

## CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: A VACINA PARA PREVENÇÃO DO HPV E O DESAFIO PARA A MELHORIA DA QUALIDADE DO RASTREAMENTO NO BRASIL

### Resumo

O câncer de colo de útero ou câncer cervical, embora passível de prevenção e cura, ainda é responsável por um grande número de mortes entre mulheres, especialmente em países em desenvolvimento.

O Papilomavírus Humano (HPV) é fator necessário, ainda que não suficiente, para o desenvolvimento do câncer de colo do útero. Existem mais de 100 tipos de HPV, embora poucos sejam oncogênicos.

A transmissão do HPV se dá pela via sexual, sendo essa infecção muito frequente na população. Na maior parte dos casos, a infecção cura-se espontaneamente, ou seja, a persistência da infecção e a evolução para o câncer são raras.

As alterações das células que podem desencadear o câncer são descobertas facilmente no exame preventivo (Papanicolaou), por isso é importante a sua realização periódica. Quando essas alterações são identificadas e tratadas, é possível prevenir a doença em praticamente 100% dos casos.

Outra estratégia de prevenção é a vacinação contra HPV. Duas vacinas estão, atualmente, registradas no Brasil, ambas prevenindo contra a infecção pelos dois subtipos oncogênicos mais prevalentes no Brasil e no mundo, os tipos 16 e 18. Há evidências de que ambas são seguras e eficazes na prevenção da infecção pelos subtipos incluídos em suas formulações, entretanto, esta eficácia é reduzida quando a mulher já teve contato com o vírus. Por conta disso, a população alvo dos programas de vacinação deve incluir, preferencialmente, meninas de 9 a 12 anos, o que representa um desafio, tendo em vista que a adesão a esquemas vacinais voltados a esse público tem se mostrado abaixo do ideal.

Vários estudos de avaliação econômica sobre a utilização da vacina contra HPV foram feitos nos últimos anos, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, com o intuito de demonstrar a relação custo-efetividade de sua introdução nos sistemas de saúde. Das avaliações econômicas

realizadas, destacam-se as que compararam os programas de rastreio já existentes em um dado país (como, por exemplo, o método Papanicolaou) com a vacina contra HPV combinada à prática de rastreio já utilizada. A maioria dos estudos da revisão sistemática, avaliada neste boletim, apontou que a vacina contra HPV, quando combinada aos métodos de rastreio tradicionais, é custo-efetiva. Com relação ao impacto orçamentário, segundo as estimativas adotadas neste boletim, deverá haver substancial incremento no orçamento do PNI/MS, caso seja introduzida a vacinação contra o HPV no sistema de saúde, pois ela comprometeria mais de 25% do orçamento atual desse programa.

É importante ressaltar que a vacinação não substitui a realização do rastreamento dentro dos prazos preconizados. Ao contrário, mesmo em países que já incorporaram a vacina contra HPV, a recomendação é que todas as mulheres vacinadas devam continuar realizando o rastreamento de Papanicolaou, com a mesma periodicidade e faixa etária preconizadas anteriormente nos protocolos de rastreamento destes países.

### Abstract

Cervical cancer, although preventable and curable is still responsible for a large number of deaths among women, especially in developing countries.

The Human Papillomavirus (HPV) is a necessary factor, even if not sufficient, for the development of cervical cancer. There are over 100 types of HPV, although few cause cancer.

HPV transmission occurs through sexual contact, and is a very common infection among the population. In most cases the infection spontaneously heals; the persistence of infection and progression to cancer are rare.

Papanicolaou test can easily detect the cell changes that can trigger cancer, so it's important to keep the frequency of screening. When these changes are identified and treated, the disease can be prevented in virtually 100% of cases.

An alternative prevention strategy is vaccination against HPV. Two vaccines are currently registered in Brazil, both of which prevent infection by the two most oncogenic subtypes prevalent in Brazil and abroad, types 16 and 18. There is evidence that both are safe and effective in preventing infection by subtypes included in their formulations, however, this efficiency is reduced when the woman has had previous contact with the virus. Because of this, the target population for immunization programs should include, preferably, girls between 9 to 12 years, which represents a challenge, given that adherence to vaccination schedules at this age has proved less than ideal.

Several economic evaluation studies on the use of HPV vaccine have been made in recent years, both in developed and developing countries, in order to demonstrate the cost-effectiveness of its introduction in health systems. Among the economic evaluations carried out, the ones that compare the existing screening programs in a given country (such as the Papanicolaou method) with the HPV vaccine combined with the practice of screening already used stand out. Most studies of the systematic review evaluated in this report pointed out that the HPV vaccine, when combined with traditional screening methods, is cost-effective. Regarding the budget impact, according to estimates adopted in this report, there should be substantial increase in the budget for NIP (National Immunization Program), should it be introduced vaccination against HPV in the health system because it would jeopardize more than 25% of the current budget for this program.

It is important to emphasize that vaccination does not replace the implementation of screening within the recommended interval. On the contrary, even in countries that have incorporated the HPV vaccine, the recommendation is that all vaccinated women should continue undergo the Papanicolaou test, with the same frequency and age recommended by screening protocols previously approved in these countries.

### Situação Clínica

A infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) é reconhecidamente fator necessário, ainda que não suficiente, para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, sendo um relevante problema de saúde pública, particularmente nas regiões mais pobres do mundo<sup>1</sup>.

A transmissão do HPV se dá por via sexual, ocupando o primeiro lugar no *ranking* das doenças virais sexualmente transmissíveis. Aproximadamente 75% dos indivíduos que iniciam a vida sexual tornam-se infectados em algum momento da vida<sup>2</sup>.

O HPV é um vírus não envelopado da família *Papillomaviridae* capaz de provocar lesões de pele ou mucosa. Apresenta-se

com mais de 100 genótipos, com diferentes potenciais patogênicos e sítios de infecção, porém, nem todos irão causar câncer de colo do útero. Aproximadamente 15 deles são chamados de alto risco, pois estão associados a neoplasias malignas dos tratos genital e não genital, enquanto outros são considerados de baixo risco para a neoplasia e estão relacionados a verrugas genitais e cutâneas<sup>3,4</sup>.

Estima-se que os tipos virais 16 e 18 sejam responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer de colo do útero, enquanto os tipos 6 e 11 estariam associados a até 90% das lesões anogenitais<sup>5</sup>.

A maioria das infecções por HPV é assintomática e auto-resolutiva, ou seja, pelo menos 80% delas regredem espontaneamente, sem evoluir para infecção persistente, com potencial para evoluir para o câncer<sup>6</sup>. Com a infecção persistente por HPV, e caso não ocorra regressão em fases posteriores, observa-se, nos casos que evoluem para câncer de colo uterino um prolongado intervalo de tempo, de 10 anos ou mais.

O diagnóstico clínico da infecção, por sua vez, é difícil, pois a maioria das mulheres infectadas manifestam a infecção de forma latente ou sub-clínica, não havendo tratamento e favorecendo a livre transmissão do vírus<sup>7</sup>.

A infecção persistente pode levar a lesões cervicais que se constituem em estágios pré-malignos, as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) de estágio I, II ou III, classificadas de acordo com a proporção afetada do cérvix. A lesão precursora que se origina do epitélio colunar é denominada de adenocarcinoma *in situ* (AIS)<sup>8</sup>.

Estudo do tipo observacional<sup>9</sup>, que analisou a duração média das neoplasias intraepiteliais cervicais, observou que a duração média entre o diagnóstico da infecção por HPV e o surgimento de NIC I e NIC II foi de aproximadamente 5 anos. A lesão com maior duração média foi a NIC III, estimada em 10,3 anos (4,2 como displasia grave e 6,1 como carcinoma *in situ*).

### Epidemiologia

A prevalência de infecção por HPV, em meta-análise publicada recentemente, que incluiu dados de mais de 1 milhão de mulheres em 59 países, foi estimada apresentando variação de 1,6% a 41,9% (média mundial = 11,7%), sendo maior na África e na América Latina quando comparada à Europa, América do Norte e Ásia<sup>2</sup>.

O risco de desenvolvimento de lesões malignas no colo do útero varia conforme o genótipo do HPV. Mulheres infectadas com os subtipos 18, 31 ou 33 possuem um risco 50 vezes

maior de desenvolverem lesões malignas, enquanto que nos casos de infecção pelo subtipo 16, este risco será aumentado em mais de 100 vezes<sup>13</sup>.

Os tipos de HPV causadores de câncer variam de um país para o outro, contudo, em mais de 70% dos casos, os tipos responsáveis são o HPV 16 e o 18<sup>14</sup>. Em meta-análise que avaliou os tipos de HPV envolvidos no câncer cervical invasivo, o HPV 16 foi o tipo mais freqüente entre as mulheres de todos os continentes<sup>15</sup>.

