

São Paulo, 23 de Dezembro de 2015.

A **Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)**, ciente de sua responsabilidade social, vem se manifestar formalmente em relação à notícia veiculada no *site* da Procuradoria da República em Minas Gerais no último dia 17 de dezembro (<http://www.prmg.mpf.mp.br/imprensa/noticias/saude/mpf-pede-a-proibicao-da-vacina-contr-o-hpv-em-todo-o-pais>), informando que o Ministério Público Federal (MPF) ajuizou ação civil pública pedindo que a Justiça Federal proíba a Rede Pública de Saúde de aplicar a vacina contra o HPV em todo o território nacional. A ação também pede a nulidade de todos os atos normativos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que autorizaram a importação, produção, distribuição e comercialização da vacina no país.

O MPF afirma que o fundamento do pedido está no fato de que não foram realizados estudos que comprovem a eficácia ou apontem os efeitos colaterais da vacina. O MPF afirma também ter baseado sua decisão nos depoimentos de um neurocirurgião da cidade de Uberlândia que teria presenciado a ocorrência de vários eventos adversos graves em meninas que receberam a vacina.

A SBP, entidade sem fins lucrativos, que reúne atualmente aproximadamente 22 mil médicos associados, sendo considerada a maior sociedade médica de especialidade do Brasil e a segunda maior entidade pediátrica do mundo, após minuciosa análise das ponderações incluídas pelo autor da ação, o Exmo. Procurador da República Cléber Eustáquio Neves, resolve emitir parecer técnico-científico para esclarecimento de cada um dos pontos levantados pelo autor da ação:

- 1. O autor da ação afirma que "*..... não existe comprovação cabal de que o HPV cause o câncer de colo de útero*".

- **Resposta:** A relação do HPV com o câncer de colo do útero na mulher é uma das mais importantes descobertas da medicina. Esta afirmação está solidamente embasada por vários estudos conduzidos há mais de uma década (*Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189(1):12-9*).

Em 2008, o **médico alemão Harald zur Hausen foi laureado com o prêmio Nobel de Medicina por descobrir que o HPV era a causa do câncer de colo do útero.**

Portanto, ao contrário do que consta nos autos da ação (*....."não existe comprovação cabal de que o HPV cause o câncer de colo de útero"*), o HPV é sim uma condição necessária para o desenvolvimento do câncer de colo de útero e as evidências científicas estabelecendo a sua relação com o câncer de colo de útero são inequívocas.

É de suma importância enfatizar que o intervalo entre a aquisição da infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer de colo de útero é em geral de pelo menos 10 anos. Neste período o colo do útero sofre uma série de alterações consideradas como lesões pré-cancerosas. O tratamento das mulheres nesta fase permite, em muitas das vezes, que se evite o desenvolvimento do câncer.

- 2. O autor da ação afirma que “*não foram realizados estudos que comprovem a eficácia ou apontem os efeitos colaterais da vacina, incluída no calendário anual de imunizações da população brasileira há cerca de dois anos*”.

- **Resposta:** Na verdade, quando a vacina foi inicialmente aprovada, em 2006 nos EUA, as autoridades revisaram estudos que incluíram perto de 20.000 mulheres de várias idades que receberam a vacina de HPV ou outras vacinas em estudos controlados, demonstrando adequado perfil de segurança e eficácia de mais de 90% na prevenção de lesões pré-cancerosas, adenocarcinoma e verrugas genitais causadas pelos tipos de HPV contemplados na vacina. Após quase 10 anos da aprovação da vacina, mais de 60 países já a incorporaram em seus programas de imunização, com aproximadamente 200 milhões de doses distribuídas da vacina.

A eficácia da vacina foi avaliada utilizando os desfechos intermediários, ou seja, as lesões pré-cancerosas. Isso se deve ao fato de que o intervalo entre a aquisição da infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer de colo de útero é em geral de pelo menos 10-20 anos. Neste período o colo do útero sofre uma série de alterações consideradas como lesões pré-cancerosas. As lesões pré-cancerosas (chamadas de Neoplasias Intraepiteliais Cervicais 2/3 e/ou o adenocarcinoma *in situ*) geralmente se desenvolvem em menos de cinco anos após a infecção e, portanto são utilizadas nos estudos clínicos como desfechos de doença a serem prevenidos.

Evidentemente, se uma vacina propicia proteção contra as lesões pré-cancerosas (condição necessária para o aparecimento do câncer), ela estará evitando o desenvolvimento do câncer.

**A análise da eficácia da vacina quando aplicada em três doses para 17.622 mulheres de 15-26 anos, acompanhadas por pelo menos três anos, mostrou uma proteção de 100% (95% CI 79-100%) contra o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas (NIC 2/3 e adenocarcinoma *in situ*) nas mulheres que eram negativas para o vírus no início do estudo** (FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007; 196(10):1438-46).

Levando em conta a história natural da doença, o impacto dos programas nacionais de vacinação de HPV nas taxas de incidência do câncer de colo uterino só poderá ser avaliado após um período de pelo menos 10 a 20 anos da sua introdução. Entretanto, o impacto da vacinação de HPV nas taxas de incidência de verrugas genitais (cujo intervalo entre a aquisição da infecção pelo HPV e o seu aparecimento é de poucos meses) pode ser rapidamente avaliado. De fato, quando verificamos os dados de vigilância nos países que introduziram a vacina de HPV podemos constatar o inequívoco e dramático impacto na redução destes desfechos de doença:

Na Austrália, que introduziu a vacina para meninas e mulheres de 12 a 26 anos em 2007, observou-se um substancial declínio de aproximadamente 90% nas taxas de prevalência de verrugas ano-genitais (em mulheres abaixo de 21 anos houve uma redução de 11.5% em 2007 para 0.85% em 2011 e em mulheres de 21 a 30 anos de 11.3% em 2007 para 3.1% em 2011 [P<0.001]). (Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data *BMJ* 2013; 346:f2032).

Nos EUA, as taxas de prevalência de verrugas genitais em meninas de 15 a 19 anos diminuíram de 2,9/1.000 pessoas-ano, em 2006, para 1,8/1.000 pessoas-ano, em 2010, 4 anos após a introdução da vacina. (*Flagg E.W., Schwartz R., and Weinstock H.: Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: Potential impact of human papillomavirus vaccination. Am J Pub Health 2013; 103: pp. 1428-1435*).

Impactos de magnitude similares foram observados em diversos outros países (Alemanha, Suécia, Dinamarca e Nova Zelândia) que incorporaram a vacina de HPV em seus programas, como demonstrado nesta publicação (*Hariri S, Markowitz LE, Dunne EF. Population impact of HPV vaccines: summary of early evidence. J Adolesc Health. 2013 Dec;53(6):679-82.* ).

- 3. “O MPF mineiro afirma ter ouvido um neurocirurgião da cidade de Uberlândia que relatou a ocorrência, em pacientes que haviam tomado a vacina contra o HPV, de quadros clínicos neurológicos, como esclerose múltipla, neuromielite ótica, mielites, paraplegias, tumor de medula espinhal, lesões oculares, déficit visual, déficit de memória e aprendizado, pseudotumor cerebral e trombose venosa cerebral”. "A decisão de fornecer a vacina contra o HPV é temerária, até porque desde que passou a ser aplicada em vários países, mais de dois mil efeitos colaterais foram registrados. O governo japonês, por exemplo, retirou seu apoio para vacinas HPV, em face do relato de inúmeros efeitos colaterais que vão desde dor, paralisia, alterações do funcionamento do coração, alterações do sistema imunológico, dos sistemas de coagulação do sangue, dos sistemas respiratório, nervoso e digestivo, até dores musculares e infertilidade"

- **Resposta:** Em relação aos efeitos colaterais da vacina, vale ressaltar que a vacina de HPV já faz parte dos programas de imunização de mais de 60 países como estratégia de saúde pública, já tendo sido administradas aproximadamente 200 milhões de doses da vacina desde o seu licenciamento em 2006. Entre os países da América do Sul, apenas a Bolívia, a Venezuela e a Guiana Francesa ainda não introduziram a vacina de HPV em seus programas de imunização.

Como todo e qualquer produto imunobiológico (vacinas, medicamentos, etc.) é claro que efeitos adversos podem eventualmente ser observados. Após esses anos todos de uso da vacina, os dados de segurança, obtidos pelos sistemas de vigilância dos países que a introduziram nos seus programas, mostram que a vacina contra HPV é segura, com a ocorrência de eventos adversos na sua maioria leves, como dor no local da aplicação, inchaço e eritema. Em raros casos, pode ocasionar dor de cabeça, febre de 38°C ou síncope (desmaios).

