



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Silvia Cristina Fonseca de Araújo

**Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis  
contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática**

Rio de Janeiro

2010

Silvia Cristina Fonseca de Araújo

**Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática**

Dissertação apresentada, como requisito para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Rosângela Caetano

Coorientador: Prof. Dr. José Ueleres Braga

Rio de Janeiro

2010

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CBC

S586 Araújo, Silvia Cristina Fonseca de.

Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática / Silvia Cristina Fonseca de Araújo. – 2010.

84f.

Orientadora: Rosângela Caetano.

Coorientador: José Uereles Braga.

Dissertação (Mestrado profissional) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Vírus do papiloma – Teses. 2. Vacinas virais – Teses. 3. Colo uterino – Câncer – Prevenção – Teses. 4. Colo uterino – Câncer – Teses. I. Caetano, Rosângela. II. Braga, José Uereles. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 618.146-006.6

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Silvia Cristina Fonseca de Araújo

**Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática**

Dissertação apresentada, como requisito para obtenção de título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovado em 30 de abril de 2010

Banca Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Rosângela Caetano (Orientadora)  
Instituto de Medicina Social–UERJ

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Gulnar Azevedo e Silva  
Instituto de Medicina Social–UERJ

---

Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler  
Instituto Nacional de Câncer–INCA

Rio de Janeiro

2010

## DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Erasmo e minha filha Vitória, amores da minha vida, por estarem ao meu lado com toda a paciência e dedicação durante todo este período de estudo.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por me guiar neste caminho e pela força que sempre recebo nos momentos mais difíceis.

Aos meus Pais Silvio e Célia, por me ensinarem a viver e me apoiarem em todos os meus passos.

Aos meus irmãos Vanessa, Vanuza e Silvio, que amo e estão sempre torcendo por mim.

A minha sobrinha Luiza por me trazer tanta alegria.

As minhas amigas Marilene e Roberta, irmãs de coração, que acreditaram em mim desde o início.

Aos meus orientadores, Rosângela Caetano e José Ueleres Braga, pela paciência e dedicação, para que este trabalho fosse realizado.

A minha revisora, Frances Valéria Costa e Silva, que gratuitamente e sempre muito atenciosa, se dedicou a me ajudar na extração dos dados para que meu trabalho fosse realizado.

Aos meus colegas de trabalho da Coordenadoria de Saúde da AP 5.2 por todo apoio e paciência.

A todos os meus colegas de turma, por terem me proporcionado momentos maravilhosos de aprendizado e convivência.

Aos meus três amigos do mestrado Waleska, Rodney e Natércia que comigo formaram um quarteto inseparável de boas conversas, amizade e apoio mútuo.

A amiga Aline, companheira de mestrado, que não mediu esforço para me ajudar nos momentos mais difíceis.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram de alguma forma para a elaboração deste trabalho, meus agradecimentos.

Quando uma criatura humana desperta para um grande sonho e sobre ele  
lança toda a força de sua alma, todo o universo conspira a seu favor.

*Goethe*

## RESUMO

ARAÚJO, Silvia Cristina Fonseca de. *Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática*. 2010. 84f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