Revisão sistemática recente para os países da América Latina e Caribe<sup>16</sup> estimou para o Brasil prevalência do HPV 16 e 18 em mulheres com câncer de colo do útero de, respectivamente, 53,2% e 15,8%, semelhante à média global (53,2% e 13,2%, respectivamente). 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. Sabe-se que no mundo aproximadamente 275 mil mulheres foram a óbito em 2008 por causa deste câncer<sup>10</sup>.

Os países em desenvolvimento apresentam incidência duas vezes maior e sobrevida média em cinco anos menor (em decorrência do diagnóstico tardio) em comparação aos países desenvolvidos<sup>10</sup>.

No Brasil, para o ano de 2012, o Instituto Nacional do 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, para as capitais os dados encontrados são: Região Norte - 37,13/100.000; Região Nordeste - 20,63/100.000; Região Centro-Oeste - 34,28/100.000; Região Sudeste - 18,22/100.000; Região Sul - 16,26/100.000<sup>10</sup>.

Desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer de colo do útero é o mais incidente na região Norte do Brasil na população feminina. Nas regiões Centro-Oeste e Nordeste ocupa a segunda posição, na região Sudeste a terceira e, na região Sul, a quarta posição<sup>10</sup>.

O coeficiente de mortalidade em 2008 no Brasil para todas as mulheres, com correção para o sub-registro, foi estimado em torno de 10,0/100.000, com importante variação por região, e no mundo entre 30,0/100.000 (África) e 6,0/100.000 (América do Norte)<sup>4,11,12</sup>. Outro dado importante a ser ressaltado é a tendência de redução da mortalidade no Brasil, principalmente nas capitais. Isto provavelmente se deve ao aumento da cobertura do programa de rastreamento.

O câncer de colo de útero tem como causa necessária a infecção prévia pelo HPV, entretanto, outros fatores mostraram-se associados ao seu desenvolvimento. Estudos

epidemiológicos populacionais apontaram diversos fatores associados estatisticamente à presença de lesões pré-cancerosas e desenvolvimento do câncer de colo de útero: início precoce da atividade sexual, promiscuidade do parceiro, sexo anal, múltiplos parceiros<sup>17, 18, 19, 20</sup>, 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>17, 19, 20, 21, 22</sup>.

Nos países em desenvolvimento, a alta incidência do câncer cervical está também associada ao acesso inadequado das mulheres a programas de prevenção e rastreamento<sup>14</sup>, e à qualidade do seguimento. Em países desenvolvidos, a implantação de programas efetivos de controle do câncer de colo uterino, com rastreamento pelo teste Papanicolaou, diminuiu em aproximadamente 70% a incidência de câncer de colo do útero nas últimas décadas<sup>16</sup>. Entretanto, em países cujos programas de prevenção não foram implantados de forma adequada e sustentável, como países da África, Ásia, América Latina e Caribe, as elevadas taxas de incidência de câncer cervical persistiram<sup>16</sup>.

## Tecnologias

### Vacina contra papilomavírus humano (HPV)

Dois vacinas para prevenção de infecção pelo HPV estão registradas no Brasil. A vacina tetravalente, que teve seu registro publicado em 2006 que está indicada para mulheres de 9 a 26 anos e previne contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18. A vacina bivalente teve seu registro publicado em 2008 e está indicada para mulheres de 10 a 25 anos de idade para a prevenção contra dois tipos de HPV, 16 e 18.

As vacinas contra HPV são preparadas a partir de partículas virais semelhantes ao vírus ou VLP (do inglês *viral-like particle*), produzidas por tecnologia recombinante, oriundas da proteína L1 do capsídeo viral dos subtipos 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>3,23</sup>.

O esquema básico de vacinação de ambas as vacinas consiste em três doses. Cada dose contém 0,5mL e é administrada pela via intramuscular. A segunda dose deve ser administrada 1-2 meses após a primeira, e a terceira dose, 6 meses após a primeira<sup>23</sup>.

### Papanicolaou

Os programas de rastreamento (*screening*) do câncer de colo do útero são considerados medidas de prevenção

secundária e têm por objetivo a identificação precoce das infecções pelo HPV e de lesões pré-cancerosas, as NICs, permitindo o seu tratamento.

O Papanicolaou é o exame citopatológico de material coletado no colo do útero e adotado como referência para rastreamento pelos programas de controle de câncer de colo de útero no Brasil<sup>24</sup>. Existem outras tecnologias de rastreamento, que permitem a identificação da presença do HPV ou de lesões, que têm sido adotadas em programas de outros países, tais como citologia em base líquida e captura híbrida.

A coleta do material para o teste Papanicolaou é realizada por médico ou profissional de saúde treinado, em ambiente ambulatorial. Durante o exame vaginal, antes do exame de toque, o espéculo vaginal é introduzido na vagina para que o colo do útero seja facilmente visualizado. Com uma espátula e/ou uma escova especial, o médico coleta algumas células do colo do útero e da vagina e as coloca numa lâmina de vidro. Após a coleta, a fixação deste material na lâmina deve ser imediata. Esta lâmina com as células é examinada em um microscópio para que sejam identificadas lesões precursoras<sup>24</sup>.

No Brasil, o intervalo preconizado entre os exames é de três anos, após dois exames negativos, com intervalo anual. O início da coleta deve ser aos 25 anos de idade, para as mulheres que já iniciaram a atividade sexual, e deve seguir até os 64 anos, sendo interrompidos quando, após essa idade, as mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Em mulheres com mais de 64 anos e que nunca realizaram o exame citopatológico, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais<sup>8</sup>.

No caso de mulheres hysterectomizadas, o exame deve ser procedido regularmente no caso da existência do colo. Nas pacientes grávidas, a coleta não é contra-indicada, mas deve ser realizada de maneira cuidadosa podendo seguir-se de um pequeno sangramento<sup>24, 25</sup>.

Quando o diagnóstico não é possível o exame deve ser repetido. Uma amostra será considerada insatisfatória quando houver: ausência de identificação na lâmina ou na requisição; lâmina quebrada ou com material mal fixado; células escamosas bem preservadas cobrindo menos de 10% de superfície da lâmina; obscurecimento por sangue, inflamação, áreas espessas, má fixação, dessecamento etc., que impeçam a interpretação de mais de 75% das células epiteliais<sup>24, 25</sup>. Uma amostra será considerada satisfatória, mas limitada quando houver: falta de informações clínicas pertinentes; ausência ou escassez de células endocervicais ou metaplásicas representativas da junção escamo-colunar (JEC) ou da zona de transformação; esfregaço purulento,

obscurecido por sangue, áreas espessas, dessecamento etc., que impeçam a interpretação de aproximadamente 50 a 70% das células epiteliais<sup>24, 25</sup>.

O exame citopatológico não diagnostica a infecção pelo HPV e nem o seu tipo, mas existem alterações celulares que sugerem a presença deste vírus. Neste caso, recomenda-se a repetição do exame citopatológico (Papanicolaou) após 6 meses<sup>24</sup>.

### ***Cobertura do Exame Papanicolaou no Brasil***

A cobertura do exame Papanicolaou na população feminina brasileira tem sido estudada em inquéritos populacionais em saúde, como as PNAD (Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios) do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), de 2003<sup>27</sup> e 2008<sup>28</sup>. Em 2003, 39,2 milhões de mulheres de 25 anos ou mais de idade fizeram o exame Papanicolaou no país (79,0% da população feminina de 25 anos ou mais). Em 2008, esse número atingiu a cobertura de 49 milhões de mulheres (84,6%). Para o grupo de mulheres de 25 a 59 anos, o percentual de realização do exame cresceu de 82,6% para 87,1% no período de 2003 para 2008. Para o conjunto das mulheres com 25 anos ou mais, 87,6% fizeram o exame Papanicolaou nos últimos 3 anos anteriores à pesquisa<sup>28</sup>.

Em relação aos fatores socioeconômicos, verificou-se que o percentual de mulheres que realizaram o exame era maior naquelas com mais anos de estudo, variando no total de 65% (sem instrução e menos de 1 ano de estudo) a 90,7% (11 anos ou mais de estudo). O percentual de mulheres que realizaram o exame também é maior na população economicamente ativa. Além disso, o percentual de mulheres acima de 25 anos que realizaram o exame foi maior dentre o grupo com maior rendimento mensal domiciliar *per capita*, variando, entre os sete níveis de renda adotados, de 77,0% (sem rendimento a ¼ do salário mínimo) a 95,4% (mais de 5 salários mínimos). Ainda, dentre as mulheres que fizeram exame preventivo para câncer do colo do útero até 1 ano da data da entrevista, aproximadamente 35,8% tinham cobertura por plano de saúde, em comparação a 64,2% que não o tinham<sup>28</sup>.