A síncope (desmaio), mais frequente em adolescentes e adultos jovens é comum em pessoas com alguma particularidade emocional. Geralmente, há algum estímulo desencadeante para a sua ocorrência, como dor intensa, expectativa de dor ou um choque emocional súbito. Vários fatores, tais como jejum prolongado, medo da injeção, locais quentes ou superlotados, permanência de pé por longo tempo e fadiga, podem aumentar a probabilidade de sua ocorrência.

**Em 2014, o Comitê Assessor Global de Segurança em Vacinas (GAVCS) da OMS concluiu, após a análise dos dados de vigilância pós comercialização de eventos adversos nos EUA, Austrália e Japão, que as**

**vacinas de HPV apresentam um excelente perfil de segurança** (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/GACVS\\_Statement\\_HP\\_V12\\_Mar\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V12_Mar_2014.pdf?ua=1), 2014*).

**Destacamos uma citação do documento oficial da Organização Mundial da Saúde (OMS) a seguir resumida: Múltiplos estudos demonstraram não haver aumento do risco de doenças autoimunes, incluindo esclerose múltipla, entre as meninas que receberam a vacina em comparação com as meninas não vacinadas.** O comitê internacional de segurança em vacinas enfatiza a confiança no perfil de segurança da vacina, reconhecendo a necessidade de continuarmos realizando estudos de vigilância que permitam identificar eventuais eventos adversos ainda não conhecidos (*[http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/dec\\_2013/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/dec_2013/en/)*).

**Trata-se, portanto, de conclusão da OMS, o mais importante órgão de saúde pública do mundo, baseada em evidências científicas robustas de anos de trabalho de investigação e não de observações anedóticas e opiniões de um único profissional que podem colocar em risco a saúde de milhões de mulheres Brasileiras, que seriam privadas de uma das mais importantes ferramentas de prevenção hoje disponível.**

Abaixo incluímos as referências consultadas que sustentam as conclusões em relação à segurança da vacina (*Siegrist CA. Autoimmune diseases after adolescent or adult immunization: what should we expect? CMAJ. 2007 Nov 20;177(11):1352-4.; Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. Pediatr Infect Dis J. 2007 Nov;26(11):979-84.; Callréus T, et al. Human papillomavirus immunisation of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. Vaccine. 2009 May 14;27(22):2954-8.; Arnheim-*

*Dahlström L, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ. 2013 Oct 9; 347.; Chao C et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. J Intern Med. 2012 Feb;271(2):193-203.; Descamps D, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. Hum Vaccin. 2009 May;5(5):332-40.; Full report of GACVS meeting of 11-12 December 2013, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 14 February 2014 pdf, 681kb).*

- 4. O citado neurocirurgião de Uberlândia teria afirmado que “os estudos a favor do uso da vacina teriam sido realizados por pesquisadores que recebem honorários do fabricante, o que retiraria a imparcialidade científica dos trabalhos”

- **Resposta:** Esta afirmação mostra, no mínimo, desconhecimento em relação às boas práticas clínicas em pesquisas envolvendo seres humanos. Os estudos pivotais envolvendo o licenciamento de vacinas e outros produtos biológicos, como medicamentos antibióticos, drogas contra o câncer, diabetes, hipertensão arterial, etc. necessitam de aprovação por comitês de ética independentes e pela Comissão Nacional de Pesquisa (CONEP) do Brasil. Estes estudos são rigidamente auditados e monitorados. Todos os dados são enviados a um comitê independente internacional ( Comitê de Monitoramento dos Dados de Segurança) que pode interromper o estudo se houver qualquer sinal de risco para os sujeitos incluídos na pesquisa.

Finalmente, adicionamos a seguir, no formato de perguntas e respostas, algumas **informações que entendemos ser importantes para o**



**embasamento da decisão dos nobres magistrados da Justiça Federal que avaliarão esta ação:**

### **O que é o HPV?**

O papilomavírus humano é conhecido pela sigla HPV (do inglês Human Papilloma Virus). Os HPV são vírus capazes de infectar a pele ou as mucosas. Existem mais de 200 tipos diferentes de HPV, sendo que cerca de 45 tipos podem infectar o trato ano-genital e 13 podem causar o câncer. Entre estes, os HPV 16 e 18 (contemplados nas vacinas contra HPV atualmente em uso) são responsáveis por 70% dos casos de câncer de colo de útero (*9 International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones, 2014* (<http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, 2014).

### **Qual é a importância da carga da doença causada pelo HPV no Brasil?**

De acordo com o INCA (Instituto nacional de Câncer) , o câncer de colo de útero é o terceiro tumor mais frequente na população feminina, atrás do câncer de mama e do colo retal, e a terceira causa de morte de mulheres por câncer no Brasil. O número de mortes por câncer do colo do útero no país aumentou 28,6% em 10 anos, passando de 4.091 óbitos, em 2002, para 5.264, em 2012, de acordo com o Atlas de Mortalidade por Câncer no Brasil, publicação do Ministério da Saúde e do Instituto Nacional do Câncer (Inca). Em 2016, as estimativas apontam para aproximadamente 16.340 casos novos, com grandes iniquidades regionais, sendo maiores incidências registradas em estados com menor nível de desenvolvimento socioeconômico, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada no mundo (*Instituto Nacional do Câncer.*

*Disponível*

*em*

[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2015/estimativa\\_incidencia\\_cancer\\_2016](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2015/estimativa_incidencia_cancer_2016)).

### **Quais são as doenças associadas ao HPV e que populações são atingidas?**

Apesar da infecção pelo HPV ser bastante frequente, é importante destacar que a sua regressão espontânea felizmente ocorre na maioria das vezes. Entretanto, em um pequeno número de casos, associado a diferentes fatores de risco, nos quais a infecção por um dos tipos chamados oncogênicos (com chance de provocar o câncer) se torna persistente, pode ocorrer o desenvolvimento das chamadas lesões precursoras, que quando não identificadas e tratadas oportunamente podem progredir para o desenvolvimento do câncer, não apenas do colo do útero, mas também na vulva, vagina, ânus, pênis, orofaringe e outros locais.

Os tipos não oncogênicos do HPV estão associados ao aparecimento das verrugas ano-genitais. Estas doenças aparecem rapidamente após a infecção, geralmente em alguns meses. Mais raramente, os tipos não oncogênicos podem ocasionar a papilomatose laríngea recorrente em crianças (nestes casos a criança adquire o vírus ao nascimento, ao entrar em contato com as secreções do canal de parto). Essas doenças são de difícil tratamento, dispendiosas e associadas a um significativo comprometimento na qualidade de vida destes indivíduos.

Importante salientar que as taxas mais altas de prevalência da infecção pelo HPV ocorrem em adolescentes e mulheres jovens, pela maior susceptibilidade à infecção pelo HPV nesta idade. Durante e logo após a puberdade, alterações que ocorrem no útero, predispõem as mulheres a um maior risco de infecção e de carcinogênese. Em estudo realizado no Reino

Unido, o risco de adquirir infecção pelo HPV foi de 46% nos 3 primeiros anos após a primeira experiência sexual e a mediana de tempo da primeira relação até a detecção do HPV foi de apenas 3 meses (*Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H. BJOG. 2002;109:96–98*).

Estes dados comprovam o conceito de que a infecção pelo HPV é freqüente após o início da vida sexual, mesmo em meninas com apenas um parceiro sexual, enfatizando a importância da vacinação antes do início da vida sexual, pois as vacinas de HPV são profiláticas (preventivas) e não terapêuticas, tendo sua eficácia ideal se administradas antes da exposição dos indivíduos ao HPV.

### **Podemos comparar a prevenção da vacina com a do exame de Papanicolau?**

As duas estratégias se complementam e uma não substitui a outra. A vacinação é uma ferramenta de prevenção primária e não substitui o rastreamento do câncer do colo do útero em mulheres.

É imprescindível manter a realização do exame preventivo (exame de Papanicolau), pois as vacinas não protegem contra todos os tipos oncogênicos de HPV. Os tipos contemplados na vacina são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero. Desta forma, o rastreamento das mulheres com o exame de Papanicolau deve continuar sendo realizado, independente da realização da vacinação.

Em resumo, a SBP entende que à luz das evidências científicas atuais o benefício da vacinação é inquestionável e reafirma o apoio incondicional ao Ministério da Saúde, no que diz respeito à continuidade do programa de vacinação das meninas brasileiras para a prevenção das doenças associadas ao HPV.

Qualquer decisão diferente desta, seria desprovida de embasamento científico e colocaria em risco a saúde de milhões de Brasileiros.

Atenciosamente,

---

Prof. Dr. Marco Aurélio P. Sáfy

Professor Adjunto de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Secretário do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria