

Instituto de Administração da  
Saúde e Assuntos Sociais,  
IP-RAM

**S 3** **CN**  
31-10-2008 0 . 0 . 0 . 0  
Original

**Assunto: “Programa Regional de Vacinação –  
Introdução da vacina contra infeções por  
Vírus do Papiloma Humano (HPV)”**

**Para: Todos os médicos e enfermeiros dos  
serviços integrantes do Sistema Regional de Saúde**

A vacina contra infeções por Vírus do Papiloma Humano (vacina HPV) é agora introduzida no Programa Regional de Vacinação tal como acontece a nível nacional, quando por despacho ministerial de 20 de Março de 2008<sup>1</sup> foi autorizada a sua inclusão no Plano Nacional de Vacinação (PNV).

**A administração da vacina, em esquema de rotina, vai acontecer a todas as raparigas que completam 13 anos em cada ano civil.**

A vacinação com a vacina HPV ocorrerá, para além da administração por rotina, em formato de campanha dirigida às raparigas que completem 17 anos em 2009, 2010 e 2011. Esta campanha terá norma própria que será emanada em circular à data da entrada em vigor.

Face ao anteriormente exposto, o Instituto de Administração da Saúde e Assuntos Sociais, IP-RAM adapta e transcreve a Circular Normativa n.º 22/DSCS/DPCD de 17/10/2008, da Direcção-Geral da Saúde.

<sup>1</sup> Despacho n.º 8378/2008 da Senhora Ministra da Saúde, publicado no Diário da República, 2ª Série - N.º 57

## 1. Norma

### 1.1. População alvo

A vacinação universal de rotina com a vacina HPV aplica-se às jovens que fazem 13 anos de idade no respectivo ano civil, iniciando-se com a coorte de nascimento em 1995 (13 anos em 2008) (Quadro I)<sup>2</sup>.

Para não se perderem oportunidades de vacinação, a vacina pode ser administrada a partir dos 12 anos de idade, respeitando a coorte alvo, ou seja, as raparigas com 12 anos que irão completar 13 anos em cada ano civil.

As jovens das coortes nascidas em 1995 ou após, que não se vacinam na idade recomendada, podem iniciar o esquema até aos 18 anos de idade, inclusive (Quadro I).

A vacinação não requer a realização de qualquer teste analítico prévio.

Quadro I - Vacinação de rotina com a Vacina HPV (aos 13 anos de idade)

Ano de nascimento \ Ano de vacinação	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1995	13 anos	18 anos				
1996		13 anos	18 anos			
1997			13 anos	18 anos		
1998				13 anos	18 anos	

 Vacinação da coorte     
  Período em que a coorte pode ser vacinada

**Nota: As raparigas das coortes em referência não perdem o direito à vacinação até aos 18 anos inclusive, pese embora a campanha que se inicia em Janeiro vá terminar em 2011.**

<sup>2</sup> DGS - Circular Normativa nº 22/DSCS/DPCD de 17/10/2008

## 1.2. Esquema cronológico recomendado

A vacina a administrar por rotina às jovens com 13 anos de idade em 2008 (nascidas em 1995) é tetravalente (Gardasil®), contra os genótipos 6, 11, 16 e 18 de HPV, segundo o esquema: 0, 2 e 6 meses. O esquema vacinal fica completo com 3 doses (Resumo das Características do Medicamento – RCM)<sup>3</sup>.

O Programa Regional de Vacinação (PRV) é, tal como o nacional (PNV), o que consta no Quadro II.

**Quadro II - Programa Regional de Vacinação, esquema recomendado (Outubro de 2008)<sup>4</sup>**

Vacinas contra	Idades											
	0, Nascimento	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	15 meses	18 meses	5-6 anos	10-13 anos	Toda a vida 10/10 anos	
Tuberculose	BCG											
Poliomielite		VIP 1		VIP 2		VIP 3			VIP 4			
Difteria-Tétano-Pertussis		DTPa 1		DTPa 2		DTPa 3		DTPa 4	DTPa 5	Td	Td	
Infeções por <i>Haemophilus influenzae b</i>		Hib 1		Hib 2		Hib 3		Hib 4				
Hepatite B	VHB 1	VHB 2				VHB 3				VHB(a) 1,2,3		
Sarampo Parotidite Rubéola							VASPR 1		VASPR 2			
Doença Meningocócica C			MenC 1		MenC 2		MenC 3					
Infeções por Vírus do Papiloma Humano											HPV 1, 2, 3	

(a) VHB: aplicável apenas aos nascidos <1999, não vacinados, segundo o esquema 0,1 e 6 meses.

<sup>3</sup> Todas as referências feitas ao RCM nesta Circular dizem respeito à sua actualização de 02/09/2008.

<sup>4</sup> DGS - Circular Normativa nº 22/DSCS/DPCD de 17/10/2008

### 1.3. Intervalos entre múltiplas doses da vacina HPV

Para a vacina HPV tetravalente devem ser respeitados intervalos mínimos de 1 mês, entre a primeira e a segunda dose, e de 3 meses entre a segunda e a terceira dose (RCM).

O fabricante refere que o esquema vacinal deve ser concluído no primeiro ano após a toma inicial. Assim, devem ser efectuadas todas as diligências para que esta recomendação seja cumprida (através de convocatórias ou outros métodos de procura activa).

Nas jovens que, excepcionalmente, tenham interrompido o esquema vacinal recomendado apenas será necessário completá-lo com as doses em falta, o mais precocemente possível, independentemente do tempo decorrido desde a administração da última dose. Esta recomendação pode vir a ser alterada perante resultados de novos estudos.