Ao final da avaliação da PNAD 2008, detectou-se que ainda persistem desigualdades em relação à escolaridade e região que precisam ser superadas<sup>29</sup>.

### **Evidências**

A estratégia de busca utilizada e a seleção dos estudos estão contidas na seção Metodologia.

De uma maneira geral, as revisões sistemáticas incluíram pequeno número de estudos, com curto período de seguimento. Alguns ensaios clínicos foram citados e avaliados por

todas as revisões sistemáticas, sendo que a maioria desses ensaios foi financiada pela indústria farmacêutica.

De acordo com a OMS<sup>29</sup>, as lesões de alto grau (NIC II e III) são escolhidas como desfecho de interesse (desfechos substitutos) porque, além de serem clinicamente relevantes<sup>8</sup>, são os precursores imediatos do câncer cervical<sup>29</sup> e passíveis de serem avaliadas em mulheres jovens. Por esse motivo, serão avaliadas neste documento. Não serão considerados, nessa análise, o câncer cervical propriamente dito e outros cânceres associados ao HPV. Ademais, a história natural da doença requer aproximadamente 10 anos para o aparecimento do adenocarcinoma *in situ*<sup>9</sup> e os estudos sobre a eficácia da vacina ainda apresentam curto período de seguimento, impossibilitando a análise desse desfecho.

Também não serão descritos os desfechos: neoplasia intraepitelial cervical de baixo grau (NIC I), porque possuem elevado potencial de regressão (em 12 a 24 meses) e baixa correlação direta com o carcinoma<sup>8</sup>; mortes relacionadas ao câncer cervical; desfechos secundários e intermediários como: infecção persistente, imunogenicidade e soroconversão.

Com relação à duração da imunidade conferida<sup>30</sup>, ainda é necessário um maior tempo de acompanhamento da população vacinada para o conhecimento da persistência da proteção. Segundo Rambout *et. al.* (2007)<sup>31</sup>, a proteção chega a 5,5 anos.

### Resultados das evidências selecionadas

O resumo das revisões sistemáticas descritas abaixo está apresentado no [Anexo I](#).

#### Lu B *et. al.* (2011)<sup>32</sup>

Revisão sistemática com meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados (Fase II e III) avaliou eficácia e segurança das vacinas mono, bi e tetravalente para a prevenção de infecção e de lesões associadas ao HPV. Entre os desfechos primários estavam lesões NIC II e III e entre os secundários, os eventos adversos. Todos foram avaliados por intenção de tratar (do inglês, *intention to treat* - ITT) ou intenção de tratar modificada (embora tenha definido quando usar a ITT modificada, o autor não mostrou como foi feita a análise) e por protocolo. A população dos estudos contemplou mulheres, com média de idade de 20 anos (15 a 44 anos), que tiveram, ao longo da vida, no máximo seis parceiros sexuais. Aproximadamente 90% delas não apresentaram anormalidades no exame citopatológico convencional (Papanicolaou). O tempo de seguimento dos estudos variou entre 26 e 60 meses. Apesar dos autores da revisão declararem não haver conflito de interesses, todos os estudos incluídos foram financiados por indústrias farmacêuticas. Os autores avaliaram em conjunto (no mesmo gráfico de meta-análise) a eficácia das vaci-

nas. Os revisores consideraram alta a qualidade dos estudos, que possuíam sigilo na alocação, tamanho adequado para as amostras, cegamento e perdas de seguimento. Contudo, não foi encontrada avaliação do autor sobre o método de randomização utilizado nos estudos.

**Para NIC II+ associada ao HPV 16:** foram selecionados quatro estudos (todos de fase III, com um total de 28.639 participantes) sendo um deles com a vacina monovalente, um estudo com a vacina tetravalente e dois com a vacina bivalente. A análise por ITT desses estudos encontrou risco relativo de 0,47 (IC 95%: 0,36 a 0,61; 85/14.506 no grupo da vacina *versus* 232/14.523 no grupo controle); entretanto, houve heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 87\%$ ). Os dados sugerem eficácia de 53% (1 – risco relativo) indicando benefício estatístico do uso da vacina para lesões associadas ao HPV 16. Quando analisado por protocolo (três estudos incluídos, de fase III, com um total de 22.940 participantes, sendo um com a vacina tetravalente, um com a monovalente e um com a bivalente), encontrou-se um risco relativo de 0,04 (IC 95% 0,01 a 0,11; 3/11.617 no grupo vacina *versus* 93/11.323 no grupo controle). Há homogeneidade por essa análise ( $I^2 = 0$ ). Os dados sugerem eficácia de 96% no grupo vacinado (1 – risco relativo).

**Para NIC II+ associada ao HPV 18:** foram selecionados três estudos (todos de fase III, com um total de 28.053 participantes), sendo dois deles com a vacina bivalente e um com a tetravalente. A análise por ITT desses estudos encontrou risco relativo de 0,16 (IC 95%: 0,08 a 0,34; 8/14.023 vacina *versus* 53/14.030 controle). Os estudos foram relativamente homogêneos ( $I^2 = 9\%$ ). Os dados sugerem 84% de proteção contra o HPV 18. Quando analisado por protocolo (dois estudos de fase III, sendo um com a vacina tetravalente e um com a bivalente, totalizando 23.565 participantes), encontrou-se um risco relativo de 0,10 (IC 95% 0,03 a 0,38; 2/11.849 no grupo vacina *versus* 26/11.716 no grupo controle). Há homogeneidade por essa análise ( $I^2 = 0$ ). Os dados sugerem eficácia de 90% para esse subtipo no grupo vacinado (1 – risco relativo).

**Para NIC II+ associada a outros tipos oncogênicos não presentes nas vacinas (HPV 31, 33, 45, 52, 58):** Para a análise por intenção de tratar foram selecionados três estudos (todos de fase III, com um total de 34.476 participantes), sendo dois deles com a vacina tetravalente e um com a bivalente. Essa análise encontrou risco relativo de 0,79 (IC 95% 0,67 a 0,92; 267/17.213 grupo vacina *versus* 341/17.263 grupo controle). Encontrou-se heterogeneidade significativa entre os estudos ( $I^2 = 74\%$ ). Já a análise por protocolo (foram incluídos os mesmos três estudos da análise por ITT, com um total de 25.011 participantes) encontrou risco relativo de 0,58 (IC 95% 0,43 a 0,77; 74/12.478 no grupo vacina *versus* 130/12.533 no grupo controle), sugerindo proteção

cruzada de, aproximadamente, 42% para estes outros tipos oncogênicos. Os dados foram relativamente homogêneos ( $I^2 = 36\%$ ).

**Eventos adversos associados às vacinas:** no geral, foi detectada, em todos os ensaios clínicos (sete estudos, sendo um de fase II e o restante de fase III, totalizando 43.856 participantes), a incidência de eventos adversos. O mais comum foi dor no local da aplicação (83%–93,4% no grupo da vacina *versus* 75,4%–87,2% no grupo controle), sem se observarem diferenças estatisticamente significativas. Dor de cabeça e fadiga foram reações adversas sistêmicas mais comuns, ocorrendo em 50 – 60% dos pacientes. Com relação aos eventos adversos graves, não houve diferenças estatisticamente significativas na incidência entre os grupos.

**Heterogeneidade:** o autor realizou análise de sensibilidade a fim de identificar as causas da heterogeneidade dos desfechos relacionados às lesões associadas ao HPV 16 (NIC II+). Os estudos não diferiram quanto à qualidade metodológica e por isso o autor não atribuiu os resultados heterogêneos à metodologia. Também foram avaliados: característica da população (fatores de prognóstico basais como idade, prevalência de HPV e número de parceiros sexuais durante a vida), critérios de inclusão e exclusão, intervenção, comparadores e desfechos escolhidos. O autor atribuiu peso maior à heterogeneidade em um dos estudos (FUTURE II – eficácia da vacina tetravalente)<sup>33</sup>, o qual incluía grande número de participantes já expostos aos subtipos da vacina do HPV.

#### Medeiros LR *et. al.* (2009)<sup>34</sup>

Revisão sistemática de seis ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados avaliou a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina monovalente, bivalente e tetravalente. Os estudos foram multicêntricos e conduzidos em diferentes países.

