



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^a. 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.

Aprovada em 30 de abril de 2010

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Rosângela Caetano (Orientadora)
Instituto de Medicina Social–UERJ

Prof^a. 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

	INTRODUÇÃO.....	17
1	CONTEXTUALIZAÇÃO DO CAMPO TEMÁTICO DE ESTUDO.....	21
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
2	OBJETIVOS.....	35
2.1	Objetivo Geral.....	35
2.2	Objetivos Específicos.....	35
3	METODOLOGIA.....	37
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
4	RESULTADOS.....	42
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	DISCUSSÃO	60
6	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	65
	REFERÊNCIAS	67
	APÊNDICE A – Formulário de extração de dados.....	72
	APÊNDICE B – Estudos incluídos nesta revisão.....	76
	APÊNDICE C – Estudos excluídos nesta revisão.....	77
	APÊNDICE D – Avaliação de qualidade dos estudos incluídos.....	83
	ANEXO – 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 regredem em até dois anos) (LA TORRE et al., 2007) e o desenvolvimento de lesões de neoplasia intra-epitelial cervical de grau 2 (NIC2)¹, que são passíveis de regressão em até 40% dos casos, ao contrário do NIC3, que regredem 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

¹ 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.

1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO CAMPO TEMÁTICO DE ESTUDO

As considerações a seguir têm a finalidade de contextualizar o campo temático de estudo, explorando tópicos relevantes sobre o tema.

1.1 Papilomavirus humano e sua prevalência

A mais de uma década, estudos passaram a confirmar a presença do vírus HPV em quase 100% dos casos de câncer cérvico-uterino, ratificando a associação do vírus com esta neoplasia. (NICOLAU, 2003). Além disso, o HPV também está relacionado com outros tipos de câncer da região ano-genital e de orofaringe em homens e mulheres. (THIRY et al., 2007).

O Papilomavirus humano é um DNA vírus da família *Papillomaviridae* capaz de induzir lesões de pele ou mucosa que apresentam um crescimento limitado e que, na maior parte dos casos, regridem espontaneamente. (BROWN, 1990).

A transmissão do vírus HPV ocorre através do contato direto com a pele infectada. A principal via de transmissão é sexual, podendo também ocorrer por transmissão vertical e, raramente, por fômites. (BRASIL, 2005a).

O vírus pode permanecer latente por muitos anos e a recidiva das lesões está possivelmente relacionada à ativação de “reservatórios”, quando na presença de co-fatores que facilitem este processo. (BRASIL, 2005a). Entre estes co-fatores, podemos citar o estado imunológico, co-infecção pelo HIV, *Chlamydia trachomatis* e vírus herpes simplex tipo-2 (HSV-2), tabagismo, baixa ingestão de vitaminas antioxidantes (A, C e E) (SAMPAIO et al., 2009), multiplicidade de parceiros sexuais, iniciação sexual precoce e uso de contraceptivos orais (uso de métodos de barreira como condons, diminuiria o risco de câncer). (MUÑOZ et al., 2006).

Mais de 100 tipos de HPV já foram descritos, dos quais mais de 40 tipos infectam o trato ano-genital. (BRASIL, 2005a). Estes tipos virais são classificados em alto e baixo risco oncogênico (Quadro 1) de acordo com o seu nível de associação ao câncer, o qual se deve a sua maior probabilidade de provocar infecções

persistentes. (THIRY et al., 2007). Os Papilomavirus de alto risco, quando associados a outros co-fatores já citados, podem levar ao desenvolvimento de lesões intra-epiteliais precursoras do câncer cérvico-uterino.

CLASSIFICAÇÃO	TIPOS DE HPV
Baixo risco: Estão associados às infecções benignas do trato genital como o condiloma acuminado ou plano e lesões intra-epiteliais de baixo grau. Estão presentes na maioria das infecções clinicamente aparentes (verrugas genitais visíveis) e podem aparecer na vulva, no colo uterino, na vagina, no pênis, no escroto, na uretra e no ânus.	6, 11, 42, 43 e 44
Alto risco: Possuem uma alta correlação com as lesões intra-epiteliais de alto grau e carcinomas do colo uterino, da vulva, do ânus e do pênis (raro).	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59 e 68

Quadro 1: Associação de subtipos HPV e doenças neoplásicas e seus precursores

Fonte: BRASIL, 2005a: p. 87.

Dados populacionais mundiais sobre a prevalência dos subtipos virais são pré-requisitos importantes para a avaliação dos efeitos de futura vacinação contra a infecção pelo Papilomavirus humano. Isto porque as vacinas disponíveis foram elaboradas para prevenir a infecção de até quatro subtipos virais: 6, 11, 16, 18. A variação da prevalência destes tipos nos diversos continentes e países podem indicar diferenças nos resultados de efetividade das vacinas contra o Papilomavirus nos mesmos.

Um trabalho realizado por Clifford et al., publicado em 2003, investigou as variações regionais da distribuição do HPV nos tipos de câncer cérvico-uterino invasivo. Um total de 85 estudos foi incluído nesta revisão, com dados de prevalência dos subtipos virais, extraídos separadamente para o carcinoma espinocelular e para adenocarcinoma. Um total de 10.058 casos foi incluído em análises agrupadas. Os cinco tipos de HPV mais comuns em carcinomas invasores do colo do útero foram, em ordem decrescente, HPV 16, 18, 45, 31 e 58 (Gráfico 1), apresentando diferenças segundo o tipo histológico da neoplasia.

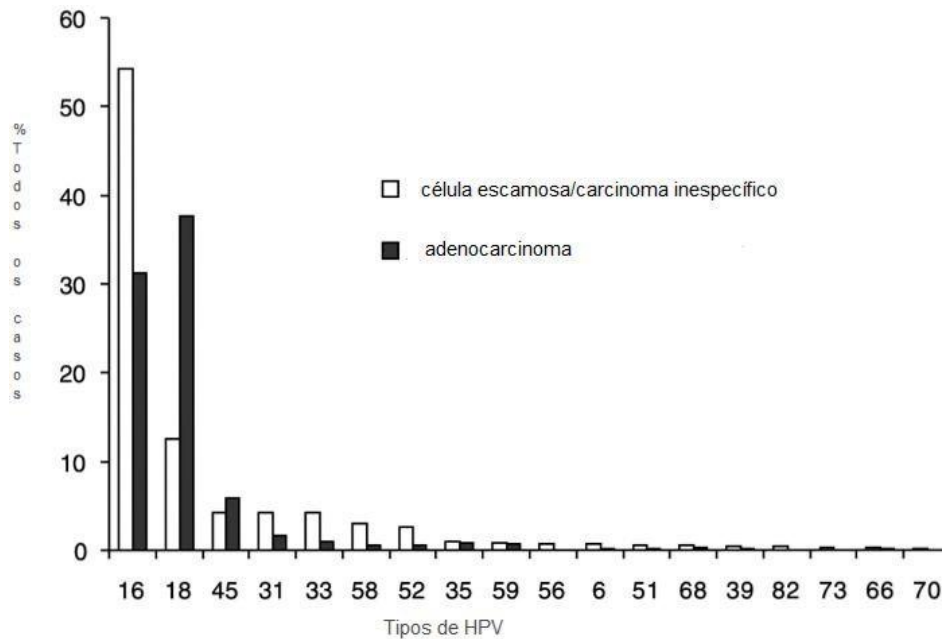


Gráfico 1: Prevalência dos subtipos de HPV em 10.058 casos de câncer cérvico-uterino em todo o mundo

Fonte: CLIFFORD et al., 2003, p. 88.

Nos carcinomas de células escamosas (epidermóides), em todas as regiões, o HPV 16 foi o mais comum (46-63%), seguido pelo HPV 18 (10–14%). Os demais tipos mais freqüentes variaram, correspondendo ao HPV 45 (2-8%), HPV 31 (2-7%) e HPV 33 (3-5%) em todas as regiões, com exceção da Ásia, onde os tipos de HPV 58 (6%) e 52 (4%) se apresentaram mais freqüentes. Nos adenocarcinomas, o HPV 18 foi o tipo predominante em todas as regiões (37-41%), seguido por HPV 16 (26-36%) e HPV 45 (5-7%).

Os resultados de recente revisão sistemática sobre a prevalência de infecção do colo do útero pelo Papilomavirus humano no Brasil, demonstraram a prevalência geral de infecção variando entre 13,7 e 54,3% e para as mulheres com citologia normal, a prevalência de infecção pelo HPV no colo do útero variando entre 10 a 24,5%. Quanto à prevalência específica dos subtipos virais o estudo apontou semelhança aos achados da literatura no tocante à prevalência do HPV 16, apresentando-se como o tipo mais freqüente. Porém, divergindo dos dados apresentados pela literatura, o HPV 18 apresentou-se menos freqüente que outros subtipos virais. (AYRES, 2009).

Outro fator importante a ser analisado é a possibilidade de mudança na prevalência dos subtipos virais implicados no câncer cérvico-uterino induzida pela

introdução da vacinação contra a infecção pelo HPV. Isto teoricamente seria possível já que estaríamos suprimindo a presença de dois tipos virais oncogênicos e permitindo que outros tipos virais oncogênicos, contra os quais as vacinas não previnem, ocupem o nicho biológico deixado pelos subtipos suprimidos. (SAWAYA et al., 2007).

1.2 História Natural da infecção pelo HPV e do câncer cérvico-uterino

As infecções pelo vírus HPV são relativamente comuns em indivíduos normais. A maior parte dessas infecções regride espontaneamente, sendo na maioria das vezes totalmente assintomática. O risco de desenvolvimento da doença está associado a infecções persistentes por esses vírus, sobretudo aquelas que envolvem os tipos de alto risco oncogênico. (LINHARES et al., 2006).

A resposta imune contra o vírus envolve tanto a resposta imune humoral quanto a celular. A progressão para a neoplasia intra-epitelial cervical é dependente da participação de outros fatores, como alterações em protooncogenes (c-myc, ras e erbB2) e antioncogenes (p53, Rb); resposta imune do hospedeiro (GUSMAN-ROJAS et al., 1998), entre outros co-fatores já citados anteriormente.

A história natural do câncer cérvico-uterino pode ser dividida em três etapas principais: Inicialmente, ocorre a infecção pelo HPV, que é seguida por um período de persistência do vírus. Na segunda etapa, ocorre a progressão para lesões precursoras e, finalmente, a invasão propriamente dita quando a lesão atravessa a membrana basal do epitélio (SCHIFFMAN; KJAER, 2003). Em coerência com essas etapas, os estudos da história natural da doença apontam que, na grande maioria dos casos, o curso da infecção e das anormalidades cervicais que progridem tendem a fazê-lo de uma maneira ordenada, das lesões menos severas para mais severas (Figura 1).

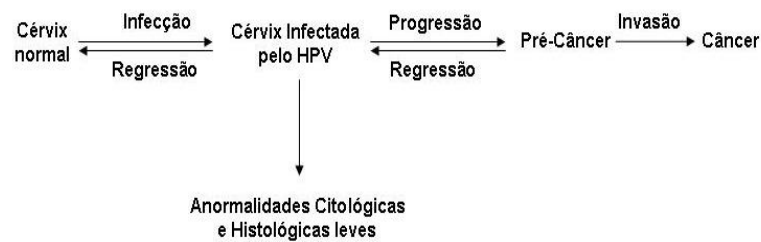


Figura 1: Modelo Epidemiológico da Carcinogênese Cervical

Fonte: SCHIFFMAN; KJAER, 2003:15 (apud CAETANO, 2008, p.26).

As lesões precursoras da neoplasia cérvico-uterina são classificadas em três etapas referentes ao grau de anormalidades histológicas apresentadas (THIRY et al., 2007).

- **NIC1** – Neoplasia intra-epitelial cervical de grau 1 (displasia leve) — Indica a presença de infecção ativa por HPV. Sem tratamento, espera-se que, no mínimo, 70% destas lesões regridam espontaneamente.
- **NIC2** – Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 (displasia moderada) — Muitas das lesões certamente representam infecções persistentes por HPV destinadas à regressão; outras são lesões pré-cancerígenas incipientes que tendem a progredir para a invasão. Estima-se que 40% destas lesões regridem espontaneamente. (SAWAYA et al., 2007).
- **NIC3** – Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3 (displasia severa ou carcinoma *in situ*) — Esta lesão é indicativa de risco iminente de câncer. Estas lesões regridem em uma proporção significativamente menor. (OSTOR, 1993).

O ápice da prevalência das infecções transitórias dos tipos oncogênicos de HPV ocorre entre mulheres durante a adolescência até próximo aos vinte anos após início de sua vida sexual. Aproximadamente dez anos após, geralmente ocorre o máximo da prevalência das lesões precursoras e do da prevalência do câncer invasivo ocorre geralmente no período compreendido entre 40 a 50 anos. (SCHIFFMAN; CASTLE, 2005). Este modelo da história natural da carcinogênese cervical é melhor visualizado na figura 2.

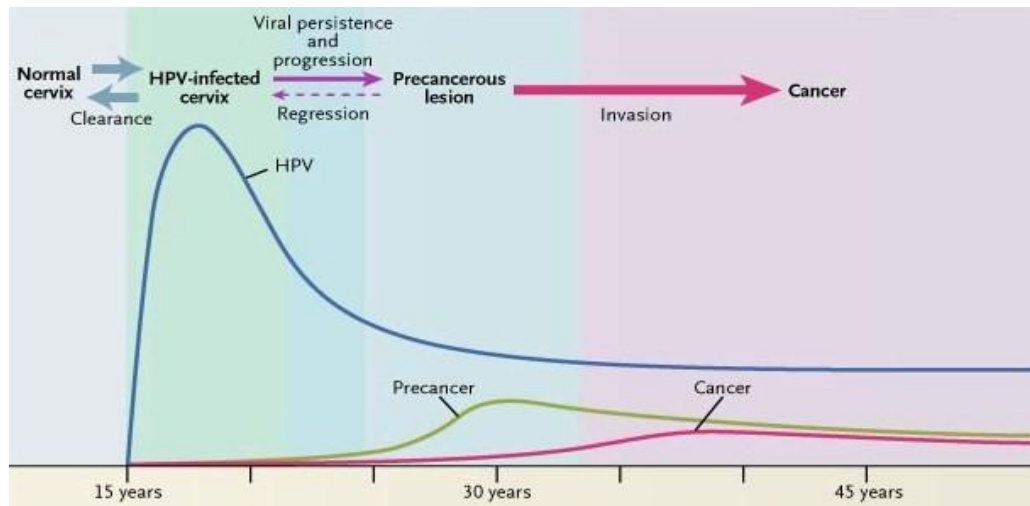


Figura 2: História da Carcinogênese Cervical através do tempo

Fonte: SCHIFFMAN; CASTLE, 2005: p.2103.

Segundo publicação do ALTS GROUP em 2003, a *Food and Drug Administration* (FDA) considera as neoplasias intra-epiteliais de grau 2, as neoplasias intra-epiteliais de grau 3 e adenocarcinoma in situ como desfechos apropriados para a avaliação da eficácia das vacinas para o HPV. Porém, nesta mesma publicação, há relatos que esta afirmativa não é uma unanimidade no meio científico, havendo pesquisadores que consideram apenas a neoplasia intra-epitelial de grau 3 e adenocarcinoma in situ como desfechos apropriados. Essa questão é relevante e pode impactar nas medidas de eficácia vacinal obtidas pelos estudos desenvolvidos com o propósito de fazer esta avaliação específica.

1.3 Importância epidemiológica do câncer cérvico-uterino

O câncer cérvico-uterino é o segundo mais comum entre mulheres em todo o mundo, cedendo o primeiro lugar as neoplasias da mama. 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. (INSTITUTO..., 2009; PARKIN et al., 2006). Dentre os cinco tipos de câncer mais comuns em mulheres, o câncer cérvico-uterino é o que revela maior diferença em ocorrência entre os países mais desenvolvidos e menos desenvolvidos (Gráfico 2).

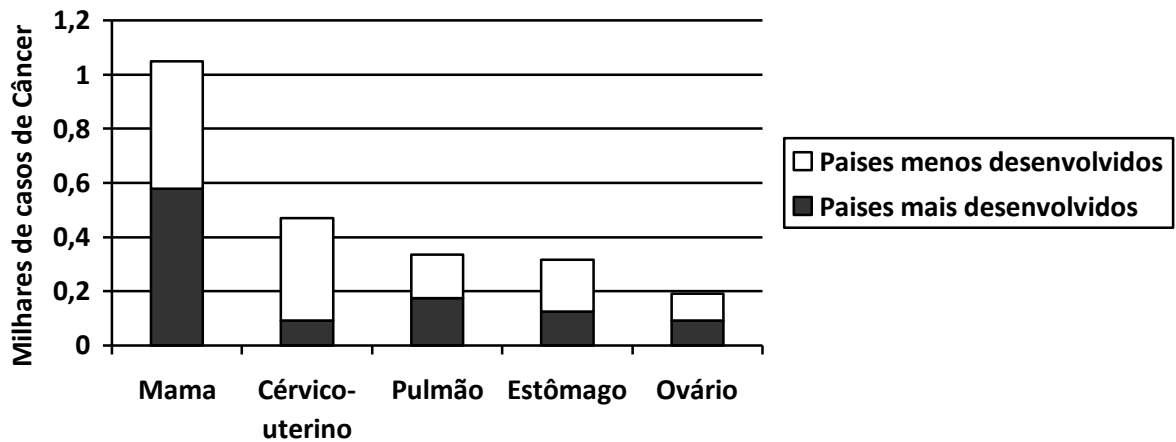


Gráfico 2 : Cinco tipos de câncer mais comuns na população feminina nos países mais desenvolvidos e menos desenvolvidos em 2000

Fonte: Adaptado de STEWART; KLEIHUES, 2003, p.15.