Anualmente, surgem cerca de 500.000 novos casos de câncer cérvico-uterino e perto de 230.000 mulheres morrem, em todo mundo, acometidas por esta neoplasia, com especial destaque para os países em desenvolvimento. A infecção persistente pelo vírus HPV é condição necessária para a ocorrência desta doença e os tipos oncogênicos HPV 16 e HPV 18 são os responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer cérvico-uterino. Na última década, vacinas profiláticas contra o HPV foram desenvolvidas, objetivando reduzir a incidência do câncer cérvico-uterino, sendo indicadas prioritariamente a meninas adolescentes na faixa etária de 9 a 15 anos de idade. Atualmente, encontram-se disponíveis para comercialização e uso duas vacinas: Bivalente (para o HPV 16 e 18) e Quadrivalente (para os tipos 6, 11, 16, 18). Este trabalho objetivou realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia, em mulheres, das vacinas comercialmente disponíveis contra o HPV, com foco na avaliação da eficácia vacinal estratificada por grupos etários e desfechos. Dos 378 estudos identificados nas bases MEDLINE, LILACS e *Cochrane Collaboration*, 6 estudos clínicos controlados randomizados foram selecionados, correspondendo a 41.750 mulheres. As vacinas Quadrivalente e Bivalente reduziram significativamente o risco da ocorrência de lesões precursoras do câncer cérvico-uterino como o NIC2 em 96,9% (IC 95%, 90,2–99,0) e NIC3 em 96,2% (IC 95%, 89,0–98,7) nas análises por protocolo quando comparadas ao grupo controle. Somente um estudo — MUÑOZ et al (2009) — trazia os resultados de eficácia da vacina para o HPV por subgrupo etário, mas sua população de estudo foi de 3.819 mulheres de 24-45 anos, sem história prévia de infecção pelos subtipos vacinais (6, 11, 16 e 18), arroladas em um estudo multicêntrico randomizado com a vacina Quadrivalente controlado por placebo, com tempo de seguimento médio de 26 meses. Usando um desfecho que combinava infecção persistente por no mínimo 6 meses de duração, neoplasia intra-epitelial cervical e lesões genitais externas, encontrou uma eficácia de 91,8% (IC 95%, 67,1–99,1) para a faixa etária de 24–34 anos e de 88,6% (IC 95%, 51,9–98,7) para a faixa etária de 35–45 anos. A vacinação profilática pode prevenir a infecção pelo HPV em mulheres de 15 a 45 anos sem infecção prévia pelos subtipos virais cobertos pela vacina por pelo menos 5 anos, correspondendo ao tempo máximo de seguimento dos estudos incluídos nesta revisão. Para a avaliação da eficácia da vacina na incidência e mortalidade do câncer cervical será necessário, contudo, tempo maior de seguimento dos estudos.

Palavras-chave: HPV. Vacina. Eficácia. Neoplasia de colo de útero. Revisão sistemática. Meta-análise. Avaliação de tecnologias em saúde.



## ABSTRACT

Annually, about 500,000 new cases of cervical cancer occur and nearly 230,000 women die worldwide affected by this cancer, with particular emphasis on developing countries. Persistent HPV infection is a necessary condition for the occurrence of this disease and the oncogenic types HPV 16 and HPV 18 are responsible for approximately 70% of cervical cancer cases. In the last decade, prophylactic HPV vaccines have been developed, aimed at reducing the incidence of cervical cancer, with priority given to adolescent girls aged 9 to 15 years old. Currently, there are two commercially available HPV vaccines: Bivalent (HPV 16 and 18) and Quadrivalent (types 6, 11, 16, 18). This study aimed to perform a systematic review on commercially available HPV vaccine efficacy in women, with a focus on evaluation of vaccine efficacy stratified by age groups and outcomes. Six randomized controlled trials were selected of the 378 studies identified in MEDLINE, LILACS and Cochrane Collaboration, corresponding to 41,750 women. The Bivalent and Quadrivalent vaccine significantly reduced the risk of occurrence of precursor lesions of cervical cancer presenting efficacy of 96.9% (95% CI, 90.2-99.0) for CIN2 and 96.2% (CI 95%, 89.0- 98.7) for CIN3 in the per protocol population analysis when compared to the control group. Only one study - MUÑOZ et al (2009) - brought results of HPV vaccine efficacy by age subgroup. Involving 3,819 women of 24-45 years without previous history of infection with the vaccine subtypes (6, 11, 16, 18) on the baseline, enrolled in a randomized multicenter study with the Quadrivalent vaccine, placebo controlled with follow-up period about 26 months. A combined outcome of persistent infection for at least 6 months duration, cervical intraepithelial neoplasia and external genital lesions was used. For the age group of 24-34 years, vaccine efficacy was 91.8% (95% CI, 67.1-99.1) and age 35-45 years was 88.6% (CI 95%, 51.9-98.7). Vaccine efficacy of the entire population enrolled in the protocol was 90.5% (CI 95%, 73.7-97.5). The prophylactic vaccination can prevent HPV infection in women from 15 to 45 years not previously infected with the HPV subtypes covered by the vaccines by at least 5 years, corresponding to the maximum time of follow-up studies included in this review. For evaluation of vaccine efficacy on the incidence and mortality of cervical cancer will be necessary, however, longer follow up studies.