A seleção dos estudos e a avaliação da qualidade da evidência foram feitas segundo a classificação Oxford - *Centre for Evidence-Based Medicine Level of Evidences Classification*. Foram incluídos estudos que apresentaram pelo menos nível 1 nessa classificação. Observou-se nestes estudos a ocorrência de randomização, cegamento, sigilo da alocação (apenas quatro estudos apresentaram esse parâmetro de maneira adequada) e relatos de perdas de seguimento.

Os ensaios clínicos selecionados foram conduzidos com mulheres entre 9 a 26 anos, com infecção prévia ou não por qualquer tipo de HPV (portanto, foram incluídas mulheres com anticorpos para o HPV e mulheres que foram DNA-HPV positivas). O período de seguimento dos estudos variou entre 12 e 48 meses.

Entre os desfechos primários de eficácia analisados encontram-se a incidência de lesões detectáveis citológica e histologicamente (NIC II e III). Os desfechos secundários foram segurança da vacina e imunogenicidade. A avaliação dos resultados foi feita por ITT.

Foi feita análise de sensibilidade para a comparação dos desenhos, qualidade e heterogeneidade entre os estudos.

**Quanto à prevenção de lesões detectáveis cito/histologicamente:** a revisão encontrou que a vacina bivalente reduziu as taxas de lesão de alto grau (NIC II ou III: dois ECR, 2/9879 – 0,02% – no grupo da vacina *versus* 26/9878 – 0,26% – no grupo controle; OR 0,09 – IC 95% 0,03 a 0,34), em um período de 14,8 a 44 meses. O autor relata que não houve heterogeneidade ( $I^2 = 0\%$ ).

A revisão analisou juntamente a vacina tetravalente e monovalente e encontrou que as duas reduziram as taxas de lesão de alto grau (três ECR, sendo que dois utilizaram vacina tetravalente e um utilizou a monovalente; 173/10.003 – 1,73% – grupo vacina *versus* 312/10.010 – 3,11% – para grupo placebo; OR 0,54 IC 95% 0,30 a 0,98), de 36 a 48 meses. A revisão mostrou heterogeneidade e inconsistência ( $I^2 = 81,3\%$ ) para esse desfecho com essas vacinas, o que pode ter ocorrido devido ao pequeno número de ECR incluídos na revisão, períodos de seguimento variáveis e diferentes desfechos avaliados.

**Quanto à segurança das vacinas:** a revisão encontrou que eventos adversos no local da aplicação, como dor, vermelhidão e inchaço, foram significativamente maiores no grupo que utilizou a vacina bivalente, quando comparados ao grupo controle (dois ECR; 5925/9879 – 60% – no grupo da vacina *versus* 4334/9878 – 44% – grupo placebo; OR 1,74, IC 95% 1,27 a 2,40). Esses dados foram heterogêneos ( $I^2 = 70,7\%$ ). Porém, nos eventos adversos sistêmicos (artralgia, fadiga e febre), eventos adversos graves ou morte, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Em relação à vacina tetravalente, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na incidência de eventos adversos ou morte entre o grupo da vacina e o grupo controle.

**Heterogeneidade:** foi feita análise de sensibilidade para a comparação dos desenhos, qualidade e heterogeneidade entre os estudos. Como resultado, a análise encontrou que as diferenças nos desenhos/qualidade dos estudos e entre os tipos de vacinas não afetaram os dados obtidos na revisão sistemática (para os quatro estudos com adequado sigilo da alocação). Os fatores atribuídos à heterogeneidade foram a incidência de diferentes tipos de HPV, o fato de os estudos serem multicêntricos e a condução em di-

versos países. Por isso, os resultados da meta-análise devem ser interpretados com cautela.

### Rambout L *et. al.* (2007)<sup>31</sup>

Revisão sistemática com meta-análise de seis ECR (Fase II e III), placebo-controlados, avaliou eficácia e segurança das vacinas mono, bi e tetravalente para os desfechos clinicamente associados à história natural de infecção por HPV oncogênicos (incidência de infecção, infecção persistente e a presença de lesões cervicais de alto/baixo grau). Dentre os desfechos, foram considerados para a presente análise apenas as lesões cervicais de alto grau e a incidência de reações adversas e morte, avaliados tanto por protocolo quanto por intenção de tratar modificada

Os estudos foram multicêntricos e a maioria conduzida em diferentes países (cinco estudos). A seleção dos estudos e a avaliação da qualidade da evidência foi feita segundo a escala de Jadad<sup>35</sup>; todos os estudos desta meta-análise obtiveram pontuação 5 na referida escala, além de uma avaliação separada do sigilo da alocação (avaliada como adequada em quatro dos seis estudos).

A população incluiu mulheres de 15 a 25 anos que tiveram, ao longo da vida, no máximo, seis parceiros sexuais. Aproximadamente 90% não apresentaram anormalidades no exame citopatológico convencional (Papanicolaou). O período médio de seguimento dos estudos foi de seis meses, e o maior seguimento em um deles encontrado foi de 47,7 meses. Todos os estudos incluídos na revisão foram financiados por indústrias farmacêuticas.

**Lesões cervicais de alto grau:** cinco dos seis estudos primários incluídos na revisão tinham por objetivo avaliar esse desfecho. A análise por protocolo encontrou OR de 0,14 (IC 95%: 0,09 a 0,21; 1/8301 no grupo da vacina *versus* 86/8268 no grupo controle) e a por intenção de tratar modificada encontrou OR de 0,52 (IC 95%: 0,43 a 0,63; 142/18096 no grupo vacina e 277/18170 no grupo controle). Quando avaliados por ITT modificada, os estudos foram heterogêneos ( $I^2 = 68,3\%$ ).

**Eventos adversos e morte relacionados à vacina:** foram observados poucos eventos; os mais comuns estavam relacionados ao sítio de aplicação. Dor de cabeça, fadiga e mialgia foram as reações sistêmicas mais comuns, mas também foram relatados distúrbios gastrointestinais, prurido e febre, em aproximadamente 15% das mulheres. Quanto aos efeitos adversos graves (broncoespasmo, hipertensão, gastroenterite e dificuldade de movimentação das articulações) ou mortes, não houve diferença na frequência entre os grupos controle e vacina. Nenhuma das mortes foi relacionada ao seu uso.

A revisão relata que os dados por protocolo permitem inferir que a vacinação de adolescentes que ainda não iniciaram a vida sexual (não previamente expostas ao HPV) pode ser uma boa estratégia nos programas de vacinação. Já os dados por ITT modificada estimam populações mais heterogêneas e com menor aderência.

Segundo os autores, a vacina parece ser altamente eficaz para quem recebeu todas as três doses. Como limitações, destacam-se: a necessidade de estudos com longo período de seguimento; a dificuldade de preservação dos efeitos da randomização sobre a amostra, uma vez que menos da metade dos participantes incluídos na randomização inicial foram avaliados durante todo o período de seguimento e mais de 35% foram excluídos de algumas análises; e o comprometimento da validade externa, dada pela população do estudo e pela taxa de cobertura da vacina para apenas dois dos tipos oncogênicos. Assim, vieses podem ter sido introduzidos na análise por ITT modificada levando à heterogeneidade, particularmente relacionada à população.

Conforme avaliação do CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), as conclusões dos autores foram representativas das evidências disponíveis a respeito da eficácia na prevenção de infecções HPV tipo-específicas das vacinas e lesões cervicais precursoras. O resultado é satisfatório para a população da revisão<sup>36</sup>.

## Informações econômicas

### *Estudos de Avaliação Econômica sobre a utilização da vacina contra HPV*

Vários estudos de avaliação econômica sobre a utilização da vacina contra HPV foram feitos nos últimos anos, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, com o intuito de demonstrar a relação custo-efetividade de sua introdução nos sistemas de saúde. Das avaliações econômicas realizadas, destacam-se as de forma completa, ou seja, que compararam os programas de rastreamento já existentes em um dado país (como, por exemplo, o método Papanicolaou) com a vacina contra HPV combinada à prática de rastreamento já utilizada.

Dos vários estudos existentes, optou-se por apresentar nessa publicação o estudo brasileiro intitulado “Avaliações Econômicas do uso da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas adolescentes: uma revisão sistemática”<sup>33</sup>. Esse estudo se destaca porque traz uma recente revisão da literatura sobre o tema e, ainda, porque traz subsídios para um estudo que avalie o custo-efetividade da incorporação da vacina no Brasil.