### 1.4. Descrição da vacina (RCM e Programa Nacional de Vacinação 2006)

<p><b>Genótipo de vacina</b></p>	<p>A vacina tetravalente, Gardasil®, é composta por proteínas L1 da cápside de cada um dos genótipos envolvidos (HPV 6, 11, 16 e 18) e tem a seguinte composição: HPV 6 – 20 µg; HPV 11 – 40 µg; HPV 16 – 40 µg; HPV 18 – 20 µg.</p> <p>As proteínas L1 apresentam-se sob a forma de partículas semelhantes aos vírus (<i>virus like particles</i> - VLP), não são infecciosas e são produzidas por tecnologia de DNA recombinante do Vírus do Papiloma Humano (HPV).</p> <p>É utilizado o adjuvante amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio (225 µg de alumínio). A solução injectável também inclui cloreto de sódio, L-histidina, polissorbató 80, borato de sódio e água para preparações injectáveis.</p>
<p><b>Indicações terapêuticas</b></p>	<p>“Gardasil é uma vacina para a prevenção de lesões genitais pré-cancerosas (colo do útero, vulva e vagina), cancro do colo do útero e verrugas genitais externas (condiloma acuminado) causalmente relacionados com o Papilomavírus Humano (HPV) dos genótipos 6, 11, 16 e 18...” (RCM).</p> <p>A imunogenicidade da vacina está demonstrada entre os 9 e os 26 anos de idade.</p>
<p><b>Contra-indicações</b></p>	<p>Reacção de hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes da vacina (RCM).</p>

<b>Precauções</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença aguda grave, com ou sem febre (vacinar logo que haja melhoria da sintomatologia) (RCM e PNV 2006);</li> <li>• Os indivíduos com alterações da coagulação têm risco acrescido de hemorragia se foram vacinados por via intramuscular (mediante prescrição médica);</li> <li>• Gravidez.</li> </ul>
<b>Reacções adversas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacções muito frequentes: febre, rubor, dor e tumefacção no local da picada;</li> <li>• Reacções frequentes: equimose ou prurido no local da picada;</li> <li>• Reacções muito raras: broncospasmo.</li> </ul>
<b>Conservação</b>	A vacina deve ser conservada entre 2°C e 8°C, protegida da luz e não congelada.
<b>Dosagem e administração</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 mL;</li> <li>• Intramuscular (músculo deltóide, na face externa da região antero-lateral do terço superior do braço esquerdo);</li> <li>• A vacina deve ser agitada antes de administrar (depois de agitar apresenta-se sob a forma de uma solução turva esbranquiçada)</li> </ul>

Nota: Para mais informação consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>).

No acto de vacinação, a jovem deve estar sentada. Deverá permanecer no centro de saúde 30 minutos após ser vacinada.

### 1.5. Compatibilidade com outras vacinas

À data apenas existem estudos de compatibilidade da vacina tetravalente HPV com a vacina contra a hepatite B (VHB). Estas vacinas podem ser administradas em simultâneo, recomendando-se locais anatómicos distintos (RCM).

Não estão disponíveis estudos que suportem a administração concomitante com outras vacinas.

Assim, para as restantes vacinas, recomenda-se um intervalo mínimo de 4 semanas em relação à administração da vacina HPV. Esta recomendação pode vir a ser alterada perante resultados de novos estudos.

## 1.6. Intercambialidade

As duas vacinas, actualmente existentes no mercado, não são intercambiáveis. Como tal, as jovens que tenham o esquema vacinal incompleto com a vacina bivalente Cervarix<sup>®</sup>, devem terminar o esquema com a mesma vacina de acordo com a prescrição médica.

As jovens que já estiverem vacinadas com Cervarix<sup>®</sup> (3 doses) não serão revacinadas com Gardasil<sup>®</sup>, no âmbito do Programa Regional de Vacinação.

## 1.7. Vacinação em circunstâncias especiais

### 1.7.1. Gravidez e amamentação

Apesar de não haver evidência científica de anomalias fetais associadas à vacinação durante a gravidez, por precaução, é recomendado adiar a vacinação até depois da gestação (RCM). Esta recomendação não justifica a realização de testes de gravidez antes da administração da vacina HPV.

Se, inadvertidamente, for administrada uma dose durante a gravidez, as restantes doses do esquema devem ser adiadas para depois da gravidez.

No entanto, se o risco de infecção durante a gravidez for elevado e as oportunidades de vacinação após a gravidez forem reduzidas, é possível que os benefícios ultrapassem o potencial risco da vacinação (HPA, 2008). Nestas circunstâncias, a vacina poderá ser administrada mediante prescrição médica.

A vacina pode ser administrada durante a amamentação. Em mulheres que foram vacinadas durante o período da amamentação não se verificou qualquer efeito atribuível à vacina HPV tetravalente nos recém-nascidos e não houve redução da sua imunogenicidade (RCM).

#### 1.7.2. Indivíduos com alterações imunitárias

Indivíduos com deficiente resposta imunitária por doença ou por terapia com imunossuppressores, podem não atingir a resposta imunológica desejada (RCM).

Poderá ser considerada a revacinação, mediante prescrição médica, após o fim da terapêutica imunossupressora ou após a cura/recuperação da doença (HPA, 2008).

#### 1.7.3. Terapêutica com produtos contendo imunoglobulinas

De acordo com as recomendações do Programa Nacional de Vacinação 2006 (Orientações Técnicas nº 10 da DGS).

#### 1.7.4. Indivíduos com alterações da coagulação

Os indivíduos com risco de diátese hemorrágica, trombocitopenia, alterações da coagulação ou que fazem terapêutica anticoagulante, têm risco acrescido de hemorragia se forem vacinados por via intramuscular.

A vacina HPV pode ser administrada por via intramuscular às jovens com alterações da coagulação, mediante prescrição médica e com as seguintes precauções:

- Vacinar após a terapêutica com factores de coagulação ou outros, se estiver indicada;
- Utilizar uma agulha com calibre 23 *gauge* ou menos;
- Exercer pressão no local da injeção durante 2 a 5 minutos, sem friccionar.

### 1.8. Reacções anafilácticas e seu tratamento

De acordo com as recomendações do Programa Nacional de Vacinação 2006 (Orientações Técnicas nº 10 da DGS).

### 1.9. Farmacovigilância

Apesar de já terem sido administradas mundialmente cerca de 30 milhões de doses desta vacina (Glismann *et al.*, 2008), todas as reacções adversas graves e/ou inesperadas ou esperadas, mas ocorrendo com uma frequência inusitada, devem ser cuidadosamente monitorizadas e imediatamente notificadas à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).

### 1.10. Meta para 2008 e estratégias vacinais

Pelo menos 50% das jovens da coorte de 1995 devem receber a primeira dose da vacina até 31 de Dezembro de 2008.

As estratégias de vacinação serão decididas localmente em função da população alvo e dos recursos existentes, designadamente a convocação faseada das jovens.

### 1.11. Aspectos a contemplar na Educação para a saúde

Aquando da administração da vacina HPV, as jovens devem ser informadas que:

- A vacina não protege contra todos os genótipos de HPV causadores de cancro do colo do útero;
- A vacina não tem eficácia terapêutica para infecções eventualmente já existentes por genótipos de HPV incluídos na vacina. No entanto, tratando-se de uma vacina tetravalente, será eficaz contra os genótipos ainda não adquiridos;
- A vacina não protege de outras infecções sexualmente transmissíveis, pelo que devem adoptar comportamentos seguros;
- Deverão iniciar a rotina de rastreio do cancro do colo do útero, dois anos após o início da vida sexual activa;

- Deverão informar o serviço onde foram vacinadas, se ocorrerem reacções adversas alegadamente atribuídas à administração desta vacina.

## 2. Avaliação

A vacinação da coorte de 1995 terá uma avaliação inicial em 31 de Dezembro de 2008, através da proporção de jovens vacinadas/inoculações com a 1ª dose da vacina HPV em conformidade com o levantamento prévio que já foi realizado pelos Centros de Saúde

A partir de 2009, inclusive, a **cobertura vacinal** com esta vacina fará parte integrante da avaliação do Programa Regional de Vacinação.

## 3. Justificação

A vacinação das jovens no início da adolescência, de forma gratuita e universal, com a vacina HPV, tem como objectivo diminuir a incidência das doenças que podem ser prevenidas pela (s) vacina (s), com destaque para o cancro do colo do útero. Esta decisão baseia-se na informação epidemiológica sobre as infecções/doenças por HPV em Portugal, sua incidência, letalidade e mortalidade (*burden of disease*) e nas limitações e dificuldades verificadas com o rastreio do cancro do colo do útero, quer a nível nacional, quer a nível regional .

Para mais informação deve ser consultado o texto de apoio a esta Circular, que foi disponibilizado pela DGS, e que segue em anexo.

## 4. Referências bibliográficas

Australian Government. The Australian Immunisation Handbook. 9th edition; Janeiro 2008 ([http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/5335A7AB925D3E39CA25742100194409/\\$File/handbook-9.pdf](http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/5335A7AB925D3E39CA25742100194409/$File/handbook-9.pdf))

**REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA**  
GOVERNO REGIONAL  
SECRETARIA REGIONAL DOS ASSUNTOS SOCIAIS  
INSTITUTO DE ADMINISTRAÇÃO DA SAÚDE  
E ASSUNTOS SOCIAIS, IP-RAM

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007; 56 (RR-2): 1-24.

Department of Health. The 'Green Book' chapter on Human papillomavirus (HPV). Maio 2008 (updated September 2008)  
([http://www.dh.gov.uk/en/Publichealth/Healthprotection/Immunisation/Greenbook/DH\\_4097254](http://www.dh.gov.uk/en/Publichealth/Healthprotection/Immunisation/Greenbook/DH_4097254))

Glismann, S; Christiansen, AH; Valentiner-Branth, P; Andersen, PH. HPV vaccine in the childhood vaccination programme. Epi-News 2008; 35: 1-1.

O Presidente



Maurício Melim

- Anexos: I – Matrizes de registo da HPV;  
II – Texto de apoio à circular normativa n.º 22/DSCS/DPCD, de 17 de Outubro de 2008.

DPPS-AC-CO

Ano:

Centro de Saúde:

Trimestre:

Concelho:

Mês:

Região Autónoma da Madeira

**HPV - Vacinação contra infeções por Vírus do Papiloma Humano (GARDASIL)**

IDADE	INOCULAÇÕES		
	HPV 1 (GARDASIL)	HPV 2 (GARDASIL)	HPV 3 (GARDASIL)
12 anos			
13 anos			
14 anos			
15 anos			
16 anos			
17 anos			
18 anos			
19 anos			
20 anos			
21 anos			
22 anos			
23 anos			
24 anos			
25 anos			
26 anos			
> 26 anos			
Idade desconhecida			
<b>Total</b>			

Mod. IASAÚDE 066

Ano:

Centro de Saúde:

Trimestre:

Concelho:

Mês:

Região Autónoma da Madeira

**HPV - Vacinação contra infeções por Vírus do Papiloma Humano (CERVARIX)**

IDADE	INOCULAÇÕES		
	HPV 1 (CERVARIX)	HPV 2 (CERVARIX)	HPV 3 (CERVARIX)
12 anos			
13 anos			
14 anos			
15 anos			
16 anos			
17 anos			
18 anos			
19 anos			
20 anos			
21 anos			
22 anos			
23 anos			
24 anos			
25 anos			
26 anos			
> 26 anos			
Idade desconhecida			
<b>Total</b>			

Mod. IASAÚDE 067



**Programa Nacional de Vacinação (PNV)**  
**Introdução da vacina contra**  
**infecções por Vírus do Papiloma Humano**

Texto de apoio à Circular Normativa nº 22 /DSCS/DPCD de 17 de Outubro de 2008

**Outubro de 2008**

**Direcção-Geral da Saúde**  
**Comissão Técnica de Vacinação**

## **Texto de apoio à Circular Normativa nº 22/DSCS/DPCD de 17/10/2008**

### **Programa Regional de Vacinação (PNV)**

#### **Introdução da vacina contra infeções por Vírus do Papiloma Humano**

### **História natural da infeção por Vírus do Papiloma Humano (HPV)**

#### ***HPV e infeção***

O Vírus do Papiloma Humano (HPV) é um vírus cujo genoma é constituído por DNA circular de cadeia dupla contendo cerca de 8000 pares de bases e com uma cápside icosaédrica composta por duas moléculas proteicas, L1 e L2 (Muñoz *et al*, 2003).

Foram identificados até à data mais de 200 tipos de HPV dos quais cerca de 40 infectam, preferencialmente, o trato anogenital: vulva, vagina, colo do útero, pénis e áreas perianais. De acordo com o seu potencial oncogénico, os HPV podem ser classificados como vírus de “baixo risco” ou de “alto risco”.

Dos cerca de 15 HPV de alto risco (Schiffman e Castle, 2003) que podem infectar o tracto anogenital, os genótipos 16 e 18 são responsáveis por 70% a 75% dos casos de cancro do colo do útero (Monk, 2007; Sin, 2006; European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC, 2008), estando também associados a alguns casos de cancro vulvar, vaginal, peniano e anal. Cada um dos restantes genótipos está associado a menos de 5% dos casos de cancro do colo do útero (ECDC, 2008).

Os HPV de baixo risco estão associados ao desenvolvimento de verrugas genitais. Em 90% destas situações são identificados os HPV 6 e 11, não existindo diferenças entre sexos (Greer *et al*, 1995; Kjaer *et al*, 2007). Estes genótipos estão também associados a 80 a 90% dos casos de papilomatose respiratória recorrente, doença muito rara, mas de elevada morbidade.

### ***Transmissão da infecção***

O Vírus do Papiloma Humano (HPV) é responsável por uma das infecções por transmissão sexual mais comuns a nível mundial.

