

Dr. Daniel Pereira da Silva

Prevenção do cancro colo do útero e de outras doenças genitais associadas ao HPV

Introdução

As lesões pré-cancerosas e o cancro do colo do útero são provocados pelo HPV (Vírus do Papiloma Humano). Trata-se de uma infecção muito frequente, que na maior parte dos casos tem resolução espontânea, sem qualquer tratamento e sem qualquer sequela. Trata-se de uma infecção benigna, mas um número reduzido (+ 4%) das mulheres infectadas vai desenvolver uma lesão, que poderá progredir para cancro, se não for detectada e tratada na fase pré-invasiva. Esta evolução depende do tipo de vírus infectante e das defesas orgânicas. Os vírus de alto risco, dos quais se destacam os HPV16 e 18, têm um potencial significativo de provocar uma lesão pré-cancerosa, ao passo que os de baixo risco, dos quais se destacam o 6 e 11, são capazes de provocar lesões benignas, como é o caso do condiloma acuminado. O contacto com o vírus faz-se habitualmente por via sexual. A sua transmissão é muito simples e na maior parte dos casos tem lugar com as primeiras relações ou "contactos" sexuais.

Devemos considerar dois tipos de prevenção possíveis: primária - aplicação da vacina, com o objectivo de impedir a transmissão do agente (HPV 16 e 18) indispensável ao desenvolvimento da doença; secundária - aplicação de um teste de rastreio (citologia ou teste HPV), com vista a detectar as lesões pré-invasivas (CIN 2-3 e adenocarcinoma in situ) e impedir o aparecimento do cancro. As duas medidas são complementares e oferecem o máximo de protecção possível.

Rastreio do cancro do colo (citologia ou teste HPV)

O teste de Papanicolau é o método de referência do rastreio. A sua eficácia depende do contexto em que é realizado. Se for feito de modo irregular, sem garantia de que a mulher o faz com regularidade (pelo menos de 3 em 3 anos) e sem controlo de qualidade, não é eficaz e tem pouco impacto na incidência e mortalidade. Se for realizado em programa organizado, como é exemplo o rastreio nos países nórdicos, reduz a incidência e mortalidade em 80%. Em Portugal só a Região Centro tem um programa de rastreio do cancro do colo que obedece a critérios mínimos de qualidade. Outras regiões têm iniciativas em curso com o mesmo objectivo.

O teste HPV é uma alternativa válida à citologia. Tem uma sensibilidade superior (menos falsos negativos), mas a elevada prevalência da infecção em grupos etários jovens, que não se acompanham de lesão, cria algumas dificuldades à sua implementação como teste de rastreio primário. O advento da vacina reforça a indicação do teste HPV no rastreio, pois a positividade para o HPV 6, 11, 16 ou 18 numa mulher vacinada, representaria um falhanço da vacina ou que a mulher foi vacinada no decurso de uma infecção.

A citologia convencional ou em meio líquido continua a merecer maior aceitação. Numa perspectiva de saúde pública deve ser realizada dos 25 aos 65 anos e de 3 em 3 anos. Fora do contexto de programas de rastreio, recomenda-se que o primeiro teste seja realizado 2 anos após

o início da actividade sexual, com a periodicidade de 1 a 3 anos. É fundamental que o rastreio continue, independentemente da mulher ser ou não vacinada.

Vacinas

O vírus tem uma cápside que encerra no interior o seu genoma, disposto em dupla cadeia circular de DNA. Neles estão contidos os genes responsáveis pela replicação, proliferação e potencial oncogénico.

A cápside é composta pelos genes L1 e L2. São as sequências do gene L1 que conferem identidade a cada um dos HPV conhecidos e são também estas proteínas as mais imunogénicas, cuja identificação foi essencial à criação da vacina.

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

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

A vacina bivalente Cervarix contém VLP para os HPV 16 e 18. O esquema de administração preconizado inclui também 3 doses: 0, 1 e 6 meses. Está aprovada na União Europeia para adolescentes e mulheres jovens, dos 9 aos 25 anos.