Foram analisados 39 estudos nessa revisão sistemática, incluindo avaliações econômicas de vários países como Taiwan, México, Canadá, Chile, Bélgica, Suíça, Peru, Itália, Islândia, França, Dinamarca, Austrália, África do Sul, Estados Unidos, Brasil, entre outros. Para o Brasil, foram incluídos dois estudos realizados por pesquisadores estrangeiros. Na maioria dos estudos selecionados (cerca de 95%), a população alvo para a introdução da vacina foi de meninas com idade entre 9 e 12 anos e, em cerca de 88%, foram considerados valores de eficácia da vacina igual ou superiores a 90%. Com relação à duração da imunidade, houve a predominância de estudos que simularam a imunidade para a toda a vida (cerca de 85% do total). O autor chama a atenção que essa variável é importante porque influencia tanto a efetividade da vacina quanto os custos decorrentes dos possíveis reforços vacinais.

Com relação a esses dados, na parte de Evidências deste Boletim, constatou-se que a faixa etária da população alvo para a introdução da vacina foi de mulheres entre 9 a 44 anos. Com relação à eficácia, observou-se que no estudo de Lu B *et al.* (2011)<sup>32</sup> a mesma chegou a 90%. No quesito imunidade, notou-se que não existem dados suficientes sobre a sua duração. Ainda é necessário um maior tempo de acompanhamento da população vacinada para o conhecimento da persistência da proteção.

É importante salientar que o método de rastreamento mais presente nos estudos incluídos na revisão sistemática de avaliações econômicas foi o teste de Papanicolaou, que foi mencionado de forma isolada ou em associação a outros métodos em 37 dos 39 estudos selecionados. Outro ponto relevante é com relação às taxas de descontos de custos e benefícios utilizadas nos estudos. O autor aponta que esse parâmetro é extremamente importante porque os custos relacionados à implantação da vacina HPV estão presentes nos primeiros anos de sua introdução ao passo que os seus benefícios, como, por exemplo, a prevenção de lesões pré-cancerosas e o próprio câncer do colo do útero, demoram vários anos para acontecer. Assim, a maioria dos estudos (35 no total) utilizou taxas de desconto entre 3 e 3,5%. Para os dois estudos brasileiros, a taxa de desconto foi de 3%.

Com relação à análise de sensibilidade, foi testado um total de 42 parâmetros. O autor chama a atenção que, em função dos 10 parâmetros mais testados, fica evidente a incerteza que ainda permeia o tema. Segundo o autor, esses parâmetros incluíram 5 itens relacionados à vacina, quais sejam: os custos, a eficácia, a duração da imunidade, a necessidade de reforço e a cobertura do programa de vacinação.

Quanto aos resultados, a grande maioria dos estudos da revisão sistemática apontou que a vacina contra HPV, quando combinada aos métodos de rastreamento tradicionais, é

custo-efetiva. Apenas dois estudos demonstraram, de forma clara, que a vacinação não é custo-efetiva: um foi realizado tomando-se como base a realidade da Holanda; e o outro, a realidade de Israel.

No que diz respeito aos estudos brasileiros incluídos na revisão sistemática, o autor cita um que avalia o Brasil isoladamente<sup>38</sup> e outro que analisa o Brasil como parte de um conjunto de países da América Latina<sup>39</sup>. Sobre os dados encontrados pelo autor no estudo de Goldie *et al.* (2007)<sup>38</sup>, ele destaca: é um estudo de custo-efetividade na perspectiva da sociedade que considera os efeitos da imunidade herdada; foi considerado o uso da vacina bivalente em meninas de 9 anos, em que se assumiu uma eficácia de 100% e cobertura vacinal de 70%; a estratégia de rastreamento examinada foi a realização de 3 testes de citologia convencional; a taxa de desconto foi de 3% e foi considerado um custo por menina vacinada de USD 25,00 (em valores do ano de 2000). A conclusão desse estudo é de que a imunização adicionada ao rastreamento seria custo-efetiva.

Sobre o outro estudo brasileiro, Colantonio *et al.* (2009)<sup>39</sup>, o autor destaca: é um estudo de custo-utilidade na perspectiva do sistema de saúde; considera a imunidade cruzada para os outros subtipos virais cobertos pela vacina bivalente; o custo por menina vacinada foi de USD 210,00 (em valores do ano de 2006), no qual foram incluídos os custos do programa; a estratégia foi o teste de Papanicolaou realizado a cada 3 anos a partir dos 18 anos de idade; cobertura de 50% e a taxa de desconto foi de 3%. A conclusão desse estudo também é de que a imunização adicionada ao rastreamento seria custo-efetiva.

Diante dos dados dos estudos que abordaram a realidade brasileira, o autor reforça as incertezas que persistem sobre o uso da vacina HPV, como: o preço da vacina, a duração da imunidade, a cobertura vacinal e a imunidade cruzada. Segundo o autor, deve-se também questionar a taxa de desconto utilizada nos estudos, uma vez que elas não são exatamente as recomendadas para o Brasil.

Ademais, o autor pondera que, além de se observar os resultados positivos dos estudos de custo-efetividade da vacina para o Brasil, é necessário verificar a existência de disponibilidade de recursos, e uma ferramenta eficaz para isso são os estudos de impacto orçamentário.

### **Impacto orçamentário**

Outro tipo de estudo utilizado na tomada de decisão sobre a incorporação de novas tecnologias é a análise de impacto orçamentário, a qual fornece aos tomadores de decisão uma estimativa de quanto seria o gasto caso se optasse por introduzi-las no sistema de saúde. Essa análise distingue-se da de custo-efetividade em pelo menos dois pontos fundamentais:



i) ela é essencialmente de curto prazo, restringindo suas previsões a períodos de um a cinco anos – diferentemente dos estudos de custo-efetividade, que geralmente extrapolam custos e benefícios em saúde a períodos longos, usualmente para todo o tempo da vida; ii) ela faz uma estimativa pragmática, assumindo que ao incorporar uma nova tecnologia no sistema de saúde – mesmo esta apresentando benefícios superiores àquelas já incorporadas – haveria um processo de

substituição gradual ao longo do tempo, o que, em princípio, não ocorre em estudos de custo-efetividade.

Assim, para adicionar mais um elemento à discussão acerca da incorporação da vacina contra o HPV, optou-se por estimar o eventual impacto orçamentário dessa tecnologia no sistema público de saúde. Para isso, foram utilizadas as seguintes informações:

**Quadro 1. Informações utilizadas para estimar o impacto orçamentário**

Perspectiva da análise	O Sistema Único de Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde – PNI/MS
Horizonte temporal	Optou-se por considerar um período de três anos, período usualmente utilizado em estudos dessa natureza.
Custo da vacina contra o HPV	Segundo informação disponível na Lista de Preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento – CMED, a vacina bivalente pode ser comercializada em instituições públicas ao preço máximo de R\$ 286,00 a dose <sup>40</sup> e, a quadrivalente, ao preço máximo de R\$ 373,88 a dose. No entanto, por meio do fundo rotatório da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), para alguns países em desenvolvimento da América, a vacina foi disponibilizada pelo valor de 14 dólares a dose. Assim, assumiu-se esse valor nesta estimativa de impacto orçamentário, que, em moeda nacional, estaria em torno de R\$ 25,00.
Número de doses necessárias	Segundo a melhor evidência disponível, são necessárias três doses da vacina para se obter uma eficácia desejável.
Número de beneficiárias na vacina contra HPV	Optou-se por considerar meninas de dez anos, as quais totalizam 1.712.070, segundo Censo 2010 (IBGE) <sup>41</sup> .
Cobertura vacinal	Assumiu-se uma cobertura vacinal de 100%, pois mesmo sendo muito difícil obter esses resultados – experiências internacionais apontam a obtenção de cobertura em torno de 50-70% <sup>42, 43, 44</sup> – o Programa Nacional de Imunizações do SUS deve estar preparado para atender a totalidade da população alvo (meninas de dez anos, no caso desta aplicação).
Custo da logística para implantar um programa de vacinação em âmbito nacional	Estima-se que esse custo seja em torno de 28 milhões de reais. Esse valor não inclui possíveis investimentos na ampliação da rede de frios (necessária para estocar as vacinas), material de cunho educativo (cartilhas e campanhas nos meios de comunicação), entre outros. Ademais, a contrapartida dos outros membros federados (estados, Distrito Federal e municípios) não foi considerada neste cálculo de impacto orçamentário, visto que a perspectiva adotada é do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde.
Eventual redução de custo em outras áreas da saúde	Em curto prazo, não haveria redução de custos em outras áreas, visto que os benefícios da vacina contra o HPV se darão em longo prazo – casos de câncer de colo do útero evitados, por exemplo.