Keywords: HPV. Vaccine. Efficacy. Cervical neoplasia. Systematic review. Meta-analysis. Health Technology Assessment.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Associação de subtipos HPV e doenças neoplásicas e seus precursores.....	22
Quadro 2	Principais destaques sobre as vacinas Cervarix® e Gardasil®.....	31
Quadro 3	Quadro descritivo das características das revisões sistemáticas existentes sobre a eficácia das vacinas contra o HPV.....	34
Quadro 4	Estratégia de busca dos artigos nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via Bireme) e Biblioteca Cochrane.....	35
Quadro 5	Critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos na revisão.....	38
Quadro 6	Estudo por tipo de desfecho.....	48

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Prevalência dos subtipos de HPV em 10.058 casos de câncer cérvico-uterino em todo o mundo.....	23
Gráfico 2	Cinco tipos de câncer mais comuns na população feminina nos países mais desenvolvidos e menos desenvolvidos em 2000.....	27

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Modelo Epidemiológico da Carcinogênese Cervical.....	25
Figura 2	História da Carcinogênese Cervical através do tempo.....	27
Figura 3	Representação gráfica do processo de seleção dos estudos.....	43
Figura 4	Representação gráfica dos resultados de avaliação de qualidade (CONSORT).....	46
Figura 5	Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de Infecção persistente ou doença – Análise por protocolo.....	49
Figura 6	Eficácia da Vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de Infecção persistente ou doença — Análise por intenção de tratar..	50
Figura 7	Eficácia da Vacina Bivalente na prevenção da ocorrência de Infecção persistente por 6 meses — Análise por protocolo.....	51
Figura 8	Eficácia da vacina Bivalente na prevenção da ocorrência de Infecção persistente por 12 meses — Análise por protocolo.....	52
Figura 9	Eficácia das vacinas Quadrivalente e Bivalente na prevenção da ocorrência de NIC 2 — Análise por protocolo.....	53
Figura 10	Eficácia das vacinas Quadrivalente e Bivalente na prevenção da ocorrência de NIC 2 — Análise por Intenção de tratar.....	53
Figura 11	Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de NIC 2 — Análise por protocolo.....	54
Figura 12	Eficácia das vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de NIC 2 — Análise por Intenção de tratar.....	55
Figura 13	Eficácia das vacinas Quadrivalente e Bivalente na prevenção da ocorrência de NIC 3 — Análise por protocolo.....	56
Figura 14	Eficácia das vacinas Quadrivalente e Bivalente na prevenção da ocorrência de NIC 3 — Análise por Intenção de tratar.....	56
Figura 15	Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de NIC 3 — Análise por protocolo.....	57

Figura 16	Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de NIC 3 — Análise por Intenção de tratar.....	58
Figura 17	Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de Adenocarcinoma in situ — Análise por protocolo.....	59
Figura 18	Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de Adenocarcinoma in situ — Análise por Intenção de tratar.....	59

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos estudos incluídos.....	45
----------	--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ECCR	Ensaio Clínicos Controlados Randomizados
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMT	<i>Geometric Mean Titers</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus humano
HSV-2	Vírus herpes simplex tipo-2
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
NIC1	Neoplasia intra-epitelial cervical grau 1
NIC2	Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2
NIC3	Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PNI	Programa Nacional de Imunização

RR	Risco relativo
SUS	Sistema Único de Saúde
VLP	<i>Virus like-particle</i>



## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>1</b>	<b>CONTEXTUALIZAÇÃO DO CAMPO TEMÁTICO DE ESTUDO.....</b>	<b>21</b>
1.1	Papilomavirus humano e sua prevalência.....	21
1.2	História Natural da infecção pelo HPV e do câncer cérvico-uterino.	24
1.3	Importância epidemiológica do câncer cérvico-uterino.....	26
1.4	Descrição das vacinas profiláticas contra o HPV.....	29
1.5	Evidências sobre a eficácia das vacinas profiláticas para o HPV.....	32
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
2.1	Objetivo Geral.....	35
2.2	Objetivos Específicos.....	35
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>37</b>
3.1	Tipo de Estudo.....	37
3.2	Questões de estudo.....	37
3.3	Busca na literatura e Seleção de artigos	37
3.4	Extração de dados.....	39
3.5	Síntese e Análise dos resultados.....	39
3.6	Avaliação de Qualidade.....	40
3.7	Avaliação do viés de publicação.....	41
3.8	Aspectos éticos.....	41
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
4.1	Características dos estudos.....	43
4.2	Qualidade metodológica dos estudos.....	46
4.3	Eficácia da vacina para o HPV segundo faixa etária.....	47
4.4	Eficácia da Vacina para o HPV segundo tipo de desfecho.....	48