As infecções genitais por HPV são, geralmente, transmitidas por via sexual através do contacto epitelial directo (pele ou mucosa) e, mais raramente, por via vertical, durante o parto (National Advisory Committee on Immunization – NACI, 2007). Estão também descritos alguns casos de transmissão por contacto orogenital.

A exposição nos primeiros anos após o início da vida sexual é frequente mas não é universal. Num estudo realizado nos Estados Unidos da América (Winer e tal, 2003) 39% das estudantes universitárias tinham sido infectadas por HPV aos 24 meses após o início da actividade sexual, aumentando para 54% aos 48 meses.

Outros estudos identificaram infecção assintomática por HPV em 5-40% das mulheres em idade reprodutiva e referem que a maior parte das mulheres e homens sexualmente activos infectar-se-ão com, pelo menos, um tipo de HPV durante a vida (ECDC, 2008). O risco estimado de infecção por HPV ao longo da vida é da ordem dos 50 a 80%, em ambos os sexos (Lowndes, 2006).

### ***Desenvolvimento do cancro do colo do útero***

O cancro do colo do útero (CCU), o segundo tipo de cancro mais frequente na mulher em todo o mundo, tem uma etiologia bem conhecida, relacionada com a infecção por HPV (quase 100% dos casos) sendo esta a patologia mais relevante associada a este vírus. Na generalidade dos casos, os genótipos de HPV de alto risco são determinantes mas não suficientes para o seu desenvolvimento.

Embora o cancro do colo do útero seja tipicamente monoclonal, isto é, em cada caso apenas está envolvido um tipo de HPV na evolução para cancro, a infecção por um tipo não diminui a probabilidade de infecção concomitante por outros genótipos. De facto, 20-30% das mulheres infectadas apresentam mais de um tipo de HPV (Trottier e Franco, 2006; Moscicki *at al*, 2004).

A persistência da infecção por genótipos oncogénicos de HPV associado a cofactores, pode, em algumas mulheres, levar ao desenvolvimento de cancro do colo do útero (Hausen, 2002; Song *et al*, 2007). Os factores de risco conhecidos, de progressão da infecção por HPV ao cancro do colo do útero, centram-se largamente na susceptibilidade individual, na robustez da resposta imunológica e em outros factores complementares que modulam a resposta do hospedeiro (NACI, 2007).

Situações que comprometam essa imunidade, como desnutrição, tabagismo, múltiplas infecções sexuais, infecção concomitante por outros microrganismos (Vírus Herpes Simplex, *Chlamydia trachomatis*), qualquer situação associada a imunodeficiência (infecção por VIH/SIDA, uso prolongado de corticosteróides ou medicação com imunossuppressores) e outros factores associados ao hospedeiro como o sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*) ou polimorfismo do gene supressor de tumores (p53) (NACI, 2007), que podem favorecer a persistência da infecção e contribuir para a progressão para lesão epitelial.

As mulheres com início precoce das relações sexuais e com múltiplos parceiros nos primeiros anos de vida sexual, ou com um parceiro que tenha múltiplos parceiros, apresentam um risco maior de contraírem esta infecção (Winer *et al*, 2003).

Alguns estudos suportam a hipótese do envolvimento de factores genéticos na susceptibilidade individual à aquisição da infecção por HPV, nomeadamente o sistema HLA (Mahmud *et al*, 2007).

Na maioria dos casos, a infecção por HPV é transitória e auto-limitada devido à resposta imunológica do indivíduo. Contudo, se a resposta imunológica local e sistémica não for suficiente para erradicar a infecção, as partículas virais propagam-se por contiguidade, infectando outras células da mucosa.

Portanto, a maioria das infecções regride espontaneamente estimando-se que 10 a 20% podem tornar-se persistentes (Andersson *et al*, 2003). A progressão das lesões microinvasivas e invasivas não tratadas está associada com a integração do genoma de HPV no DNA da célula hospedeira, o que promove a instabilidade génica, originando a replicação anárquica das células com acumulação de mutações genéticas (Song *et al*, 2007; Anderson *et al*, 2006; Sin, 2006) e o aparecimento de

displasias de grau variável que podem, se não forem detectadas e tratadas, evoluir para carcinoma invasivo.

Assim, 3 a 4% das infecções podem evoluir para lesões intraepiteliais, das quais 0,7 a 1% poderão evoluir para lesão de alto grau (CIN 2/3) e 0,1% evoluirão para cancro invasivo se não tiverem sido detectadas e tratadas precocemente (Sociedade Portuguesa de Ginecologia - SPG, 2007).

A infecção persistente por HPV tem um período de latência prolongado (20 anos ou mais, entre o início da infecção e o desenvolvimento de lesões de alto grau e de cancro invasivo) e várias fases evolutivas (Hausen, 2002; Song *et al*, 2007). Consequentemente, as diversas coortes de mulheres que desenvolvem infecção persistente apresentam diferentes graus de risco para o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e de doença invasiva, nomeadamente cancro do colo do útero.

O cancro do colo do útero desenvolve-se lenta e progressivamente e a idade de maior incidência da doença é entre os 45 e os 55 anos.

### ***Outras situações oncológicas***

Além do cancro do colo do útero, o HPV está igualmente associado, embora mais raramente, ao desenvolvimento de outros cancros em locais como a vagina, a vulva, o ânus, o pénis e, mais raramente, a boca, a orofaringe e a laringe. A associação destes tipos de cancro ao HPV é variável, sendo nalguns casos considerada frequente (ânus) e noutros rara (boca).

### ***Outras patologias associadas ao HPV***

As infecções por HPV são as infecções de transmissão sexual mais comuns nos adolescentes e adultos jovens e, em situações relativamente raras, podem evoluir para cancro, principalmente cancro do colo do útero, podendo originar também lesões benignas, como as verrugas anogenitais/condilomas acuminados e as lesões benignas da orofaringe.

As verrugas anogenitais/condilomas acuminados estão, habitualmente, associadas à infecção por tipos de HPV de baixo potencial oncogénico, e em 90% dos casos são identificados HPV 6 ou 11,

não existindo diferenças entre sexos.

Nos últimos anos, nomeadamente na última década, verificou-se um aumento da incidência de condilomas na população, principalmente em idades mais jovens e durante os primeiros anos de vida sexual. Em cerca de 30% dos casos, as verrugas genitais regridem espontaneamente.

A papilomatose respiratória recorrente é uma situação não fatal, mas de grande morbidade, causada, quase sempre, pelos HPV 6 e 11, que se transmite aquando da passagem do recém-nascido pelo canal de parto. Apesar da infecção do canal vaginal ser frequente, a papilomatose respiratória recorrente é uma situação muito rara.