Levando em consideração essas informações, obtém-se uma estimativa anual de impacto orçamentário de R\$ 160 milhões, conforme quadro a seguir:

**Quadro 2. Variáveis e Valores considerados no impacto orçamentário**

Variáveis	Valores
Horizonte temporal	3 anos
Custo de cada dose da vacina contra o HPV	R\$ 25,00
Número de doses necessárias	3 doses
Número de beneficiárias da vacina contra HPV	1.712.070 meninas
Cobertura vacinal	100%
Custo da logística para implantar um programa de vacinação em âmbito nacional	R\$ 28 milhões
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>R\$ 160 milhões</b>

Esse impacto orçamentário de R\$ 160 milhões pode chegar a R\$ 500 milhões ao longo de três anos. Em 2011, o orçamento total autorizado para o Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde foi de aproximadamente R\$ 600 milhões para aquisição de 44 imunobiológicos (vacinas e soros). Dessa forma, deverá haver substancial incremento no orçamento do PNI/MS, caso seja introduzida a vacinação contra o HPV no sistema de saúde, pois ela comprometeria mais de 25% do orçamento atual desse programa.

## Discussão e Considerações Finais

### O Programa de Rastreamento

Segundo as orientações da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>37</sup>, um programa de rastreamento efetivo deve alcançar o maior número possível de mulheres e, para isto recomenda que o programa seja integrado a rede de atenção básica. Deve contemplar também aspectos da garantia da qualidade, como: ampla cobertura, coleta de esfregaço cervical realizada por profissionais habilitados e devidamente treinados, análise laboratorial centralizada para o controle de qualidade, resultados disponibilizados prontamente e integração do citológico aos processos diagnósticos e terapêuticos adequados.

Quanto à cobertura do rastreamento, observa-se que, no Brasil, grande número de mulheres já fez o exame uma vez na vida. Segundo Gakidou *et. al.* (2008)<sup>28</sup>, isso indica que essas mulheres tiveram contato com um obstetra ou ginecologista nos serviços de saúde, e que o sistema pode ter a capacidade de prover um rastreamento efetivo para um grande número

de mulheres. No entanto, persistem diferenças regionais e socioculturais importantes, como pelos inquéritos PNAD 2003<sup>27</sup> e 2008<sup>28</sup>. Fatores como renda, escolaridade, local de moradia, acesso ao serviço de saúde, dentre outros, influenciam a realização ou não do exame, evidenciando a inequidade como uma lacuna importante na efetividade do programa de rastreamento no Brasil.

Quanto ao método utilizado para o rastreamento, existem muitas discussões sobre qual a melhor tecnologia a ser utilizada, entre elas: métodos de inspeção visual (VIA), HPV DNA e citologia em meio líquido. No entanto, é importante ressaltar que o rastreamento é um conceito de saúde pública relacionado a questões sociais, culturais, econômicas, de estrutura dos serviços de saúde, e a introdução de novas tecnologias, isoladamente, não garante o maior impacto do programa como um todo<sup>45</sup>. Essas questões devem ser levadas em consideração ao se discutir a incorporação ou substituição de tecnologias para o rastreamento.

Tendo em vista a preocupação com a qualidade do programa de rastreamento, o Ministério da Saúde (Instituto Nacional de Câncer/INCA) lançou recentemente uma versão revisada e atualizada das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero<sup>8</sup>, em que define o método de rastreamento, a faixa etária indicada, a periodicidade de realização do exame citopatológico e as condutas clínicas frente aos seus resultados. Além disso, a expansão da atenção básica constitui-se em fator importante para a maior cobertura e sustentabilidade do programa de controle do câncer.

### A vacinação contra HPV

Os dados de eficácia da vacina devem ser extrapolados para a perspectiva populacional com cautela, visto que refletem duas situações distintas, os resultados obtidos por protocolo e os obtidos por intenção de tratar.

A primeira, relacionada aos resultados obtidos nos ensaios clínicos na população de mulheres sem contato prévio com o HPV e que seguiram o protocolo proposto - que poderia ser o esperado se todas as meninas adolescentes da coorte recomendada, ainda não expostas ao vírus, fossem vacinadas e recebessem as três doses - representando, dessa forma, o melhor cenário. Isso permite estimar que poderiam ser obtidos resultados semelhantes aos encontrados nos ensaios clínicos (eficácia de 90 e 96% para NIC 2+ associada ao HPV 18 e 16, respectivamente)<sup>32</sup>.

Já os dados analisados por intenção de tratar estariam mais próximos das condições reais, no caso das coortes a serem vacinadas incluírem mulheres com e sem contato prévio ao HPV e com diferentes níveis de adesão à vacinação, pois in-

cluem dados de mulheres que seguiram de forma variável o protocolo proposto, incluindo os abandonos. A questão da cobertura vacinal tem se mostrado crítica, pois quanto maior o número de doses recebidas, melhor a eficácia da vacina: 53% para as lesões NIC 2+ associadas ao HPV 16 naquelas pessoas que receberam pelos menos uma dose vacina e de 84% para as mesmas lesões associadas ao subtipo 18<sup>32</sup>.

A experiência de países que introduziram a vacina nos programas nacionais de imunização mostra que a adesão tem sido subótima devido à baixa percepção do risco de infecção, ausência de benefícios imediatos e dificuldades específicas na vacinação de adolescentes. As taxas de conclusão dos esquemas que envolvem multidoses, nesta faixa etária, podem ser baixas, apesar da aceitação da primeira dose. Falhas ao completar o esquema vacinal inteiro podem significar a diferença entre o sucesso ou fracasso do programa de imunização<sup>46</sup>.

Fatores como crenças individuais sobre suscetibilidade, a percepção da eficácia da vacina, atitudes dos pais e da família, práticas sexuais e culturais, atitudes e reações do provedor quanto à qualidade do programa de vacinas (por exemplo, disponibilidade) têm sido identificados como fatores que afetam a aceitação da vacina<sup>46</sup>.

Nos países em desenvolvimento, as taxas de vacinação podem, potencialmente, ser ainda menores que as atualmente apresentadas pelos países desenvolvidos, dado que vacinar pré-adolescentes e adolescentes é um fenômeno relativamente novo, sem um cronograma bem estabelecido para imunizações nessa faixa etária<sup>46</sup>.

Estes resultados corroboram a importância da compreensão de que aumentar a adesão à vacinação entre os adolescentes e seus responsáveis é fundamental para otimizar a eficácia da vacina<sup>46</sup>.

### ***A Vacinação e o Programa de Rastreamento***

Questões relacionadas aos programas de rastreamento devem ser consideradas quando se trata da decisão sobre a incorporação da vacina HPV, entre elas, quais as implicações para as diretrizes clínicas do rastreamento e sobre o comportamento das mulheres com relação à realização do rastreamento, tendo em vista que o rastreamento deve ser continuado mesmo para adolescentes e mulheres que recebem a vacina, dado que: i. a vacina não protege para todos os genótipos de HPV que podem causar câncer de colo do útero; ii. algumas mulheres vacinadas podem não ter recebido as três doses da vacina, não ter recebido as doses nos intervalos preconizados ou não ter o benefício integral da vacina; iii. as mulheres que já tiveram contato com algum dos genótipos de HPV que a vacina protege podem não se beneficiar dela,

ou apenas parcialmente. Além disso, nas décadas iniciais, após a introdução da vacina, o contingente populacional de mulheres que não terá indicação para receber a vacina e que dependerá exclusivamente das tecnologias de rastreamento para o controle do câncer continuará majoritário.

Observa-se que nos países que incorporaram a vacina<sup>47, 48, 49, 50, 51</sup> a recomendação é de que todas as mulheres vacinadas devam continuar realizando o rastreamento de Papanicolau, com a mesma periodicidade e faixa etária preconizadas anteriormente nos protocolos de rastreamento destes países.

A Austrália, por exemplo, que foi o primeiro país a incorporar a vacina, continua com o mesmo protocolo, intervalo de 2 anos em mulheres de 18 a 70 anos, para as mulheres vacinadas e não vacinadas, devido a possíveis confusões de comunicação caso optassem por estratégias diferenciadas, tendo em vista a necessidade de continuidade de rastreamento nas mulheres vacinadas<sup>51</sup>.

Para o *Canadian Consensus Guidelines*<sup>49</sup>, a vacinação implicará em algumas mudanças nas práticas dos laboratórios, relacionadas ao fluxo de trabalho, capacitação da equipe e procedimentos para a certificação da qualidade, já que provavelmente haverá mudanças nos genótipos de HPV mais prevalentes.

Outra mudança encontrada em alguns países (Canadá, Austrália)<sup>49, 51</sup> é a integração das bases de dados de rastreamento e registro da vacinação. Isto é importante para monitorar os indivíduos vacinados, alertar quanto à periodicidade do rastreamento e outras intervenções e avaliar a efetividade da vacina<sup>49</sup>.

Um estudo realizado nos Estados Unidos, em que foi avaliada a intenção das mulheres de 18 a 74 anos em realizar o rastreamento para o câncer cervical após a vacinação demonstrou que as mulheres que haviam sido vacinadas apresentaram maior intenção de realizar o rastreamento nos próximos três anos do que as mulheres não vacinadas (98,1% e 92,7% respectivamente,  $p < 0,001$ ). Para os pesquisadores, as mulheres que foram vacinadas provavelmente possuem este comportamento porque são mais motivadas aos cuidados preventivos. No entanto, o estudo foi realizado somente em mulheres adultas e sabe-se que o público prioritário para a vacinação são meninas pré-adolescentes e adolescentes, que provavelmente terão comportamento diferenciado frente à mesma situação. Uma das razões é o fato da decisão da vacinação ser tomada pelos pais e não pelas meninas<sup>52</sup>.

Além disto, todas as mulheres que participaram da pesquisa já tinham realizado algum exame de Papanicolau, ou seja, mulheres que nunca haviam feito não foram entrevistadas. No Brasil sabe-se que mulheres de menor renda e baixa escolaridade possuem menor cobertura para o rastreamento<sup>4</sup>.

Em publicação recente<sup>53</sup>, afirma-se que o grande desafio da vacina contra o HPV nos países que optaram por incorporá-la é alcançar uma cobertura vacinal satisfatória em meninas que ainda não iniciaram sua vida sexual, para a garantia da prevenção em longo prazo do câncer de colo de útero. Para isto, considera-se importante elaborar estratégias de comunicação para aumentar a captação e realizar adaptações às particularidades regionais.

Alguns autores afirmam que para países, regiões ou estratos da população em que a cobertura do rastreamento é muito baixa a vacinação seria uma estratégia muito efetiva, tendo em vista que há melhor infraestrutura e organização nos programas de imunização do que nos programas de rastreamento para o câncer de colo do útero<sup>54</sup>. No entanto, para obter a melhor efetividade na prevenção do câncer de colo do útero seria necessário não só a estratégia de vacinação bem sucedida, como também um organizado programa de rastreamento.

## Conclusão

Para respaldar a discussão e a decisão sobre a incorporação da vacina contra o HPV no calendário vacinal, um estudo de avaliação econômica está sendo financiado pelo Ministério da Saúde e, em breve, os resultados serão disponibilizados como mais um elemento para subsidiar a tomada de decisão quanto à incorporação da vacina contra HPV.

Tendo em vista o contexto brasileiro, alguns aspectos devem ser considerados para além do valor da razão de custo-efetividade da vacina para a tomada da decisão da incorporação. Ressaltam-se os obstáculos a serem superados com relação à qualidade do programa do rastreamento, como a efetividade do acompanhamento das mulheres com exames alterados, a garantia da qualidade do exame citológico (monitoramento da coleta e reestruturação da rede laboratorial), qualificação dos profissionais e a pronta entrega do resultado dos exames.

No entanto, é importante ressaltar a tendência de redução da mortalidade por câncer de colo de útero já observada no Brasil, sendo este resultado consequência do aumento da cobertura do programa de rastreamento.

Considerando que se trata da vacinação contra uma doença sexualmente transmissível em meninas que ainda não iniciaram sua vida sexual, deve-se ressaltar a importância de estratégias de comunicação, principalmente com a preocupação de não desestimular o uso de preservativos, já que pode haver uma confusão de informações com os termos HPV e HIV, bem como com relação à percepção de proteção por outras doenças transmitidas sexualmente.

Além disto, devem-se considerar também as relevantes diferenças regionais, que podem ser determinantes para estratégias diferenciadas de prevenção. Já com relação ao Programa Nacional de Imunização é importante considerar a infraestrutura necessária para incluir mais uma vacina no calendário vacinal. O Programa Nacional de Imunização brasileiro é reconhecido mundialmente pelos seus exitosos resultados, no entanto já se encontra dependendo de reforços de investimento para a manutenção da sua qualidade e dos seus rendimentos, isto sem levar em consideração uma nova tecnologia.

Logo, independente da incorporação da vacina do HPV é necessária a superação de alguns obstáculos para a melhoria do programa brasileiro de rastreamento, tendo em vista a necessidade da sua continuidade e a sua importância para a prevenção dos casos de câncer de colo do útero. Neste caso, não se trata da escolha entre tecnologias concorrentes, mas da garantia de ofertar uma tecnologia com seu potencial máximo de efetividade, assegurando o direito das mulheres à vida.

## Referências Bibliográficas

- 1- Novaes HM. A vacina contra HPV e o câncer de colo de útero: desafios para a sua incorporação em sistemas de saúde. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11(3): 505-25.
- 2- Tota J, *et al.* Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevent strategies. *Preventive Medicine* 2011; 53 (2011) S12–S21.
- 3-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.
- 4- Novaes HM, *et al.* Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil. Estudo promovido pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SC-TIE) do Ministério da Saúde (MS), em parceria com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) do Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT). Julho 2011.
- 5- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3): S11-25.
- 6- Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concept and clinical implications. *J Pathol* 2006; 208: 152-64.

- 7- Queiroz AM, Cano MA, Zaia JE. O papiloma vírus humano (HPV) em mulheres atendidas pelo SUS, na cidade de Patos de Minas – MG. *Rev Bras Análises Clínicas* 2007; 39 (2): 151-157.
- 8- Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero, 2011. Instituto Nacional de Câncer/ Ministério da Saúde. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes\\_rastreamento\\_cancer\\_colo\\_uterio.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf). Acesso em 10 nov 2011.
- 9-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.
- 10- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>. Acesso em 07 dez 2011.
- 11- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acesso em 12 dez 2011.
- 12- Gamarra CJ, Valente JG, Silva GA. Correção da magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil, 1996-2005. *Revista de Saúde Pública* 2010; 44:629-38.
- 13- 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.
- 14- van der Graaf Y, Molijn A, Doornwaard H, Quint W, van Doorn LJ, van den Tweel J. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 2002; 156(2): 158-64.
- 15- Steben M, et al. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecologic Oncology* 2007; 107, S2–S5.
- 16- 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.
- 17- 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.
- 18- 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.
- 19-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.
- 20-Aleixo Neto A. Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. *Rev. Saúde Públ* 1991; 25(4): 326-33.
- 21-Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. *JAOA* 2006; 106(3): S2-S8.
- 22-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.
- 23- Bosh FX, Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assesment of causality. *Journal of National Cancer Institute Monographs* 2003; 31: 3-13.
- 24- National Network for Immunization Information (NNii). Human Papillomavirus. Disponível em: <http://www.immunizationinfo.org/vaccines/human-papillomavirus-hpv>. Acesso em 09 nov 2011.
- 25- Falando sobre câncer do colo do útero. MS/INCA, 2002. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando\\_cancer\\_colo\\_uterio.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando_cancer_colo_uterio.pdf). Acesso em 10 nov 2011.
- 26 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios* – acesso e utilização dos serviços de saúde (PNAD 2003). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/saude/saude2003.pdf>. Acesso em 04 de jan de 2012.
- 27 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios* – um panorama da Saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde (PNAD 2008). Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/panorama\\_saude\\_brasil\\_2003\\_2008/PNAD\\_2008\\_saude.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/panorama_saude_brasil_2003_2008/PNAD_2008_saude.pdf). Acesso em 04 de jan de 2012.
- 28 – Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022 / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cartilha\\_plano.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cartilha_plano.pdf). Acesso em 05 de jan de 2012.
- 29- World Health Organization. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professional. Initiative for Vaccine Research Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. 2007. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf)
- 30- Martin-Hirsch PL, Wood NJ. Cervical cancer. Clinical Evidence. Search date October 2009.
- 31-Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 28; 177(5): 469-79.