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

Eficácia

As vacinas disponíveis têm sido objecto de um vasto programa de investigação. Estão em diferentes fases de avaliação: Gardasil temos resultados finais de estudos de fase 2 e fase 3, ao passo que a Cervarix conhecemos os resultados finais dos estudos de fase 2 e de "intervalo" (15 meses) do estudo de fase 3.

Gardasil - Vacina quadrivalente

Foram avaliados cerca de 33 000 participantes nos vários estudos. Há que realçar que alguns deles se mantêm para não descurar a avaliação de longo prazo, como é o caso de um grupo de 5800 mulheres dos países nórdicos que levam um avanço cerca de 4 anos em relação à sua comercialização. Este grupo servirá de sentinela a todo o mercado, dando indicações sobre alguns aspectos em aberto.

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

Conforme recomendação da OMS e da FDA o parâmetro utilizado na avaliação foram as lesões de alto grau - CIN 2 e 3 e AIS (adenocarcinoma in situ), porque são as únicas lesões com potencial de evolução significativo.

Numa análise combinada dos 2 estudos verificou-se uma eficácia de 99 e 100% para os condilomas acuminados, lesões de baixo e alto grau, adenocarcinoma in situ, e neoplasia intraepiteliais da vulva e vagina, numa população sexualmente activa (94%) entre os 15 e os 26 anos de idade.

No que respeita às lesões vulvares e vaginais (condilomas, VIN - neoplasia intraepitelial da vulva e VAIN - neoplasia intraepitelial da vagina) a vacina manteve a eficácia de 100%. Os condilomas genitais são lesões cada vez mais frequente na população jovem, não têm potencial oncogénico, mas recidivam com frequência, seja qual for o tratamento utilizado. As VIN e VAIN 2 e 3 são precursoras do carcinoma, com um potencial evolutivo significativo, quando não tratadas.

No grupo de mulheres (26.8%) que já tinham tido contacto com qualquer das estirpes do HPV em avaliação (6, 11, 16 e 18), só 0,1% eram positivos para os 4 em simultâneo e cerca de 1% para 2, o que significa que só excepcionalmente a vacina não beneficia quem a faz e não é necessário realizar qualquer teste antes de a fazer.

Em mulheres já infectadas a Gardasil continuou a revelar uma eficácia altamente significativa: 100% para o CIN2, 3 e AIS e 88% para a CIN1.

Frequentemente somos inquiridos porque a vacina não é recomendável para mulheres com mais de 26 anos. Tal facto deve-se à simples razão de que os ensaios que serviram de suporte à sua aprovação só incluíram mulheres até essa idade. Em Novembro de 2007 foram publicados os primeiros resultados do estudo das mulheres entre os 24 e os 45 anos de idade. A eficácia demonstrada foi de 91% para as participantes que fizeram as 3 doses recomendadas - 92% no grupo das que tinham 24 a 34 anos e 89% no grupo 35 a 45 anos - o que vem confirmar que a GARDASIL mantém uma eficácia elevada na mulher até aos 45 anos de idade.

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

Cervarix - Vacina bivalente

Esta vacina tem sido avaliada num vasto número de ensaios, que incluíram cerca de 39000 mulheres. A eficácia foi avaliada em vários ensaios de fase II, que incluíram um total de 19.778 mulheres dos 15 aos 25 anos. Os resultados publicados aos 4,5 anos revelaram uma eficácia de 100% na infecção persistente do HPV 16 e 18; protecção de 100% para qualquer grau de CIN.

Está em curso ensaios de Fase III, que envolvem 18644 mulheres de diversos países. Numa avaliação aos 15 meses a eficácia de Cervarix na prevenção de CIN2 e superior associada ao HPV16 foi de 93.3%, e a prevenção de CIN2 e superior associada ao HPV18 foi de 83.3%.

Nos ensaios fase II, a avaliação da imunidade induzida pela vacina bivalente, demonstrou níveis elevados de anticorpos para os tipos 45, 31, 52 e 58, que são geneticamente próximos dos HPV 16 e 18 cobertos pela vacina. A avaliação da eficácia clínica desses achados aos 53 meses, revelou uma redução de 54.5% para as lesões relacionadas com o HPV 31 e 94.2% para o HPV 45.