Uma razão importante para a maior incidência e mortalidade dessa neoplasia nos países em desenvolvimento deve-se a baixa eficácia e cobertura dos programas de rastreamento implementados, voltados a detectar precocemente lesões precursoras e tratá-las antes que se instale o câncer. (CAETANO et al., 2008).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a partir de 2020, estima-se no mundo, o diagnóstico de 15 milhões de novos casos desta neoplasia ao ano. Mantidas as condições socioculturais e assistenciais atuais, cerca de 70 a 80% desses tumores ocorrerão em países dos quais apenas 5% possuem recursos para controle da doença. (WORLD..., 1998).

A mortalidade por câncer de colo de útero se apresenta menor do que sua incidência. Em países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos varia de 51 a 66%. Nos países em desenvolvimento, a doença é descoberta em estadios relativamente avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é de cerca de 41% após cinco anos. A média mundial estimada é de 49%. (INSTITUTO..., 2009).

No Brasil, 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/100.000 mulheres. A incidência desta neoplasia apresenta-se variável,

comparando sua distribuição dentro das regiões brasileiras. Sem considerar os tumores de pele não melanomas, o câncer cérvico-uterino apresenta maior incidência na região Norte (23/100.000) onde ocupa a primeira posição entre os mais freqüentes em mulheres. Nas regiões Centro-Oeste (20/100.000) e Nordeste (18/100.000), ocupa a segunda posição mais frequente e nas regiões Sul (21/100.000) e Sudeste (16/100.000), a terceira posição. (INSTITUTO..., 2009).

De acordo com dados divulgados pelo INCA, a taxa de mortalidade por câncer cérvico-uterino no país tem apresentado um aumento contínuo nos últimos vinte anos, passando de 3,44 casos/100.000 mulheres em 1979, para 5,03/100.000 em 2002, o que representa um aumento de 30% neste período; em 2005, a taxa de mortalidade específica por esta neoplasia situou-se em torno de 4,81/100.000 mulheres. Em estudo realizado recentemente foi apresentada a situação em que se encontra a neoplasia de colo do útero no Brasil com dados corrigidos de mortalidade demonstrando um panorama muito mais grave, permitindo uma maior aproximação as taxas reais de mortalidade por câncer de colo do útero no país. (GAMARRA, 2009; INSTITUTO..., 2007).

Para essa mortalidade, contribui o estadio avançado com que são descobertos os casos em nosso meio. Estudo de Thuler e Mendonça (2005) examinou a mediana da distribuição percentual dos estadios dos casos de câncer cérvico-uterino em 96 centros oncológicos brasileiros vinculados ao Sistema Único da Saúde (SUS) no período 1994-2002. Para a primeira etapa do estudo (1990 a 1994), informações procedentes de 18 hospitais (7.216 casos) mostraram que, em mais da metade dos casos (56,8%) o diagnóstico se fazia em estadios avançados da doença (III e IV). O período 1995-2002 subsequente (96 unidades, 29.263 casos) apresentou alguma melhora, mas persiste mostrando dados preocupantes: em 37,7% dos casos, predominou o estadio III, com a mediana de casos em estadios avançados de 45,5%. Considerando os dois anos limites desse último período, a mediana de casos descobertos em estadios III e IV passou de 51,7% em 1995 para 42,5% em 2002.

A ocorrência do câncer cérvico-uterino torna-se evidente na faixa etária de 20 a 29 anos, e o risco aumenta rapidamente até atingir seu pico geralmente na faixa de 45 a 49 anos. (INSTITUTO..., 2007). Esse perfil de distribuição por idade está na origem da eleição, pelo Programa Viva Mulher do Ministério da Saúde, da faixa

etária de 25 a 59 anos, como prioritária para o rastreamento desta neoplasia. (BRASIL, 2005b).

1.4 Descrição das vacinas profiláticas contra o HPV

No caso do vírus HPV, não foi possível o desenvolvimento de vacinas tradicionais, as quais são baseadas geralmente no emprego de vírus mortos ou atenuados. Portanto, foram desenvolvidas vacinas compostas de estruturas similares a dos vírus infectantes denominadas VLP (partículas semelhantes a vírus). (QUINT et al., 2006).

Através da tecnologia recombinante, pode-se obter apenas a “capa” do vírus através do fungo (*Sarcomyces cerevisiae*), que, em testes preliminares, mostrou-se forte indutor da produção de anticorpos quando administrada em humanos. Este produto não possui qualquer DNA viral no seu interior impedindo que seja capaz de infectar células ou de se reproduzir; por isso, é chamada de partícula semelhante a vírus (VLP). (CHEN et al., 2007).

A vacina funciona estimulando a produção de anticorpos específicos para cada tipo de HPV. A proteção contra a infecção vai depender da quantidade de anticorpos produzidos pelo indivíduo vacinado, da presença destes anticorpos no local da infecção e da sua persistência durante um longo período de tempo. A administração de três doses induz a altos níveis séricos de anticorpos em praticamente todos os indivíduos vacinados. (CHEN et al., 2007).

Atualmente, encontram-se disponíveis para utilização duas vacinas contra o Papilomavirus humano: Cervarix®, produzida pela GlaxoSmithKline, e Gardasil®, produzida pela Merck & Co. Ambas já foram liberadas para uso na população em diversos países. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da RE nº 2.777 de 24 de agosto de 2006, aprovou o uso da vacina Quadrivalente Recombinante contra a infecção pelo Papilomavirus humano - Gardasil®. Em 20 de fevereiro do ano de 2008, foi aprovada, por este mesmo órgão, a vacina Bivalente Cervarix® através da Resolução - RE nº 474 de 21 de fevereiro de 2008.

A vacina Cervarix® protege contra os tipos virais 16 e 18 (Bivalente) e está indicada para mulheres de 10 a 25 anos de idade, com esquema de vacinação recomendado para administração de três doses em 0, 1 e 6 meses, por via intramuscular. A vacina Gardasil® protege contra os tipos virais 6, 11, 16 e 18 (Quadrivalente), está indicada para mulheres de 9 a 26 anos de idade, com esquema de vacinação recomendado para administração de três doses em 0, 2 e 6 meses por via intramuscular. (CUTTS et al., 2007).

Informações provenientes do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) americano relatam que, até 01/01/2010, mais de 28 milhões de doses de Gardasil® haviam sido aplicadas nos Estados Unidos e 15.829 eventos adversos foram notificados até 31/01/2010. Dentre estas notificações, 92% foram consideradas não graves e 8% graves. Os eventos adversos não graves apresentam-se como desmaios, dor e inchaço no local da injeção (braço), dor de cabeça, náuseas e febre. Entre os eventos adversos graves, citam-se Síndrome de *Guillain-Barré*, eventos tromboembólicos (episódios raros relacionados ao uso de contraceptivos hormonais e outros fatores) e já foram relatadas 49 mortes².

A vacinação contra o HPV deve ser considerada como estratégia complementar e não vai substituir o rastreamento preventivo de lesões precursoras em mulheres. Vale ressaltar que a vacina não é terapêutica: estudos multicêntricos envolvendo mais de 20.000 mulheres em diversos países demonstraram que as vacinas não são eficazes em mulheres com infecção presente no momento da vacinação. (MUÑOZ et al., 2008). Isso, por sua vez, reforça a necessidade de que a vacina seja aplicada antes do início da vida sexual, na pré-adolescência. Mulheres sexualmente ativas podem até se beneficiar, mas apenas para a proteção de subtipos que elas não tenham adquirido. Ademais, as vacinas são eficazes para os tipos virais incluídos em sua formulação, permanecendo o risco de infecção por outros tipos oncogênicos que correspondem a 30% dos casos de câncer. (SAWAYA et al., 2007). A descrição comparativa das características das vacinas disponíveis está presente no quadro 2.

² Dentre as 49 mortes relatadas, somente foi confirmada a veracidade da notificação de 28 relatos. Dentre estes, após investigação de especialistas, não houve evidência de que alguma tenha sido causada pela vacina (CENTERS..., 2010. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>)

PRINCIPAIS DESTAQUES	CERVARIX®	GARDASIL®
INDICAÇÕES	Prevenção das seguintes doenças causadas pelo HPV dos tipos 16 e 18: <ul style="list-style-type: none"> • Câncer cervical • Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 ou pior • Adenocarcinoma <i>in situ</i> • Neoplasia intra-epitelial cervical grau 1 	Prevenção das seguintes doenças causadas pelo HPV dos tipos 16, 18, 11 e 6: <ul style="list-style-type: none"> • Câncer cervical, vulvar ou vaginal pelos tipos HPV 16 e 18 • Verrugas genitais causadas pelos tipos 6 e 11 • NIC 2 e 3 • Adenocarcinoma <i>in situ</i> • Neoplasia intra-epitelial vulvar grau 2 e 3 • Neoplasia intra-epitelial vaginal grau 2 e 3 Indicada para homens de 9 a 26 anos para prevenção de verrugas genitais causadas pelos tipos HPV 6 e 11
LIMITAÇÕES DO USO	Não protege contra doenças causadas para todos os tipos de HPV Não protege contra a doença causada pelos tipos virais vacinais ou não vacinais em mulheres previamente expostas	Não protege contra doenças causadas para todos os tipos de HPV ou doenças em mulheres previamente expostas Não é eficaz contra lesões preexistentes Somente é eficaz para os cânceres vaginais e vulvares causados pelo HPV
FAIXA ETÁRIA	Mulheres de 10 a 25 anos de idade	Homens e mulheres de 9 a 26 anos
DOSE/ADMINISTRAÇÃO	Três doses (0,5 ml cada) por injeção intramuscular, esquema 0, 1 e 6 meses	Três doses (0,5 ml cada) por injeção intramuscular, esquema 0, 2 e 6 meses
FORMA DE APRESENTAÇÃO	Seringas previamente preenchidas com 0,5 ml de suspensão, prontas para injeção	Seringas previamente preenchidas com 0,5 ml de suspensão, prontas para injeção
CONTRA-INDICAÇÕES	Reações alérgicas severas a qualquer componente da fórmula	Reações alérgicas severas a qualquer componente da fórmula
PRECAUÇÕES	Necessário manter observação nos 15 minutos seguintes à vacinação, pois pode ocorrer síncope (desmaio) que geralmente é transitória e responde a manobras de restauração da perfusão cerebral	Necessário manter observação nos 15 minutos seguintes à vacinação, pois pode ocorrer síncope (desmaio) que geralmente é transitória e responde a manobras de restauração da perfusão cerebral
REAÇÕES ADVERSAS	Dor e inchaço no local da aplicação, fadiga, dor de cabeça, dores musculares, sintomas gastrointestinais e artralgia	Dor de cabeça, febre, náuseas, tontura, dor e inchaço no local da aplicação, eritema e prurido
INTERAÇÕES	Não misturar outras vacinas na mesma seringa ou via de administração Ainda sem resultados que garantam uso concomitante com outras vacinas	Não misturar outras vacinas na mesma seringa ou via de administração Ainda sem resultados que garantam uso concomitante com outras vacinas, com exceção da vacina contra Hepatite B
USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS	A segurança para gestantes e indivíduos imunocomprometidos não foi estabelecida. Não é recomendada a aplicação fora da faixa etária	A segurança para gestantes e indivíduos imunocomprometidos não foi estabelecida. Aplicação fora da faixa etária não é recomendada

Quadro 2: Principais destaques sobre as vacinas Cervarix® e Gardasil®

Fonte: Elaboração própria a partir de

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/default.htm>

As vacinas podem chegar ao consumidor final com o preço máximo de R\$ 356,67 (Cervarix®) e R\$ 483,79 (Gardasil®), por dose (AGÊNCIA..., 2009), o que implicaria um gasto acima de R\$ 1.000,00 (respectivamente R\$ 1.070,01 e R\$ 1.451,37) para realizar a imunização completa em três doses.

Em uma simulação rápida, segundo estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) do ano de 2007, o Brasil possuía aproximadamente 3.209.381 meninas dentro da faixa etária de 10 a 12 anos, considerada ideal para a vacinação, antes do início da atividade sexual. O custo para incluir esta vacinação no Programa Nacional de Imunização (PNI) brasileiro seria cerca de R\$ 3,4 bilhões para a vacina Bivalente e R\$ 4,6 bilhões para a vacina Quadrivalente, sem considerar os custos adicionais com insumos e logística. Vale ressaltar que, em 2007, o orçamento total do PNI foi de R\$ 783,7 milhões.

Deve ainda ser mencionado que algumas questões críticas sobre as vacinas permanecem sem resposta. As principais dúvidas estão relacionadas aos seguintes temas: duração de proteção das vacinas e eventual necessidade de dose(s) de reforço, com seus impactos nos custos de oferta dessa estratégia de imunização; implicações na imunidade natural contra o HPV; implicações nas práticas de rastreamento existentes na atualidade e a possibilidade de ocupação do nicho biológico por outros subtipos virais oncogênicos, já que os subtipos principais HPV16 e HPV 18 estarão sendo suprimidos. (HAUG, 2008).

1.5 Evidências sobre a eficácia das vacinas profiláticas para o HPV

Até o presente, foram publicadas três revisões sistemáticas com metanálise sobre a eficácia das vacinas para o HPV. (LA TORRE et al., 2007; RAMBOUT et al., 2007; MEDEIROS et al., 2009). Os estudos incluídos nestas revisões eram ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR), em sua maioria multinacionais e multicêntricos. Somente a revisão de La Torre et al. (2007) incluiu cinco estudos; as outras incluíram um total de 6 estudos cada. O período de busca máximo nestas revisões foi até o mês de setembro de 2007. (MEDEIROS et al., 2009). Estas revisões incluíram estudos com três tipos de vacina, incluindo a vacina Monovalente (HPV 16) que não está disponível comercialmente, sendo utilizada somente para testes. A população incluída nas revisões variou de no mínimo 22.630 mulheres (LA TORRE et al., 2007) à no máximo 47.236 mulheres (MEDEIROS et al., 2009), dentro da faixa etária de 15 a 26 anos; nenhuma delas abarcou população na faixa etária que é alvo das vacinas, qual seja, pré-adolescentes. Somente o estudo de Rambout

et al. (2007) apresentou resultados tanto para a população por protocolo, quanto por intenção de tratar.

O estudo de La Torre et al. (2007) teve por desfecho a ocorrência de infecção persistente por seis meses e seus resultados estão expressos apenas na população por protocolo. Para as três vacinas combinadas (Monovalente, Bivalente e Quadrivalente), verificaram importante redução do risco de infecção pelo HPV 16 na coorte de vacinados (RR 0,10; IC 95%, 0,07-0,15). Incluindo somente estudos com as vacinas Bivalente e Quadrivalente, mostrou um RR de 0,13 (IC 95%, 0,09-0,20) para a infecção pelo HPV 16 e de RR= 0,22 (IC 95%, 0,13-0,38) para o HPV 18 a favor da coorte de vacinados.

As metanálises realizadas por Rambout et al. (2007) demonstraram que a vacinação profilática para o HPV estava associada com a redução da frequência de lesões cervicais de alto grau causadas pelos tipos de HPV vacinais quando comparadas ao grupo controle (OR 0,14; IC 95%, 0,09-0,21), para análise do grupo por protocolo incluindo estudos das vacinas Monovalente e Quadrivalente. Para o grupo por intenção de tratar, a metanálise incluiu todos os tipos de vacina apresentando OR 0,52 (IC 95%, 0,43-0,63).

A revisão nacional conduzida por Medeiros et al. (2009) apresentou resultados somente por intenção de tratar. As vacinas Bivalente e Quadrivalente apresentaram eficácia, respectivamente, de 93% (IC 95%, 87-96) e 62% (IC 95%, 27-70), considerando como desfecho a taxa de incidência das lesões cervicais, vulvares, vaginais e anais confirmadas por citologia ou histologia. Para a vacina Quadrivalente, vale ressaltar que, na metanálise realizada, foi incluído um estudo de vacina Monovalente. Os autores não trazem nenhuma justificativa para a menor eficácia da vacina Quadrivalente, mas no gráfico *Forest (Forest plot)* o estudo correspondente a vacina Monovalente (MAO et al., 2006) apresenta valores sistematicamente diferentes dos demais, para todos os desfechos contemplados por este estudo (lesões cervicais de baixo grau e alto grau).

Um sumário das características das revisões sistemáticas está apresentado no quadro 3 a seguir.

Características	Revisões sistemáticas		
	LA TORRE et al., 2007	RAMBOUT et al., 2007	MEDEIROS et al., 2009
Estudos incluídos	BROWN et al., 2004; MAO et al., 2006; HARPER et al., 2006; VILLA et al., 2006 e PAAVONEN et al., 2007	MAO et al., 2006; HARPER et al., 2006.; VILLA et al., 2006; GARLAND et al., 2007; FUTURE II et al., 2007 e PAAVONEN et al., 2007	MAO et al., 2006; HARPER et al., 2006.; GARLAND et al., 2007; FUTURE II et al., 2007; PAAVONEN et al., 2007 e HILDESHEIM et al., 2007
Bases de busca	PUBMED, EMBASE e COCHRANE	MEDLINE, Pre-MEDLINE EMBASE e COCHRANE	MEDLINE, CANCERLIT, LILACS e EMBASE
Período de busca	1990 à 15/07/2007	1950 à 06/2007	01/1997 à 09/2007
Tipos de estudos	ECCR	ECCR	ECCR
Países/Centros de estudos	Sem informação	Multinacionais e Multicêntricos	Multinacionais e Multicêntricos
Tipos de vacinas incluídas (nº estudos incluídos)	Monovalente- HPV 16 (2) Bivalente (2) Quadrivalente (1)	Monovalente- HPV 16 (1) Bivalente (2) Quadrivalente (3)	Monovalente- HPV 16 (1) Bivalente (3) Quadrivalente (2)
População	22.630 mulheres	40.323 mulheres	47.236 mulheres
Faixa etária	15-25 anos	15-25 anos	15-26 anos
Grupo por protocolo	Mulheres soronegativas e com testes de DNA para HPV negativo no momento do arrolamento, que tenham completado a terceira dose.	Mulheres não infectadas no início do estudo pelos tipos de HPV vacinais, que tenham completado a terceira dose da vacina	Não foi incluído no estudo
Características do grupo por intenção de tratar	Não foi incluído no estudo	Mulheres com pelo menos uma dose de vacina, e que apresentem-se soronegativas aos HPV vacinais ou que tenham participado da randomização independente do seu status de infecção no arrolamento	Mulheres que tenham participado da randomização, independentemente de evidência de infecção no momento do arrolamento
Medidas de eficácia segundo desfecho (protocolo)	- Infecção persistente por 6 meses pelo HPV 16 (Mono, Bi e Quadrivalente): RR 0,10 (IC 95%, 0,07-0,15) - Infecção persistente por 6 meses pelo HPV 16 (Bi e Quadrivalente): RR 0,13 (IC 95%, 0,09-0,20) - Infecção persistente por 6 meses pelo HPV 18 (Bi e Quadrivalente): RR 0,22 (IC 95%, 0,13-0,38) Sem Heterogeneidade	- NIC2 ou pior (Mono e Quadrivalente): OR 0,14 (IC 95%, 0,09-0,21) - Qualquer NIC (Mono e Quadrivalente): OR 0,13 (IC 95%, 0,09-0,20) - Infecção persistente por 6 meses (Mono, Bi e Quadrivalente): OR 0,14 (IC 95%, 0,10-0,19) - Lesões genitais externas (Quadrivalente): OR 0,13 (IC 95%, 0,08-0,22) Sem heterogeneidade	Não foi incluído no estudo
Medidas de eficácia segundo desfecho (intenção de tratar)	Não foi incluído no estudo	- NIC2 ou pior (Mono, Bi e Quadrivalente): OR 0,52 (IC 95%, 0,43-0,63) - Qualquer NIC (Mono, Bi e Quadrivalente): OR 0,36 (IC de 95%, 0,29-0,45) - Infecção persistente por 6 meses (Bi e Quadrivalente): OR 0,22 (IC 95%, 0,18-0,27) e Infecção persistente por 12 meses (Bivalente): OR 0,26 (IC 95%; 0,16-0,41) - Lesões genitais externas (Quadrivalente): OR= 0,30 (IC 95%; 0,22-0,43) Com Heterogeneidade	- LSIL (Infecção por HPV de baixo risco e/ou NIC1) e HSIL (NIC 2 e NIC 3), Bivalente, OR 0,07 (IC 95%, 0,04-0,14). Sem heterogeneidade - LSIL (Infecção por HPV de baixo risco e/ou NIC1), HSIL (NIC 2 e NIC 3), adenocarcinoma e neoplasias intra-epiteliais vulvares, vaginais e anais. Mono e quadrivalente, OR 0,38 (IC 95%, 0,26-0,57). Com heterogeneidade

Quadro 3: Quadro descritivo das características das revisões sistemáticas existentes sobre a eficácia das vacinas contra o HPV

Fonte: Elaboração própria a partir de LA TORRE et al.,2007; RAMBOUT et al.,2007; MEDEIROS et al.,2009.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente estudo teve por objetivo geral, conhecer a eficácia das vacinas disponíveis contra o Papilomavírus humano, em mulheres.

2.2 Objetivos Específicos

- Levantar a produção científica existente relacionada à eficácia, em mulheres, das vacinas disponíveis contra a infecção pelo Papilomavirus humano e caracterizar o seu nível de evidência.
- Conhecer a eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo Papilomavirus humano, em mulheres, estratificado pelas faixas etárias das populações arroladas nos estudos.
- Conhecer a eficácia das vacinas contra o Papilomavirus humano, em mulheres, segundo as medidas de desfechos utilizados nos estudos.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Estudo

O presente estudo é uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo Papilomavirus humano.

3.2 Questões de estudo

A seguinte questão norteou esta revisão: *Qual a eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo Papilomavirus humano em mulheres?*

Além disso, o estudo buscou responder as seguintes questões secundárias:

- *Qual a eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo Papilomavirus humano, em mulheres, estratificada por faixa etária?*
- *Qual a eficácia das vacinas contra o Papilomavirus humano, em mulheres, considerando os tipos de desfechos utilizados nos estudos?*

3.3 Busca na literatura e Seleção de artigos

Foi realizada uma busca na literatura científica em saúde visando selecionar publicações que avaliassem a eficácia das vacinas (Bivalente e Quadrivalente) contra a infecção pelo HPV em mulheres. A busca foi realizada nas bases de referências bibliográficas MEDLINE (via Pubmed) e LILACS (via Bireme).

Em adição, foi utilizada a *Cochrane Collaboration* (via Bireme), com especial ênfase na base de registro de estudos clínicos controlados *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, além de relatórios de avaliações tecnológicas relativas à vacina para HPV realizadas por agências internacionais de avaliação tecnológica

pertencentes à *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), com vistas a busca de referências adicionais que complementassem a pesquisa nas bases supracitadas.

A busca limitou-se a artigos publicados no período de janeiro de 2000 a novembro de 2009. Não foi utilizado limite para idiomas nesta etapa, visando posteriormente identificar perdas relevantes que viessem a interferir nos resultados.

A busca limitou-se a ensaios clínicos controlados randomizados. Foram utilizados filtros para estudos de intervenção sobre terapias, elaborado por Haynes et al. em 1994 e atualizado em 2005, disponíveis no Pubmed.

A estratégia de busca utilizada na base de dados MEDLINE (via Pubmed) foi previamente testada. Os resultados finais da busca nas respectivas bases de dados são apresentados no quadro 4.

Domínio	Estratégia de busca	Nº de publicações
MEDLINE (via Pubmed)	("2000/01"[Publication Date] : "2009/11"[Publication Date]) AND (((Papillomaviridae[MeSH Terms] OR Tumor Virus Infections[MeSH Terms] OR Papillomavirus Infections[MeSH Terms] OR Papillomavirus-Infections[MeSH Terms] OR hpv[Title/Abstract] OR human papillomavirus[All fields] OR papillomavirus[Title/Abstract]) AND (Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms] OR Cervical Intraepithelial Neoplasia[MeSH Terms] OR Uterine Cervical Diseases[MeSH Terms] OR Uterine Cervical Dysplasia[MeSH Terms] OR Sexually Transmitted Diseases[MeSH Terms] OR Precancerous Conditions[MeSH Terms] OR cervi*[Title/Abstract] OR tumor virus infections[MeSH Terms] OR Genital Warts[MeSH Terms] OR cervix neoplasms[MeSH Terms] OR cervical neoplasms[MeSH Terms] OR cervical cancer[MeSH Terms] OR cervical carcinoma[MeSH Terms])) AND (Viral Vaccines[MeSH Terms] OR Cancer Vaccines[MeSH Terms] OR Vaccines[MeSH Terms] OR vaccin*[MeSH Terms] OR Papillomavirus Vaccines[MeSH Terms] OR "Immunotherapy-Active"[All fields] OR "immunotherapy active"[All fields] OR "vaccination"[All fields] OR "prophylactic vaccine"[All fields] OR "virus-like particles"[All fields] OR "HPV vaccine"[All fields])) and (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR (risk*[Title/Abstract] OR risk*[MeSH:noexp] OR risk *[MeSH:noexp] OR cohort studies[MeSH Terms] OR group*[Text Word]))and ((Humans[Mesh])) AND (efficacy))	263
LILACS (via Bireme)	("PAPILLOMAVIRUS") or "HPV" [Palavras] and "VACINAS" [Palavras] and "2000" or "2001" or "2002" or "2003" or "2004" or "2005" or "2006" or "2007" or "2008" or "2009" [País, ano de publicação]	47
Biblioteca COCHRANE	((((papillomavirus or hpv) and vaccines) and efficacy))	68
Total		378

Quadro 4: Estratégia de busca dos artigos nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via Bireme) e Biblioteca COCHRANE. Data: 01/12/2009

Fonte: A autora, 2010.

As referências bibliográficas selecionadas através da estratégia de busca foram gerenciadas através de um *software* (EndNote® - versão X). Este programa permitiu a eliminação de referências duplicadas e a criação de um banco de dados para o controle da distribuição das referências selecionadas.

A primeira etapa do processo de seleção foi realizada por dois revisores de forma independente (SCFA e FVCS). Nesta etapa, foram avaliados os títulos e resumos dos artigos, selecionando-se aqueles relacionados à avaliação da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo HPV em mulheres. Foram excluídos editoriais, cartas, artigos de revisão, resumos de conferências, estudos em animais, estudos realizados somente em homens, e artigos publicados em idiomas diferentes do inglês, espanhol e português.

Os artigos selecionados como potencialmente relevantes seguiram para a etapa seguinte, onde foram avaliados criteriosamente a partir da leitura do texto completo e somente aqueles que preencheram todos os critérios de inclusão, listados no quadro 5, foram selecionados para a etapa de síntese dos resultados.

CRITÉRIOS	DESCRIÇÃO
OBJETIVO DO ESTUDO	Avaliar a eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo HPV em mulheres
INTERVENÇÃO	Vacina bivalente ou quadrivalente para o Papilomavirus
CONTROLE OU COMPARAÇÃO	Vacinas contra outros agentes etiológicos, Placebo
POPULAÇÃO	Mulheres, sem restrição de faixa etária, raça ou contato prévio com o HPV
DESFECHE	Resposta imune Infecção persistente pelo HPV Lesões precursoras de câncer cervico-uterino

Quadro 5: Critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos na revisão

Fonte: A autora, 2010.

As discordâncias, em ambas as etapas, foram examinadas e resolvidas por um terceiro revisor (RC).

Vale ressaltar que as referências bibliográficas dos artigos selecionados para leitura completa foram também avaliadas na tentativa de recuperar artigos relevantes não identificados na busca eletrônica.

3.4 Extração de dados

A extração dos dados iniciou durante a revisão de textos completos, sendo preenchida a primeira parte do formulário. Os artigos selecionados foram previamente numerados para melhor identificação durante o processo de avaliação. Utilizou-se um formulário específico para a extração de dados (Apêndice A), também preenchido de forma independente pelos dois revisores (SCFA, FVCS), que continha os seguintes itens abaixo descritos:

- **Características dos estudos:** Identificação do artigo (título, autor, volume, número, revista e país), número de centros de pesquisa, objetivo, tipo de desenho, tipo de vacina incluído no estudo, comparador e número de pacientes arrolados;
- **Características clínicas dos participantes:** Faixa etária, etnia, infecção preexistente por HPV;
- **Desfechos utilizados.** Resposta imune, infecção persistente por seis meses, infecção persistente por doze meses, NIC1, NIC2, NIC3 e adenocarcinoma in situ;
- **Medidas de eficácia:** Número de eventos relativos aos desfechos presentes nos estudos nos grupos controle e intervenção, segundo avaliação por protocolo e por intenção de tratar;
- **Avaliação da qualidade,** usando o instrumento CONSORT (ALTMAN et al., 2001).

As informações extraídas dos estudos foram inseridas com dupla digitação em um banco de dados construído empregando-se o *software* EpiData®.

Diferenças na extração das informações entre os avaliadores foram resolvidas mediante discussão e reavaliação do artigo original.

3.5 Síntese e Análise dos resultados

Para realizar a análise estatística agregada dos dados, utilizou-se o METAN, o principal módulo do STATA®, versão 10 (StataCorp, College Station, Texas,

2007). O METAN, módulo abrangente de rotinas estatísticas e gráficos para a realização de metanálise de estudos de intervenção no STATA, permite, entre outros, que o usuário insira dados da tabela 2 x 2 para cada estudo (desfechos binários).

Quando possíveis de serem combinados segundo diferentes desfechos e idade dos pacientes, foram calculadas medidas sumárias. Para a apresentação dos resultados da metanálise e comparação dos estudos, foram utilizados gráficos *Forest*.

O tamanho do efeito da intervenção foi estimado através da medida sumária do risco relativo (RR) e seu respectivo IC de 95%. Pode-se ainda calcular a redução de risco relativo, também conhecida como eficácia, através da seguinte fórmula: RRR ou Eficácia $\rightarrow (1-RR) \times 100 = X \%$.

Foram realizadas análises em separado segundo população arrolada no protocolo e segundo intenção de tratamento, quando os estudos forneciam dados que permitissem essa avaliação.

A avaliação da heterogeneidade, isto é, de diferenças entre as estimativas dos estudos além do esperado ao acaso, foi medida através do teste Qui quadrado (χ^2) com significância assumida para $p < 0,1$.

3.6 Avaliação de Qualidade

A avaliação de qualidade dos estudos foi feita por dois revisores independentemente (SCFA, FVCS), utilizando o *Checklist* CONSORT (Anexo) para avaliação dos ensaios clínicos controlados randomizados.

Este instrumento avalia qualitativamente as etapas de desenvolvimento de um ensaio clínico: recrutamento, alocação, acompanhamento e análise. Esta ferramenta permite a interpretação crítica dos resultados, possibilitando conhecer detalhes do desenho do estudo, seu modo de condução e tipo de análise. Adicionalmente, ajuda a identificar erros sistemáticos que comprometeriam a validade e confiabilidade dos resultados. Esta avaliação foi realizada apenas para discutir os diferentes resultados de cada estudo.

A avaliação da qualidade foi sumarizada por meio de um gráfico de barras.

3.7 Avaliação do viés de publicação

Pretendia-se avaliar o viés de publicação, qual seja, tendência de se publicar apenas estudos com resultados positivos ou estatisticamente significativos, pelo gráfico de funil (*Funnel plot*), onde o tamanho do efeito de cada estudo é demonstrado no eixo x e o tamanho da amostra ou a precisão no eixo y.

Entretanto, o pequeno número de estudos incluídos nas metanálises (no máximo, três artigos por desfecho) prejudicou esta avaliação.

3.8 Aspectos éticos

O estudo não envolveu pesquisa direta em seres humanos, mas apenas compilação de literatura publicada, não tendo sido necessária submissão e aprovação pelo Comitê de Ética institucional para seu início e execução.

4 RESULTADOS

Foram inicialmente identificados 378 resumos na busca bibliográfica: 263 destes provenientes da busca na base MEDLINE (via Pubmed), 47 resumos na base LILACS (via Bireme) e 68 na Biblioteca Cochrane. Deste total, 53 resumos foram descartados por duplicidade, restando um total final de 325.

Na primeira etapa de seleção, a revisão de títulos e resumos descartou seis trabalhos por duplicidade e 262 por não atenderem aos critérios especificados para esta etapa (artigos relacionados à avaliação da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo HPV em mulheres). Nenhum trabalho foi excluído por apresentar idioma diverso dos selecionados. Os estudos sobre vacinas monovalentes foram descartados também nesta etapa, pois estas não se encontram disponíveis para comercialização, sendo usados apenas para fins experimentais. Um total de 57 trabalhos foi selecionado para leitura de texto completo.

Através da busca das referências bibliográficas citadas nos trabalhos selecionados nesta etapa e atualização das buscas nas bases de dados, dois estudos considerados potencialmente relevantes foram identificados e incluídos, totalizando 59 artigos para leitura de texto completo.

Na segunda etapa de seleção, foram excluídos 20 artigos que eram revisões; sete que versavam sobre outro tipo de vacina; quatro que tinham por desfecho a imunogenicidade após a vacinação, três trabalhos por existirem outras publicações com atualizações de seguimento, e o restante por não atenderem os critérios de elegibilidade.

Seis estudos foram selecionados para a revisão sistemática.

O fluxograma das várias etapas da revisão encontra-se apresentado na figura 3 a seguir e a listagem dos artigos incluídos e excluídos, com os respectivos motivos de exclusão por artigo, encontra-se disposta, respectivamente, nos apêndices B e C.

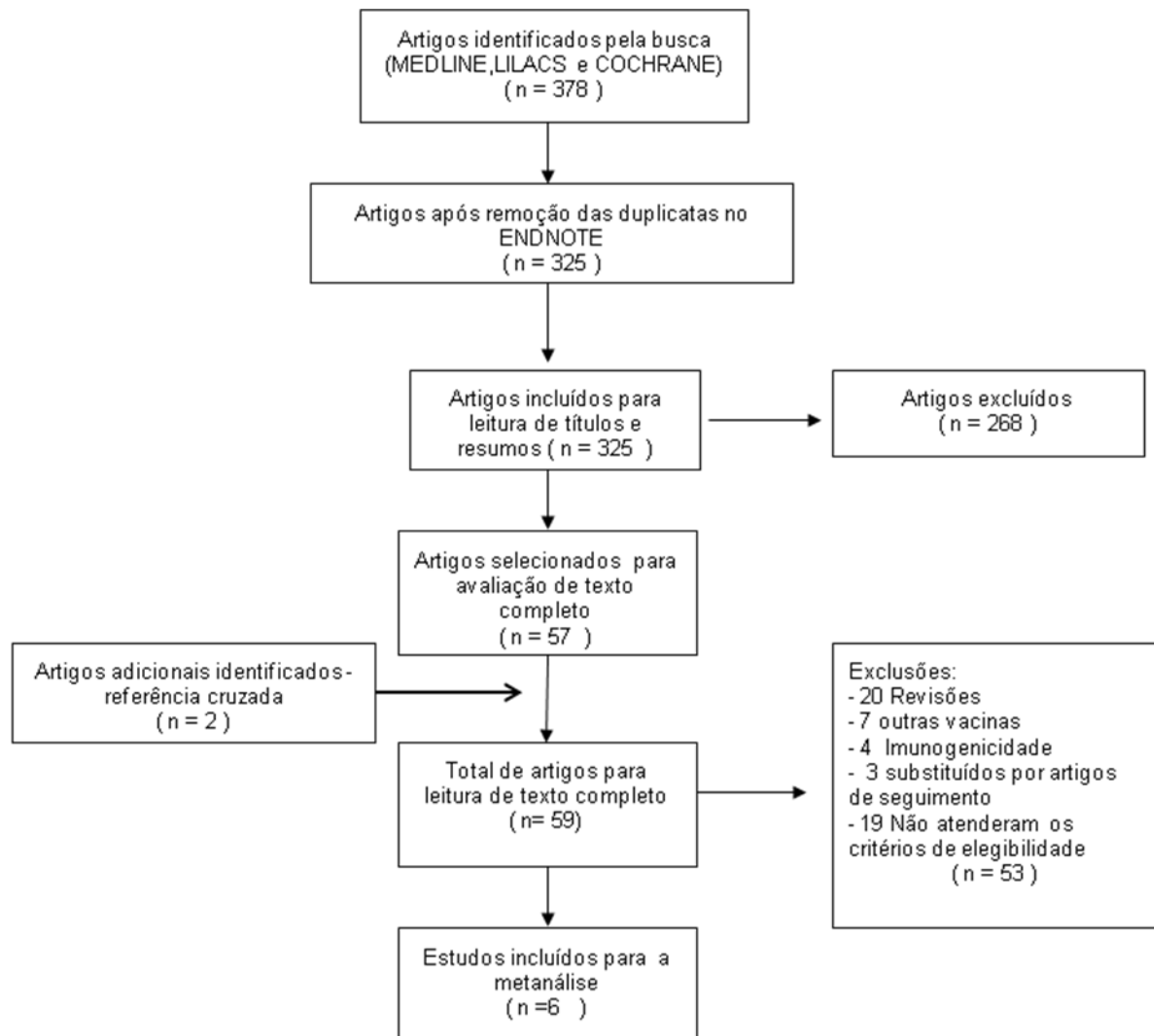


Figura 3: Representação gráfica do processo de seleção dos estudos

4.1. Características dos estudos

Um total de 41.750 mulheres participaram dos seis estudos selecionados, com a amostra por estudo variando entre 552 e 18.644 mulheres.

A faixa etária das pacientes arroladas nos trabalhos variou entre 15 e 45 anos.

A avaliação do componente étnico ficou prejudicada por estar explícita em somente 3 estudos. (HARPER et al., 2006; VILLA et al., 2006; PAAVONEN et al., 2009).

Todos os estudos foram multinacionais, envolvendo países das Américas do Norte e Latina, Europa e Ásia. Dois arrolaram pacientes brasileiras, em percentual que variou de 33,9 a 45,5%. (VILLA et al., 2006; HARPER et al., 2006). Os demais que incluíram mulheres latino-americanas, não especificaram a nacionalidade. (FUTURE II et al., 2007; GARLAND et al., 2007; PAAVONEN et al., 2009).

Os estudos apresentaram tempo de seguimento que variou de 26 a 60 meses. (MUÑOZ et al., 2009; VILLA et al. 2006).

Foram incluídos quatro estudos sobre a vacina Quadrivalente (VILLA et al., 2006; FUTURE II et al., 2007; GARLAND et al., 2007; MUÑOZ et al., 2009) e dois sobre a Bivalente(PAAVONEN et al., 2009; HARPER et al., 2006).

Somente o estudo de Paavonen et al. (2009) utilizou a vacina contra Hepatite A como comparador, o restante usou placebo.

Somente um estudo não apresentou resultados por intenção de tratar para os desfechos infecção persistente por seis e doze meses. (PAAVONEN et al., 2009).

A Tabela 1 a seguir apresenta as principais características dos estudos.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

Autor	Ano	Tempo de seguimento	Nº Mulheres no grupo da vacina	Nº Mulheres no grupo do placebo	Tipo de vacina	Faixa etária de mulheres incluídas	Média de Idade no grupo da vacina (anos)	Média de Idade no grupo do placebo (anos)	Desfechos avaliados
1 HARPER	2006	48 meses (Tempo médio)	560	553	Bivalente	15-25 anos	20,4	20,5	Infecção incidental associada ao HPV Infecção persistente por seis meses Infecção persistente por doze meses ASCUS LSIL NIC 1 + NIC 2 +
2 VILLA	2006	60 meses	277	275	Quadrivalente	16-23 anos	20,2	20,0	Infecção/ doença associada ao HPV Doença associada ao HPV Infecção persistente >12m NIC 1-3 Condiloma
3 FUTURE II	2007	36 meses	6.087	6.080	Quadrivalente	15-26 anos	20,0	19,9	NIC 2 NIC 3 Adenocarcinoma <i>in situ</i>
4 GARLAND	2007	36 meses	2.723	2.732	Quadrivalente	16-24 anos	20,2	20,3	NIC 1 NIC 2 NIC 3 Adenocarcinoma <i>in situ</i>
5 MUÑOZ	2009	26 meses (Tempo médio)	1.911	1.908	Quadrivalente	24-45 anos	34,3	34,3	Infecção ou doença associada ao HPV Doença associada ao HPV Infecção persistente >6m
6 PAAVONEN	2009	35 meses (Tempo médio)	9.319	9.325	Bivalente	15-25 anos	-	-	Infecção associada por 6m Infecção associada por 12m NIC 2 + NIC 3 +

Legenda: HPV — Papilomavirus humano; ASCUS— Atipias de significado indeterminado em células escamosas; LSIL— Lesão intra-epitelial de baixo grau; NIC1—Lesão intra-epitelial de grau 1; NIC2—Lesão intra-epitelial de grau 2; NIC3—Lesão intra-epitelial de grau 3.

Fonte: A autora, 2010.

4.2 Qualidade metodológica dos estudos

A figura 4 sumariza a qualidade metodológica dos estudos segundo a avaliação pelo CONSORT, que se encontra em detalhes no anexo F.

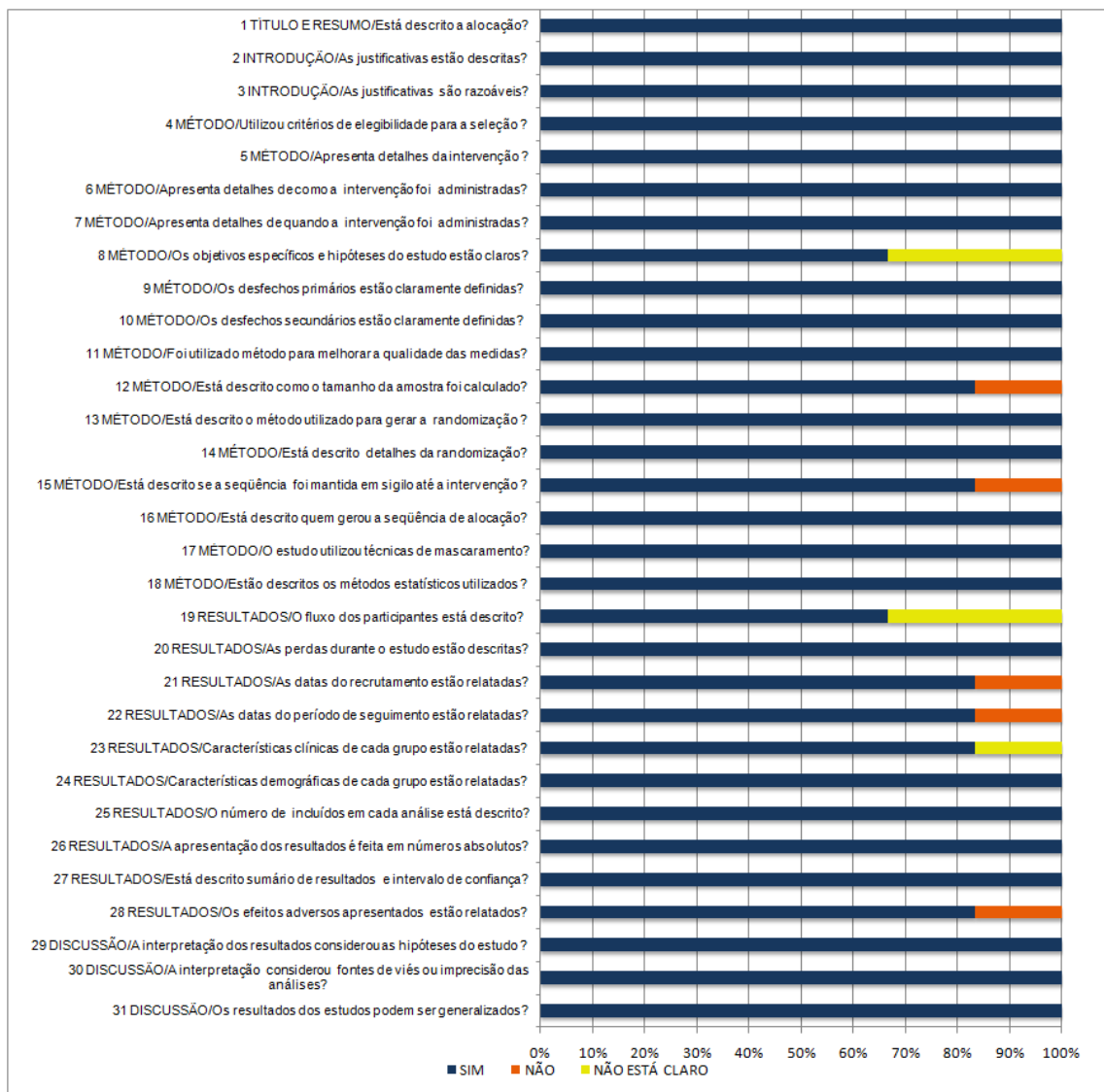


Figura 4: Representação gráfica dos resultados de avaliação de qualidade (CONSORT)

Fonte: A autora, 2010.

Pode-se observar que os seguintes critérios foram atendidos em 100% dos estudos: preenchimento adequado dos títulos/resumo e da introdução; critérios de elegibilidade; detalhamento de como e quando a intervenção foi aplicada, desfechos

primário e secundários claramente definidos; descrição das características demográficas dos pacientes; número de incluídos em cada análise; apresentação adequada dos resultados; descrição das perdas; interpretação considerando fontes de viés ou imprecisão das análises; potencial e generalização dos resultados dos estudos.

Os procedimentos relativos a randomização e mascaramento foi adequados em todos estudos. Somente um dos seis estudos não estava descrito se a seqüência de alocação foi mantida em sigilo até a intervenção. A descrição do cálculo do tamanho da amostra, o relato da data de recrutamento e das datas do período de seguimento estiveram ausentes em um trabalho.

Por fim, em dois dos seis estudos não foi descrito claramente o fluxo dos participantes e não foram claramente apresentados os objetivos específicos e a hipótese. No total, 23 dos 31 critérios foram atendidos plenamente.

Pode-se concluir, pois, que os estudos incluídos na revisão são de boa qualidade metodológica.

4.3 Eficácia da vacina para o HPV segundo faixa etária

Somente um trabalho — Muñoz et al. (2009) — trazia os resultados de eficácia da vacina por HPV por subgrupo etário. O estudo multicêntrico randomizado com vacina Quadrivalente controlado por placebo envolveu uma população de 3.817 mulheres de 24-45 anos, sem história prévia de úlceras genitais ou doença cervical e soronegativas para os subtipos vacinais 6, 11, 16 e 18 no dia da entrada no estudo. O tempo médio de seguimento foi de 26 meses. Os autores apresentaram em separado resultados por faixa etária de 3.222 pacientes, usando um desfecho que combinava infecção persistente por no mínimo 6 meses de duração, neoplasia intra-epitelial cervical e lesões genitais externas. Para a faixa etária de 24–34 anos (792 pacientes recebendo a vacina e 792 recebendo placebo), a eficácia da vacina foi de 91,8% (IC 95%, 67,1–99,1) e para a faixa etária de 35–45 anos (1.638 pacientes, com 823 recebendo a intervenção) foi de 88,6% (IC 95%, 51,9–98,7). A eficácia vacinal de toda a população arrolada no protocolo foi de 90,5% (IC 95%, 73,7–97,5).

4.4 Eficácia da Vacina para o HPV segundo tipo de desfecho

Houve uma multiplicidade de desfechos nos estudos incluídos nesta revisão, existindo trabalhos que comportavam mais de um desfecho. A distribuição dos estudos incluídos segundo os desfechos examinados encontra-se presente no quadro 6 abaixo.

DESFECHO EXAMINADOS	ESTUDOS INCLUÍDOS
Infecção incidental associada ao HPV	HARPER, 2006
Infecção ou doença associada ao HPV	VILLA, 2006; MUÑOZ, 2009
Infecção persistente por seis meses	HARPER, 2006; PAAVONEN, 2009
Infecção persistente por doze meses	HARPER, 2006; PAAVONEN, 2009
Infecção persistente por mais de seis meses	MUÑOZ, 2009
Infecção persistente por mais que doze meses	VILLA, 2006
Doença associada ao HPV	VILLA, 2006; MUÑOZ, 2009
ASCUS	HARPER, 2006
LSIL	HARPER, 2006
NIC 1-3	VILLA, 2006
NIC 1 +	HARPER, 2006
NIC 1	GARLAND, 2007
NIC 2 +	HARPER, 2006; PAAVONEN, 2009*
NIC 2	FUTURE, 2007; GARLAND, 2007
NIC 3 +	PAAVONEN, 2009*
NIC 3	FUTURE, 2007; GARLAND, 2007
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	FUTURE, 2007; GARLAND, 2007
Condiloma	VILLA, 2006

Quadro 6: Estudos por tipo de desfecho

OBS: NIC1 + é definido como NIC1, 2, 3, adenocarcinoma *in situ* e carcinoma invasor; NIC2+ inclui todos os itens listados na categoria NIC1 +, excluindo o NIC1; NIC3+ inclui todos os itens listados na categoria NIC2+, excluindo o NIC2.

Fonte: À autora, 2010.

Os desfechos de interesse nesta revisão são aqueles relacionados às infecções persistentes e lesões histológicas cervicais por estarem diretamente relacionadas ao câncer cérvico-uterino. As lesões externas — como condiloma, lesões intra-epiteliais vulvares ou vaginais — não são o foco principal, porém para o desfecho “infecção persistente ou doença” não foi possível realizar a análise dos dados em separado, já que a condição doença incluía tanto lesões externas quanto cervico-uterinas. A seguir, são apresentados os resultados das metanálises, segundo o tipo de desfecho avaliado.

4.4.1 Eficácia na Prevenção de Infecção Persistente ou Doença

Este desfecho foi caracterizado nos trabalhos por infecção pelo HPV de pelo menos seis meses de duração ou presença de doença cervical histológica ou doença genital externa.

Dois estudos, ambos sobre vacina Quadrivalente (VILLA et al., 2006; MUÑOZ et al., 2009), apresentaram resultados para este desfecho. O tempo de seguimento variou de 26 meses (MUÑOZ et al., 2009) a 60 meses. (VILLA et al., 2006).

Na metanálise foram incluídas 4.371 mulheres de 16-45 anos. Os resultados de eficácia demonstraram diferença significativa a favor do grupo de vacinados (6/1850), quando comparados com controle (87/1840) na avaliação segundo protocolo (figura 5), correspondendo a uma eficácia de 93%. Não houve heterogeneidade entre os estudos, com $\chi^2 = 0,86$ ($p = 0,353$).

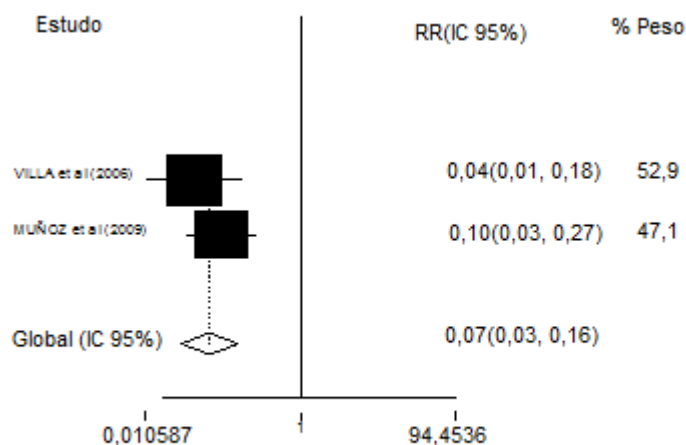


Figura 5: Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de Infecção persistente ou doença – Análise por protocolo

Na análise por intenção de tratar, ocorreram 112 eventos entre os 2.152 vacinados e 213 eventos entre os 2.146 controles; pode-se dizer que houve uma redução de 48% (IC 95%; 35-58) na ocorrência de eventos no grupo que recebeu a vacina, conforme visto na figura 6. Neste caso, houve evidência de heterogeneidade entre os estudos, com $\chi^2 = 22,01$ ($p = 0,000$).

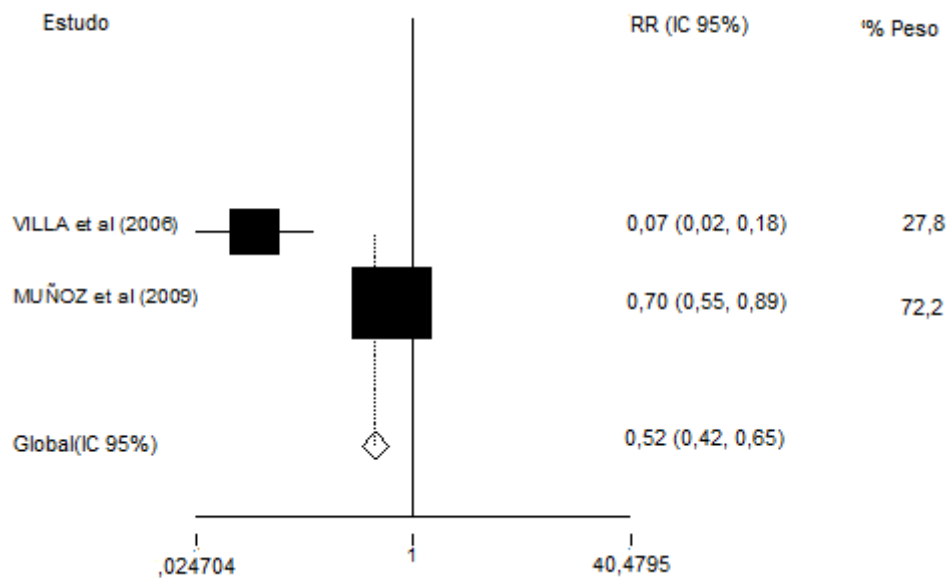


Figura 6: Eficácia da Vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de Infecção persistente ou doença — Análise por intenção de tratar

4.4.2 Eficácia na Prevenção de Infecção Persistente por 6 meses

A definição de infecção persistente por seis meses requer a detecção dos tipos de HPV relevantes em duas avaliações consecutivas, sem negatização das amostras entre o intervalo de, no mínimo, cinco meses.

Dois estudos com vacina bivalente apresentaram resultados para este desfecho. O tempo de seguimento variou de 35 a 48 meses entre os estudos citados. Foram incluídas 15.098 mulheres na metanálise, com idades entre 15-25 anos.

A análise por protocolo (figura 7) mostrou RR combinado de 0,06 (IC 95%, 0,04–0,09), apontando para uma eficácia vacinal elevada, de 94%. Não houve heterogeneidade estatística entre os estudos ($\chi^2 = 0,20$; $p = 0,658$). Somente um dos estudos apresentou informações segundo a intenção de tratar (HARPER et al., 2006); ocorreram 2 casos entre 481 vacinados e 34 entre 470 controles, com eficácia vacinal de 94,4% (IC 95%; 78,2-99,4).

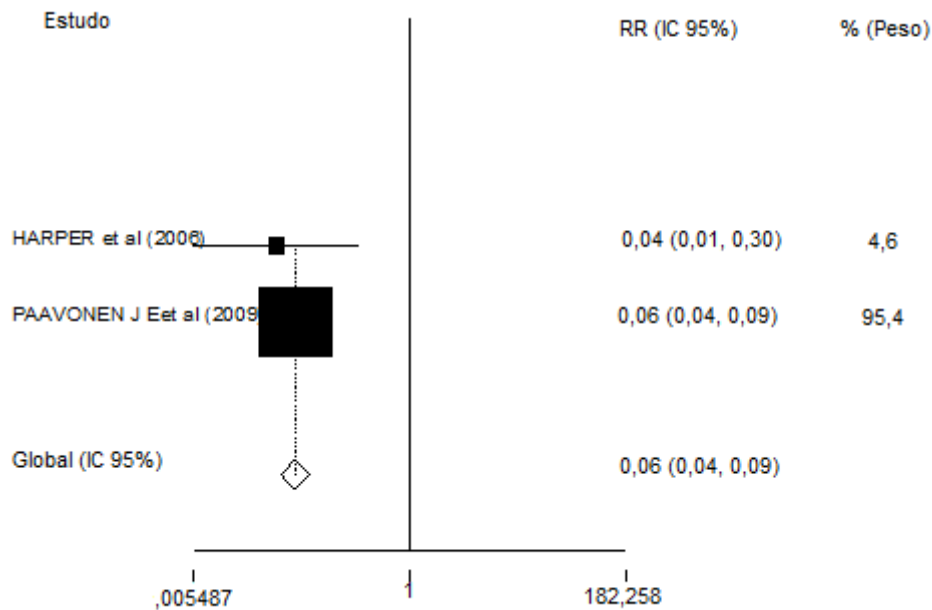


Figura 7: Eficácia da Vacina Bivalente na prevenção da ocorrência de Infecção persistente por 6 meses — Análise segundo protocolo

4.4.3 Eficácia na Prevenção de Infecção Persistente por 12 meses

A definição de infecção persistente por doze meses requeria a detecção dos mesmos tipos de HPV relevantes em duas avaliações consecutivas, sem negatificação dos testes em 10 meses.

Dois dos seis estudos, com vacina Bivalente, apresentaram resultados para este desfecho. O tempo de seguimento variou de 35 a 48 meses.

Foram incluídas 15.098 mulheres, na faixa etária de 15-25 anos. Os resultados da análise por protocolo (figura 8) apontaram para eficácia vacinal de 91% (IC 95%, 86-94). Houve homogeneidade dos resultados dos estudos ($\chi^2 = 0,17$; $p = 0,681$). Somente um dos estudos apresentou informações segundo a intenção de tratar (HARPER et al., 2006); ocorreu um caso entre 481 vacinados e 16 entre 470 controles, com eficácia vacinal de 94,0% (IC 95%, 61,1-99,9).

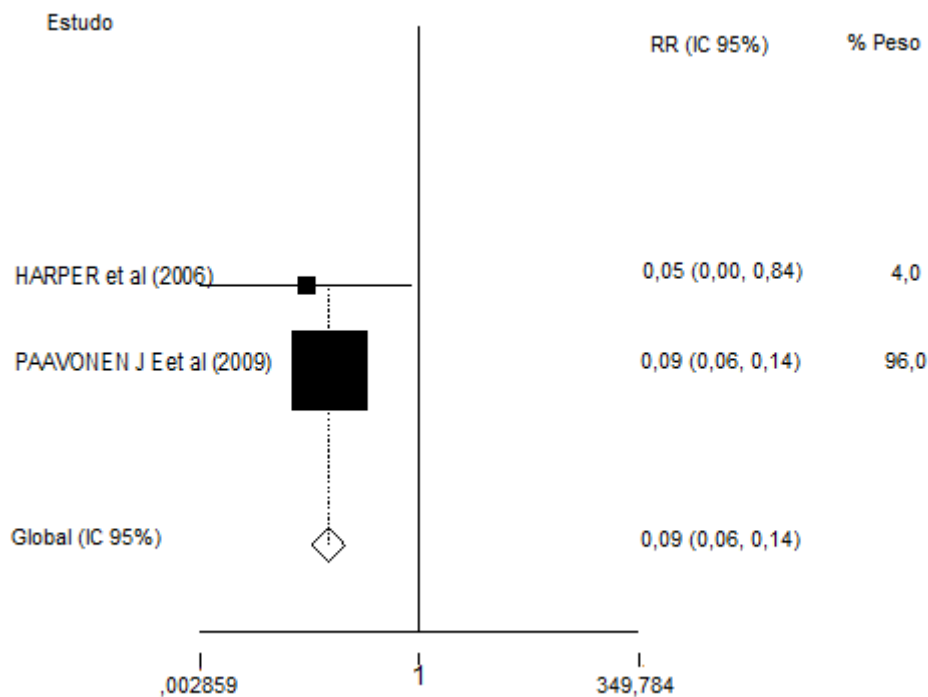


Figura 8: Eficácia da vacina Bivalente na prevenção da ocorrência de Infecção persistente por 12 meses — Análise por protocolo

4.4.4 Eficácia na prevenção de Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 (NIC 2)

A avaliação para definição deste desfecho foi realizada em amostras histológicas. Três estudos, um com vacina Bivalente e dois com a Quadrivalente, apresentaram resultados para este desfecho, com tempo de seguimento mais longo de 36 meses.

Para esta metanálise, foram incluídas 29.720 mulheres na faixa etária de 15-26 anos. Os resultados de eficácia apresentados por protocolo (figura 9) foram de 97% (IC 95%, 90–99). O teste $\chi^2 = 0,41$ ($p=0,813$) rejeitou presença de heterogeneidade entre os resultados dos estudos.

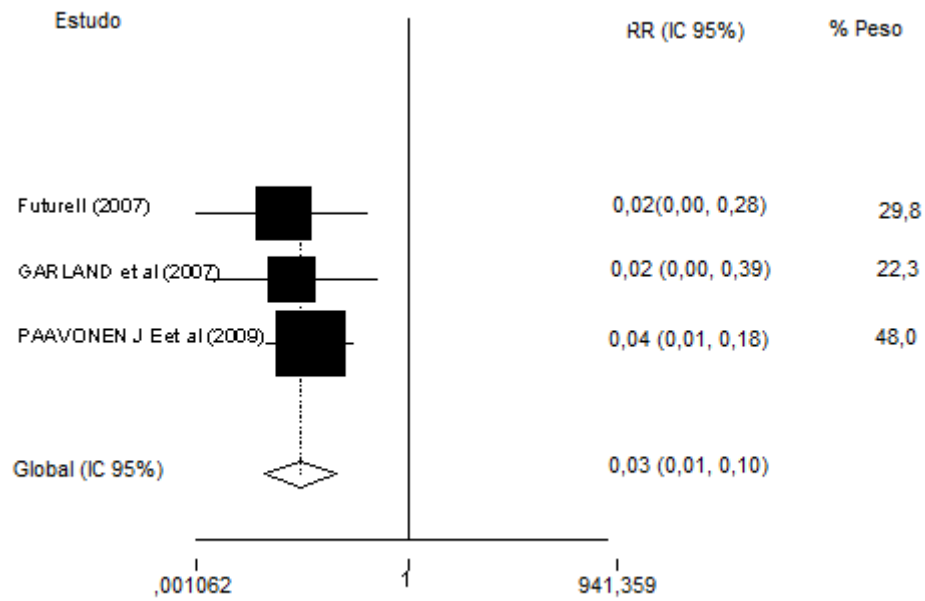


Figura 9: Eficácia das vacinas Quadrivalente e Bivalente na prevenção da ocorrência de NIC 2 — Análise por protocolo

Entretanto, na análise por Intenção de tratar (figura 10), a eficácia foi de 63% (IC 95%; 52-71). Não foi possível, contudo, afastar heterogeneidade entre os resultados dos estudos ($\chi^2= 22,69$, $p= 0,000$).

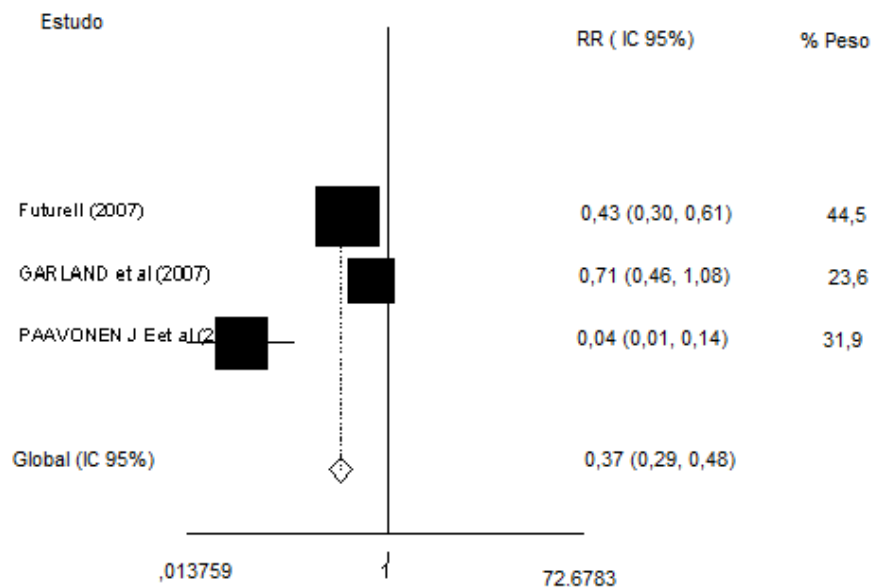


Figura 10: Eficácia das vacinas Quadrivalente e Bivalente na prevenção da ocorrência de NIC 2 na análise por Intenção de tratar

Na metanálise realizada somente com os estudos da vacina Quadrivalente por protocolo (figura 11), o RR combinado foi de 0,02 (IC 95%, 0,00–0,14), indicando uma eficácia vacinal de 98%. Não houve heterogeneidade estatística entre os estudos ($\chi^2= 0,02$, $p= 0,882$)

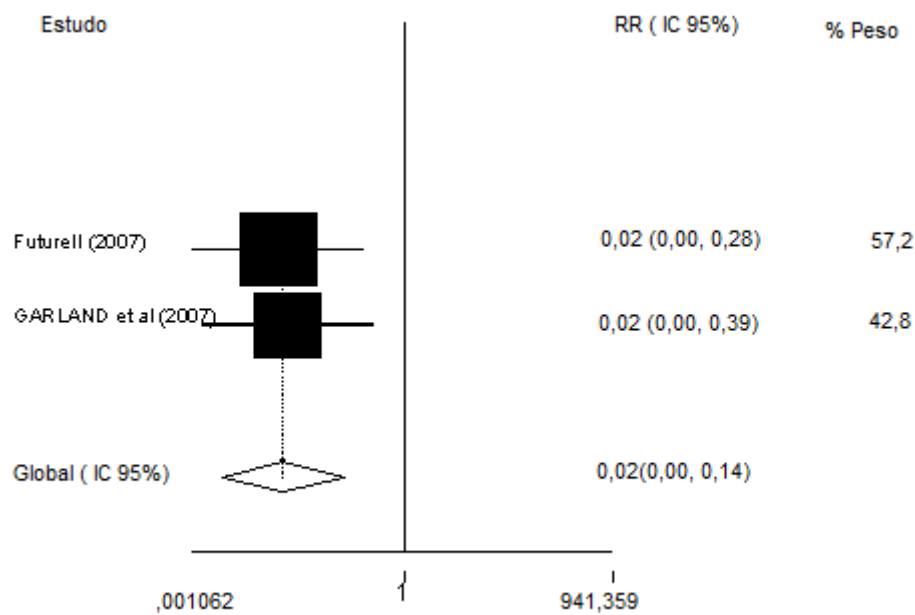


Figura 11: Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de NIC 2 na análise por protocolo

Considerando a análise por intenção de tratar, ocorreram 77 eventos entre os 8.810 vacinados e 147 eventos entre os 8.812 controles, resultando em uma eficácia de 48% (IC 95%, 31-60), conforme visto na figura 12. Evidenciou-se heterogeneidade entre os resultados dos estudos ($\chi^2= 3,17$, $p= 0,075$).

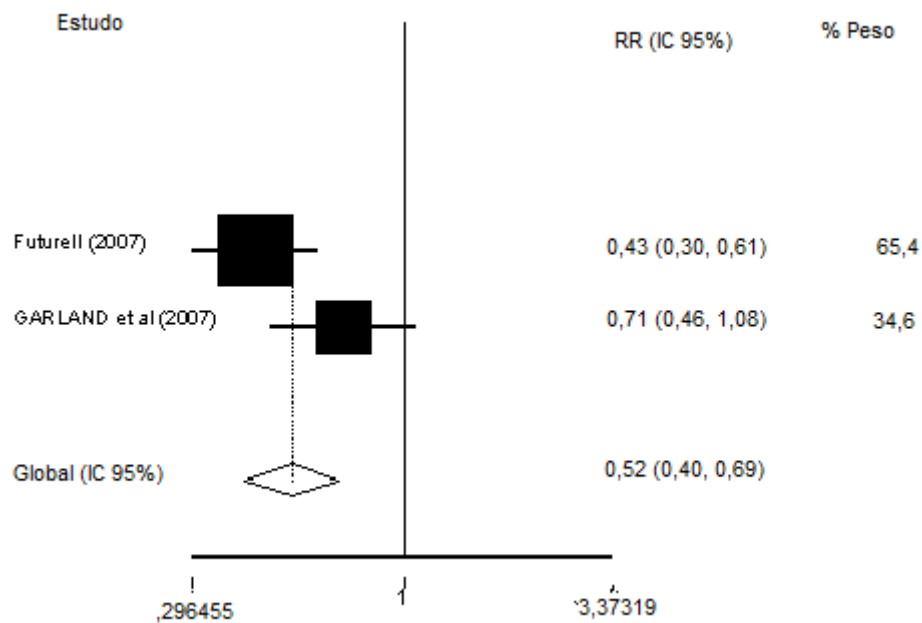


Figura 12: Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de NIC 2 na população por Intenção de tratar

4.4.5 Eficácia na prevenção da Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3 (NIC 3)

Três estudos, um para a vacina Bivalente e dois para a vacina Quadrivalente apresentaram resultados para este desfecho. O tempo de seguimento mais longo foi de 36 meses entre os estudos citados. Para esta metanálise foram incluídas 29.720 mulheres na faixa etária de 15-26 anos. Os resultados de eficácia por protocolo apontam para uma eficácia vacinal de 96% (IC 95%, 89-99) (figura 13) com homogeneidade entre os resultados dos estudos ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,960$).

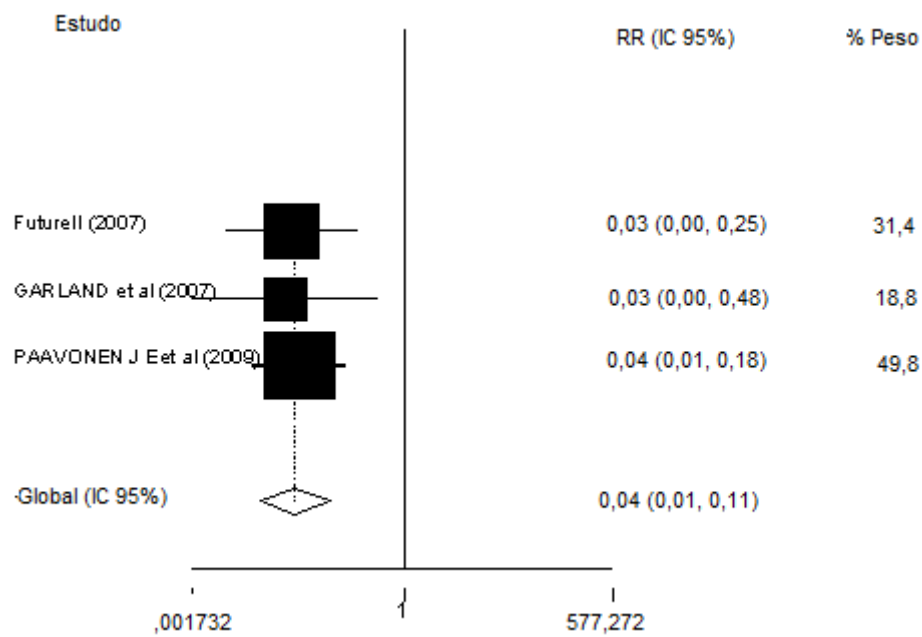


Figura 13: Eficácia das vacinas Quadrivalente e Bivalente na prevenção da ocorrência de NIC 3 na análise por protocolo

A análise realizada por intenção de tratar (figura 14) demonstrou eficácia de 42% (IC 95%, 26-55). Entretanto, neste caso, apresenta-se heterogeneidade entre os resultados dos estudos ($\chi^2=10,26$, $p= 0,006$).

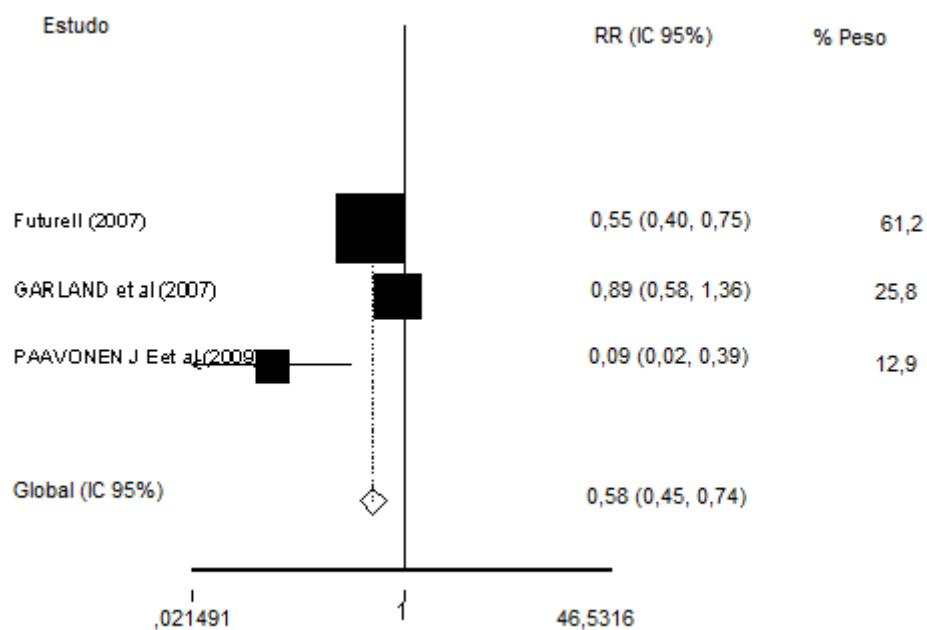


Figura 14: Eficácia das vacinas Quadrivalente e Bivalente na prevenção da ocorrência de NIC 3 na análise por intenção de tratar

Para a metanálise realizada somente com os estudos da vacina Quadrivalente (figura 15) os resultados de eficácia apresentados na análise por protocolo demonstraram diferença significativa a favor do grupo de vacinados (RR de 0,03 (IC 95%, 0,01–0,16), apresentando eficácia de 97%. Neste caso o teste $\chi^2=0,01$ ($p= 0,922$), rejeitou heterogeneidade entre os resultados dos estudos.

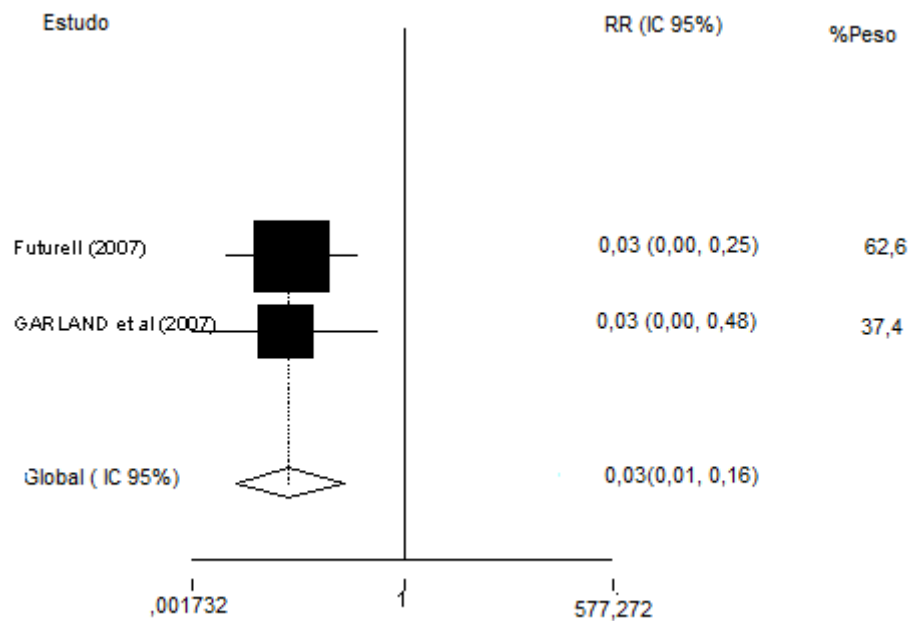


Figura 15: Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de NIC 3 na análise por protocolo

Na análise por intenção de tratar, ocorreram 96 eventos entre os 8.810 vacinados e 148 eventos entre os 8.812 controles; apresentando eficácia de 35% (IC 95%,16-50), conforme figura 16. O teste $\chi^2=3,16$ ($p= 0,075$) demonstrou heterogeneidade entre os resultados dos estudos.

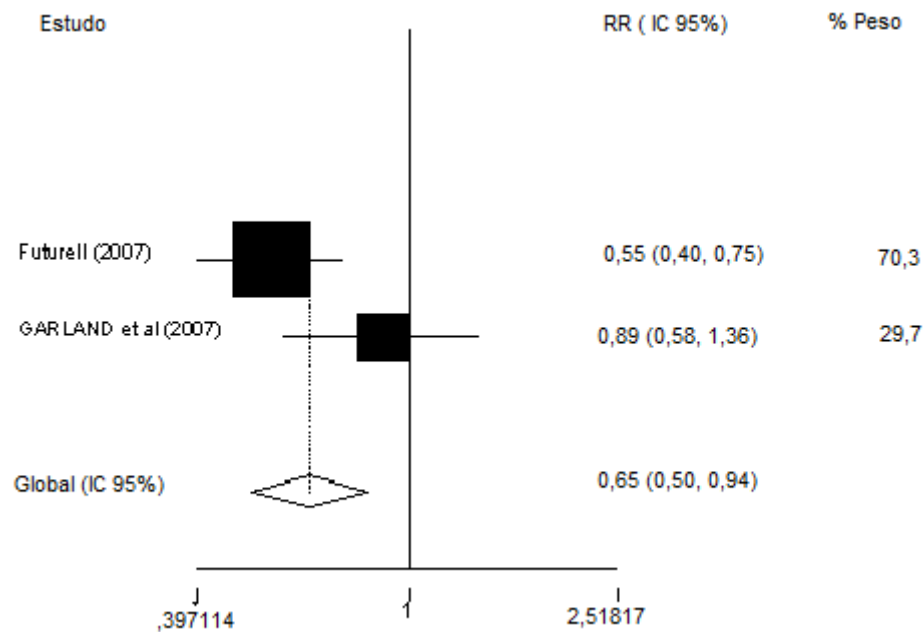


Figura 16: Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de NIC 3 na análise por intenção de tratar

4.4.6 Eficácia na prevenção de Adenocarcinoma in situ

Dois estudos com vacina Quadrivalente avaliaram este desfecho, com o maior tempo de seguimento inferior a 36 meses. Na metanálise, foram incluídas 17.622 mulheres na faixa etária de 15-26 anos.

A avaliação por protocolo (figura 17) mostrou um RR combinado de 0,13 (IC 95%, 0,02–1,00). Os intervalos de confiança da medida sumária e dos estudos individuais são amplos e incluem o valor nulo, portanto, sem significância estatística para um nível de 5%. Neste caso, não podemos afirmar sobre eficácia vacinal.

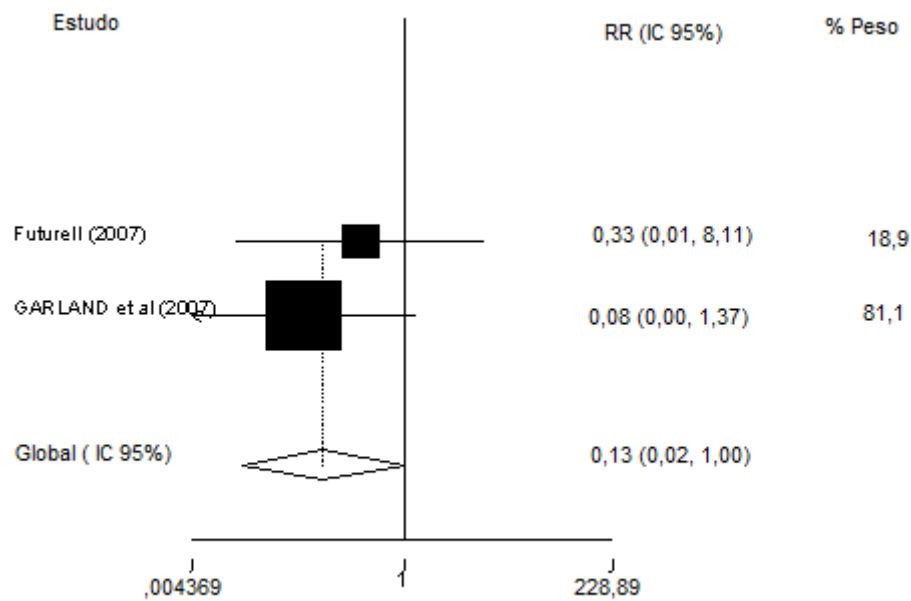


Figura 17: Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de Adenocarcinoma in situ na análise por protocolo

Para a análise por intenção de tratar (figura 18), o RR combinado foi de 0,46 (IC 95%, 0,18-1,21). Da mesma forma que na análise por protocolo, a medida sumária não apresentou significância estatística para um nível de 5%.

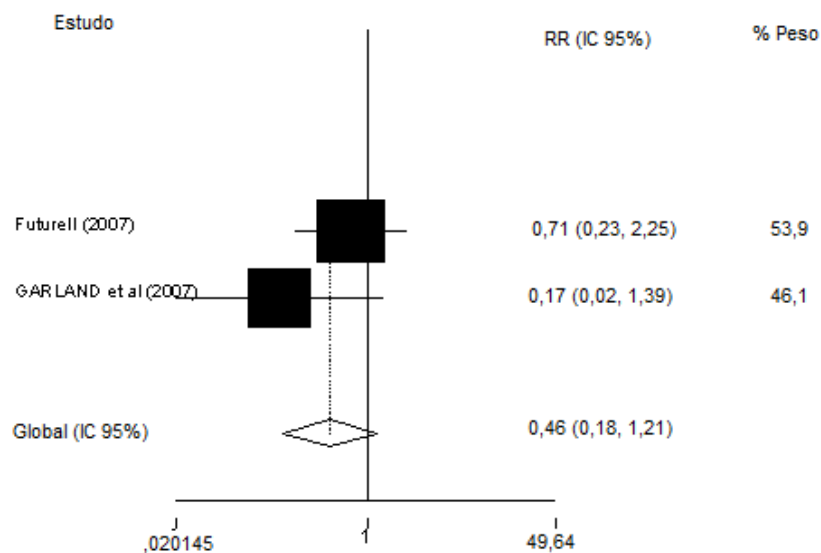


Figura 18: Eficácia da vacina Quadrivalente na prevenção da ocorrência de Adenocarcinoma in situ na análise por intenção de tratar

5 DISCUSSÃO

O presente estudo indica que as vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo HPV (Bivalente e Quadrivalente) são eficazes, em mulheres de 15 a 45 anos que não tenham infecção prévia pelos subtipos virais constituintes da vacina.

O trabalho evidenciou também que as vacinas disponíveis contra a infecção pelo HPV em mulheres possuem boa eficácia para os desfechos clínicos lesão intra-epitelial de grau 2 e lesão intra-epitelial de grau 3. No caso da avaliação para lesão intra-epitelial de grau 2, essa eficácia foi de 97% para ambas as vacinas e de 98% para a vacina Quadrivalente. Para lesões de grau 3, os valores também foram elevados, respectivamente, 96% e 97%.

O efeito da imunização para o HPV na incidência do câncer de colo do útero somente poderá ser sentido após um longo período de latência, que se estima superior a pelo menos 10-20 anos após a introdução de um programa de vacinação. (KULASINGAN et al, 2008). Os estudos clínicos controlados disponíveis possuem tempos de seguimentos curtos — nos trabalhos incluídos não ultrapassa 60 meses — e não estimam a eficácia da vacina em prevenir o câncer, sendo esta eficácia avaliada frente a resultados considerados intermediários na história natural do câncer cérvico-uterino. (ASCUS-LSIL..., 2003).

Vale ressaltar que a avaliação da eficácia vacinal utilizando desfechos não finalísticos apresenta alguns problemas. Estes podem indicar redução na propensão ao desenvolvimento do desfecho definitivo (câncer cervical), de acordo com o grau de gravidade do mesmo, sinalizando por isso resultados promissores para estas novas tecnologias de prevenção primária, mas deve-se levar em consideração que parte destas lesões regridem, em alguns casos mesmo sem tratamento. Östor (1993), em uma revisão de trabalhos que avaliaram a história natural das lesões intra-epiteliais cervicais publicados entre 1950 e 1990, concluiu que a probabilidade de um epitélio atípico evoluir para neoplasia invasora é diretamente proporcional à severidade da atipia; todavia, esta progressão não é irreversível, ocorrendo com frequência regressão das lesões para estágios anteriores. Seus dados apontam que, no caso das lesões intra-epiteliais de grau 2, 42% regridem, 40% persistem e a

progressão para invasão era em torno de 5%; para as lesões intra-epiteliais de grau 3, a probabilidade de regressão era de 33%, com a de progressão para invasão superior a 12%. Outros trabalhos sinalizam no mesmo sentido, com a probabilidade de regressão das lesões intra-epiteliais de grau 3 menor que o NIC2 e uma maior propensão de evolução da doença para câncer cérvico-uterino (WRIGHT et al., 2002; ASCUS-LSIL..., 2003).

A vacina Bivalente mostrou eficácia superior a 94% para infecções persistentes pelo HPV com duração de seis a doze meses. A infecção persistente pelo HPV (cujo tempo de corte para a persistência em geral situa-se em seis ou doze meses nestes estudos), contudo, não pode ser considerada o desfecho mais adequado para esta avaliação, já que é sabido que algumas infecções regridem em até dois anos (LA TORRE et al., 2007), sendo o percentual de reversão inversamente proporcional ao tempo de persistência de infecção pelos subtipos virais. Entretanto, como a infecção persistente é condição necessária para o desenvolvimento do câncer, e levando-se em consideração que os ensaios clínicos apresentam curto período de seguimento, a eficácia das vacinas para este desfecho poderia indicar a prevenção da evolução para lesões mais graves e, conseqüentemente, para o câncer propriamente dito.

Em relação ao desfecho Adenocarcinoma in situ, não houve a possibilidade da comprovação de eficácia nos estudos incluídos nesta metanálise, devido ao curto tempo de seguimento dos trabalhos, vis-à-vis o tempo relativamente longo para a ocorrência do câncer.

Deve-se ressaltar também que variações locais da prevalência específica dos subtipos virais do HPV nos diversos continentes e países podem vir a introduzir diferenças nos resultados de efetividade das vacinas, quando estas vierem a ser aplicada nos mesmos. No Brasil, existe pouca informação sobre a prevalência dos subtipos virais na população feminina em geral. Em dissertação defendida por Ayres (2009), relatou-se que a prevalência específica do subtipo HPV16, no país, é semelhante à encontrada na literatura, apresentando-se como o tipo mais freqüente; o HPV 18, contudo, apresentou-se bem menos presente que outros subtipos virais. O mesmo trabalho também apontou a necessidade da realização de mais estudos primários de base populacional que possam fornecer informações mais precisas sobre a prevalência específica de subtipos virais em nosso meio. Portanto, ainda é

cedo para prever de forma mais acurada a efetividade desta vacina na população brasileira.

Os resultados apresentados para as análises por intenção de tratar demonstraram uma eficácia bem menor que as análises por protocolo. Como estes resultados garantem a randomização, o fato pode indicar que a eficácia apresentada para o grupo por protocolo pode estar super estimada. A revisão realizada por Rambout et al. em (2007), de forma semelhante a este trabalho também apresentou resultados por intenção de tratar apontando para eficácia menor que por protocolo.

O risco de infecção pelo HPV aumenta com a idade (WINER; KOUTSKY, 2005; CASTLE et al, 2005) e a vacinação é preconizada de ser realizada em faixas etárias precoces, no caso adolescentes e pré-adolescentes, de modo a imunizá-las antes do início da vida sexual ativa. Interessava, pois, a esta revisão examinar eventuais diferenciais de eficácia vacinal considerando a faixa etária das populações arroladas nos estudos clínicos disponíveis na literatura. Não foi possível, entretanto, realizar a análise combinada estratificada por faixa etária, pois somente um estudo (MUÑOZ et al., 2009) apresentou resultados em subgrupos etários. Cabe ser destacado que nenhum estudo incluído nesta revisão contemplou a população alvo para início da vacinação profilática, que são as pré-adolescentes de 9 a 15 anos. Estudos com essas populações de baixa idade concentram-se, geralmente, em avaliar a presença de imunogenicidade (GIULIANO et al.,2007; KANG et al., 2008), partindo do pressuposto que a presença e persistência de anticorpos neutralizantes nas superfícies mucosas possa ser um fator determinante de proteção, ainda que seja desconhecido a velocidade de declínio destes anticorpos e a necessidade de doses de reforço subsequente, com seus impactos nos custos das estratégias de prevenção primária. Assinala-se, pois, a necessidade de mais estudos, com foco nesta população mais jovem, bem como o monitoramento dos resultados de estudos de efetividade, uma vez que as formulações vacinais já foram aprovadas e estão sendo usadas de forma sistemática em alguns países.

Como outras revisões sistemáticas/metanálises publicadas sobre o tema (LA TORRE et al., 2007; RAMBOUT et al., 2007; MEDEIROS et al., 2009), esta revisão também confirmou a eficácia das vacinas profiláticas para o HPV. Cabem ser assinaladas algumas diferenças desta revisão sistemática em relação a estes trabalhos. Primeiro, o presente trabalho permitiu estender o período de busca

bibliográfica até novembro de 2009, possibilitando a inclusão de dois novos estudos não contemplados nas outras sínteses, dado que a mais recente das revisões mencionadas (MEDEIROS et al., 2009) fechou seu período de busca em setembro de 2007. Considerando que a tecnologia é ainda bastante recente e que o número de trabalhos e o tempo de seguimento dos estudos primários é ainda pequeno, isso pode contribuir para um melhor panorama das evidências em relação à intervenção sob exame. Diferentemente destes trabalhos aludidos, não foram incluídos estudos com a vacina monovalente. Esse imunobiológico não se encontra comercialmente disponível para uso e os estudos, geralmente de fase I ou II, foram usualmente realizados para avaliação de imunogenicidade. A revisão realizada permitiu examinar as evidências estratificadas por tipo de desfecho, apresentando os resultados de eficácia separadamente para as lesões intra-epiteliais de grau 2 e 3 e não para lesões de neoplasia intra-epitelial cervical de grau 2 (NIC 2) ou pior, que significa a inclusão também de NIC 3, adenocarcinoma, carcinoma invasor. Através da inserção de trabalhos com faixa etária mais ampla, o presente estudo indicou que as mulheres de até 45 anos, sem infecção prévia para os subtipos virais constituintes da vacina, podem se beneficiar com sua utilização. Vale ressaltar que as revisões já realizadas, de forma semelhante a esta, não incluíram pré-adolescentes dentro da faixa etária considerada como população-alvo.

Foi encontrada heterogeneidade entre os resultados dos estudos incluídos para a análise por intenção de tratar. Este trabalho não permitiu que fosse realizada uma avaliação dos fatores relacionados a essa heterogeneidade, devido à existência de poucos estudos e do tempo disponível para o fechamento dessa dissertação.

A valorização dos resultados de qualquer revisão sistemática precisa levar em conta a qualidade dos trabalhos primários incluídos. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos examinou qualitativamente as etapas de desenvolvimento de um ensaio clínico: recrutamento, alocação, acompanhamento e análise. Esta ferramenta permite a interpretação crítica dos resultados, ajudando a identificar erros sistemáticos que comprometeriam a validade e confiabilidade dos resultados. Pode-se concluir que os estudos incluídos na revisão apresentavam boa qualidade metodológica. Observou-se que alguns itens de qualidade foram classificados como “não está claro”, levando a considerar que os autores não descrevem alguns aspectos metodológicos de uma forma clara e objetiva.

Uma limitação potencial desse trabalho refere-se ao pequeno número de estudos incluídos, mas toda revisão é processo em desenvolvimento, que pode ser atualizada na medida em que forem sendo publicados novos estudos controlados randomizados. Nesse sentido, é importante que novos trabalhos de síntese sejam posteriormente realizados de modo a incorporar os aumentos de tempo de seguimento dos diversos ECCR em curso e permitir a avaliação da eficácia vacinal frente a resultados mais finalísticos que os aqui abordados.

Outra limitação deste estudo foi a impossibilidade da avaliação do viés de publicação, devido ao número muito baixo de publicações incluídas por desfecho. Entretanto, a possibilidade de viés de idioma foi eliminada, já que não foram excluídos, em nenhuma das fases de seleção, artigos potencialmente relevantes por não estarem publicados nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa.

Por fim, um último aspecto que merece ser ressaltado está relacionado a possibilidade de conflito de interesse, já que todos os estudos incluídos foram apoiados pelas grandes empresas fabricantes das vacinas.

6 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Este trabalho aponta que devemos receber os resultados de eficácia das vacinas com cautela, visto o fato de que os excelentes resultados por protocolo não se reproduzirem nos resultados por intenção de tratar, indicando a possibilidade da eficácia apresentada para o grupo por protocolo estar super estimada. A ausência de estudos com período de seguimento mais longos torna impossível definir a eficácia de longo prazo dessa estratégia de prevenção primária. Assim, é ainda cedo para avaliar a eficácia das vacinas disponíveis para o HPV na incidência e mortalidade pelo câncer cérvico-uterino, mas a avaliação obtida com os resultados intermediários obtidos permite ter a esperança de um controle futuro de uma condição que ainda produz morbidade e mortalidade significativas, mormente em países em desenvolvimento como o Brasil.

Este resultado não elimina a necessidade da continuidade da realização de rastreamento regular pelo exame de Papanicolaou, que tem se mostrado custo-efetivo desde que mantenha elevada cobertura populacional e façam parte de programas de atenção à saúde da mulher, com adequada indicação e realização do teste, coleta e análise apropriadas dos materiais, e encaminhamento ao tratamento correto e oportuno, nos casos necessários. Cerca de 30% dos tipos virais oncogênicos não são cobertos pelas vacinas disponíveis; mesmo vacinadas, as mulheres podem ser infectadas por subtipos virais oncogênicos não constituintes das vacinas. A vacina, ademais, tem indicação preventiva; imuniza os indivíduos contra a infecção por HPV, mas não erradica infecção já existente, isto é, não possui qualquer efeito terapêutico sobre infecção ou doença associada ao HPV, incluindo anormalidades citológicas ou histológicas já existentes. Por conseguinte, mulheres já infectadas necessitam ser rastreadas e tratadas, para impedir que suas lesões progridam, o que por si só já inviabiliza pensar que a vacinação tornará os presentes programas de rastreamento desnecessários.

Mesmo com resultados aparentemente “promissores”, seria recomendável cautela na incorporação desta vacina ao Programa Nacional de Imunização brasileiro, devido ao custo relativamente alto e quando ainda não se tem a cobertura desejada para o programa de rastreamento vigente no país. Além disso, a

informação acerca de eficácia vacinal é apenas um dos elementos a serem levados em consideração nas decisões de incorporação destas vacinas ao PNI. A decisão de introduzir uma nova intervenção de saúde pública deve levar em conta múltiplos fatores, que incluem, além da efetividade da intervenção, a carga da doença, os custos financeiros de iniciar e manter o programa, a custo-efetividade da nova intervenção vis-à-vis as alternativas disponíveis, a capacidade do programa e a infra-estrutura necessária para a oferta bem sucedida da intervenção e a probabilidade de aceitabilidade cultural, bem como a vontade política e a capacidade de financiamento do setor público. Faz-se relevante assim, entre outros, que eventuais decisões a este respeito se apoiem também em estudos de custo-efetividade de base nacional, visto as dificuldades de transferência de avaliações econômicas realizadas fora do país, dada as diferenças existente de estrutura de custo e de financiamento dos diversos sistemas de saúde.

Em resumo. Ao se pensar na incorporação desta nova tecnologia ao programa de imunização brasileiro deve-se levar em consideração os resultados conflituosos apresentados na intenção por tratar, a existência de poucos estudos de fase 3, o tempo de seguimento relativamente curto dos estudos existentes, vis-à-vis o tempo relativamente longo da história natural da neoplasia em questão, a necessidade do conhecimento de estudos de efetividade nos países que já tenham incorporado esta vacina em seus programas de vacinação e realização de estudos de custo-efetividade. Devemos ressaltar que estes estudos não apresentaram resultados para a população-alvo desta vacina, que são as pré-adolescentes, indicando a necessidade de trabalhos que apresentem resultados mais representativos do que somente avaliação de imunogenicidade, para esta faixa etária. Outro fator que deve ser considerado é a necessidade de dose de reforço que onera os custos e aumenta a possibilidade de reação adversa.

Finalmente, devemos salientar um último aspecto que merece ser pontuado que está relacionado a possibilidade de conflito de interesse, já que todos os estudos incluídos nesta revisão foram apoiados pelas grandes empresas fabricantes das vacinas.

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>. 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>. 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>. 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>. 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 cáncer 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>. 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.

APÊNDICE A – Formulário de extração de dados (continua)

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

PRIMEIRA PARTE

1)NÚMERO DO ARTIGO:		
2)TÍTULO DO ARTIGO:		
3)AUTOR(ES):		
4)REVISTA DE PUBLICAÇÃO:		
5)VOLUME:	6)PÁGINA:	7)ANO DE PUBLICAÇÃO:
8) PAÍS(ES) DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO/CENTROS DE PESQUISA:		
9) OBJETIVO:		
10)TIPO DE DESENHO DO ESTUDO: <input type="text"/>		
1	ENSAIO CLÍNICO	
2	COORTE	
3	CASO-CONTROLE	
4	SECCIONAL	
5	REVISÃO SISTEMÁTICA	
6	REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE	
7	REVISÃO NARRATIVA	
11)TIPO DE VACINA INCLUÍDA NO ESTUDO: <input type="text"/>		
1	QUADRIVALENTE (HPV 6,11,16,18)	
2	BIVALENTE (HPV 16,18)	
3	AMBAS	
4	OUTRO TIPO DE VACINA	
12)COMPARADOR: <input type="text"/>		
1	VACINAS CONTRA OUTROS AGENTES ETIOLÓGICOS	QUAL:
2	PLACEBO	
3	NENHUMA VACINA	
13)TIPO DE POPULAÇÃO: <input type="text"/>		
1	ESTUDO REALIZADO COM MULHERES	
2	ESTUDO REALIZADO COM HOMENS	
3	ESTUDO REALIZADO COM AMBOS OS SEXOS	
14) DESFECHOS AVALIADOS: <input type="text"/>		
1	LESÕES PRECURSORAS DE CÂNCER CÉRVICO-UTERINO	
2	RESPOSTA IMUNE CELULAR	
3	RESPOSTA IMUNE HUMORAL	
4	INFECÇÃO PERSISTENTE PELO HPV ATÉ 6 MESES	
5	INFECÇÃO PERSISTENTE PELO HPV DE 6 À 12 MESES	
6	INFECÇÃO PERSISTENTE ACIMA DE 12 MESES	
7	LESÕES GENITAIS	
8	MAIS DE UM DESFECHO	
SITUAÇÃO DO ESTUDO: <input type="text"/>		
1 SELECIONADO		2 EXCLUÍDO

APÊNDICE A – Formulário de extração de dados (continuação)

15) NÚMERO DE PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO:	
16A) IDADE MÉDIA	<input type="text"/>
16B) IDADE MÍNIMA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO:	<input type="text"/>
16C) IDADE MÁXIMA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO:	<input type="text"/>
17A) RAÇA/COR-CAUCASIANA	QUANT. <input type="text"/>
17B) RAÇA/COR-NEGRA	<input type="text"/>
17C) HISPÂNICOS	<input type="text"/>
17D) ASIÁTICOS	<input type="text"/>
17E) SEM INFORMAÇÃO	<input type="text"/>
18) TEMPO DE SEGUIMENTO	<input type="text"/>
19) HISTÓRIA DE INFECÇÃO PRÉVIA PELO HPV:	<input type="text"/>
1 SIM	2 NÃO
	SEM 9 INFORMAÇÃO

MEDIDAS DE EFICÁCIA:

20A) DESFECHO (Utilizar siglas do desfecho)			
20B) IDADE MÉDIA			
20C) IDADE MÍNIMA			
20D) IDADE MÁXIMA			
20E) RR (Risco Relativo)			
20F) RT(Razão de Taxas/hazard ratio)			
20G) OR (Odds ratio)			
20H) EFICÁCIA(GERADA/RR)			
20I) IC (Intervalo de confiança)			
20J) IC VALOR MÍNIMO			
20K) IC VALOR MÁXIMO			
20L) N1(N de indiv. que receberam a vacina em teste)			
20M) N0(N de indiv. que receberam a vacina em comparação ou controle)			
20N) D1(N de indiv. que tiveram o desfecho entre os que receberam a vacina em teste)			
20O) D0(N de indivíduos que tiveram o desfecho entre os que receberam a vacina de comparação ou placebo)			
20P) PT1 (População-tempo dos que receberam a vacina em teste)			
20Q) PT0(População-tempo dos que receberam a vacina de comparação ou placebo)			
20R) Intenção de tratar - 1 sim/2 não/9 sem informação			

APÊNDICE A – Formulário de extração de dados (continuação)

AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE ECCR: CONSORT

SIGLA

- 1 SIM
 2 NÃO
 3 NÃO ESTÁ CLARO

21)TÍTULO E RESUMO/Está descrito no título ou resumo como os pacientes foram alocados para a intervenção?	<input type="text"/>
22)INTRODUÇÃO/As justificativas para o estudo estão descritas?	<input type="text"/>
23)INTRODUÇÃO/As justificativas para o estudo são razoáveis?	<input type="text"/>
24)MÉTODO/Participantes/O estudo utilizou critérios de elegibilidade para a seleção dos participantes?	<input type="text"/>
25)MÉTODO/Intervenção/O estudo apresenta detalhes da intervenção pretendida para cada grupo ?	<input type="text"/>
26)MÉTODO/Intervenção/O estudo apresenta detalhes de como a intervenção pretendida foi realmente administradas?	<input type="text"/>
27)MÉTODO/Intervenção/O estudo apresenta detalhes de quando a intervenção pretendida foi realmente administradas?	<input type="text"/>
28)MÉTODO/Objetivo/Os objetivos específicos e hipóteses do estudo estão claros?	<input type="text"/>
29)MÉTODO/Desfecho/As medidas dos desfechos primários estão claramente definidas?	<input type="text"/>
30)MÉTODO/Desfecho/As medidas dos desfechos secundários estão claramente definidas?	<input type="text"/>
31)MÉTODO/Desfecho/Foi utilizado algum método para melhorar a avaliação dos desfechos?	<input type="text"/>
32)MÉTODO/Tamanho da amostra/Está descrito como o tamanho da amostra foi calculado?	<input type="text"/>
33)MÉTODO/Randomização/Está descrito o método utilizado para gerar a seqüência de randomização ?	<input type="text"/>
34)MÉTODO/Randomização/Está descrito detalhes da randomização?	<input type="text"/>
35)MÉTODO/Randomização/Está descrito se a seqüência obtida foi mantida em sigilo até que a intervenção fosse realizada?	<input type="text"/>
36)MÉTODO/Randomização/Está descrito quem gerou a seqüência de alocação?	<input type="text"/>
37)MÉTODO/Mascaramento/O estudo utilizou técnicas de mascaramento?	<input type="text"/>

APÊNDICE A – Formulário de extração de dados (conclusão)

38)MÉTODO/Métodos Estatísticos/Estão descritos os métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos quanto aos desfechos?	<input type="checkbox"/>
39)RESULTADOS/Fluxo de participantes/O fluxo dos participantes durante todo o estudo está descrito?	<input type="checkbox"/>
40)RESULTADOS/Fluxo de participantes/As perdas durante o estudo estão descritas?	<input type="checkbox"/>
41)RESULTADOS/Recrutamento/As datas do recrutamento estão relatadas?	<input type="checkbox"/>
42)RESULTADOS/Recrutamento/As datas do período de seguimento estão relatadas?	<input type="checkbox"/>
43)RESULTADOS/Dados iniciais/Características clínicas de cada grupo estão relatadas?	<input type="checkbox"/>
44)RESULTADOS/Dados iniciais/Características demográficas de cada grupo estão relatadas?	<input type="checkbox"/>
45)RESULTADOS/Números analisados/O número de participantes incluídos em cada análise está descrito?	<input type="checkbox"/>
46)RESULTADOS/Números analisados/A apresentação dos resultados é feita em números absolutos?	<input type="checkbox"/>
47)RESULTADOS/Números analisados/Para cada desfecho primário ou secundário, está descrito um sumário de resultados para cada grupo apresentando estimativas de precisão (intervalo de confiança)?	<input type="checkbox"/>
48)RESULTADOS/Efeitos Adversos/Os efeitos adversos apresentados pelos participantes de cada grupo estão relatados?	<input type="checkbox"/>
49)DISCUSSÃO/Interpretação/A interpretação dos resultados considerou as hipóteses do estudo ?	<input type="checkbox"/>
50)DISCUSSÃO/Interpretação/A interpretação dos resultados considerou as prováveis fontes de viés ou imprecisão das análises?	<input type="checkbox"/>
51)DISCUSSÃO/Validade externa/Os resultados dos estudos podem ser generalizados?	<input type="checkbox"/>

APÊNDICE B – Estudos incluídos nesta revisão

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007 May 10;356(19):1928-43.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet.* 2006 Apr 15; 367(9518):1247-55.

Muñoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, 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.* 2009 Jun 6; 373 (9679): 1949-57.

Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009 Jul 25; 374(9686):301-14.

The Future Study. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007 May 10; 356(19):1915-27.

Villa LL, Costa RI, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iverseni OE, 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. *Br J Cancer.* 2006 Dec 4; 95(11):1459-66

APÊNDICE C - Estudos excluídos nesta revisão

Adams M, Jasani B, Fiander A. Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age. *Vaccine*. 2009 May 26; 27(25-26): 3391-4.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa com a finalidade de explorar evidências acerca da eficácia das vacinas contra o HPV em populações com exposição prévia ao vírus.

Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007 Jun 2; 369(9576): 1861-8.

Motivo da exclusão: Análise combinada de dois artigos já incluídos e vacina monovalente.

Baldwin PJ, van der Burg SH, Boswell CM, Offringa R, Hickling JK, Dobson J, et al. Vaccinia-expressed human papillomavirus 16 and 18 e6 and e7 as a therapeutic vaccination for vulval and vaginal intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res*. 2003 Nov 1; 9(14):5205-13.

Motivo da exclusão: Estudo com vacina terapêutica.

Bayas JM, Costas L, Munoz A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects. *Gynecol Oncol*. 2008 Sep; 110 (3 Suppl 2): S11-4.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa.

Bricks LF. Vacina HPV: nova perspectiva na prevenção de câncer. *Pediatrics (São Paulo)*. 2007; 29(2): 154-6.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa.

Brown DR, Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Lupinacci LM, Railkar R, et al. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine*. 2004 Jul 29; 22(21-22):2936-42.

Motivo da exclusão: Estudos com vacinas para outros subtipos de HPV.

Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009 Apr 1; 199 (7): 926-35.

Motivo da exclusão: Análise combinada de dois artigos visando avaliar a eficácia de subtipos virais oncogênicos não incluídos nas vacinas disponíveis.

Cohen A. Vacuna contra el virus de papiloma humano. *Rev Fac Med (Caracas)*. 2007; 30 (2): 107-8.

Motivo da exclusão: Editorial.

Frazer I. Correlating immunity with protection for HPV infection. *Int J Infect Dis*. 2007 Nov; 11 Suppl 2: S10-6.

Motivo da exclusão: Revisão de pontos chave sobre a resposta immune.

Frederick PJ, Huh WK. Evaluation of the interim analysis from the PATRICIA study group: efficacy of a vaccine against HPV 16 and 18. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 May; 8(5): 701-5.

Motivo da exclusão: Discussão de resultados do estudo PATRICIA.

Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis.* 2007 Oct 15; 196(8): 1153-62.

Motivo da exclusão: Estudo de Imunogenicidade.

Giurgiovich AJ. Diferencias entre las vacunas contra el HPV. *Rev Soc Argent Ginecol Infanto Juvenil.* 2008; 15 (2): 71-7.

Motivo da exclusão: Revisão descrevendo as diferenças entre as vacinas Bivalente e Quadrivalente.

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Nov 13-19; 364(9447): 1757-65.

Motivo de exclusão: Substituído por estudo de seguimento.

Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15-25 years of age. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep; 110(3 Suppl 1): S11-7

Motivo da exclusão: Análise combinada de dois artigos já incluídos.

Harper DM. Prevention of human papillomavirus infections and associated diseases by vaccination: a new hope for global public health. *Public Health Genomics.* 2009; 12 (5-6): 319-30.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa. Discussão sobre os resultados de eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina.

Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D, et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine.* 2008 Sep 2; 26(37): 4795-808.

Motivo da exclusão: Descrição do projeto de seleção da população de um ensaio.

Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *Jama.* 2007 Aug 15; 298(7): 743-53.

Motivo da exclusão: Estudo incluindo somente mulheres com infecção preexistente no momento do arrolamento.

Howell-Jones R. Human papillomavirus vaccination: the United Kingdom s recommendation and update on European licensure and efficacy data. *Euro Surveill.* 2007 Nov; 12(11): E071115 4.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa.

Instituto de Efectividad clínica y Sanitaria. Eficacia de La vacuna para El virus Del papiloma humano (HPV). Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida nº86. Buenos Aires, Argentina. Octubre 2006. www.iecs.org.ar.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa sobre a eficácia das vacinas para o HPV.

Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2008 Dec 9; 26 (52): 6844-51.

Motivo da exclusão: Análise combinada de dois artigos, já selecionados, para avaliação da resposta imune.

Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007 May 19; 369 (9574): 1693-702.

Motivo da exclusão: Estudo combinado para avaliar incidência de lesões vulvares e vaginais.

Kang S, Kim KH, Kim YT, Kim YJ, Kim JH, Song YS, Shin SH, Ryu HS, Han JW, Kang JH e Park SY. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 e 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. *Int J Gynecol Cancer*, 2008; 18: 1013-1019.

Motivo da exclusão: Estudo de imunogenicidade.

Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs*. 2008; 68(3): 359-72.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa sobre a eficácia da vacina.

Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2009 Oct; 2(10): 868-78.

Motivo da exclusão: Análise combinada de três estudos já selecionados.

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002 Nov 21; 347(21): 1645-51.

Motivo da exclusão: Estudo com vacina monovalente.

Kuck D, Lau T, Leuchs B, Kern A, Muller M, Gissmann L, et al. Intranasal vaccination with recombinant adeno-associated virus type 5 against human papillomavirus type 16 L1. *J Virol*. 2006 Mar; 80 (6): 2621-30.

Motivo da exclusão: Estudo com outro tipo de vacina.

La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2007 Dec 5; 25 (50): 8352-8.

Motivo da exclusão: Revisão Sistemática com metanálise.

Lehtinen M, Apter D, Dubin G, Kosunen E, Isaksson R, Korpivaara EL, et al. Enrolment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing. *Int J STD AIDS*. 2006 Aug; 17(8): 517-21.

Motivo da exclusão: Projeto de estudo para eficácia em longo prazo.

Lehtinen M, Idanpaan-Heikkila I, Lunnas T, Palmroth J, Barr E, Cacciatore R, et al. Population-based enrolment of adolescents in a long-term follow-up trial of human papillomavirus vaccine efficacy. *Int J STD AIDS*. 2006 Apr; 17(4):237-46.

Motivo da exclusão: Projeto de estudo para eficácia em longo prazo.

Lehtinen M, Kibur M, Luostarinen T, Anttila A, Pukkala E. Prospects for phase III-IV HPV vaccination trials in the Nordic countries and in Estonia. *J Clin Virol*. 2000 Oct; 19 (1-2): 113-22.

Motivo da exclusão: Apresentação de estrutura de um projeto de ensaio clínico para fase III e IV.

Lehtinen M, Paavonen J. Effectiveness of preventive human papillomavirus vaccination. *Int J STD AIDS*. 2003 Dec; 14(12): 787-92

Motivo da exclusão: Revisão narrativa.

Lopes HV. Sobre a vacina contra o HPV. *Rev panam infectol*. 2006; 8(4):50-1.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa.

Majewski S, Bosch FX, Dillner J, Iversen OE, Kjaer SK, Munoz N, et al. The impact of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) virus-like particle vaccine in European women aged 16 to 24. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct; 23 (10): 1147-55.

Motivo da exclusão: Análise combinada com pelo menos três artigos já incluídos, com foco na população europeia.

Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan; 107(1): 18-27.

Motivo da exclusão: Estudo com a vacina monovalente.

Medeiros LR, Rosa DD, Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines. A Systematic Quantitative Review. *Int J Gynecol Cancer*, 2009; 19: 1166-1176.

Motivo da exclusão: Revisão Sistemática com metanálise.

Miksis S. A review of the evidence comparing the human papillomavirus vaccine versus condoms in the prevention of human papillomavirus infections. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008 May-Jun; 37 (3): 329-37.

Motivo da exclusão: Examinar a evidência relatada entre a eficácia do uso de preservativos e a vacina para o HPV.

Mounting evidence of the efficacy of human papillomavirus vaccines. *Euro Surveill*. 2006; 11(5): E060511 3.

Motivo da exclusão: Revisão narrativa.

Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007 Jun 21; 25 (26): 4931-9.

Motivo da exclusão: Imunogenicidade.

Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jun 30; 369(9580):2161-70.

Motivo da exclusão: Substituído por estudo de seguimento.

Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health*. 2007 Jun; 40 (6): 564-71.

Motivo da exclusão: Imunogenicidade.

Perez G, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, Garcia PJ, Munoz N, Villa LL, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. *Int J Cancer*. 2008 Mar 15; 122 (6): 1311-8.

Motivo da exclusão: Análise combinada de dois artigos já selecionados, com foco na população sul-americana.

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.

Motivo da exclusão: Revisão Sistemática com metanálise.

Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*. 2009 Sep 18; 27(41): 5612-9.

Motivo da exclusão: Estudo com a vacina monovalente (HPV 16)

Schmiedeskamp MR, Kockler DR. Human papillomavirus vaccines. *Ann Pharmacother*. 2006 Jul-Aug; 40(7-8):1344-52.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa.

Siddiqui MA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil). *Drugs*. 2006; 66(9): 1263-71; discussion 72-3.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa.

Sigurdsson K, Sigvaldason H, Gudmundsdottir T, Sigurdsson R, Briem H. The efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active 18-23 year old women and the impact of HPV vaccination on organized cervical cancer screening. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(1): 27-35.

Motivo da exclusão: Revisão narrativa sobre resultados de eficácia e impacto da vacinação no rastreamento.

Silva GAe. Cervical cancer control and HPV vaccine in Latin America. *Rev bras epidemiol.* 2008; 11(3): 514-5.

Motivo da exclusão: revisão Narrativa.

Simões CB. Vacina quadrivalente contra o HPV. *Diagn tratamento.* 2007; 12 (2): 103-6.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa.

Tay EH, Garland S, Tang G, Nolan T, Huang LM, Orloski L, et al. Clinical trial experience with prophylactic HPV 6/11/16/18 VLP vaccine in young women from the Asia-Pacific region. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Sep; 102(3): 275-83.

Motivo da exclusão: Análise combinada de três artigos com foco na população asiática.

The Future II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2007 Nov 15; 196(10):1438-46.

Motivo da exclusão: Análise combinada de dois estudos já incluídos.

Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005 May; 6 (5): 271-8.

Motivo da exclusão: Substituído por estudo de seguimento.

Villa LL. Vacunas contra infección y enfermedad causadas por papilomavirus. *Rev chil infectol.* 2006; 23(2):157-63.

Motivo da exclusão: Revisão Narrativa.

Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis.* 2009 Apr 1; 199 (7): 936-44.

Motivo da exclusão: Análise combinada de dois artigos visando avaliar a eficácia de subtipos virais oncogênicos não incluídos nas vacinas disponíveis.

APÊNDICE D – Avaliação de qualidade dos estudos incluídos

ESTUDOS	HARPER, 2006	VILLA, 2006	FUTURE II, 2007	GARLAND, 2007	MUÑOZ, 2009	PAAVONEN, 2009
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+
8	?	?	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+
11	+	+	+	+	+	+
12	+	+	+	+	-	+
13	+	+	+	+	+	+
14	+	+	+	+	+	+
15	+	-	+	+	+	+
16	+	+	+	+	+	+
17	+	+	+	+	+	+
18	+	+	+	+	+	+
19	+	+	?	?	+	+
20	+	+	+	+	+	+
21	+	-	+	+	+	+
22	+	-	+	+	+	+
23	?	+	+	+	+	+
24	+	+	+	+	+	?
25	+	+	+	+	+	+
26	+	+	+	+	+	+
27	+	+	+	+	+	+
28	+	-	+	+	+	+
29	+	+	+	+	+	+
30	+	+	+	+	+	+
31	+	+	+	+	+	+

ANEXO – Critérios de Avaliação de Qualidade de Ensaio Clínicos – Checklist CONSORT

TÓPICO	DESCRIPTOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
TÍTULO E RESUMO				
	Está descrito no título ou resumo como os pacientes foram alocados para a intervenção?			
INTRODUÇÃO				
	As justificativas para o estudo estão descritas e são razoáveis?			
MÉTODO				
Participantes	O estudo utilizou critérios de elegibilidade para a seleção dos participantes?			
Intervenção	O estudo apresenta detalhes da intervenção pretendida para cada grupo e de como e quando elas foram realmente administradas?			
Objetivo	Os objetivos específicos e hipóteses do estudo estão claros?			
Desfecho	As medidas dos desfechos primários e secundários estão claramente definidas? Foi utilizado algum método para melhorar a avaliação dos desfechos?			
Tamanho da amostra	Está descrito como o tamanho da amostra foi calculado?			
Randomização	Está descrito o método utilizado para gerar a seqüência de randomização incluindo detalhes da randomização?			
	Está descrito se a seqüência obtida foi mantida em sigilo até que a intervenção fosse realizada?			
	Está descrito quem gerou a seqüência de alocação?			
Mascaramento	O estudo utilizou técnicas de mascaramento?			
Métodos estatísticos	Estão descritos os métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos quanto aos desfechos?			
RESULTADOS				
Fluxo de participantes	O fluxo dos participantes durante todo o estudo está descrito? As perdas durante o estudo estão descritas?			
Recrutamento	As datas do recrutamento e do período de seguimento estão relatadas?			
Dados iniciais	Características clínicas e demográficas de cada grupo estão relatadas?			
Números analisados	O número de participantes incluídos em cada análise está descrito?			
	A apresentação dos resultados é feita em números absolutos?			
	Para cada desfecho primário ou secundário, está descrito um sumário de resultados para cada grupo apresentando estimativas de precisão (intervalo de confiança)?			
Efeitos Adversos	Os efeitos adversos apresentados pelos participantes de cada grupo estão relatados?			
DISCUSSÃO				
Interpretação	A interpretação dos resultados considerou as hipóteses do estudo e prováveis fontes de viés ou imprecisão das análises?			
Validade externa	Os resultados dos estudos podem ser generalizados?			