- 32- 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 & meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11:13.
- 33- The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *New England Journal of Medicine* Volume 356, Número 19, 1915 - 1927.
- 34- Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *International Journal of Gynecological Cancer* 2009; 19(7): 1166-1176.
- 35- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1):1-12.
- 36- University of York. Centre for Reviews and Dissemination. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk>>
- 37- Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. 4ª ed. Porto Alegre: *Artmed*; 2006.
- 38- Pinho AS, Mattos MC. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2002; 38(3): 225-31.
- 39- World Health Organization. Manual on the prevention and control of common cancers: WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 20; 1998. 270 p.
- 40- Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'shea MK, *et al.* Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 2007; 25(33): 6257-6270.
- 41- Colantonio L, Gomez JÁ, 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(40): 5519-29.
- 42- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR. Atualizada em 20/12/2011. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em 13 dez 2011.
- 43- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010. Características da população e dos domicílios do Censo Demográfico 2010. Tabela. População e condição no domicílio. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas\\_da\\_populacao/tabelas\\_pdf/tab1.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_da_populacao/tabelas_pdf/tab1.pdf)> Acesso em 13 dez 2011.
- 44- Australian Government. Department of Health and Ageing. Immunise Australia Program. Disponível em: <http://health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>. Acesso em 12 dez 2011.
- 45- Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report August 26, 2011, Vol 60, N° 33. National and State Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13 Through 17 years – United States, 2010. Disponível em <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6033.pdf>. Acesso em 12 dez 2011.
- 46- Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage monitoring programme 2009/2010. Disponível em: [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/documents/digitalasset/dh\\_123826.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_123826.pdf). Acesso em 12 dez 2011.
- 47- Bosch FX, Castellsague X, Sanjose S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *British Journal of Cancer* 2008; 98, 15 – 21.
- 48- Katz IT, Ware NC, Gray G, Haberer JE, Mellins CA, Bangsberg DR. Scalling up human papillomavirus vaccination: a conceptual framework of vaccine adherence. *Sex Health* 2010; 7(3): 279-286. Doi:10.1071/SH09130.
- 49- Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, *et al.* American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; Jan-Feb 57(1):7-28.
- 50- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007 Mar 23;56(RR-2):1-24.
- 51- Murphy KJ, Howlett R. Screening for Cervical Cancer in Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2007; 29(8) S27-S36.
- 52- UK Department of Health. The ‘Green Book’ chapter on Human papillomavirus (HPV).
- 53- Farnsworth A. Screening for the Prevention of Cervical Câncer in the Era of Human Papillomavirus Vaccination: An Australian Perspective. *Acta Cytologica* 2011; 55: 307-312.
- 54- Price RA, Koshiol J, Kobrin S, Tiro JA. Knowledge and intention to participate in cervical cancer screening after the human papillomavirus vaccine. *Vaccine* 2011; 29: 4238-4243.
- 55- Schiffman M, Wacholder S. Success of HPV vaccination is now a matter of coverage. *The Lancet Oncology*, Early Online Publication, 9 Nov 2011. doi:10.1016/S1470-2045(11)70324-2.
- 56- Stanley M. Human Papillomavirus Vaccines versus Cervical Cancer Screening. *Clinical Oncology* 2008; 20: 388-394.

## Em Destaque

### *Medicamento Xigris® é retirado do mercado*

Em 25 de outubro de 2011, o FDA (*Food and Drug Administration*) notificou o público e os profissionais de saúde que a empresa fabricante do medicamento Xigris (alfadrotrecogina ativada) – Eli Lilly and Company – havia anunciado a retirada voluntária do referido medicamento do mercado mundial<sup>1</sup>.

No Brasil, duas apresentações do Xigris foram disponibilizadas no mercado: frasco contendo 5 mg ou 20 mg de alfadrotrecogina, na forma de pó liofilizado para infusão intravenosa. O medicamento é indicado para a redução da mortalidade em pacientes adultos com sepse grave (sepse associada com disfunção orgânica aguda) que tenham um alto risco de morte. Não foi estabelecida a eficácia em pacientes adultos com sepse grave e baixo risco de morte<sup>1,2</sup>.

Por aumentar o risco de sangramento, Xigris é contra-indicado em pacientes nas seguintes situações clínicas nas quais o sangramento possa estar associado com um alto risco de morte ou morbidade significativa: sangramento interno ativo; acidente vascular cerebral hemorrágico recente (nos últimos 3 meses); cirurgia intracraniana ou intra-espinal recente (nos últimos 2 meses), ou traumatismo cranioencefálico grave; traumatismo com um aumento de risco de sangramento com risco de vida; presença de um cateter epidural; neoplasia intracraniana ou lesão de massa ou evidência de herniação cerebral. Sua reação adversa mais comum nos estudos clínicos fase III foi o sangramento<sup>2</sup>.

No estudo clínico PROWESS-SHOCK, recém finalizado, o Xigris falhou em mostrar benefício de sobrevida em pacientes com sepse severa e choque séptico. Nesse estudo, que incluiu 1696 pacientes, 851 pacientes foram alocados para o grupo Xigris e 845 para o grupo placebo. Os resultados preliminares, que foram submetidos pelo laboratório fabricante ao FDA, mostraram uma taxa de mortalidade por qualquer causa em 28 dias de 26,4% (223/846) no grupo tratado com Xigris comparada a 24,2% (202/834) no grupo que recebeu placebo, com risco relativo de 1,09 (95% IC: 0,92-1,28) e valor de  $p = 0,31$  (sem significância estatística)<sup>1</sup>.

Em seu comunicado anterior sobre a revisão dos dados de segurança do Xigris disponíveis até então, de 4 de fevereiro de 2009, o FDA informou ter conhecimento de um estudo retrospectivo (Gentry *et. al.* 2009), que relatou um aumento do risco de eventos hemorrágicos graves e de morte em pacientes com sepse e fatores de risco para sangramento que receberam alfadrotrecogina ativada. Esse estudo foi uma revisão retrospectiva de registros médicos de 73 pacientes que receberam Xigris. Eventos hemorrágicos graves ocorreram em 7 de 20 pacientes (35%) que tiveram um fator de risco para sangramento contra apenas 2 dos 53 (3,8%) pacientes sem fatores de risco para sangramento. Mais pacientes com fatores de risco basais para sangramento morreram (13/20; 65%) comparados aos pacientes sem fatores de risco para sangramento (13/53; 24,5%). Os autores reconhecem que havia limitações para este estudo, tais como o seu desenho retrospectivo e o pequeno tamanho da população de pacientes, que limitavam a capacidade de tirar conclusões definitivas a partir dos dados<sup>3</sup>.

Em 01/11/2011 a empresa Eli Lilly do Brasil notificou à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) a suspensão temporária de fabricação do medicamento Xigris e, em 13/12/2011, solicitou o cancelamento do registro à referida Agência.

A alfadrotrecogina foi tema da 1ª edição do BRATS, disponibilizado em 2006.

1 - FDA. U.S. Food and Drug Administration. **FDA Drug Safety Communication: Voluntary market withdrawal of Xigris [drotrecogin alfa (activated)] due to failure to show a survival benefit.** Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm277143.htm>. Acesso em: 20 dez 2011.

2 - Bula do medicamento XIGRIS.

3 - FDA. U.S. Food and Drug Administration. **Early Communication about an Ongoing Safety Review Xigris (Drotrecogin alfa [activated]).** Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079519.htm>. Acesso em: 20 dez 2011.

## Em Destaque

### *Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011*

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 as atribuições pela incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica é do Ministério da Saúde assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC.

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

A nova lei também 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 e as atribuições da CONITEC foi publicado, em 21 de dezembro de 2011, o Decreto nº 7.646. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de relatórios e pareceres conclusivos para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS. 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, ANS, Conselho Nacional de Saúde, CONASS, CONASEMS e Conselho Federal de Medicina.

Cabe à Secretaria-Executiva – que será exercida por uma das unidades da SCTIE – a gestão administrativa e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão de relatório final sobre a tecnologia.

Todos os pareceres conclusivos emitidos pelo Plenário serão submetidos à consulta pública pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, que será de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública serão organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que será encaminhado ao 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.

## Expediente

### Coordenação

Márcia de Oliveira Fernandes

### Redação

Ávila Teixeira Vidal  
Everton Nunes da Silva  
Flávia Helena Cosmo Vieira da Silva  
Gabriela Vilela de Brito  
Giselle Pereira Calais  
Jeane Regina de Oliveira Machado  
Márcia de Oliveira Fernandes  
Mariama Gaspar Falcão  
Symone Oliveira Lima

### Colaboradores

Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Carlos José Coelho de Andrade

### Núcleo Editorial

Gabrielle Cunha Barbosa Cavalcanti e Cysne Troncoso  
Clarice Alegre Petramale  
Martha Regina de Oliveira  
Flávia Tavares Silva Elias

### Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritsky  
Alexandre Lemgruber Portugal d'Oliveira  
Andres Pichon-Riviere  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cid Manso de Mello Vianna  
Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giácomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Luis Guilherme Costa Lyra

Margareth Crisóstomo Portela  
Marisa da Silva Santos  
Maria Eduarda Puga  
Otávio Berwanger  
Ronir Raggio Luiz  
Rosimary Terezinha de Almeida  
Sebastião Loureiro  
Suzana Alves  
Thais Queluz

### Projeto gráfico e diagramação

Assessoria de Divulgação e Comunicação Institucional da Anvisa

*Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o Brats para o e-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)*