> Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic Vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:13.

<sup>xxxix</sup> Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rurnke HC, Poder A, Richardus JH et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle containing AS04 adjuvant, *Journal of Adolescent Health* 2007;40:564-571.

<sup>xxxix</sup> FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized controlled trial. *BMJ* 2010;340.c3493.

<sup>xxxix</sup> Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalente HPV (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British Journal of Cancer* 2011; 105:28-37.

<sup>xxxix</sup> Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Evaluation of quadrivalente HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type infection. *Human Vaccine Journal* 2009; 5:696-704.

<sup>xxxix</sup> Haupt RM, Wheeler CN, Brown DR, Garland S, Ferris DG, Paavonen JA. Impact of an HPV 6/11/16/18 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV 16/18 infection. *International Journal of Cancer* 2011; 129:2632-2642.

<sup>xxxix</sup> Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prevention Research* 2009;2:868-878.

<sup>xxxix</sup> Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;344:e1401.

<sup>xli</sup> Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler C, Jaisamram U, Garland S, Castellsagué X et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvated vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(1):89-99.

<sup>xli</sup> Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18AS04-adjuvated vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic types: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(1):100-110.

<sup>xlii</sup> Szarewski A. Cervarix: a bivalente vaccine against HPV ttypes 16 and 18, with cross-protection agoainst other high-risk types. *Expert Revue Vaccines* 2012, 11(6):645-657.

- 
- <sup>xliii</sup> Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M et al, Journal of National Cancer Institute 2011;103:1444-1451.
- <sup>xliiv</sup> Durham DP, Poolman EM, Ibuka Y, Townsend JP, Galvani AP. Journal of Infectious Diseases 2012; Aug 30 [Epub ahead of print]
- <sup>xli v</sup> Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S et al. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years. Human Vaccine 2011; Dec 7(12) [Epub ahead of print]
- <sup>xli vi</sup> Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infectious Diseases 2012;2012 Aug 21 [Epub ahead of print]
- <sup>xli vii</sup> Tsu V, Murray M, Franceschi S. Human papillomavirus vaccination in low resource countries: lack of evidence to support vaccinating sexually active women. British Journal of Cancer 2012; 1-6.
- <sup>xli viii</sup> Garland SM, Smith JS. Human Papillomavirus Vaccines. Current status and future prospects. Drugs 2010; 70:1079-1098.
- <sup>xli ix</sup> Stanley M. Prospects for new human papillomavirus vaccines. Current Opinion in Infectious Diseases 2010; 23:70-75.
- <sup>i</sup> Chang Y, Brewer NT, Rinas AC, Schmitt K, Smith J. Evaluating the impact of human papillomavirus vaccines. Vaccine 2009; 27: 4355-4362.
- <sup>ii</sup> Bonanni P, Cohet C, Kjare SK, Latham NB, Lambert P-H, Reisinger K, Haupt RM. A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD. Vaccine 2010; 28:4719-3730.
- <sup>iii</sup> Koulova A, Tsui J, Irwin K, van Damme P, Biellik R, Aguado MT. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries, June 2006-January 2008. Vaccine 2008; 26:6259-6541.
- <sup>iiii</sup> King LA, Lévy-Bruhl D, O'Flanagan D, Bacci S, Lopalco PL, Kudjawu Y, Salmaso S. Introduction of Human Papillomavirus (HPV) vaccination into national immunization schedules in Europe: results of the VENICE 2007 survey. Eurosurveillance 2008; 13:1-6.
- <sup>li v</sup> Colantonio L, Gomez JA, Demarteau N, Standaert B, Pichon-Riviere A, Augustovski F. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. Vaccine 2009; 27:5519-29.
- <sup>li v i</sup> Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'Shea MKH, Bosch FX et al. Cost-effectiveness of HPV 16,18 vaccination in Brazil. Vaccine 2007; 25:6257-70.
- <sup>li v i i</sup> Vanni T, Luz PM, Foss A, Mesa-Frias M, Legood R. Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach.