



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetrícia

Ana Teresa Salvador Domingos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho
Coorientadora: Prof. Doutora Sara Monteiro Morgado Dias Nunes

Covilhã, abril de 2015

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo apoio e amor incondicionais, pela paciência e pela compreensão para com as minhas repetidas e longas ausências.

Ao meu irmão, pelos conselhos maduros, pelas conversas por vezes longas e pelas boleias (essenciais!).

À Cláudia, por estar sempre presente e por ter partilhado comigo esta verdadeira aventura, repleta de desafios e mudanças.

Ao Pedro, pela permanência, pelas palavras sábias e pelo amor.

À Joana, que é como se nunca tivesse estado a quinhentos quilómetros de distância.

Ao Ricardo pelos ensinamentos, pelos novos horizontes e pelo sentido crítico.

À Maria, à Gilda, à Mara, ao Daniel, ao Tiago, à Xana, à Sara e à Carla, que, cada um à sua maneira, moldaram e contribuíram para esta longa jornada.

Aos restantes amigos de faculdade, rapazes espetaculares e tão peculiares.

Ao Professor Doutor José Moutinho, pelas orientações essenciais, por todo o apoio prestado neste desafio que foi a tese e pela motivação para ir mais além.

À Professora Doutora Sara Nunes, pela simpatia e por estar sempre disponível para ajudar.

À Dra. Luísa Teixeira, à Dra. Sofia Silva e restantes colaboradores, pelo apoio prestado na fase inicial deste projeto.

À Dra. Márcia Ascensão, pela pronta disponibilidade para ajudar.

À Marta Duarte, pela ajuda capital no preenchimento de um interminável formulário.

Ao Professor Doutor Luís Taborda Barata, por ter acedido de pronto ao meu pedido de colaboração.

Resumo

Introdução: Desde o seu aparecimento em Portugal, em 2006, que as vacinas utilizadas no combate à infeção pelo Vírus do Papiloma Humano têm despoletado controvérsia sobre a sua aplicabilidade, segurança, eficácia e relação custo-benefício, especialmente devido ao seu tempo de utilização, de cerca de 9 anos. A sua administração em jovens (para já no sexo feminino) foi introduzida no Plano Nacional de Vacinação em 2008. A evidência científica sugere o benefício da vacinação para além das jovens abrangidas pelo Plano Nacional de Vacinação, pelo que se torna importante aumentar a adesão à vacinação. Várias estratégias têm sido utilizadas, nas quais a comunicação com os profissionais de saúde adquire forte relevância para o sucesso da implementação deste tipo de medidas preventivas. Os objetivos deste estudo foram inquirir do grau de implementação, concordância e aconselhamento por parte de médicos na área da Ginecologia e Obstetrícia sobre a utilização da vacinação profilática contra o Vírus do Papiloma Humano.

Metodologia: Durante o 20º Congresso de Obstetrícia e Ginecologia (outubro 2014, Centro de Congressos Altis de Lisboa), foi distribuído um inquérito, por nós elaborado e validado, anónimo e de preenchimento voluntário, dirigido a internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetrícia. O inquérito consistiu de questões para caracterização demográfica, grau de concordância com a vacinação nos diferentes grupos etários e tipo de aconselhamento perante diferentes situações, nomeadamente relacionadas com o género.

Resultados: Dos 206 profissionais que responderam ao inquérito, a maioria era do sexo feminino, especialistas e na faixa etária entre os 25 e os 40 anos. 98,5% referiram concordar com a inclusão da vacina no Plano Nacional de Vacinação, 86,3% aconselham todas as mulheres a serem vacinadas até aos 26 anos, 40,9% igualmente dos 27 aos 45 anos e depois dos 45 anos, apenas, 4,4% aconselham todas as mulheres. 79,1% dos inquiridos responderam que aconselham sempre as suas utentes a vacinarem as filhas (sexo feminino) e 37,4% aconselham as utentes a vacinarem os filhos (sexo masculino). Apenas 17,4% aconselham a vacinação do parceiro sexual da utente.

Conclusão: Os médicos inquiridos demonstram elevada adesão para a vacinação das mulheres até aos 26 anos. Para a vacinação de mulheres com idades superiores aos 26 anos e no sexo masculino, há que desenvolver estratégias de sensibilização à classe médica.

Palavras-Chave

Vírus do Papiloma Humano; Cancro do Colo do Útero; Prevenção; Vacinação; Plano Nacional de Vacinação.

Abstract

Introduction: Since its appearance in Portugal, in 2006, that the vaccines used in the fight against infection by the Human Papilloma Virus have sparked many debates about its applicability, safety, efficacy and cost-effectiveness, especially due to its time of use, about 9 years. Its administration in young (just females for now) was introduced in the National Vaccination Plan in 2008. The scientific evidence suggests the benefit of vaccination beyond youth covered by the National Vaccination Plan, therefore is important the increase of the adhesion to the vaccination. Several strategies have been used, in which the communication with health professionals get extremely relevant for the successful implementation of such preventive measures. The objectives of this study were to investigate the degree of implementation, agreement and advice from doctors in the area of Obstetrics and Gynecology on the use of prophylactic vaccination against the Human Papilloma Virus.

Methodology: During the 20th Congress of Obstetrics and Gynecology (October 2014 Altis Congress Centre, Lisbon), a survey was distributed, by us developed and validated, anonymous and voluntary, aimed at residents and specialists of Gynecology and Obstetrics. The survey consisted of questions for demographic characteristics, degree of agreement with the vaccination in different age groups and type of counseling in different situations, particularly with respect to gender.

Results: Of the 206 professionals who responded to the survey, most were women, specialists and aged between 25 and 40 years. 98.5% reported agree with the inclusion of the vaccine in the National Vaccination Plan, 86.3% advise all women to be vaccinated up to 26 years, 40.9% also from 27 to 45 years and after 45 years, only 4.4% advise all women. 79.1% of participants said they always advise their patients to vaccinate their daughters (female) and 37.4% advise patients to vaccinate their children (male). Only 17.4% advise vaccination of the sexual partner of the patient.

Conclusion: The physicians surveyed demonstrate high adhesion to vaccination of women up to 26 years. For the vaccination of women over the age of 26 and in men, there is necessity of the development of sensibilization strategies to physicians.

Keywords

Human papillomavirus; Cervical Cancer; Prevention; Vaccination; National Vaccination Plan.

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Palavras-Chave	iv
Abstract.....	v
Keywords	vi
Lista de Gráficos	viii
Lista de Tabelas e Quadros	ix
Lista de Acrónimos	x
1. Introdução	1
2. Objetivos	3
3. Materiais e Métodos	4
I. Materiais.....	4
II. Métodos	4
III. Análise estatística	5
4. Resultados	6
I. Caracterização da amostra	6
II. Vacinação profilática contra o HPV	7
III. Atitude clínica face à vacinação contra o HPV	10
IV. Atitude das mulheres face à vacinação	14
5. Discussão	16
6. Conclusão	25
Bibliografia	26
Anexos	30

Lista de Gráficos

- Gráfico 1 - Sobre a vacinação Oportunista - até aos 26 anos de idade 7
- Gráfico 2 - Sobre a vacinação Oportunista - dos 27 aos 45 anos 8
- Gráfico 3 - Sobre a vacinação Oportunista - depois dos 45 anos 8
- Gráfico 4 - Questão “Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação da sua filha (sexo feminino)” 10
- Gráfico 5 - Questão “Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação do seu filho (sexo masculino)” 11
- Gráfico 6 - Questão “Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação para si própria” 12
- Gráfico 7 - Questão “Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação do seu parceiro sexual” 13
- Gráfico 8 - Questão “Na sua prática clínica, que razões lhe parecem ser as mais plausíveis para as mulheres terem tomado a iniciativa de se vacinarem” 14
- Gráfico 9 - Questão “Na sua prática clínica, que razões lhe parecem ser as mais plausíveis para as mulheres não se terem vacinado” 15

Lista de Tabelas e Quadros

• Tabela 1 - Caracterização da amostra	6
• Tabela 2 - Associação estatística entre a vacinação oportunista até aos 26 anos de idade e a idade dos inquiridos	7
• Tabela 3 - Associação estatística entre a vacinação oportunista depois dos 45 anos e o sexo dos inquiridos	9
• Tabela 4 - Associações estatísticas para a questão da vacinação da filha da utente	11
• Tabela 5 - Associações estatísticas para a questão da vacinação do filho da utente	12
• Tabela 6 - Associações estatísticas quanto à vacinação do parceiro sexual	13
• Tabela 7 - Estudos a longo prazo das vacinas tetravalente e bivalente	18
• Tabela 8 - Número de óbitos e taxas de mortalidade por Tumor Maligno do Colo do Útero, em Portugal Continental (2008-2012)	34
• Tabela 9 - Características gerais das vacinas comercializadas em Portugal	36
• Tabela 10 - Análise da eficácia da Gardasil 9 no combate aos genótipos 31, 33, 45, 52 e 58, em mulheres dos 16 aos 26 anos	38
• Tabela 11 - Análise comparativa da eficácia entre a Gardasil 9 e a Gardasil para os subtipos 6, 11, 16 e 18, numa população feminina entre os 9 e os 26 anos de idade	40
• Quadro 1 - Resumo das principais barreiras à vacinação do HPV entre os adolescentes americanos	42

Lista de Acrónimos

- ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices
- ADN - Ácido desoxirribonucleico
- AIN - Neoplasia Intraepitelial Anal
- CCU - Cancro do Colo do Útero
- CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use
- CIN - Neoplasia Intraepitelial Cervical
- EMA - European Medicines Agency
- EUA - Estados Unidos da América
- FDA - Food and Drug Administration
- FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics
- GACVS - Global Advisory Committee on Vaccine Safety
- HPV - Vírus do Papiloma Humano
- HSIL - Lesões Intraepiteliais Escamosas de Alto Grau
- JCVI - Joint Committee on Vaccination and Immunisation
- LAST - Lower Anogenital Squamous Terminology Project
- LSIL - Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- PI CME - Performance Improvement Continuing Medical Education
- PNV - Plano Nacional de Vacinação
- SPG - Sociedade Portuguesa de Ginecologia
- VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução

O Vírus do Papiloma Humano (HPV) é um vírus que atinge pele e mucosas e está relacionado essencialmente com atividade sexual desprotegida. Microtraumatismos cutâneos associados podem também constituir uma porta de entrada fácil, não sendo a penetração sexual uma condição necessária(1). Existe ainda a possibilidade de transmissão vertical(2).

Estudos indicam que 4 em cada 10 mulheres são infectadas com o vírus no primeiro ano de vida sexual ativa, aumentando esta proporção para 6 em cada 10, após dois anos(3). Neste contexto, cerca de 80% da população mundial tem, pelo menos, um episódio de infecção ao longo da vida; destes, aproximadamente 90% dos casos resolvem-se espontaneamente ao fim de dois anos(1), sem complicações associadas. Apenas uma pequena percentagem progride para lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. Assim, ao permanecerem assintomáticas, muitas mulheres constituem uma importante fonte de disseminação da doença.

Estão descritos mais de 200 tipos de HPV, dos quais 40 têm especial afinidade pelas áreas genitais e, pelo menos, 15 são cancerígenos (genótipos de alto risco)(3).

Tratando-se de um carcinogénico reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o HPV é responsável pela quase totalidade dos casos de cancro invasivo do colo do útero (CCU), detetando-se o seu ácido desoxirribonucleico (ADN) em 99,7% dos cancros, com predominância dos genótipos 16, 18, 45 e 31(4). Dados de 2012 apontam para incidência anual de 530 000 casos de CCU e para sensivelmente 266 000 mortes (cerca de 85% em países em desenvolvimento)(1, 5). O CCU constitui assim o quarto cancro mais comum no sexo feminino e a segunda causa de morte por cancro em mulheres com menos de 44 anos; concretamente em Portugal, cerca de 720 novos casos de CCU são diagnosticados anualmente (dados de 2012) e é o segundo cancro mais comum em mulheres entre os 15 e os 44 anos(5). A infecção persistente por HPV é o fator epidemiológico mais importante para o desenvolvimento de CCU(6). A infecção pode ser regressiva, mas deixa escassa imunidade, razão pela qual a reinfeção é comum, justificando-se a necessidade de dotar o sistema imunitário de defesas adequadas, nomeadamente através da vacinação(7).