Esta infecção fica latente por um período variável, podendo manifestar-se ainda na infância ou na adolescência através de crises dispneicas recorrentes que resultam da formação de condilomas no trato respiratório superior, principalmente na laringe, exigindo múltiplas intervenções cirúrgicas por laringoscopia e broncoscopia. A papilomatose respiratória recorrente pode surgir ainda, mais raramente, no adulto.

### **Epidemiologia do HPV**

Não há uma caracterização epidemiológica dos tipos de HPV que ocorrem na população feminina portuguesa (em geral), uma vez que os dados existentes se reportam principalmente a mulheres com displasia ou cancro invasivo.

Até recentemente, os testes existentes informavam apenas sobre o grau de risco oncogénico do vírus (alto ou baixo). Nos últimos anos foram introduzidos no mercado testes que permitem determinar o(s) genótipo(s) de HPV presente(s) na lesão.

A tipificação dos genótipos de HPV na população não é feita por rotina. Apenas em casos seleccionados, e de acordo com a patologia existente, é solicitada a pesquisa de DNA de HPV na citologia cervical para caracterização dos tipos envolvidos.

### *Dados portugueses*

Assume-se que os genótipos de HPV em Portugal tenham, de um modo geral, uma distribuição semelhante à de outros países da União Europeia, havendo estudos que apontam nesse sentido. Assim, os genótipos 16 e 18 são os mais prevalentes e responsáveis por cerca de 70 a 75% dos casos de cancro do colo do útero e os genótipos 31 e 45, por exemplo, foram apenas encontrados em 6% das mulheres portuguesas com cancro do colo do útero (Pista, 2006 e 2007).

A taxa padronizada de incidência do cancro do colo do útero em Portugal, estimada para o ano 2000 foi de 17 casos por 100.000, correspondendo a 958 casos de cancro do colo do útero (Pinheiro *et al*, 2003).

Outros dados nacionais (Grupos de Diagnóstico Homogéneos -GDH) apontam para cerca de 1000 novos casos todos os anos (1090 casos em 2005), com uma taxa de incidência de 20,95/100.000 mulheres (todas as idades) (Costa *et al*, 2007).

O risco cumulativo (0-74 anos de idade) de uma mulher desenvolver cancro do colo do útero foi estimado em 1,3% e o risco cumulativo de morrer por esta causa (todas as idades) foi estimado em 0,7% (Pinheiro *et al*, 2003).

Em termos de mortalidade, em Portugal ocorreram, respectivamente, 220, 220, e 207 óbitos por cancro do colo do útero em 2002, 2003 e 2004 (DGS, 2004, 2006a e 2006b). Em 2004, verificou-se uma taxa de mortalidade bruta em todas as idades de 3,81/100.000 mulheres (Costa *et al*, 2007).

No entanto, estes valores poderão estar subavaliados por não incluírem possíveis cancros do colo do útero que foram registados como “neoplasias malignas do útero, porção não especificada” (classificação internacional de doenças – CID 10) que corresponderam a 232, 218 e 228 mortes em 2002, 2003 e 2004, respectivamente (DGS, 2004, 2006a e 2006b).

Se considerássemos que cerca de metade das mortes por “neoplasias malignas do útero, porção não especificada” estaria localizada no colo do útero, obteríamos anualmente mais de 4,5 mortes/100.000 mulheres (entre 300 a 350 casos por ano). Estes números são superiores aos dos

países da “Europa dos 15” (ver Figura 1) e admite-se que resultem principalmente da inexistência, na prática, a nível nacional, de um programa organizado de rastreio do cancro do colo do útero.

Em 2004, os valores mais elevados para as taxas de mortalidade padronizadas por área geográfica verificaram-se na região de Setúbal e na Região Autónoma da Madeira.

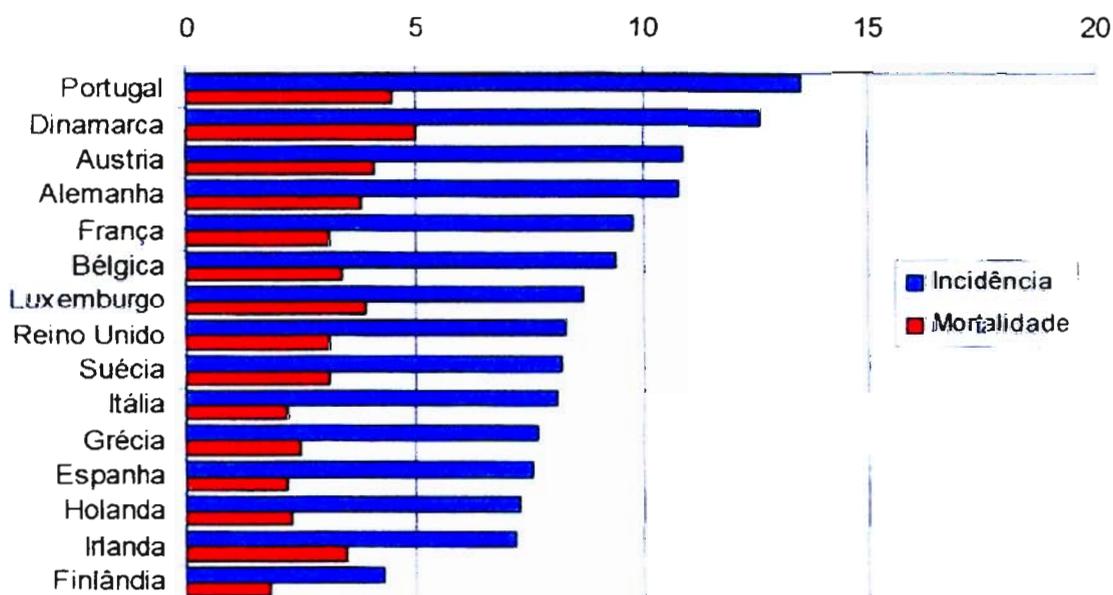


Figura 1: Taxas de mortalidade e incidência (por 100.000 habitantes) em 2002 por tumor maligno do colo do útero na Europa, padronizadas para a idade (fonte: Ferlay *et al*, 2004, a partir de dados “Globocan 2002”).

O número total de anos de vida potencialmente perdidos por cancro do colo útero, no País, até aos 70 anos de idade, estimado para o ano de 2004, foi de 2292,5 (DGS, 2006b).

Mais de metade das mortes anuais, a nível nacional, ocorrem em mulheres com idade inferior a 60 anos (Pereira *et al*, 2007).