4.4.1	<u>Eficácia na Prevenção de Infecção Persistente ou Doença</u> .....	49
4.4.2	<u>Eficácia na Prevenção de Infecção Persistente por 6 meses</u> .....	50
4.4.3	<u>Eficácia na Prevenção de Infecção Persistente por 12 meses</u> .....	51
4.4.4	<u>Eficácia na prevenção de Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 (NIC2)</u> .....	52
4.4.5	<u>Eficácia na prevenção da Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3 (NIC3)</u> .....	54
4.4.6	<u>Eficácia na prevenção de Adenocarcinoma <i>in situ</i></u> .....	58
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	60
6	<b>CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES</b> .....	65
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	67
	<b>APÊNDICE A</b> – Formulário de extração de dados.....	72
	<b>APÊNDICE B</b> – Estudos incluídos nesta revisão.....	76
	<b>APÊNDICE C</b> – Estudos excluídos nesta revisão.....	77
	<b>APÊNDICE D</b> – Avaliação de qualidade dos estudos incluídos.....	83
	<b>ANEXO</b> – Critérios de Avaliação de qualidade de ensaios clínicos – <i>Checklist</i> CONSORT.....	84

## INTRODUÇÃO

Esta dissertação teve como objetivo, conhecer a eficácia das vacinas disponíveis contra o Papilomavírus humano, em mulheres, de modo a contribuir nas discussões sobre a incorporação desta tecnologia no sistema de saúde brasileiro.

Anualmente, surgem cerca de 500.000 novos casos de câncer cérvico-uterino e perto de 230.000 mulheres morrem, em todo mundo, acometidas por esta neoplasia. Mais de 80% dos casos ocorrem nos países em desenvolvimento. No Brasil, é a quarta causa de morte por câncer em mulheres, sendo o tipo mais comum em algumas áreas menos desenvolvidas do país. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou a incidência de câncer cérvico-uterino, para 2010, em 18.430 novos casos, com um risco de 18 casos/100 mil mulheres no Brasil. (INSTITUTO..., 2009; PARKIN et al., 2006).

A mais de uma década, estudos passaram a confirmar a presença do Papilomavírus humano em quase 100% dos casos de câncer cérvico-uterino, confirmando a associação deste vírus com a neoplasia. (NICOLAU, 2003). Estimativas mundiais indicam que cerca de 20% de indivíduos sadios, em todo o mundo, estão contaminados pelo HPV. (LINHARES et al., 2006). A maior parte destas infecções se apresenta assintomática e transitória, tornando-se completamente indetectável dentro de um a dois anos (HO et al., 1998). Porém, a persistência do vírus em determinados casos leva ao principal ônus dessa infecção em mulheres, que é o câncer cérvico-uterino. A infecção persistente é condição necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento desta neoplasia, sendo forçosa a presença de co-fatores para sua ocorrência. (THIRY et al., 2007). Entre estes, podemos citar o estado imunológico, a co-infecção pelo HIV, *Chlamydia trachomatis*, vírus herpes simplex tipo-2 (HSV-2), tabagismo, baixa ingestão de vitaminas, multiplicidade de parceiros sexuais, iniciação sexual precoce e uso de contraceptivos orais. (INSTITUTO..., 2007; MUÑOZ et al., 2006).

Mais de 100 tipos de HPV já foram descritos, dos quais mais de 40 tipos infectam o trato ano-genital. Estes tipos são classificados em alto e baixo risco oncogênico, de acordo com o seu nível de associação ao câncer. Os tipos de HPV

mais freqüentemente detectados em casos de câncer cervical são os tipos HPV16 e HPV18. (THIRY et al., 2007).

A prevenção do câncer cérvico-uterino através do teste de Papanicolaou para detecção precoce de lesões precursoras vem sendo a principal estratégia de combate desta neoplasia em programas de rastreamento. Mais recentemente, novas tecnologias de detecção precoce surgiram, entre as quais se incluem a citologia em meio líquido e os testes para detecção do HPV por captura híbrida. (CAETANO et al., 2005).

Com programas de rastreamento que garantam o diagnóstico precoce e tratamento apropriado amplamente difundido pelo mundo, poderíamos esperar que esta tecnologia fosse o suficiente para controlar o avanço desta neoplasia que se tornou um grave problema de saúde pública mundial. Entretanto, dados dos últimos anos indicam que somente 5% das mulheres que habitam países em desenvolvimento são rastreadas, comparadas com 40-50% de mulheres nos países desenvolvidos. E, mesmo nos países com programas de rastreamento adequados, 50% dos adenocarcinomas e cerca de 25% dos carcinomas escamosos ocorrem em mulheres adequadamente rastreadas, devido à baixa sensibilidade e especificidade do teste de Papanicolaou. (GARLAND, 2003).