Capacidade imunogénica

As duas vacinas revelaram uma elevada capacidade imunogénica, atendendo que 100% das vacinadas produziram anticorpos em concentrações muito superiores aos níveis médios induzidos pela infecção natural. Os níveis máximos são obtidos 1 mês após a 3ª dose, caem paulatinamente e estabilizam aos 24 meses, mantendo-se inalterável até aos 60 meses, em concentrações 15 vezes superior à natural, o que configura uma protecção longa por 10 anos ou superior.

Memória imunológica

À semelhança do que aconteceu com outras vacinas (ex. hepatite) não se sabe por quanto tempo a vacina contra o HPV confere protecção e se será necessário um reforço. Para avaliar da existência de memória imunológica induzida pela vacina um grupo de mulheres que haviam feito as 3 doses de Gardasil, foram sujeitas a uma nova dose da vacina aos 60 meses de avaliação. A produção de anticorpos foi súbita e elevada, superior à induzida pelas 3 primeiras doses, o que constitui uma reposta de tipo anamnóstico e configura a presença de memória imunológica, o que é um elemento suplementar de garantia de eficácia futura. Não se conhecem resultados da vacina Cervarix a este respeito.

Segurança

As duas vacinas são de elevada segurança. Não provocaram efeitos adversos significativos. As manifestações mais comuns tiveram lugar no local de administração - dor ligeira (~80%), edema e eritema (~25%), prurido (~3-5%) - numa incidência que não excedeu 10% as do placebo. Os efeitos adversos sistémicos mais comuns foram febre (10-15%) e cefaleias 20%. Não foram registados efeitos adversos graves de qualquer tipo acima do grupo placebo. As vacinas têm um elevado nível de tolerabilidade e segurança, com um perfil em tudo semelhante ao conhecemos de outras vacinas. A ocorrência de 2 casos de morte súbita em mulheres que tinham feito a Gardasil, fez saltar para a opinião pública o alarme lançado pelos media. As autoridades alemãs e austríacas, referiram que em todos os estudos realizados nenhum achado relacionou os 2 casos com a vacina. Temos de admitir que num universo de vários milhões de mulheres que já fizeram aquela vacina é natural que ocorram casos de morte súbita ou doenças graves como acontece todos os dias em mulheres que não tomam a vacina ou qualquer medicamento. Importa sempre verificar se esses casos são mais frequentes nas mulheres que fazem a vacina e nada o faz supor. A OMS num documento publicado em 20/7/2007 refere: "No concerns with safety profile were indentified".

Impacto das vacinas

A Gardasil tem espectro de acção mais vasto que a Cervarix, porque actua também na prevenção de doenças benignas, como é o caso dos condilomas acuminados.

Vários estudos, baseados em modelos matemáticos, estimam que com uma cobertura de 90% da população as vacinas Gardasil e Cervarix, como contêm VLP para os HPV 16 e 18, poderão baixar em 70% o cancro invasivo do colo, 50% as lesões de alto grau (CIN 2-3 e AIS) e 25% as lesões de baixo grau.

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

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

Recomendações

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

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

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

Sensibilização da população

Num inquérito realizado em 13 países da União Europeia dirigido às mães de jovens entre 9 e 17 anos e a mulheres entre os 18 e 25 anos de idade, com o objectivo de avaliar o grau de sensibilização para o cancro do colo do útero e a intenção de tomar a vacina, verificou-se que as mães e as jovens mulheres portuguesas estavam no topo das mais sensibilizadas (89 e 80% respectivamente); que um número elevado de mães (60%) pensavam vacinar as suas filhas, mas que só 25% das mulheres entre os 18-25 anos pensavam vacinar-se.

Estas mulheres referiram que necessitavam de mais informação e aguardavam o aconselhamento por parte do seu médico.

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

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

A segunda perspectiva implica um dever indeclinável do médico. Será correcto que as mulheres com mais de 17 anos não façam uma vacina? O cancro do colo do útero e outras doenças provocadas pelo HPV 6, 11, 16 e 18 têm uma incidência muito elevada no nosso país. Cabe-nos fazer uso de todos os meios possíveis e eficazes para as combater. A administração da vacina e o rastreio configuram a estratégia com eficácia mais elevada. As mulheres com mais de 17 não podem ser esquecidas.