O HPV está na origem da quase totalidade das lesões pré-neoplásicas do colo do útero, do trato genital inferior e do ânus. Estas lesões pré-neoplásicas são classificadas citologicamente (sistema de *Bethesda*) em “lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau” (LSIL) e “lesões intraepiteliais escamosas de alto grau” (HSIL)(8). Especificamente as lesões pré-neoplásicas do colo do útero, isto é, displasias ou neoplasias intraepiteliais cervicais (CIN), são classificadas histologicamente em três graus, segundo a classificação de *Richard*: de ligeiras (CIN I), equivalentes às LSIL, a graves (CIN III, carcinoma “in situ”), com CIN II e III a corresponderem às HSIL. Estas últimas acarretam uma maior probabilidade de evolução para

CCU(9). Já a classificação *Lower Anogenital Squamous Terminology Project* (LAST) adotou para o diagnóstico histológico a divisão daquelas em LSIL e HSIL(10).

O HPV é também responsável por várias neoplasias não cervicais, onde se incluem a neoplasia da cavidade oral, da orofaringe, ânus, pénis, vulva e vagina. Contam-se ainda situações de carácter não neoplásico, como os condilomas acuminados e a papilomatose respiratória recorrente, associados predominantemente a genótipos de baixo risco, como o 6 e o 11(9).

Em Portugal, no ano de 2012, o CCU foi responsável por cerca de 200 óbitos/ano (aproximadamente 2,8/100.000 mulheres). No anexo 2 é possível consultar a evolução do número de óbitos e das taxas de mortalidade por CCU em Portugal desde 2008 (11, 12). Crê-se que estes serão números subdiagnosticados(13), mas que mesmo assim posicionam o CCU no grupo das dez principais causas de mortalidade no sexo feminino em Portugal, bem como o classificam como uma das neoplasias malignas com maior taxa de incidência em Portugal(5, 12). Também em 2012, a idade média ao óbito mais precoce verificou-se no CCU, com 63,2 anos, o que representou em média a perda de 17,3 anos potenciais de vida(14). Assim, apesar de não ser a neoplasia mais mortal na mulher portuguesa, acaba por determinar problemas sociais distintos, reestruturações familiares e sociais mais radicais e impactos económicos mais relevantes, exigindo uma atenção especial.

De importância e eficácia comprovadas, bem como perfis seguros delineados, duas vacinas profiláticas para o combate do HPV são comercializadas em Portugal desde 2006 e 2007: uma bivalente que atua sobre os genótipos 16 e 18 do HPV (*Cervarix*®) e uma tetravalente que abrange os genótipos 6, 11, 16 e 18 (*Gardasil*®). Esta última foi introduzida no PNV em 2008(13).

A vacinação disponível pode prevenir até 70% de todas as neoplasias cervicais, vaginais e vulvares em mulheres, 90% das verrugas em ambos os géneros, e ainda as neoplasias intraepiteliais anais (AIN), penianas e da orofaringe(15, 16). Por todos os motivos já referidos, a atuação a nível da prevenção primária através da vacinação mostrar-se-á eficaz e essencialmente benéfica em termos individuais e económicos para o sistema de saúde(1). Infelizmente a constatação deste impacto positivo só será possível a médio/longo prazo.

Portugal regista no PNV a maior cobertura europeia vacinal, abarcando mais de 80% das jovens com idade entre os 14 e os 21 anos(13).

Várias barreiras se colocam no acesso à vacinação: a perspetiva da utente tem sido estudada e muitos motivos são apontados, desde o custo da vacinação à falta de esclarecimento especializado. Também tem sido dada especial atenção à atuação dos pais enquanto decisores sobre a vacinação dos seus filhos(17). A aceitação e implementação da vacinação dependem em grande parte da ação médica(18). Como não é do nosso conhecimento a existência de qualquer estudo, em Portugal, que avalie o papel do médico na divulgação e disseminação da vacinação contra o HPV, isso motivou o interesse por esta

investigação, pretendendo-se assim entender o atual panorama em relação ao aconselhamento e utilização daquela vacinação por parte dos médicos portugueses de Ginecologia/Obstetrícia.

2. Objetivos:

Os objetivos deste estudo foram:

- I. Avaliar o grau de aconselhamento da vacina pelos médicos de Ginecologia/Obstetrícia.
- II. Compreender a atuação daqueles médicos face à vacinação contra o HPV.
- III. Avaliar a perceção daqueles médicos em relação às perspetivas das mulheres.
- IV. Encontrar soluções para melhorar o incentivo à prescrição da vacinação.

3. Materiais e Métodos

I. Materiais:

O número de participantes estimado inicialmente corresponderia às inscrições registadas no 20º Congresso de Obstetrícia e Ginecologia (2 a 5 de Outubro de 2014, Centro de Congressos Altis de Lisboa), cerca de 700. Foram distribuídos por nós, presencialmente, cerca de 350 inquéritos, aos 450 participantes efetivos, dos quais 210 foram preenchidos e devolvidos, e 4 foram excluídos por preenchimento incompleto/inadequado. Assim tornaram-se elegíveis 206 questionários.

O questionário elaborado (anexo 1) conta com dezasseis questões, agrupadas em quatro conjuntos temáticos. Das questões, uma é de resposta aberta e as restantes de escolha única ou múltipla. Trata-se de um questionário anónimo e de preenchimento voluntário.

O primeiro grupo de questões destinou-se à caracterização da amostra, incidindo sobre aspetos demográficos, tais como a idade, sexo, local de trabalho, setor de atividade, formação académica e prática clínica. No segundo grupo de questões pretendeu-se avaliar qual a opinião dos profissionais sobre a vacinação profilática contra o HPV e qual a sua posição quanto à sua introdução no PNV; o terceiro grupo de questões avaliou a atitude clínica em relação ao aconselhamento da vacinação para os descendentes (filhas e filhos), para a própria paciente e para o seu parceiro sexual. No quarto e último grupo de questões, os profissionais foram desafiados a assinalar os aspetos que creem ser os mais relevantes quanto à decisão da mulher se vacinar ou não.

O questionário foi elaborado por nós de acordo com os objetivos de estudo. Foi testado por cerca de nove pessoas, seis da área médica e três de áreas não-médicas. Da análise resultaram alterações, nomeadamente em termos de construção frásica e foi eliminada uma questão que se mostrou tendenciosa.

II. Métodos:

A distribuição do inquérito foi feita entre os dias 2 e 5 de Outubro de 2014, durante o 20º Congresso de Obstetrícia e Ginecologia, no Centro de Congressos Altis de Lisboa. Após submissão do projeto à Comissão de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e autorização por parte das Comissões Organizadoras do referido congresso, Mundiconvenius e Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia,

ficaram reunidas as condições para que me deslocasse pessoalmente ao congresso a fim de facilitar a divulgação e obtenção da amostra pretendida.

Os inquéritos, de preenchimento voluntário e anónimo, foram distribuídos pessoalmente por mim, em conjunto com o apoio do Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho e com a ajuda crucial e valiosa de alguns membros secretariado do congresso. A distribuição foi feita nos locais de *check-in*, entrada para palestras e nas áreas dos expositores. Alguns inquéritos foram-me devolvidos diretamente e a maioria foi entregue no secretariado, tal como indicado.

Para o enquadramento teórico foram utilizados, essencialmente, artigos científicos, artigos de revisão, relatórios e publicações governamentais nacionais e internacionais. Destaque para a plataforma *PubMed*, na qual foram usadas as seguintes palavras-chave: *HPV*, *papilloma virus vaccine*, *gardasil*, *cervarix*, *hpv infection*, *hpv men* e *cervical cancer*. A pesquisa foi realizada de setembro de 2014 a março de 2015.

III. Análise estatística:

Para a análise estatística contou-se com a colaboração da Professora Doutora Sara Nunes e recorreu-se ao programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 21.

Para testar associação entre variáveis qualitativas recorreu-se ao Teste do Qui-Quadrado. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

4. Resultados

I. Caracterização da amostra

A amostra em estudo foi de 206 médicos da área da Ginecologia e Obstetrícia. Como se pode observar na tabela 1, 67,3% eram especialistas em Ginecologia e Obstetrícia e 32,7% internos da especialidade, 71,1% eram do sexo feminino, 43,1% na faixa etária entre os 25 e os 40 anos. A média das idades é 43,93 anos e o desvio padrão de 13,348. A maior parte dos inquiridos trabalha na região centro do país (34,3%), seguida da região norte (32,8%) e sul (28,4%). 44,4% trabalham em simultâneo em instituições privadas e públicas.

Tabela 1 - Caracterização da amostra.

DADOS DEMOGRÁFICOS	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
SEXO		
Masculino	47	22,9%
Feminino	158	71,1%
IDADE		
[25-40]	88	43,1%
[40-55]	68	33,3%
>55	48	23,5%
FORMAÇÃO ACADÉMICA		
Interno de Especialidade	67	32,7%
Especialista de Ginecologia e Obstetrícia	138	67,3%
REGIÃO DO PAÍS ONDE TRABALHA		
Região Norte	67	32,8%
Região Centro	70	34,3%
Região Sul	58	28,4%
Ilha da Madeira	7	3,4%
Ilha dos Açores	2	1%
LOCAL DE TRABALHO		
Instituição pública	84	41%
Instituição privada	30	14,6%
Ambas	91	44,4%
PRÁTICA CLÍNICA		
Principalmente Ginecologia	63	30,7%
Principalmente Obstetrícia	38	18,5%
Ginecologia e Obstetrícia, sem diferença significativa	104	50,7%

II. Vacinação profilática contra o HPV

Esta temática foi avaliada através de quatro questões, todas de escolha única (anexo 1), com três a quatro opções de resposta.

Sobre a primeira questão, que recai sobre a inclusão da vacina do HPV no PNV, 99% dos inquiridos afirmaram concordar (n=203).

Quanto à segunda questão, “Sobre a Vacinação Oportunista - até aos 26 anos”, é clara a tendência para “aconselhar todas as mulheres a serem vacinadas” (gráfico 1).

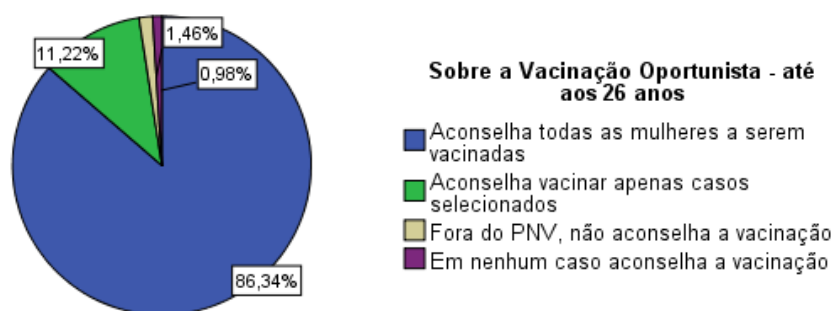


Gráfico 1 - Sobre a vacinação Oportunista - até aos 26 anos de idade.

Nesta questão registou-se uma associação estatisticamente significativa com a idade dos inquiridos (tabela 2). O grupo de médicos com idades compreendidas entre os 25 e os 40 anos foi o que se mostrou mais favorável à vacinação em todas as mulheres. O grupo acima dos 55 anos foi o que menos aconselhou todas as mulheres a fazerem-no; foi igualmente o grupo que mais frequentemente desaconselhou a vacinação fora do PNV e até em nenhum caso.

Tabela 2 - Associação estatística entre a vacinação oportunista até aos 26 anos de idade e a idade dos inquiridos.

Idade \ Prescrição	25-40 anos	41-55 anos	> 55 anos	p value
Aconselha todas as mulheres a serem vacinadas	90,9%	83,8%	81,3%	0,048
Aconselha vacinar apenas casos selecionados	8%	16,2%	10,4%	
Fora do PNV, não aconselha a vacinação	1,1%	0%	4,2%	
Em nenhum caso aconselha a vacinação	0%	0%	4,2%	

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetrícia

No que diz respeito à terceira questão, “Sobre a Vacinação Oportunista - dos 27 aos 45 anos”, 118 elementos ($\approx 58\%$) assinalaram a opção “Aconselha vacinar apenas casos selecionados” e 83 ($\approx 41\%$) indicaram a alínea “Aconselha todas as mulheres a serem vacinadas” (gráfico 2).

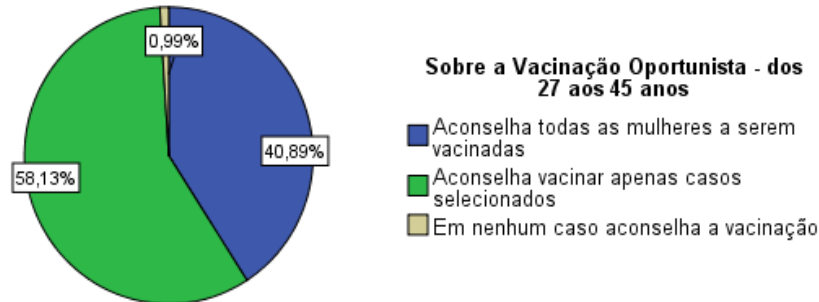


Gráfico 2 - Sobre a vacinação Oportunista - dos 27 aos 45 anos.

Comparativamente à questão anterior, em que a maioria dos inquiridos afirmou “aconselhar todas as mulheres a serem vacinadas” até aos 26 anos de idade, é notória a mudança de posição quando se fala da vacinação entre os 27 e os 45, optando a maioria por “aconselhar apenas casos selecionados”.

Na última questão deste grupo, “Sobre a Vacinação Oportunista - depois dos 45 anos”, 133 dos inquiridos ($\approx 65,5\%$) “aconselha vacinar apenas casos selecionados”, 61 ($\approx 30\%$) indicaram “em nenhum caso aconselha a vacinação” e 9 ($\approx 4,4\%$) aconselham todas as mulheres a serem vacinadas. Há uma nítida mudança na posição dos inquiridos sobre o assunto (gráfico 3).

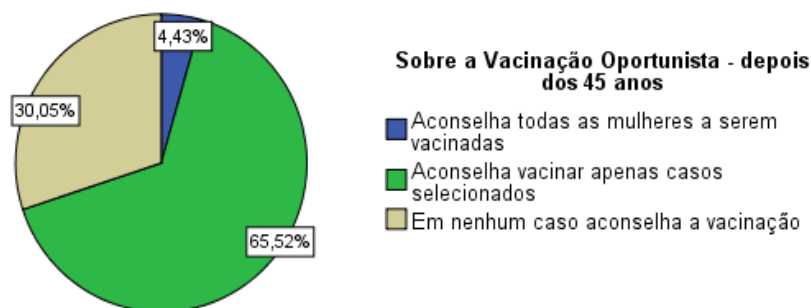


Gráfico 3 - Sobre a vacinação Oportunista - depois dos 45 anos.

Quanto a esta questão, observou-se uma associação estatisticamente significativa com o sexo dos inquiridos (tabela 3). Comparativamente às mulheres, os homens apoiaram mais a vacinação em todas as mulheres e foram os que menos consideraram não vacinar nenhuma mulher nesta faixa etária.

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetrícia

Tabela 3 - Associação estatística entre a vacinação oportunista depois dos 45 anos e o sexo dos inquiridos.

Prescrição \ Sexo	Feminino	Masculino	<i>p</i> value
Aconselha todas as mulheres a serem vacinadas	2,6%	10,6%	0,045
Aconselha vacinar apenas casos selecionados	65,4%	66%	
Em nenhum caso aconselha a vacinação	32,1%	23,4%	

III. Atitude clínica face à vacinação contra o HPV

Neste terceiro grupo pretendeu-se avaliar a atuação dos participantes a nível clínico, quando lhes foi pedida opinião sobre a vacinação contra o HPV em diferentes contextos: seja para crianças, sexo feminino ou masculino, parceiro sexual e para a própria utente.

Na primeira questão, “Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação da sua filha (sexo feminino)”, a maioria, 79,1% (n=163) dos questionados demonstraram-se sempre concordantes com a vacinação” (gráfico 4).

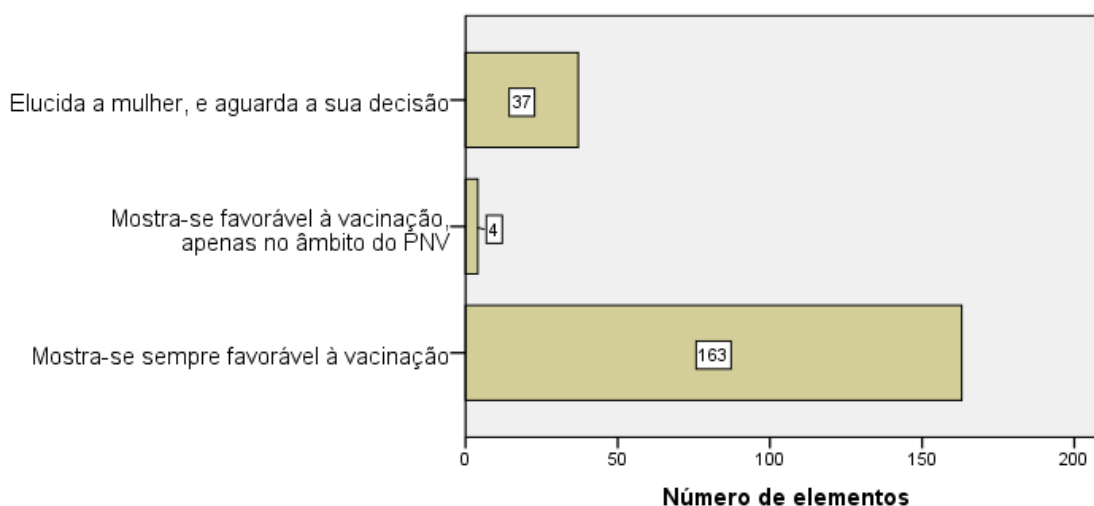


Gráfico 4 - Questão “Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação da sua filha (sexo feminino)”.

Nesta questão, verificou-se a existência de associação estatisticamente significativa com a idade dos inquiridos, região do país onde trabalham, local de trabalho e formação académica (tabela 4). Relativamente à associação com a idade os profissionais, aqueles que estão acima dos 55 anos foram relativamente mais favoráveis à vacinação. Os elementos entre os 25 e os 40 anos foram os que mais “elucidam a mulher e aguardam a sua decisão”. No que diz respeito à associação com a região do país onde trabalham, na região norte foi onde se manifestaram mais favoráveis à vacinação. Sobre o local de trabalho, foi na instituição privada que se registou maior percentagem de aconselhamento favorável à vacinação. Quanto à formação académica, os especialistas foram mais favoráveis à vacinação; os internos mostraram uma posição mais ponderada.

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetria

Tabela 4 - Associações estatísticas para a questão da vacinação da filha da utente.

Prescrição Dados demográficos	Mostra-se sempre favorável à vacinação	Mostra-se favorável à vacinação, apenas no âmbito do PNV	Elucida a mulher e aguarda a sua decisão	p value
25-40 anos	71,6%	0%	28,4%	0,005
41-55 anos	86,6%	3%	10,4%	
> 55 anos	87,5%	4,2%	8,3%	
Norte	84,8%	1,5%	13,6%	<0,001
Centro	82,9%	2,9%	14,3%	
Sul	72,4%	0%	27,6%	
Madeira	71,4%	0%	28,6%	
Açores	50%	50%	0%	
Instituição Pública	72,6%	0%	27,4%	0,005
Instituição Privada	96,7%	0%	3,3%	
Ambas	81,1%	4,4%	14,4%	
Interno de Especialidade	68,7%	0%	31,3%	0,001
Especialista	85,4%	2,9%	11,7%	

Na segunda questão, agora sobre o aconselhamento da vacinação para o filho (sexo masculino), a maioria, 58,7% (n=121), optou pela opção “elucida a mulher e aguarda a sua decisão” (gráfico 5).

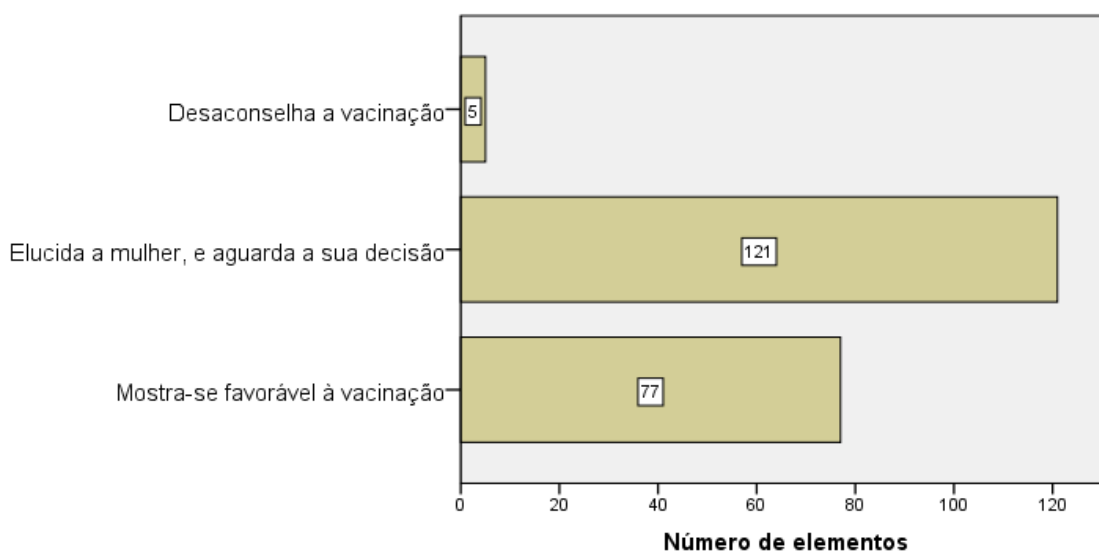


Gráfico 5 - Questão “Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação do seu filho (sexo masculino)”.

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetria

Nesta questão da vacinação dos rapazes, após os 55 anos existe mais apoio à iniciativa, bem como no setor privado e quando se tratam de especialistas (contudo foram simultaneamente os mais predispostos a desaconselhar a vacinação), associações consultáveis na tabela 5.

Tabela 5 - Associações estatísticas para a questão da vacinação do filho da utente.

Prescrição Dados demográficos	Mostra-se sempre favorável à vacinação	Elucida a mulher e aguarda a sua decisão	Desaconselha a vacinação	p value
25-40 anos	20,7%	77%	2,3%	<0,001
41-55 anos	47,8%	52,2%	0%	
> 55 anos	56,3%	37,5%	6,3%	
Instituição Pública	19%	79,8%	1,2%	<0,001
Instituição Privada	70%	23,3%	6,7%	
Ambas	44,9%	52,8%	2,2%	
Interno de Especialidade	20,9%	77,6%	1,5%	0,001
Especialista	46,3%	50,7%	2,9%	

A questão seguinte, “Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação para si própria”, registou 52,9% (n=109) das respostas como “mostra-se favorável à vacinação” (gráfico 6).

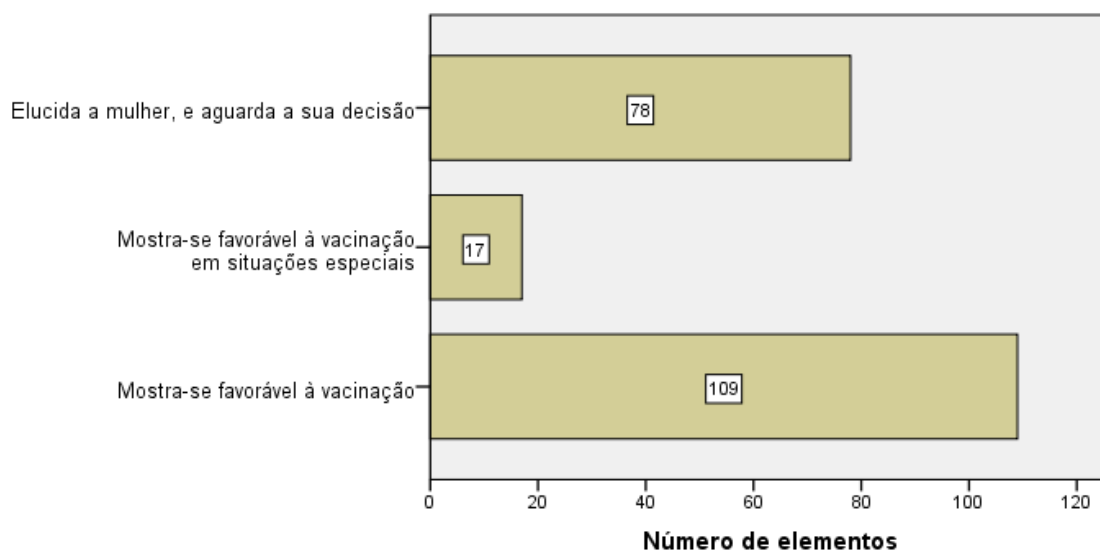


Gráfico 6 - Questão “Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação para si própria”.

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetrícia

Por fim, quando o profissional foi questionado acerca da vacinação para o parceiro sexual da mulher, apenas 17% (n=35) se mostraram favoráveis à vacinação; mais se acrescenta, 10,7% (n=22) desaconselharam a vacinação.

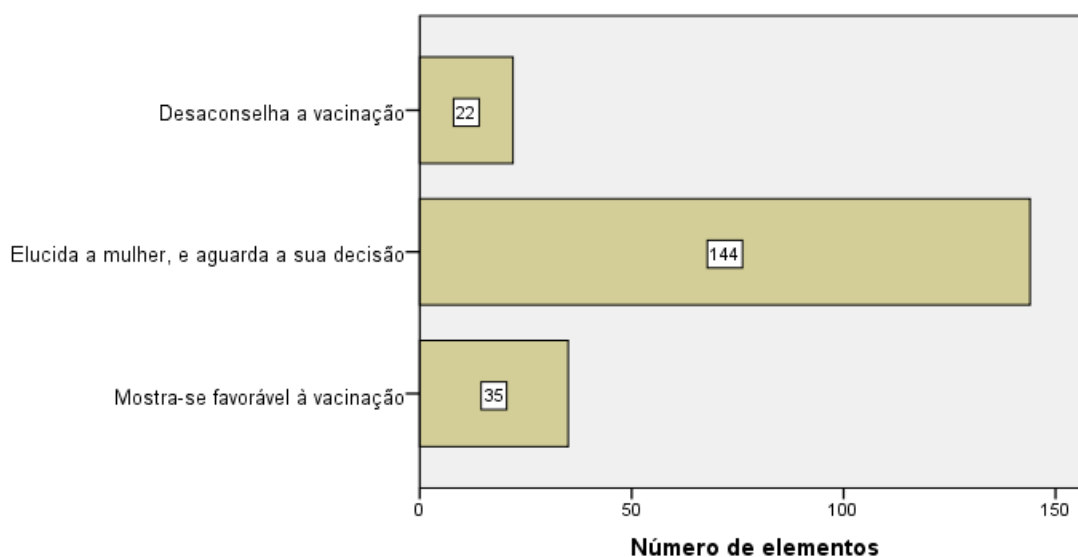


Gráfico 7 - Questão “Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação do seu parceiro sexual”.

Acima dos 55 anos e no setor privado foi onde se registou maior frequência relativa de apoio deliberado à vacinação do parceiro sexual. A classe etária dos 25 aos 40 anos e os profissionais que trabalham em ambos os setores (público e privado), constituem os grupos com mais elementos a desaconselhar a iniciativa (tabela 6). Para todos os efeitos, a atitude predominante é a de “elucidar a mulher e aguardar a sua decisão”.

Tabela 6 - Associações estatísticas quanto à vacinação do parceiro sexual.

Prescrição Dados demográficos	Mostra-se sempre favorável à vacinação	Elucida a mulher e aguarda a sua decisão	Desaconselha a vacinação	p value
25-40 anos	10,2%	75%	14,8%	0,026
41-55 anos	18,2%	75,8%	6,1%	
> 55 anos	30,4%	58,7%	10,9%	
Instituição Pública	11,9%	77,4%	10,7%	0,007
Instituição Privada	41,4%	51,7%	6,9%	
Ambas	14,8%	72,7%	12,5%	

IV. Atitude das mulheres face à vacinação

Neste grupo de duas questões foi proposto aos profissionais de saúde que indicassem, a seu ver, quais as razões mais plausíveis para a atuação da mulher em relação à vacinação em causa. Mais especificamente, foi pedido que se assinalassem três e apenas três motivos, no entanto uma parte considerável da amostra acabou por não seguir as indicações do enunciado pelo que foram selecionados mais ou menos motivos do que os pretendidos, resultando em várias percentagens aproximadas.

A primeira questão, “Na sua prática clínica, que razões lhe parecem ser as mais plausíveis para as mulheres terem tomado a iniciativa de se vacinarem”, destaca-se o tópico “iniciativa médica” (gráfico 8).

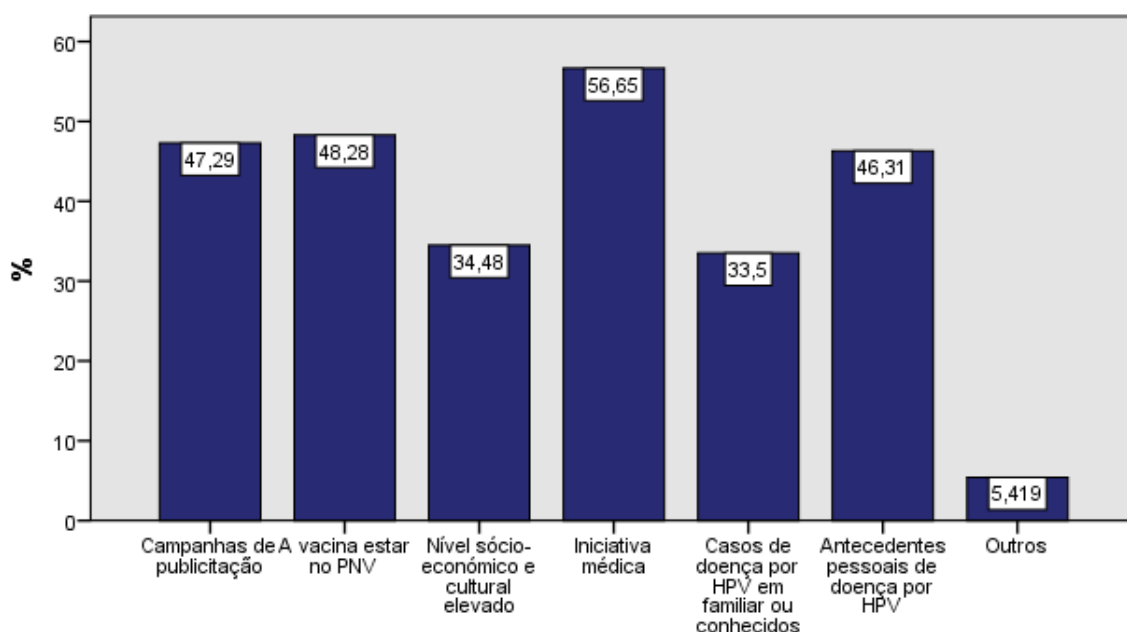


Gráfico 8 - Questão “Na sua prática clínica, que razões lhe parecem ser as mais plausíveis para as mulheres terem tomado a iniciativa de se vacinarem”.

Quanto à segunda questão, “Na sua prática clínica, que razões lhe parecem ser as mais plausíveis para as mulheres não se terem vacinado”, surgiram as dificuldades económicas como opção mais assinalada (gráfico 9).

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetria

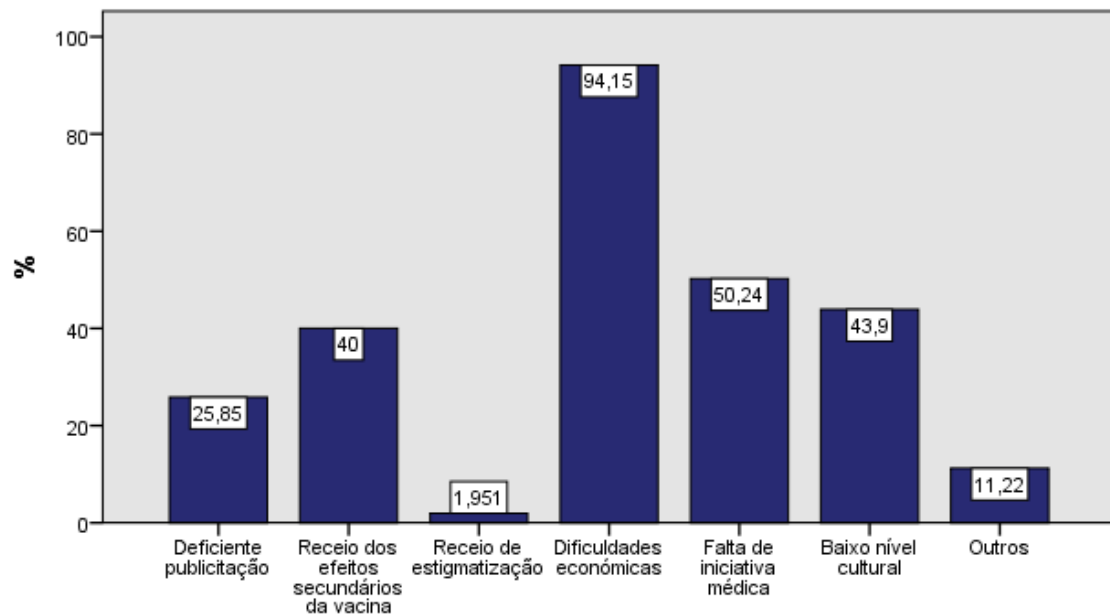


Gráfico 9 - Questão “Na sua prática clínica, que razões lhe parecem ser as mais plausíveis para as mulheres não se terem vacinado”.

5. Discussão

Do seguinte trabalho concluímos que os médicos inquiridos concordam a com a vacinação em Portugal, de forma mais consistente para os utentes mais novos e enquadrada no PNV, aumentando a incerteza e o desacordo com o passar da idade da mulher e quando o assunto recai sobre o sexo masculino. Como resultado das associações estatisticamente significativas estabelecidas, assinalam-se alguns pontos, nomeadamente para questões que criaram mais discrepância nas respostas, como a vacinação dos filhos/as e do parceiro sexual da utente: em ambas o setor privado e os profissionais com idade acima de 55 anos mostram-se mais favoráveis à vacinação. Sobre a vacinação acima dos 45 anos, os elementos do sexo masculino parecem apoiar mais a vacinação em todas as mulheres, sendo até os que menos consideram não vacinar nenhuma mulher nesta faixa etária.

No que diz respeito à inclusão da vacina profilática contra o HPV no PNV, de facto a opinião é quase unânime. Esta opinião é concordante com o conhecimento científico e recomendações internacionais atuais, sendo atualmente 28 o número de países que já inclui esta vacinação nos seus calendários(19). Até 1 de outubro de 2014 estava recomendada a administração de um esquema triplo (0, 2 e 6 meses) a raparigas com 13 anos. Entretanto foram aprovadas alterações a este esquema, sendo agora administradas duas doses (0 e 6 meses) a raparigas entre os 10 e os 13 anos de idade inclusive, em simultâneo com a vacina do tétano e da difteria (Td). Pode ler-se ainda na Norma da Direção-Geral da Saúde (DGS) nº 016/2014, de 1 de outubro de 2014, “Programa Nacional de Vacinação - Alteração do esquema da vacina contra infeções por vírus do Papiloma humano (HPV)”, que a vacinação no âmbito do PNV “pode ser iniciada até aos 18 anos de idade exclusive e completada (2ª ou 3ª dose) até aos 25 anos de idade inclusive”(20). A alta eficácia da vacinação em mulheres sem infeção prévia e a eficácia inferior em mulheres já expostas ao HPV (nomeadamente aos genótipos das vacinas), reforçam a importância da vacinação antes do início da atividade sexual, acrescentando-se o facto de uma maior resposta imune ser despoletada em pré-adolescentes em comparação com adolescentes e jovens(21). No entanto, é importante não desvalorizar a eficácia em faixas etárias superiores ou em mulheres já infetadas com certos subtipos de HPV, pois existem evidências científicas de proteção contra genótipos de HPV associados a infeções prévias que já regrediram (seropositividade, mas com ADN negativo)(22). Acresce-se ainda que continua a existir a possibilidade de proteção contra outros genótipos incluídos nas vacinas. Neste sentido, é importante estabelecer a ideia de que a vacina não é terapêutica.

Como já referido anteriormente, em Portugal a taxa de cobertura da vacina é bastante boa, abrangendo no final de 2013 mais de 85% das jovens com idades compreendidas entre os 14 e os 21 anos(13), constituindo um bom exemplo a nível europeu.

Sobre a eficácia a longo prazo, vários estudos foram conduzidos, com o *follow-up* mais longo a atingir os 9,4 anos para a vacina bivalente e os 8 anos para a tetravalente(19). A eficácia e o perfil de segurança destas vacinas têm sido demonstrados repetidas vezes, reforçando o argumento de que se trata de uma importante medida a implementar nos diferentes sistemas de saúde. Neste contexto, o *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) foi definido pela OMS como conselheiro confiável na área da vacinação, pelo que em dezembro de 2013 o comité definiu as duas vacinas comercializadas como seguras(19). Já o *Internacional Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Committee on Gynecologic Oncology* e o *Subcommittee for Cervical Cancer Prevention* apoiam a continuação da administração das vacinas do HPV nas populações apropriadas(23).

Para já a prevenção da doença constitui a medida mais importante de eficácia a longo prazo destas vacinas, pois ainda não foi possível estabelecer uma relação entre o grau de proteção e os níveis mínimos ideais de anticorpos(19). Essa “prevenção da doença” é representada, essencialmente, pelo não aparecimento de lesões pré-neoplásicas (CIN2+). É igualmente avaliado o não aparecimento de AIN e de lesões genitais externas, tal como virá a ser perçível na tabela 7.

A tabela 7 resume os principais estudos relativos à eficácia e manutenção da seropositividade das duas vacinas, em diferentes grupos etários, em ambos os sexos. Os mesmos fornecem algum suporte à vacinação entre os 27 e os 45 anos, após os 45 anos e no sexo masculino, que neste estudo foram as três questões que se mostraram mais controversas em termos de atuação do clínico. Admite-se a indecisão sobre a vacinação após os 45 anos, pois os estudos abrangem, no máximo, elementos até 55 anos; no entanto, como se pode observar no estudo “Extensão NCT 00196937”(24), relativo à vacina bivalente numa população de mulheres jovens entre os 15 e os 55 anos, a seropositividade manteve-se por um período de 7 anos, integrado num *follow-up* de 8. Consideramos adequado inserir aqui uma opinião que nos foi transmitida por uma inquirida: sabendo que o risco de infeção pelo HPV persiste ao longo da vida sexual de uma mulher, seja aos 20, aos 30 ou aos 60 anos, e que no atual contexto social tornou-se mais habitual que uma mulher recomece a sua vida sexual numa fase tardia, após divórcio, viuvez, entre outros, a vacinação após os 45 anos deveria ser aconselhada sem receio. De facto este argumento apoia a ideia de uma vacinação preventiva, positiva e viável a longo prazo neste grupo etário, mesmo sabendo-se de antemão que uma eventual evolução de CIN III para CCU pode levar de dez a quinze anos numa mulher com o sistema imunitário competente(25), mas vejamos, em 15 anos a mulher pode estar na faixa etária dos 60-70 anos, quando ainda é expectável que tenha vários anos de vida pela frente, com qualidade. Não obstante reconhece-se que nestes grupos etários o binómio

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetrícia

custo/benefício é menor, pelo que o aconselhamento a casos selecionados é uma atitude adequada, que acaba por constituir a atitude mais vezes selecionada no inquérito aplicado. No entanto parece-nos importante assinalar que uma grande fatia, de 30%, não aconselharia a nenhum caso a vacinação. Depois dos conteúdos exposto, somos da opinião que é importante um maior investimento na aprendizagem e sensibilização para a vacinação nestes grupos etários.

Tabela 7 - Estudos a longo prazo das vacinas tetravalente e bivalente(19).

ESTUDO	AMOSTRA	EFICÁCIA	SEROPOSITIVIDADE	FOLLOW-UP
VACINA TETRAVALENTE				
P007 (26)	Mulheres jovens (16-23 anos)	Nenhum caso de CIN* relacionado com HPV 6/11/16/18	Mantida até 5 anos	5 anos
Nordic Study P015(27)	Mulheres jovens (16-23 anos)	Nenhum caso de CIN* relacionado com HPV 6/11/16/18	Tendência até aos 9 anos	8 anos
Extension P018(28)	Ambos os sexos (9-15 anos)	Nenhum caso de CIN* relacionado com HPV 6/11/16/18	Mantida até 8 anos	6,8 anos
Extension P019(29)	Mulheres adultas (24-45)	Um caso de CIN* relacionado com HPV 6/11/16/18	Mantida até 6 anos	6 anos
P020(30)	Homens (16-26 anos)	Três casos de lesões genitais externas	-	3 anos
P020 - AIN** Study(31)	Homens (homossexuais, 16-26 anos)	Cinco casos de neoplasia anal devido a HPV 6/11/16/18	-	3 anos
VACINA BIVALENTE				
Extension HPV-013(32)	Jovens feminino (10-14 anos)	-	Mantida até 7 anos	7 anos
Extension HPV 001/007/023(33)	Mulheres jovens (15-25 anos)	Nenhum caso	Mantida até aos 9,4 anos	9,4 anos
NCT 00196937(34)	Mulheres Jovens e adultas (15-25 anos)	-	Mantida até 4 anos	4 anos
Extension NCT 00196937(24)	Mulheres Jovens e adultas (15-55 anos)	-	Mantida até 7 anos	8 anos
P 011- NCT 00309166(35)	Homens (10-18 anos)	-	Mantida até 7 meses	7 meses

*CIN - Cervical Intraepithelial Neoplasia

** AIN - Anal Intraepithelial Neoplasia

Sobre a vacinação oportunista até aos 26 anos, em que a tendência da amostra é de “aconselhar todas as mulheres a serem vacinadas”, está de facto concordante com os estudos supracitados e com as recentes indicações da Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG). Esta última definiu no “Consenso sobre infeção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo, vulva e vagina”, de 2014, que a vacinação até aos 26 anos, em mulheres que por algum motivo não se vacinaram no âmbito do PNV, deverá ser fortemente aconselhada, tratando-se de uma medida francamente eficaz.

Quanto à questão da vacinação entre os 27 e os 45 anos, o aconselhamento de casos selecionados é a atitude predominante; o aconselhamento a todas as mulheres é, ainda assim, considerável. No Consenso acima referido está definido que a vacinação após os 26 anos apresenta uma relação custo/benefício discutível, “mas confere uma proteção individual significativa, pelo que é de aconselhar até aos 45 anos”. Junta-se, por exemplo, o estudo “Extensão P019”(29), que apoia a ideia da manutenção da seropositividade no grupo dos 24 aos 45 anos. Assim, não estando a nossa amostra necessariamente desarticulada do que seria ideal, pensamos que há necessidade de mais empenho e investimento na formação dos provedores de cuidados, para além da necessidade óbvia de mais estudos e dados a longo prazo, pois a manutenção da proteção definirá em muito o aconselhamento a faixas etárias mais elevadas. Breve apontamento para o facto dos custos para o estado terem decrescido nos últimos anos, em termos de doses individuais, o que pode ser um incentivo importante à extensão do limite de idade, para uma cobertura ainda ela custo-efetiva(22).

Sobre a vacinação no sexo masculino, a vacina tetravalente administrada em homens dos 16 aos 26 anos demonstrou uma eficácia de 89,4% na prevenção de lesões genitais externas, em comparação com a população sujeita a placebo (estudo “P020”[21]). Já o estudo “V501-P020 AIN”(31), avaliou a eficácia da vacina tetravalente, durante 36 meses, na prevenção de AIN relacionada com os genótipos 6, 11, 16 e 18, em homens que têm relações sexuais com outros homens. Desse estudo resultou uma eficácia de 77,5% (com um intervalo de confiança de 95%). A novembro de 2014 foi emitido, no Reino Unido, um parecer provisório pelo *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) sobre a extensão da recomendação da vacina tetravalente a homens que praticam sexo com homens, entre os 16 e os 40 anos(36).

Relativamente à vacina bivalente numa população masculina, entre os 10 e 18 anos de idade, a vacinação produziu níveis substancialmente mais altos de anticorpos para os genótipos 16 e 18, em comparação com elementos do sexo feminino de grupos etários equivalentes ou semelhantes(35).

Recomendações recentes do *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP)(37) surgem no sentido da vacinação de rotina aos 11 ou 12 anos com a vacina tetravalente ou bivalente para raparigas, e com a vacina tetravalente para rapazes. O esquema pode ser iniciado aos 9 anos. Países como a Áustria e a Austrália já autorizaram a administração da vacina tetravalente para o sexo masculino; a Áustria foi mais longe e já recomenda

oficialmente a vacina para rapazes entre os 9 e os 15 anos, com vista, essencialmente, à prevenção de condilomas acuminados genitais e à interrupção da cadeia de transmissão sexual(38). Têm sido explorados e debatidos modelos de eficácia e de relação custo/benefício referentes à introdução de rapazes/homens nos atuais protocolos de vacinação(39); apesar dos benefícios para ambos os sexos, parece pouco provável que a introdução dos rapazes em programas de vacinação se revele comportável. Essa cobertura justifica-se e é mais suportável quando a taxa de raparigas vacinadas é baixa, como no caso do Canadá, em 2012, que definiu assim a extensão da vacinação tetravalente a elementos do sexo masculino, entre os 9 e os 36 anos de idade. Nos países da Europa o grande problema parece residir no custo das vacinas (os preços praticados em Portugal estão disponíveis no anexo 3) e no facto dos programas de vacinação serem, em parte ou integralmente, financiados pelo estado. Tal como referido acima, a Áustria destaca-se na vacinação destinada a ambos os sexos, no entanto as vacinas são financiadas na totalidade pelos recetores(39). A maioria das análises económicas define as campanhas dirigidas ao grupo feminino como sendo mais rentáveis, essencialmente por existir uma imunidade de grupo, o chamado “efeito de rebanho”. Exemplificando: teoricamente se 100% das raparigas e 0% dos rapazes estiverem vacinados, então 100% dos casais heterossexuais teriam, pelo menos, uma pessoa vacinada; em condições semelhantes, se 50% das raparigas e 50% dos rapazes estiverem vacinados, apenas aproximadamente 75% dos casais heterossexuais teriam, pelo menos, um parceiro vacinado(40). Um recente estudo holandês(41) avaliou as diferenças na redução da prevalência de doenças sexualmente transmissíveis, como o HPV, quando a vacinação é só dirigida ao sexo feminino e quando é dirigida a ambos os sexos. Resultou que uma redução mais efetiva é conseguida quando só um sexo é vacinado, logo um reforço da vacinação em raparigas pré-adolescentes é mais efetivo na redução da infeção por HPV do que a inclusão de rapazes nos programas existentes. É igualmente importante reforçar a ideia de que os elementos do sexo feminino tiram mais partido desta vacinação pois evitam o CCU, tendo maior motivação para a adesão à prevenção; menos ganhos em saúde para o sexo masculino levam a crer que a implementação da vacinação nunca atingiria níveis de cobertura equiparáveis aos do sexo feminino. Uma vez que é o setor económico que define muitas destas conclusões, a avaliação do binómio custo-benefício poderá ser reavaliado para este grupo quando dados mais sólidos existirem, especialmente sobre a semelhante eficácia do esquema duplo, o que se traduziria em menos gastos. Mais acrescentamos, especialmente sobre a proteção contra reinfeções, em que será importante explorar estratégias dirigidas a homens que têm relações sexuais com homens. Crê-se que esta população poderá beneficiar mais da vacinação do que a população masculina em geral, especialmente em países onde só as raparigas são vacinadas(39).

Assim, num país como o nosso em que a taxa de cobertura das jovens é alta, pressupõe-se que não será rentável nem suportável a inclusão dos rapazes no programa. No entanto parece-nos importante pensar mais além, pois as lesões genitais externas e a AIN, por

exemplo, são tópicos a ter em conta quando pensamos nesta população. A solução poderia passar por uma comparticipação parcial, já que uma comparticipação total parece impossível no quadro socioeconómico atual. Quanto à vacinação do parceiro sexual, casos de relações instáveis ou mudança repetida de parceiras, por exemplo, parecem plenamente selecionáveis, ainda que seja pouco provável que a mulher em consulta admita estes aspetos. Neste campo da prevenção no sexo masculino, destaque para o setor privado, mais apoiante, o que poderá depender em parte do tipo de utentes que assistem, provavelmente com maior poder económico e mais recetivos a medidas preventivas adicionais, podendo também depender do tipo de formação financiada ao profissional e do seu empenho pessoal na tarefa.

Não esquecendo o cerne da questão, parece-nos pertinente introduzir, de modo muito sumário, o que virá a ser o futuro da vacina tetravalente *Gardasil*®: a *Gardasil*® nonavalente(42). A dezembro de 2014, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou nos Estados Unidos da América (EUA), uma nova versão da vacina, que abrange os genótipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58(43). Já na Europa, surgiu recentemente uma opinião positiva sobre a sua introdução no mercado, dada pelo *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) da *European Medicines Agency* (EMA)(44). Aguarda-se a autorização oficial da Comissão Europeia, a autoridade reguladora da introdução de medicamentos na União Europeia. O público-alvo são mulheres entre os 9 e os 26 anos de idade e homens com idades a variar entre os 9 e os 15 anos. Estudos clínicos (anexo 4), determinaram 96,7% de eficácia da vacina na prevenção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais, vulvares e vaginais, provocadas pelos genótipos adicionados (31, 33, 45, 52 e 48). Em termos de comparação com a tetravalente, esta nova vacina é tão eficaz como a antecessora na prevenção de patologias associadas aos genótipos 6, 11, 16 e 18 (anexo 5). Quanto aos efeitos adversos, a reação local à injeção é a mais frequente, com edema e rubor acompanhantes; cefaleia e síncope também referidas, com esta última a requerer observação de cerca de quinze minutos após a administração da vacina.

Abordando agora o papel dos pais na instituição da vacinação, as suas opiniões e atitudes têm um papel essencial no sucesso das novas vacinas. De facto pode tornar-se complicado explicar a importância de vacinar crianças tão novas para um problema que surge essencialmente ligado à atividade sexual desprotegida. De um estudo realizado pelo *Centers for Disease Control and Prevention*, o “NIS Teen 2012”(45), destacamos as razões mais apontadas pelos pais para não vacinarem as suas filhas: não necessária (19,1%), não recomendada pelo médico (14,2%), preocupação com a segurança/efeitos adversos (13,3%), falta de conhecimento (12,6%) e a filha não ser sexualmente ativa (10,1%). No anexo 6 é possível encontrar um quadro resumo das barreiras à vacinação nos adolescentes americanos.

Uma vez que os pais são elementos-chave na hora de decidir sobre a vacinação dos filhos, uma melhor comunicação entre o profissional de saúde e os progenitores é considerada essencial ao aumento das taxas de vacinação(17). Neste contexto existem profissionais que

dizem sentir-se pouco preparados para abordar a temática de forma assertiva e eficaz, não sendo capazes de atender a todas as preocupações expressas pelos pais, resultando isto em recomendações vagas e ineficazes ou na falha total da abordagem(45). Quanto ao cumprimento integral da vacinação, está por sua vez mais dependente do sistema de saúde do que das interações pessoais(46).

Recentemente em Boston, EUA, foi desenhada e testada uma intervenção focada no prestador de cuidados, com o objetivo de melhorar as taxas de vacinação profilática contra o HPV em rapazes e raparigas(18). Neste estudo recorreu-se a um método designado *Performance Improvement Continuing Medical Education* (PI CME), que, de modo sucinto, ajuda o profissional a identificar as áreas de atendimento ao paciente nas quais necessita de melhorar ou mudar o seu desempenho(47). Esta intervenção contou com vários aspetos-alvo(18): contactos repetidos (reuniões a cada 4-6 semanas durante o período do projeto), para estabelecer confiança, responsabilidade e para ajudar o profissional na tarefa de mudar a sua prática; educação focada na morbilidade e mortalidade por HPV, segurança e eficácia da vacina; *feedback* individual sobre as taxas de vacinação; e incentivos (ganhos curriculares) à melhoria da qualidade dos cuidados prestados. Concluiu-se neste estudo que intervenções focadas no prestador de cuidados de saúde, melhorando a sua performance, informação, aplicação de planos, melhoria de estratégias de abordagem, entre outras, têm o potencial de produzir melhorias sustentadas nas taxas de vacinação relacionada com o HPV. Assim, este modelo tem o potencial de ser adotado “além-fronteiras”. Ao utilizarem este modelo, profissionais ditos “ocupados” podem implementar alterações duradouras na sua prática clínica para aumentar as taxas de vacinação(18).

Oportunamente destacamos a resposta mais frequentemente assinalada na questão “Na sua prática clínica, que razões lhe parecem ser as mais plausíveis para as mulheres terem tomado a iniciativa de se vacinarem”: a iniciativa médica. Já na última questão do questionário aplicado, “Na sua prática clínica, que razões lhe parecem ser as mais plausíveis para as mulheres não se terem vacinado”, surgem as dificuldades económicas como opção mais assinalada, seguida da “falta de iniciativa médica”. Logo, do mesmo modo que foi assinalada como razão mais plausível para que uma mulher se vacine, a (falta de) iniciativa médica aparece com uma percentagem de cerca de 50% como razão para a não vacinação. Torna-se indiscutível a necessidade e importância de trabalhar este aspeto, nomeadamente quando falamos da vacinação em pacientes mais velhos, já que quanto aos mais novos a ideia tem sido bem implementada. Ainda sobre a última questão, destaque para as campanhas de vacinação e para o facto da vacina se encontrar no PNV, referências não surpreendentes e que facilmente poderão ser melhoradas.

O receio dos efeitos secundários da vacinação tem um peso considerável na decisão da mulher de não se vacinar, segundo a opinião dos inquiridos. Eles são, na verdade, geralmente leves e o mais reportado é a reação local à vacina(48), com dor, eritema e edema. Outros

foram registados, nomeadamente sistémicos, como febre, diarreia, vómitos e mialgias. Quanto a reações adversas severas, como cefaleia persistente, hipertensão, gastroenterite e broncoespasmo, foram indicadas em apenas cerca de 0,5% dos casos(49). Em termos de contraindicações, apenas referência à reação de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da vacina(20). É tarefa simples informar a mulher destes aspetos, melhorando a adesão à vacinação. Consideramos que o maior problema neste campo prende-se com o facto de não ser possível garantir qual o tipo de resultados a longo prazo: se há perpetuação da protecção, se existem outros efeitos adversos ainda não identificados, entre outros.

Dados os curtos períodos de *follow-up* até agora conseguidos, elaborou-se uma previsão da duração da protecção após a vacinação, daí resultando um modelo matemático que prediz que os níveis de anticorpos anti-HPV 16 e anti-HPV 18 irão diminuir, mas mesmo assim continuar acima dos níveis associados à infeção natural, por pelo menos 20 anos após a vacinação(33). No âmbito destas questões relacionadas com a durabilidade da vacinação, surgem dúvidas pertinentes sobre a necessidade de uma *revacinação*, um conceito ainda não explorado mas que futuramente poderá ser importante debater.

O estudo CLEOPATRA(50), de 2011, merece aqui destaque; trata-se do primeiro estudo em Portugal que quantifica e descreve os números da infeção pelo HPV, constituindo assim uma base de dados para uma futura avaliação do impacto dos programas de vacinação em Portugal. Sobre os resultados deste estudo, a prevalência da infeção pelo HPV é de 19,4%, com a maior prevalência no grupo etário dos 18 aos 24 anos. Subtipos de alto risco foram detetados em 76,5% das infeções, dentro das quais 36,6% envolvem múltiplos genótipos. O genótipo de alto risco mais comumente detetado foi o 16. Pelo menos um dos subtipos 6/11/16/18 foi detetado em 32,6% das infeções. A prevalência de HPV em amostras de citologia normais, é de 16,5%. Estes números tornam-se o ponto de partida para o planeamento de fasquias mais objetivas e rigorosas.

Seria extremamente gratificante se este trabalho abrisse portas para mais abordagens focadas no provedor de cuidados de saúde, não só nos especialistas em Ginecologia e Obstetrícia como é este o caso, mas também abordando a atuação dos profissionais da especialidade de Medicina Geral e Familiar, pois os cuidados de saúde primários são uma importante primeira fonte de aconselhamento da vacinação.

Reconhecemos limitações importantes no estudo que desenvolvemos: a amostra obtida ficou aquém do previsto e as questões formuladas deveriam ter sido testadas por um maior número de elementos, isto porque algumas respostas acabaram por ser redundantes aos olhos de alguns inquiridos, nomeadamente quando confrontamos a resposta “mostra-se favorável” com “elucida a mulher e aguarda a sua decisão”. Aquando da formulação do inquérito

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetria

pareceu-nos razoável colocar as duas alíneas pois o “elucidar a mulher e aguardar a sua decisão” representaria uma exposição dos prós e dos contras da vacinação sem tomar partidos, sem motivações extra, enquanto o “mostrar-se favorável” implicaria igualmente um esclarecimento devido, mas com o acréscimo de um apoio deliberado. cremos que este aspeto terá condicionado as respostas dos inquiridos, mas que no conjunto geral traduzir-se-ão ambas por atitudes positivas perante o assunto. Aproveitando este tópico, notou-se a preocupação dos internos de especialidade em levar a cabo uma intervenção informada, pois por várias vezes demonstraram posições mais ponderadas ao responderem “elucida a mulher e aguarda a sua decisão” ao invés de se mostrarem simplesmente favoráveis. Isto poderá ser uma demonstração da crescente preocupação e importância dadas à comunicação com o paciente. De facto esforços académicos têm sido feitos nesse sentido. Numa outra perspetiva, poderá representar uma especial apreensão em relação ao estabelecimento de um compromisso, responsabilidade que surge quando é dado apoio deliberado sobre o assunto.

6. Conclusão

Não restam dúvidas de que a amostra é concordante com a medida implementada em 2008 pela DGS, de introduzir no PNV a vacina tetravalente *Gardasil®*. Parece aceitável a ideia de se vacinarem os mais novos, entre os 10 e os 13 anos, prolongando a possibilidade de início do esquema até aos 17 e conclusão do mesmo, agora de duas doses, até aos 25 anos(20).

A seleção de casos aumenta depois dos 27 anos, refletindo, muito provavelmente, dúvidas relativas à eficácia e ao perfil de segurança em faixas etárias mais elevadas; a questão do custo poderá colocar-se, mas uma vez que será o paciente a financiar a totalidade da vacina, não caberá ao profissional filtrar estas informações, propondo sempre que adequado. A postura em relação à vacinação no sexo masculino é mais reticente, podendo dever-se a falta de informação, à confiança na imunização de grupo, à descrença nos efeitos positivos...

Sobre as motivações das pacientes, a iniciativa médica surge destacada em dimensões opostas: se na opinião dos profissionais é a razão que mais leva as mulheres a optarem por vacinar-se, é também uma das principais falhas apontadas e portanto responsáveis pela não vacinação. Trata-se, sem dúvida, de um campo a explorar e a melhorar, tal como já referido por inúmeras vezes ao longo deste estudo. As campanhas publicitárias, como foi o exemplo da campanha de educação "Passa a Palavra", iniciada em 2009, foram muito mais exploradas e difundidas precisamente aquando da inserção da vacina no PNV; seria um campo relativamente fácil de reavivar e com prováveis impactos substanciais. A constatação do óbvio é de facto uma perda de tempo, mas a verdade é que a ideia de uma comparticipação económica parcial deveria ser um assunto na ordem do dia.

Ficam muitas questões em aberto, é certo, mas seria de facto interessante uma eventual extensão deste estudo a profissionais da área de Medicina Geral e Familiar, para além da exploração adicional dos motivos e justificações sobre a posição dos profissionais.

Por fim, e como sugestões finais, uma reavaliação da abrangência da vacina ao género masculino e a atualização do conhecimento sobre a vacinação em faixas etárias superiores parecem-nos importantes, para além da manutenção do esforço que tem sido feito para vacinar as raparigas em idade adequada e ainda melhoria da "repescagem" das que não tiveram oportunidade de fazê-lo. Os objetivos finais devem passar por garantir que as taxas de incidência e de mortalidade do CCU baixem para níveis mais aceitáveis, não entrando mais no tão temido "Top 10" nacional.

Bibliografia

1. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer: World Health Organization; 2014 [updated November 2014; cited 2014]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>.
2. Park H, Lee S, Lee I, Ryu H, Cho A, Kang Y, Hong S, Kim S, Seong S, Shin S, Kim T. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: Relationship between infection rate and mode of delivery. *Viol J.* 2012 2012/04/12;9(1):1-7.
3. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2005 Mar;32 Suppl 1:S16-24. PubMed PMID: 15753008.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology.* 1999 Sep;189(1):12-9. PubMed PMID: 10451482.
5. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report. 2014:6-18.
6. Castellsagué DM, De Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX. World Wide human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303-15. PubMed PMID: 16507827
7. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine.* 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S16-22. PubMed PMID: 16219398.
8. Comprehensive cervical cancer control - A guide to essential practice - Second edition [Internet]. WHO. 2014 [cited 2015]. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>.
9. Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2006 Sep 1;43(5):624-9. PubMed PMID: 16886157.
10. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1266-97.
11. Risco de Morrer 2012. Instituto Nacional de Estatística, Direção Geral Saúde, 2014.49-50.
12. Miranda N, Portugal C, Nogueira PJ, Farinha CS, Soares A, Alves MI, Rosa MV, Serra L, Martins J, Oliveira AL, Afonso D Portugal - Doenças Oncológicas em números 2014. Direção-Geral da Saúde, 2014.11-48.
13. Leça A, Calé, E., Castelão, I., Valente, P., Fernandes, T. A vacinação contra o vírus do papiloma humano (HPV) em Portugal. *Boletim Vacinação - edição especial, DGS.* 2014;8:1-4.
14. INE. Risco de Morrer 2012. Destaque. 2014.
15. Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males The Advisory Committee on Immunization Practices; 2011 [updated December 23, 2011; cited 2014]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6050a3.htm>.
16. HPV vaccine information for clinicians- fact sheet: Centers for Disease Control and Prevention; 2012 [updated July 8, 2012; cited 2014]. Available from: <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-hcp.htm>.
17. Kimmel S. Adolescent vaccination: physician challenges and solutions. *J Adolesc Health.* 2010;46:16-23.

18. Perkins RB, Zisblatt L, Legler A, Trucks E, Hanchate A, Gorin SS. Effectiveness of a provider-focused intervention to improve HPV vaccination rates in boys and girls. *Vaccine*. 2014 Nov 24. PubMed PMID: 25448095.
19. De Vincenzo R, Conte C, Ricci C, Scambia G, Capelli G. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. *International journal of women's health*. 2014;6:999-1010. PubMed PMID: 25587221.
20. Circular Normativa nº 016/2014: Programa Nacional de Vacinação - Alteração do esquema da vacina contra infecções por vírus do Papiloma humano (HPV). Portugal: Direcção-Geral da Saúde 2014. p. 1-3.
21. HPV Vaccine - Questions & Answers: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2014 [updated August 6, 2014; cited 2014]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/vac-faqs.htm>.
22. Bonanni P, Bechini A, Donato R, Capei R, Sacco C, Levi M, Boccalini S. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Therapeutic advances in vaccines*. 2015 Jan;3(1):3-12. PubMed PMID: 25553242.
23. Denny L. Safety of HPV vaccination: a FIGO statement. *int J Gynecol Obstet*. 2013;123(3):187-8. PubMed PMID: 24139200.
24. Schwarz T, Spaczynski M, Wysocki J, et al. Persistence of immune response 7 years after administration of the HPV-16/18 as04-adjuvanted vaccine to women aged 15-55 years. Poster presented at: Eurogin 2013: HPV at a Crossroads - 30 Years of Research and Practice. 2013; Florence, Italy.
25. Cervical Cancer Prevention: National Cancer Institute at the National Institutes of Health; 2015 [updated Feb 2015; cited 2015]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/cervical/HealthProfessional/page2>.
26. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Brown DR, Ferenczy A, Harper DM, Koutsky LA, Kurman RJ, Lehtinen M, Malm C, Olsson SE, Ronnett BM, Skjeldestad FE, Steinwall M, Stoler MH, Wheeler CM, Taddeo FJ, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Marchese R, Esser MT, Bryan J, Jansen KU, Sings HL, Tammis GM, Saah AJ, Barr E. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006;24:5571-83. PubMed PMID: 16753240.
27. Nygård M, Krüger Kjaer S, Dillner J, et al. Long-term effectiveness and immunogenicity of Gardasil™ in the Nordic countries. Poster presented at: Eurogin 2013: HPV at a Crossroads - 30 Years of Research and Practice. 2013; Florence, Italy.
28. Iversen OE. Long-term extension study of Gardasil in adolescents: results through month 96. Poster presented at: Eurogin 2013: HPV at a Crossroads - 30 Years of Research and Practice. 2013; Florence, Italy.
29. Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Saah A. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One*. 2013;8(12):6-10. PubMed PMID: 24391768.
30. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;362(5):401-11. PubMed PMID: 21288094.
31. Palefsky J, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall B, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner E. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1576-85.
32. Huang LM ST, Valencia A, et al. Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 as as4-adjuvanted vaccine in adolescent girls aged 10-14 years: 7-year follow-up. Poster presented at: Eurogin 2013: HPV at a Crossroads - 30 Years of Research and Practice. 2013; Florence, Italy.
33. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borja PC, Sanchez N, Zahaf T, Catteau G, Geeraerts B, Descamps D. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study

- up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(8). PubMed PMID: 25424918.
34. Schwarz T.F. SM, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Schulze K, Poncelet SM, Catteau G, Thomas F, Descamps D. Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Hum Vaccin.* 2011;7(9):958-65. PubMed PMID: 21892005.
 35. Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M, Levänen H, Tocklin T, Godeaux O, Lehtinen M, Dubin G Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health.* 2009;44(1):33-40. PubMed PMID: 19101456.
 36. MSD SP. Sanofi Pasteur MSD welcomes the JCVI interim recommendation for Gardasil® HPV vaccination for MSM aged 16-40 years 2014.
 37. Markowitz L, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, Bocchini JA, Unger ER. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): CDC; 2014 [updated August 29, 2014; cited 2014]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6305a1.htm>.
 38. Koulova A, Tsui J, Irwin K, Damme PV, Biellik R, Aguado MT. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high income countries, June 2006- January 2008. *Vaccine.* 2008;26(51):6529-41. PubMed PMID: 18805453.
 39. Introduction of HPV vaccines in EU countries - an update. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2012.13-20.
 40. Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily MC. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J Infect Dis.* 2011;204(3):372-6. PubMed PMID: 21742835.
 41. Bogaards JA, Kretzschmar M, Xiridou M, Meijer CJLM, Berkhof J, Wallinga J. Sex-Specific Immunization for Sexually Transmitted Infections Such as Human Papillomavirus: Insights from Mathematical Models. *PLoS Med* 2011;8(12). PMC3243713.
 42. Merck & Co. I. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - GARDASIL. 2014.
 43. FDA. FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV 2014 [updated 2014; cited 2015]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>.
 44. MSD SP. GARDASIL® 9, New HPV Vaccine from Sanofi Pasteur MSD Granted Positive Opinion by European Committee for Medicinal Products for Human Use 2015 [updated 2015; cited 2015]. Available from: <http://www.multivu.com/players/English/7483651-gardasil9-vaccine-sanofi-pasteur/>.
 45. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013—United States.: Centers for Disease Control and Prevention; 2013 [updated July 26, 2013; cited 2014]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6229a4.htm>.
 46. Kouyoumdjian FG, Bailowitz A. Completion of the human papillomavirus vaccine series in females attending an urban immunization clinic. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:718-9. PubMed PMID: 21343841.
 47. Performance Improvement Continuing Medical Education (PI CME): American Medical Association; [cited 2015]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/education-careers/continuing-medical-education/physicians-recognition-award-credit-system/accredited-cme-provider-resources/performance-improvement-cme.page>.
 48. Kang S, Kim KH, Kim YT, Kim JH, Song YS, Shin SH, Ryu HS, Han JW, Kang JH, Park SY. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:1013-9. PubMed PMID: 17986242.
 49. Gonçalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HM, de Melo AG, Giraldo PC. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Braz J Infect Dis.* 2014. PubMed PMID: 24780368.
 50. Pista A, de Oliveira CF, Cunha MJ, Paixao, MT, Real O. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Aug;21(6):1150-8. PubMed PMID: 21792018.

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetrícia

51. Infarmed MdSe. Prontuário Terapêutico on-line [cited 2015]. Available from: <https://www.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=cervarix&x=0&y=0&rb1=0>.
52. Holman DM, Benard V, Roland KB, Watson M, Liddon N, Stokley S. Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. *JAMA pediatrics*. 2014 Jan;168(1):76-82. PubMed PMID: 24276343.

ANEXO 1

Inquérito aplicado no âmbito do presente estudo

INQUÉRITO AOS MÉDICOS E INTERNOS DA
ESPECIALIDADE DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

O meu nome é Ana Teresa Salvador Domingos, sou aluna do 6º ano do Curso de Medicina da Universidade da Beira Interior, na Covilhã, e com vista à elaboração da minha tese de Mestrado pretendo efetuar um estudo epidemiológico da atitude dos internos e médicos especialistas em Ginecologia e Obstetria sobre a utilização da vacina profilática contra o HPV na sua prática clínica.

Venho pedir a sua colaboração para o preenchimento deste pequeno questionário, individual e anónimo, com um tempo médio de resposta de 5 minutos. Deve evitar colocar qualquer informação que o/a possa identificar.

Desde já agradeço a amabilidade da sua participação, que me vai ser muito útil, e da qual espero obter informação pertinente para a melhoria dos cuidados de saúde da Mulher.

Para qualquer informação pode contactar-me através do e-mail: a25105@fcsaude.ubi.pt

1. Dados demográficos:

- a. Idade
- b. Sexo (m/f)
- ☐ Masculino
- ☐ Feminino
- c. Região do País onde trabalha
- ☐ Região Norte
- ☐ Região Centro
- ☐ Região Sul
- ☐ Ilha da Madeira
- ☐ Ilhas dos Açores
- d. Local de trabalho
- ☐ Instituição pública
- ☐ Instituição privada
- ☐ Ambas

1

- e. Formação académica
- ☐ Interno de Especialidade
- ☐ Especialista de Ginecologia e Obstetria
- f. Prática clínica
- ☐ Principalmente Ginecologia
- ☐ Principalmente Obstetria
- ☐ Ginecologia e Obstetria, sem diferença significativa
2. Vacinação profilática contra o HPV
- a. Sobre a inclusão da vacina contra o HPV no Plano Nacional de Vacinação (PNV)
- ☐ Não concorda
- ☐ Não concorda, nem discorda
- ☐ Concorda
- b. Sobre a Vacinação Oportunista - até aos 26 anos
- ☐ Aconselha todas as mulheres a serem vacinadas
- ☐ Aconselha vacinar apenas casos selecionados
- ☐ Fora do PNV, não aconselha a vacinação
- ☐ Em nenhum caso aconselha a vacinação
- c. Sobre a Vacinação Oportunista - dos 27 aos 45 anos
- ☐ Aconselha todas as mulheres a serem vacinadas
- ☐ Aconselha vacinar apenas casos selecionados
- ☐ Em nenhum caso aconselha a vacinação
- d. Sobre a Vacinação Oportunista - depois dos 45 anos
- ☐ Aconselha todas as mulheres a serem vacinadas
- ☐ Aconselha vacinar apenas casos selecionados
- ☐ Em nenhum caso aconselha a vacinação

2

<p>3. Atitude clínica face à vacinação contra o HPV</p> <p>a. Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação da sua filha (sexo feminino):</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Mostra-se sempre favorável à vacinação<input type="radio"/> Mostra-se favorável à vacinação, apenas no âmbito do PNV<input type="radio"/> Elucida a mulher, e aguarda a sua decisão<input type="radio"/> Desaconselha a vacinação <p>b. Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação do seu filho (sexo masculino):</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Mostra-se favorável à vacinação<input type="radio"/> Elucida a mulher, e aguarda a sua decisão<input type="radio"/> Desaconselha a vacinação <p>c. Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação para si própria:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Mostra-se favorável à vacinação<input type="radio"/> Mostra-se favorável à vacinação em situações especiais<input type="radio"/> Elucida a mulher, e aguarda a sua decisão<input type="radio"/> Desaconselha a vacinação <p>d. Quando uma mulher lhe pede conselho sobre a vacinação do seu parceiro sexual:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Mostra-se favorável à vacinação<input type="radio"/> Elucida a mulher, e aguarda a sua decisão<input type="radio"/> Desaconselha a vacinação <p>4. Atitude das mulheres face à vacinação</p> <p>a. Na sua prática clínica, que razões lhe parecem ser as mais plausíveis para as mulheres terem tomado a iniciativa de se vacinarem (por favor assinalar três):</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Campanhas de publicitação<input type="checkbox"/> A vacina estar no PNV<input type="checkbox"/> Nível sócio-económico e cultural elevado<input type="checkbox"/> Iniciativa médica<input type="checkbox"/> Casos de doença por HPV em familiar ou conhecidos<input type="checkbox"/> Antecedentes pessoais de doença por HPV<input type="checkbox"/> Outros	<p>b. Na sua prática clínica, que razões lhe parecem ser as mais plausíveis para as mulheres não se terem vacinado (por favor assinalar três):</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Deficiente publicitação<input type="checkbox"/> Receio dos efeitos secundários da vacina<input type="checkbox"/> Receio de estigmatização<input type="checkbox"/> Dificuldades económicas<input type="checkbox"/> Falta de iniciativa médica<input type="checkbox"/> Baixo nível cultural<input type="checkbox"/> Outros <p>Deseja acrescentar alguma observação?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Mais uma vez agradeço a colaboração!</p>
3	4

ANEXO 2

Número de óbitos e taxas de mortalidade por Tumor Maligno do Colo do Útero, em Portugal
Continental (2008-2012)

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetria

Tabela 8 - Número de óbitos e taxas de mortalidade por Tumor Maligno do Colo do Útero, em Portugal Continental (2008-2012)(11, 12).

Tumor Maligno do Colo do Útero					
	2008	2009	2010	2011	2012
Número de óbitos	233	255	216	240	216
Taxa bruta de mortalidade (por 100.000 habitantes)	4,50	4,90	4,10	4,60	3,9
Taxa de mortalidade padronizada para todas as idades (por 100.000 habitantes)	3,40	3,70	2,90	3,30	2,8

ANEXO 3

Características gerais das vacinas comercializadas em Portugal

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetrícia

Tabela 9 - Características gerais das vacinas comercializadas em Portugal(51).

Nome do medicamento	Dosagem/Composição	Dispensa	Forma farmacêutica	PVP	Comparticipação (se aplicável)
<i>Cervarix®</i>	Proteína L1 HPV 16, 40µg/ml + Proteína L1 HPV 18, 40µg/ml	MSRM	Susp. Inj.	72,47€	37%
<i>Gardasil®</i>	Prot. L1 HPV 6 (20µg) + HPV 11 (40µg) + HPV 16 (40µg) + HPV 18 (20µg)	MSRM	Susp. Inj	119,81€	0%

ANEXO 4

Análise da eficácia da Gardasil 9 no combate aos genótipos 31, 33, 45, 52 e 58, em mulheres dos 16 aos 26 anos

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetrícia

Tabela 10 - Análise da eficácia da Gardasil 9 no combate aos genótipos 31, 33, 45, 52 e 58, em mulheres dos 16 aos 26 anos(42).

Table 7: Analysis of Efficacy of GARDASIL 9 against HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 in the PPE* Population of 16- through 26-Year-old Girls and Women

Disease Endpoint	GARDASIL 9 N [‡] =7099		GARDASIL N [‡] =7105		GARDASIL 9 Efficacy % (95% CI)
	n [‡]	Number of cases	n [‡]	Number of cases	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, ValN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer	6016	1	6017	30	96.7 (80.9, 99.8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 1	5948	1	5943	69	98.6 (92.4, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3 or AIS	5948	1	5943	27	96.3 (79.5, 99.8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Vulvar or Vaginal Disease	6009	1	6012	16	93.8 (61.5, 99.7)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥6 Months [§]	5939	26	5953	642	96.2 (94.4, 97.5)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥12 Months [¶]	5939	15	5953	375	96.1 (93.7, 97.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related ASC-US HR-HPV Positive or Worse Pap [#] Abnormality	5881	35	5882	462	92.6 (89.7, 94.8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Biopsy	6016	7	6017	222	96.9 (93.6, 98.6)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Definitive Therapy [§]	6012	4	6014	32	87.5 (65.7, 96.0)

*The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within one year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1, and who remained PCR negative to the relevant HPV type(s) through one month post-dose 3 (Month 7); data from Study 1 (NCT00543543).

[‡]N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one injection

[‡]n=Number of individuals contributing to the analysis

[§]Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits at least six months apart

[¶]Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits over 12 months or longer

[#]Papanicolaou test

[§]Including loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and conization

CI=Confidence Interval

CIN=Cervical Intraepithelial Neoplasia, VIN=Vulvar Intraepithelial Neoplasia, ValN=Vaginal Intraepithelial Neoplasia,

AIS=Adenocarcinoma In Situ, ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance

HR=High Risk

ANEXO 5

Análise comparativa da eficácia entre a Gardasil 9 e a Gardasil para os subtipos 6, 11, 16 e 18, numa população feminina entre os 9 e os 26 anos de idade

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetrícia

Tabela 11 - Análise comparativa da eficácia entre a Gardasil 9 e a Gardasil para os subtipos 6, 11, 16 e 18, numa população feminina entre os 9 e os 26 anos de idade(42).

Table 8: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) Between GARDASIL 9 and GARDASIL for HPV Types 6, 11, 16, and 18 in the PPI* Population of 9- through 26-Year-Old Girls and Women

POPULATION	GARDASIL 9		GARDASIL		GARDASIL 9/ GARDASIL	
	N [†] (n [‡])	GMT mMU [§] /mL	N [†] (n [‡])	GMT mMU [§] /mL	GMT Ratio	(95% CI) [¶]
Anti-HPV 6						
9- through 15-year-old girls	300 (273)	1679.4	300 (261)	1565.9	1.07	(0.93, 1.23)
16- through 26-year-old girls and women	6792 (3993)	893.1	6795 (3975)	875.2	1.02	(0.99, 1.06)
Anti-HPV 11						
9- through 15-year-old girls	300 (273)	1315.6	300 (261)	1417.3	0.93	(0.80, 1.08)
16- through 26-year-old girls and women	6792 (3995)	666.3	6795 (3982)	830.0	0.80	(0.77, 0.83)
Anti-HPV 16						
9- through 15-year-old girls	300 (276)	6739.5	300 (270)	6887.4	0.97	(0.85, 1.11)
16- through 26-year-old girls and women	6792 (4032)	3131.1	6795 (4062)	3156.6	0.99	(0.96, 1.03)
Anti-HPV 18						
9- through 15-year-old girls	300 (276)	1956.6	300 (269)	1795.6	1.08	(0.91, 1.29)
16- through 26-year-old girls and women	6792 (4539)	804.6	6795 (4541)	678.7	1.19	(1.14, 1.23)

*The PPI population consisted of individuals who received all three vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, were naive (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1, and among 16- through 26-year-old girls and women PCR negative to the relevant HPV type(s) through one month Post-dose 3 (Month 7). The data for 16- through 26-year-old girls and women are from Study 1 (NCT00543543), and the data for 9- through 15-year-old girls are from Study 3 (NCT01304498).

[†]N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one injection

[‡]n=Number of individuals contributing to the analysis

[§]mMU=milli-Merck Units

[¶]Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67

CI=Confidence Interval

GMT=Geometric Mean Titers

cLIA=Competitive Luminex Immunoassay

ANEXO 6

Resumo das principais barreiras à vacinação do HPV entre os adolescentes americanos

Vacinação profilática contra o HPV: resultado de inquérito aplicado a médicos internos e especialistas da área de Ginecologia e Obstetrícia

Quadro 1 - Resumo das principais barreiras à vacinação do HPV entre os adolescentes americanos(52).

Profissionais de Saúde
Atitudes e preocupações dos pais sobre as vacinas
Preocupações económicas
Falta de conhecimento
Inadequado reembolso/cobertura de seguradoras
Preferência por vacinar adolescentes mais velhos vs mais novos
Preferência por vacinar raparigas vs rapazes
Pais
Inexistência de recomendação por parte de um profissional de saúde
Necessidade de mais informação
Opinião de que a criança será jovem demais para a vacinação
Preocupação com efeitos adversos, segurança e pouco tempo de existência
Custo da vacina
Dificuldade em encontrar uma clínica que ofereça a vacina
Populações desfavorecidas e carentes
Conhecimento limitado acerca do HPV e da sua vacina
Falta de cobertura por parte de seguradoras
Não receber recomendação por parte de um profissional de saúde
Falta de confiança no sistema de saúde
Fatores culturais
Estatuto de imigrante
Sexo masculino
Falta de percepção sobre as vantagens ou necessidade da vacina
Desconhecimento da aplicabilidade da vacina ao sexo masculino
Inexistência de recomendação por parte de um profissional de saúde
Custo da vacina
Barreiras específicas à conclusão das três doses da vacina
Falta de cobertura de seguros
Falta de um local de saúde fixo
Inexistência de recomendação por parte de um profissional de saúde
Pouco contacto com o sistema de saúde
Desconhecimento ou esquecimento sobre doses adicionais