Dentro deste contexto, na última década, a pesquisa direcionada à produção de uma vacina capaz de impedir a infecção pelo HPV ganhou importância. Vacinas profiláticas contra este vírus, tomando por base partículas semelhantes ao vírus e contendo antígenos protéicos, têm sido desenvolvidas, objetivando reduzir a infecção e, por conseguinte, a incidência do câncer cérvico-uterino. As vacinas parecem induzir a títulos de anticorpos substancialmente mais elevados que aqueles que acompanham a imunidade natural.

Atualmente, encontram-se comercialmente disponíveis para utilização duas vacinas contra o Papilomavirus humano: Cervarix®, produzida pela empresa GlaxoSmithKline, e Gardasil®, produzida pela empresa Merck & Co. Ambas já foram liberadas para uso na população em diversos países, inclusive no Brasil pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

A vacina Cervarix® protege contra os tipos virais 16 e 18 (Bivalente) e a vacina Gardasil® protege contra os tipos virais 6, 11, 16 e 18 (Quadrivalente). Alguns estudos mencionam que elas protegeriam contra até 70% dos casos desta

neoplasia hoje existentes (MUÑOZ et al., 2003 apud SAWAYA et al., 2007), dependendo, contudo da prevalência dos diversos subtipos virais em cada região e país.

Entretanto, estudos que avaliam a eficácia das vacinas são ainda em pequeno número e apresentam dificuldades na avaliação de seu impacto em termos de prevenção dos casos de câncer invasivo. Isto ocorre devido ao tempo relativamente pequeno de seguimento das populações incluídas nos ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) em relação à história natural de evolução do câncer cérvico-uterino, reconhecidamente longa, e com inúmeros aspectos ainda não plenamente compreendidos. Em conseqüência, estes trabalhos têm avaliado a eficácia vacinal utilizando desfechos intermediários, como a ocorrência de infecção persistente pelo HPV (cujo tempo de corte para a persistência em geral situa-se em seis meses, quando é sabido que algumas infecções regridem em até dois anos) (LA TORRE et al., 2007) e o desenvolvimento de lesões de neoplasia intra-epitelial cervical de grau 2 (NIC2)<sup>1</sup>, que são passíveis de regressão em até 40% dos casos, ao contrário do NIC3, que regridem em muito menor proporção. (WRIGHT et al., 2002; ASCUS-LSIL..., 2003).

Recentes revisões sistemáticas (LA TORRE et al., 2007; RAMBOUT et al., 2007; MEDEIROS et al., 2009) também sinalizam para a eficácia da vacinação profilática contra o HPV em mulheres sem exposição prévia aos subtipos virais constituintes da vacina, mas os desfechos utilizados nos diversos trabalhos incluídos nestes estudos de síntese variam e dificultam sua comparabilidade. Todos os autores são unânimes em declarar que há necessidade de estudos de seguimento que confirmem a duração da eficácia em longo prazo, que poderia implicar na necessidade de doses de reforço, com os conseqüentes impactos nos custos, já bastante elevados, associados às estratégias de vacinação.

Considerando as diversas questões acima assinaladas — a presença de poucos estudos (ECCR) e revisões sistemáticas sobre a avaliação da eficácia das vacinas; as poucas informações disponíveis sobre qualidade metodológica dos ECCR realizados e a dificuldade em analisar os resultados devido à variabilidade no

---

<sup>1</sup> A partir de 2006, passou a vigorar no Brasil uma nova nomenclatura para laudos citopatológicos muito similar ao Sistema *Bethesda* atualizado em 2001. Desde então não é utilizado o termo NIC para diagnóstico citológicos, mantendo o termo somente para diagnósticos histopatológicos (INSTITUTO..., 2006).

que diz respeito às faixas etárias das populações e aos desfechos citados nestes estudos — este trabalho objetivou realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia das vacinas comercialmente disponíveis contra o HPV, em mulheres, com foco na avaliação da eficácia vacinal estratificada por grupos etários e desfechos.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Monitoramento e regulação de mercado*. Rio de Janeiro, 31 out. 2009. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista\\_conformidade.pdf](http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf)>. Acesso em: 31 out. 2009.

\_\_\_\_\_. Resolução nº. 2.777 de 24 de agosto de 2006. Aprova a vacina quadrivalente recombinante contra a infecção pelo Papilomavírus humano... Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/Legis/suplemento/280806\\_suplemento\\_1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/Legis/suplemento/280806_suplemento_1.pdf)>. Acesso em: 02 dez. 2009.

\_\_\_\_\_. Resolução nº. 474 de 21 de fevereiro de 2008. Concede registro de produto biológico novo, registro de produto biológico, inclusão de acondicionamento... Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/Legis/suplemento/250208\\_suplemento\\_1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/Legis/suplemento/250208_suplemento_1.pdf)>. Acesso em: 02 dez. 2009.

ALTMAN, D. G. et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 134, p. 663-694, Apr. 2001.

ASCUS-LSIL TRAIGE STUDY (ALTS) GROUP. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St. Louis, v. 188, n. 6, p. 1383-1392, June 2003.

AYRES, A. R. G. *Revisão sistemática sobre os estudos de prevalência de infecção do colo do útero pelo papillomavirus humano (HPV) no Brasil*. 2009. 92 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Plano de ação para o controle dos cânceres de colo do útero e mama 2005-2007: diretrizes estratégicas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2005b.

\_\_\_\_\_. Programa Nacional de DST e AIDS. *Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis*. Brasília: Ministério da Saúde, 2005a. p. 87.

BROWN, D. R.; FIFE, K. H. Human papillomavirus infections of the genital tract. *Medical Clinics of North America*, Maryland Heights, v. 74, n. 6, p. 1455-1485, Nov. 1990.

CAETANO, R. et al. *Custo-efetividade no rastreamento do câncer cérvico-uterino a partir do desenvolvimento de um modelo de Markov para a história natural da doença no Brasil*: relatório final de pesquisa. Projeto CNPq 400807/2005-0. Rio de Janeiro: CNPq, 2008.

\_\_\_\_\_.; VIANNA, C. M. M. *Custo-efetividade no rastreamento do câncer cérvico-uterino no Brasil*: um estudo exploratório, 2005. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=1707](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1707)>. Acesso em: 06 out. 2009.

CASTLE, P. E. et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v. 191, p.1808-1816, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (United States). *Segurança e eventos adversos da Gardasil*. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>>. Acesso em: 21 mar. 2010.

CHEN, C. J. et al. Soroprevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in the general population in Taiwan: Implication for optimal age of human papillomavirus vaccination. *Journal of Clinical Virology*, Amsterdam, v. 38, n. 2, p. 126-130, 2007.

CLIFFORD G. M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, London, v. 88, p. 63-73, 2003.

CUTTS, F. T. et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization*, Genève, n. 85, p.719-726, 2007.

ENDNOTE X. Software. Carlsbad, CA: Thomson Research Soft., 2006.

EPIDATA Software Versão 3.1. 2006. Disponível em: <<http://www.epiinfo.it/EpiData.htm>> Acesso em: 15 nov. 2009.

GAMARRA, C. J. *Magnitude da mortalidade por cancer do colo do utero no Brasil, 1996-2005*. 2009.140f. Tese (Doutorado) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

GARLAND, S. M. Can we really beat cervical cancer? *Medical Journal of Australia*, Sidney, v. 178, n. 12, p. 647-649, 2003.

GIULIANO, A. R et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v. 196, n. 8, p.1153-62, Oct. 2007.

GUZMÁN-ROJAS, L.; ALCOCER-GONZÁLEZ, J. M.; MADRID-MARINA, V. D. R. Perspectivas para el desarrollo de vacunas e inmunoterapia contra câncer cervicouterino. *Salud Publica de México*, Mexico, v. 40, n. 1, ene./feb. 1988. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/spm/v40n1/Y0400106.pdf>>. Acesso em: 01 nov. 2009.



HAUG, C..J. Human Papillomavirus vaccination-reasons for caution. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 359, n. 8, p. 821-832, Aug. 2008.

HAYNES, R. B. et al. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *Journal of the American Medical Informatics Association*, Philadelphia, v. 1, n. 6, p. 447-458, 1994.

HO, G. Y. F. et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *The New England Journal of Medicine*, 338, n. 7, p. 423-428, Feb. 1998.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Coordenação de Prevenção e vigilância. *Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2007.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. *Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2009.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. *Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: Recomendações para profissionais de saúde*. 2. ed. Rio de Janeiro, 2006. p. 56.

KANG, S. et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6,11,16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. *International Journal of Gynecological Cancer*, Cambridge, 18, p.1013-1019, Sept./Oct. 2008.

KULASINGAM, S. L. et al. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: a cost-effectiveness analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, London, v. 6, n. 4, Feb. 2008.

LA TORRE, G. et al. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, v. 25, n. 50, p. 8352-8358, Dec. 2007.

LINHARES, A. C.; VILLA, L. L. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 82, n. 3, Suppl., p. 25-34, 2006.

MAO, C. et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, Hagerstown, v. 107, n. 1, p.18-27, 2006.

MEDEIROS, L. R. et al. Efficacy of human Papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *International Journal of Gynecological Cancer*, Cambridge, v. 19, n. 7, p. 1166-1176, Oct. 2009.

MUÑOZ, N. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 348, p.518-27, 2003 apud SAWAYA, G. F.; SMITH-McCUNE, K. HPV vaccination: more answers, more questions. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 356, n. 19, 2003.

MUÑOZ, N. et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*, Kidlington, v. 26, S11, L96-L107, Aug. 2008.

\_\_\_\_\_. et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet*, London, v. 373, n. 9679, p.1949-1957, 2009.

\_\_\_\_\_.; CASTELLSAQUE, X.; GONZALEZ, A. B.; GISSMANND, L. Chapter1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, Kidlington, v. 24, Supl. 3, S3/1-S3/10, 2006.

NICOLAU, S. M. Existe câncer do colo do útero sem HPV? *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 49, n. 3, p. 225-243, 2003.

OSTOR, A. G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *International Journal of Gynecological Cancer*, Cambridge, v. 12, p. 186-192, 2003.

PARKIN, D. M.; BRAY, F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, Kidlington, v. 24, Supl. 3, S11-S25, 2006.

QUINT, W. G; HARMSE, W. A. D .Vaccination against human papillomavirus for the prevention of cervical cancer. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde*, Amsterdam, v. 150, n. 25, p.1380-1384, 2006.

RAMBOUT, L. et al. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*, Ottawa, v. 177, n. 5, p. 469-479, Aug. 2007.

SAMPAIO, L. C; ALMEIDA, C. F. Vitaminas antioxidantes na prevenção do câncer de colo uterino. *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio de Janeiro, v. 55, n. 3, p. 289-296, 2009.

SAWAYA, G. F.; SMITH-MCCUNE, K. HPV Vaccination: more answers, more questions. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 356, n. 19, May 2007.

SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P. E. The promise of global cervical-cancer prevention. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 353, n. 20, p. 1201-1204, 2005.

\_\_\_\_\_.; KJAER, S. K. Natural history of anogenital human Papillomavirus infection and neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, Bethesda, v. 31, p. 14-19, 2003.

STACORP. *Stata Statistical Software*: release 10. College Station, TX: StataCorp LP, 2007.

STEWART, B. W; KLEIHUES, P. (Ed.). *World cancer report*. Lyon: IARC Press, 2003. Disponível em:<<http://www.scribd.com/doc/2350813/World-Cancer-Report-2003-Stuart-e-Kleihues-WHO-e-IARC>>. Acesso em: 04 out. 2009.

THIRY, N. et al. *HPV vaccination for the prevention of cervical cancer in Belgium*. Brussels: The Belgian Health Care Knowledge Centre, 2007. (KCE reports, v. 64C). Disponível em: <[http://www.kce.fgov.be/index\\_en.aspx?SGREF=5215&CREF=9996](http://www.kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=5215&CREF=9996)>. Acesso em: 01 out. 2009.

THULER, L. C. S; MENDONÇA, G. A. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 11, p. 656-660, 2005.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Produtos imunobiológicos aprovados*. Disponível em: <<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/default.htm>>. Acesso em: 31 out. 2009.

VILLA, L. L. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, London, v. 95, n. 11, p. 1459-1466, 2006.

WINER, R. L.; KOUTSKY, L. A. Human papillomavirus through the ages. *Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v. 191, p.1787-1789, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Manual on the prevention and control of common cancers*. Geneve, 1998. (WHO Regional publications. Westerns Pacific Series; n. 20).

WRIGHT, T. C. et al. Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, Chicago, v. 287, 2120-2129, 2002.