O Quadro I mostra as taxas de incidência e de mortalidade por cancro do colo do útero em Portugal, no ano de 2005 (Costa *et al*, 2007).

A persistência de taxas elevadas de incidência e de mortalidade por cancro do colo do útero ao

longo do ciclo de vida das mulheres sugere baixa cobertura nacional de rastreio que permitiria conter a doença em fases mais precoces e em idades progressivamente mais jovens.

**Quadro I - Incidência e mortalidade por cancro do colo do útero em 2005, por grupo etário, em Portugal**

Grupo etário	Incidência por 100 000	Mortalidade por 100 000
<b>Total</b>	<b>20,95</b>	<b>3,81</b>
<b>&gt; 15</b>	<b>24,52</b>	<b>4,45</b>
15-19	0,00	0,00
20-24	0,61	0,00
25-29	3,15	0,24
30-34	10,85	1,23
35-39	23,79	2,81
40-44	39,20	4,62
45-49	41,45	5,90
50-54	42,85	6,02
55-59	34,80	6,30
60-64	31,91	5,97
65-69	32,24	7,08
70-74	32,15	8,71
75-79	30,54	10,90
80-84	27,11	12,45
85+	17,82	11,70

Fonte: Costa *et al*, 2007.

Relativamente aos condilomas genitais, de acordo com estimativas efectuadas para Portugal, com base em estatísticas de países europeus, nomeadamente Reino Unido, França e Alemanha e em informação disponível em serviços de saúde portugueses, estima-se que a incidência nas mulheres seja de 197/100.000 (Costa *et al*, 2007). Admite-se que os génotipos mais envolvidos sejam o 6 e o 11, uma vez que estes, genericamente, são responsáveis por cerca de 90% dos casos de condilomas. A incidência nos homens, de acordo com a literatura, é considerada semelhante à das mulheres.

Apesar de não existirem dados gerais, por extrapolação de dados referentes a algumas populações estudadas, é possível estimar que a prevalência dos condilomas genitais na população portuguesa é aproximadamente de 1%, o que é semelhante às taxas encontradas em outros países da Europa e do mundo ocidental.

Embora seja uma patologia benigna, os condilomas são causa de ansiedade e sentimentos de culpa, requerendo um leque variado de tratamentos, com um grande consumo de recursos humanos e financeiros (Lacey *et al*, 2006; *European Centre for Disease Prevention and Control*, 2008). Em Portugal, a presença de condilomas origina, para cada doente, um número elevado de contactos com os serviços de saúde, nomeadamente para consultas e tratamentos, quer de novos casos, quer de recidivas (Costa, 2008).

### **Estratégias para o controlo das infecções e doenças causadas por HPV**

As medidas de prevenção primária, incluindo a utilização de vacinas que tenham na sua composição os genótipos adequados, permitem reduzir as infecções por HPV e contribuem não só para baixar a incidência de cancro do colo do útero e também de outros tipos de cancro causados por HPV, como para a redução dos condilomas acuminados e da papilomatose respiratória recorrente.

Atendendo à história natural, à magnitude, à transcendência social e económica e à vulnerabilidade do cancro do colo do útero à prevenção e ao tratamento, as estratégias para minimizar o seu impacto na saúde das mulheres deverão ser, obrigatoriamente, abrangentes e complementares.

Assim, relativamente ao controlo do cancro do colo do útero, devem privilegiarse estratégias integradas, incluindo:

- **prevenção primária** - prevenção da infecção por HPV e dos co-factores que aumentam o risco de cancro do colo do útero – através de programas apropriados para incentivar comportamentos saudáveis, tendo em atenção os factores e co-factores de risco e através da vacinação, por exemplo;
- **prevenção secundária** – detecção precoce de lesões pré-malignas através de programas de rastreio organizados que prevêm a convocação das mulheres dos grupos alvo identificados, de acordo com uma calendarização definida, e com ligações efectivas entre todos os níveis de cuidados;

- **prevenção terciária** – diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos para os casos avançados de doença - assegurando a continuidade de cuidados, através da acessibilidade a todos os níveis de intervenção dos serviços de saúde, com:
  - seguimento das mulheres com rastreio positivo, para assegurar o diagnóstico e a adequada gestão da doença;
  - tratamento das lesões pré-cancerosas, para prevenir o desenvolvimento do cancro;
  - tratamento do cancro invasivo, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia;
  - tratamento sintomático para a dor e outros sintomas relacionados com o cancro e com os efeitos secundários da terapêutica;
  - humanização dos cuidados e apoio psicológico;
  - envolvimento da família e da comunidade no acompanhamento destes doentes.

Das estratégias referidas realçam-se duas, de prevenção primária e de prevenção secundária, cujo impacte potencial na incidência das respectivas infecções e doenças está estudado e que podem ser desenvolvidas através de programas nacionais bem estruturados, uma vez que o País dispõe de uma rede de cuidados de saúde que permite a sua execução.

### ***A vacinação<sup>5</sup>***

A existência de um tumor maligno com história natural complexa mas bem conhecida e associada a um vírus (HPV), em quase 100% dos casos, levou ao desenvolvimento de duas vacinas.

Os objectivos e as metodologias de estudo destas vacinas foram diferentes desde o início, no que respeita quer ao desenvolvimento da vacina, quer aos parâmetros de validação clínica, pelo que se torna complexo comparar directamente os valores de eficácia e de imunidade conferidos por cada uma.

---

<sup>5</sup> Nota: informação mais relevante relacionada com as vacinas consta dos respectivos resumos das características do medicamento (RCM), que têm sofrido várias actualizações, pelo que se aconselha a sua consulta no *website* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>).

Desde Dezembro de 2006 está comercializada em Portugal a vacina tetravalente (Gardasil<sup>®</sup>), desenvolvida contra os HPV 16 e 18 (responsáveis por 70 a 75% de casos de cancro do colo do útero) e contra os HPV 6 e 11 (responsáveis por cerca de 90% de casos de verrugas genitais/condilomas).

Desde Outubro de 2007 está também comercializada em Portugal a vacina bivalente (Cervarix<sup>®</sup>), desenvolvida contra os HPV 16 e 18 (responsáveis por 70 a 75% de casos de cancro do colo do útero).

Ambas as vacinas são constituídas por partículas semelhantes aos vírus (*virus like particles* - VLP), não infecciosas, produzidas por tecnologia de DNA recombinante e destinam-se à prevenção de infecções por HPV, incluindo infecções persistentes, lesões intra-epiteliais de baixo grau (CIN1 ou LSIL), lesões precursoras do cancro (CIN2/3 ou HSIL) e finalmente, cancro do colo do útero.

Adicionalmente, a vacina tetravalente previne também a incidência de condilomas e de lesões intra-epiteliais vulvares e vaginais de alto grau (VIN2/3 e VaIN2/3, respectivamente).

Não são conhecidos os valores mínimos de anticorpos necessários para conferir protecção contra HPV. No entanto, sabe-se que as VLP (*virus like particles*) são altamente imunogénicas, pela sua formulação e via de administração, e que a resposta imunitária registada até ao momento é muito superior à induzida pela infecção natural.

Não é igualmente conhecida a duração da protecção induzida pelas vacinas para além do período abrangido pelos estudos clínicos realizados pelos fabricantes (cerca de 6 anos).

Ambas as vacinas estão recomendadas a raparigas e mulheres jovens num esquema vacinal de 3 doses por via intramuscular e para nenhuma delas está estabelecida a necessidade de reforços.

A vacinação deve ser efectuada, preferencialmente, a jovens adolescentes antes do início de vida sexual activa; em Portugal foi decidido administrar a vacina HPV por rotina no Programa Nacional

de Vacinação (PNV), às raparigas com 13 anos de idade.

Nenhuma das vacinas existentes confere protecção contra todos os HPV oncogénicos e o seu efeito só se verificará a médio/longo prazo. A continuidade e desenvolvimento do rastreio do cancro do colo do útero é fundamental.

### ***Rastreio***

As alterações citológicas no colo do útero são habitualmente assintomáticas, bem como as lesões pré-cancerosas e as fases iniciais de cancro. Estes factos, conjugados com o longo período de progressão das lesões, levam a que se recomende fortemente o desenvolvimento de um programa de rastreio do cancro do colo do útero, que é, de resto, nalguns países europeus, a principal base para a prevenção deste cancro.

O rastreio citológico desenvolvido a partir dos anos 60 por Papanicolaou e com maior implementação nas últimas décadas, contribuiu para a detecção de muitas lesões pré-cancerosas cujo tratamento, quando efectuado precocemente, reduziu progressivamente a incidência de cancro do colo do útero, principalmente nos países com rastreio nacional organizado e cobertura da maioria da população alvo. Países como a Finlândia, a Holanda ou o Reino Unido conseguiram, com o rastreio, reduzir as suas taxas de incidência de cancro do colo do útero em 60-80%.

Segundo dados internacionais, onde se enquadram os nacionais, mais de 50% das mulheres com cancro do colo do útero nunca tinham feito citologia, mais de 10% tinham-na feito há mais de 5 anos e em cerca de 40% houve citologias falsamente negativas ou erros de seguimento das alterações encontradas (Sawaya e Grimes, 1999).

Em Portugal, tal como em outros países, o rastreio é recomendado com o objectivo de identificar e tratar precocemente lesões precursoras de cancro do colo do útero, reduzindo a mortalidade atribuída a este cancro.

Apesar das recomendações oficiais e das sociedades científicas, em Portugal,

o rastreio do cancro do colo do útero é essencialmente oportunístico, o que poderá ter contribuído para que, no ano de 2005 fossem registados 1090 novos casos de cancro do colo do útero (GDH, 2005).

A Região Centro constitui, provavelmente, uma excepção uma vez que tem um rastreio de base populacional a funcionar nos centros de saúde desde há mais de 15 anos, inicialmente coordenado pelo Instituto Português de Oncologia (IPO) do Centro e desde há 3 anos pela Administração Regional de Saúde (ARS). No entanto, a cobertura da população alvo, ao longo dos anos, não terá sido homogénea e/ou consistentemente elevada; ainda assim, a Região Centro apresenta valores de incidência de cancro do colo do útero (de acordo com o Registo Oncológico Regional - ROR) mais baixos que os da média do País e mesmo da União Europeia na sua actual constituição.

Os dados relativos à realidade nacional, além de insuficientes, não são consistentes. Dificilmente se podem tirar conclusões seguras acerca da cobertura do rastreio, e praticamente não existem dados relativos à sua qualidade e à resposta dos serviços de diagnóstico e terapêutica.

Um estudo efectuado na União Europeia (2002) referia que, em Portugal, apenas 19,2% das mulheres tinham feito uma citologia nos últimos 3 anos, enquanto um outro, da responsabilidade do Observatório Nacional de Saúde (ONSA, 2005), referia que esse valor era de 57,8%.

Por outro lado, um grupo de peritos considerou que a população feminina abrangida por rastreio em Portugal seria a seguinte: 40% das mulheres teriam efectuado o rastreio de forma oportunística, 8% de forma sistemática e 52% não teriam sido abrangidas (sem rastreio) (Pereira *et al*, 2007).

O rastreio tem limitações, pois depende, entre outros factores, do método utilizado, da qualidade da amostra, da técnica de colheita e da capacidade de interpretação dos técnicos responsáveis pela observação das amostras.

As condicionantes do rastreio citológico são menos relevantes na técnica de citologia em meio líquido (*ThinPrep*), tendo as células centrifugadas melhor distribuição em lâmina, o que facilita e melhora a qualidade da leitura pelo citologista conferindo uma maior sensibilidade e especificidade ao teste. No entanto, há autores que não encontram diferenças significativas entre os dois métodos

(Arbyn, 2007). Na citologia de meio líquido, é ainda possível utilizar a amostra residual para testes complementares, nomeadamente a tipificação do HPV, sem envolver novas colheitas.

### **Justificação da introdução de uma vacina contra infecções por Vírus do Papiloma Humano no Programa Nacional de Vacinação**

A vacinação com a vacina HPV, de forma gratuita e universal, das raparigas no início da adolescência tem como objectivo diminuir a incidência das doenças preveníveis pela(s) vacina(s), com destaque para o cancro do colo do útero. Esta decisão baseia-se na informação epidemiológica sobre as infecções/doenças por HPV em Portugal, sua incidência, letalidade e mortalidade (*burden of disease*) e nas limitações e dificuldades verificadas com

o rastreio do cancro do colo do útero a nível nacional.

Para além de não conferir protecção contra todos os génotipos com potencial oncogénico, o impacto da vacinação na incidência do cancro do colo do útero, só se verificará a médio/longo prazo, pelo que é necessário incentivar programas de rastreio organizado cujos resultados na redução da doença se verificam a curto prazo.

Estas estratégias são complementares e permitem cobrir um amplo leque etário de mulheres em diferentes níveis de risco, potenciando os ganhos em saúde.

**NOTA:** Informação mais completa consta da monografia “Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV)”, de Maio de 2008, disponível em [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt).

### **Referências bibliográficas**

Anderson S, Hellström AC, Ren ZP, Wilander E. The carcinogenic role of oncogenic HPV and p53 gene mutation in cervical adenocarcinomas. *Med Oncol*. 2006; 23(1): 113-119.

Andersson S, Rylander E, Larson B, et al. Types of human papillomavirus revealed in cervical adenocarcinomas after DNA sequencing. *Oncol Rep* 2003; 10: 175-9 (*in*: Place de la vaccination contre les

papillomavirus humains en France – Réflexions d'experts. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2006).

Arbyn M. Overview of the status of the art of new screening methods in cervical cancer in Europe. 4<sup>th</sup> European Congress for Colposcopy and Cervical Pathology. Belgrade. 2007 Sep.

Costa C. Estudo para estimativa do custo dos condilomas acuminados. Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa. Estudo não publicado. Maio de 2008.

Costa C, Garcia AC, Rascoa C, Santana R, Lopes S. Avaliação económica do Gardasil<sup>®</sup>. Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa. Estudo não publicado. Maio de 2007.

Direcção-Geral da Saúde. Risco de morrer em Portugal 2004. Volume II. [relatório *online*]. Lisboa: DGS/DSIA/DEP; 2006b. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008484.pdf>.

Direcção-Geral da Saúde. Risco de morrer em Portugal 2003. Volume II. [relatório *online*]. Lisboa: DGS/DSIA/DEP; 2006a. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008439.pdf>.

Direcção-Geral da Saúde. Risco de morrer em Portugal 2002. Volume II. [relatório *online*]. Lisboa: DGS/DSIA/DEP; 2004. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i007014.pdf>.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for the Introduction of HPV Vaccines in EU Countries. Stockholm. 2008 Jan.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence world wide. Lyon: IARC press; 2004.

Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. J Clin Microbiol. 1995 Aug; 33(8): 2058-63.

Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002; 2(5): 342-50.

Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. J Infect Dis.

2007 Nov 15; 196(10): 1447-54.

Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. Vaccine. 2006 Aug; 24(3): S35-S41.

Lowndes CM. Vaccines for cervical cancer. Epidemiol. Infect. 2006; 134: 1-12.

Mahmud SM, Robinson K, Richardson H, Tellier PP, Ferenczy AS, Roger M, et al. HLA Polymorphisms and cervical human papillomavirus infection in a cohort of Montreal University students. J Infect Dis. 2007 Jul; 196(1): 82-90.

Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. Gynec Oncol. 2007; 107: S6-S13.

Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of Human Papillomavirus Infection in HIV-Infected and -Uninfected Adolescent Girls: Risk Factors and Differences, by Phylogenetic Type. J Infect Dis. 2004 Jul; 190: 37-45.

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. N Engl J Med. 2003; 348(6): 518-527.

National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on human papillomavirus vaccine. Canadian Communicable Disease Report. 2007 Feb; 33 (ACS-2): 1-31.

Pereira J, Barbosa C, Mateus C. Análise custo-efetividade e custo-utilidade da vacina contra o Vírus do Papiloma Humano 16 e 18 (Cervarix<sup>TM</sup>) no contexto de rastreio do cancro de colo do útero em Portugal. Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa. Estudo não publicado. Outubro de 2007.

Pinheiro PS, Tyczynski JE, Bray F, Amado J, Matos E, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in Portugal. Eur J Cancer. 2003; 39(17): 2507-20.

Pista A. Epidemiologia da infecção HPV e patologias associadas. Simpósio Sanofi Pasteur MSD, Lisboa, Portugal, 10 de Novembro. Integrado nas XIII Jornadas de Pediatria, organizadas pela Clínica Universitária do Hospital de Santa Maria, Lisboa, 9-11 de Novembro de 2006.

Pista A. Epidemiologia do HPV e Doença Associada. HPV e Vacinação contra o cancro do colo do útero, Conferência organizada pela Sociedade Portuguesa de Oncologia. Condeixa-a-Nova, Fevereiro de 2007.

Observatório Nacional de Saúde (ONSA). Um estudo sobre a prática de cuidados preventivos nos cancros da mama e do colo do útero, em Portugal Continental. Lisboa: INSA/ONSA; 2005.

Sawaya GF, Grimes DA. New technologies in cervical cytology screening: A word of caution. *Obstet Gynecol.* 1999; 94(2): 307-310.

Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Aug; 127(8): 930-4.

Sin JI. Human papillomavirus vaccines for the treatment of cervical cancer. *Expert Review of Vaccines.* 2006 Dec; 5(6): pp. 783-792(10).

Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Vacina contra o HPV – Reunião de Consenso Nacional. 2007 Fev; 6-7.

Song SH, Lee JK, Seok OS, Saw HS. The relationship between cytokines and HPV-16, HPV-16 E6, E7, and high-risk HPV viral load in the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2007 Mar; 104(3): 732-8.

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006 Mar; 24 Suppl 1: S1-15.

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am J Epidemiol.* 2003; 157: 218-226.

# Se tens 13 anos faz a vacina do vírus do papiloma humano (HPV), gratuitamente, no teu Centro de Saúde!

Vou fazer a minha  
vacina amanhã no  
Centro de Saúde!

Tenho de marcar  
o meu exame ao  
colo do útero...



**SRAS**  
Secretaria Regional dos Assuntos Sociais

Instituto de Administração da Saúde  
e Assuntos Sociais, IP-RAM

Vou fazer a minha  
vacina amanhã no  
Centro de Saúde!

Tenho de marcar  
o meu exame ao  
colo do útero...



Novembro agenda

domingo segunda-feira quarta quinta sexta-feira sábado

domingo	segunda-feira	terça-feira	quarta	quinta	sexta-feira	sábado
			aula de dança		inglês	
						aulas
		centro de saúde				
					pizzaria	
			aula de dança		inglês	
						pizzaria

Cará mãe,

O vírus do papiloma humano (HPV) é responsável por várias doenças, entre as quais o cancro do colo do útero.

A Secretaria Regional dos Assuntos Sociais, através do Instituto de Administração da Saúde e Assuntos Sociais, IP-RAM (IASA(ÚDE)), incluiu a **Vacina contra o vírus do papiloma humano (HPV)** no Programa Regional de Vacinação, que será gratuita, para todas as raparigas com **13 anos**.

A Secretaria Regional dos Assuntos Sociais conta convosco para melhorarem a vossa saúde!



D Presidente do Instituto de Administração da Saúde e Assuntos Sociais, IP-RAM

Maurício Melim