



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS  
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA  
"PROF. ALEXANDRE VRANJAC"  
Divisão de Imunização

XI SIMPÓSIO ESTADUAL DA VACINA HPV

# A Vacina HPV, os Estudos de Eficácia e o Esquema Estendido

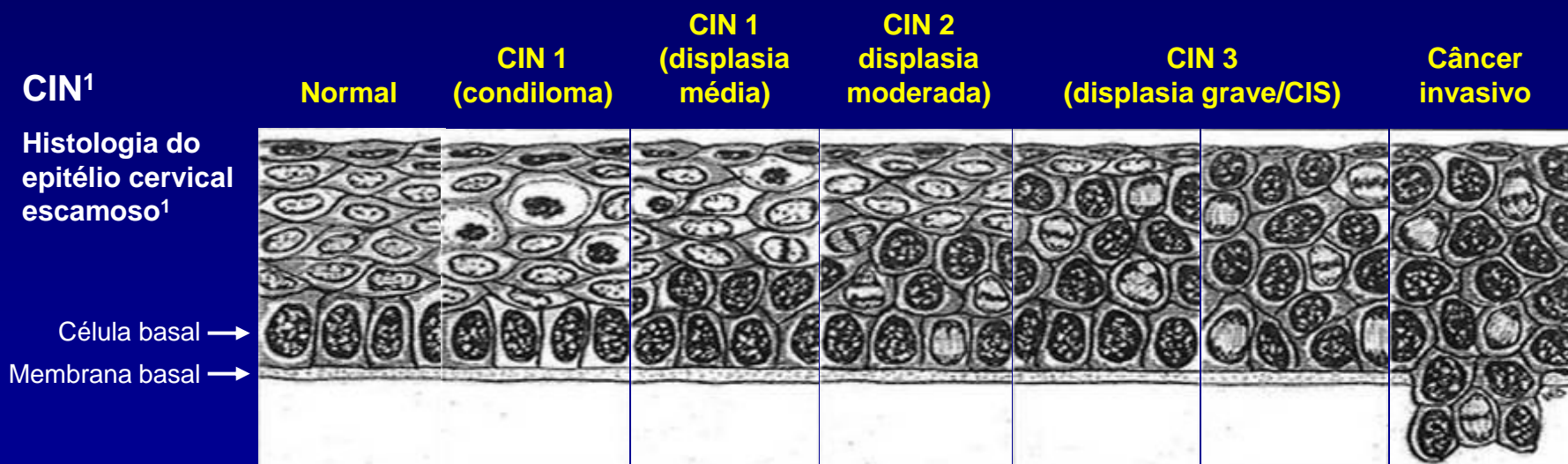
*Lily Yin Weckx*



Setor de Imunização  
Disciplina de Infectologia Pediátrica  
UNIFESP

# Classificações Histológicas: Neoplasia Intra-epitelial Cervical

- Neoplasia Intra-epitelial Cervical(CIN)<sup>1</sup>
  - CIN 1: Displasia leve; inclui condiloma (verrugas anogenitais )
  - CIN 2: Displasia moderada
  - CIN 3: Displasia grave; inclui CIS (carcinoma in situ)



\*CIN = cervical intraepithelial neoplasia > NIC = neoplasia intra-epitelial cervical.

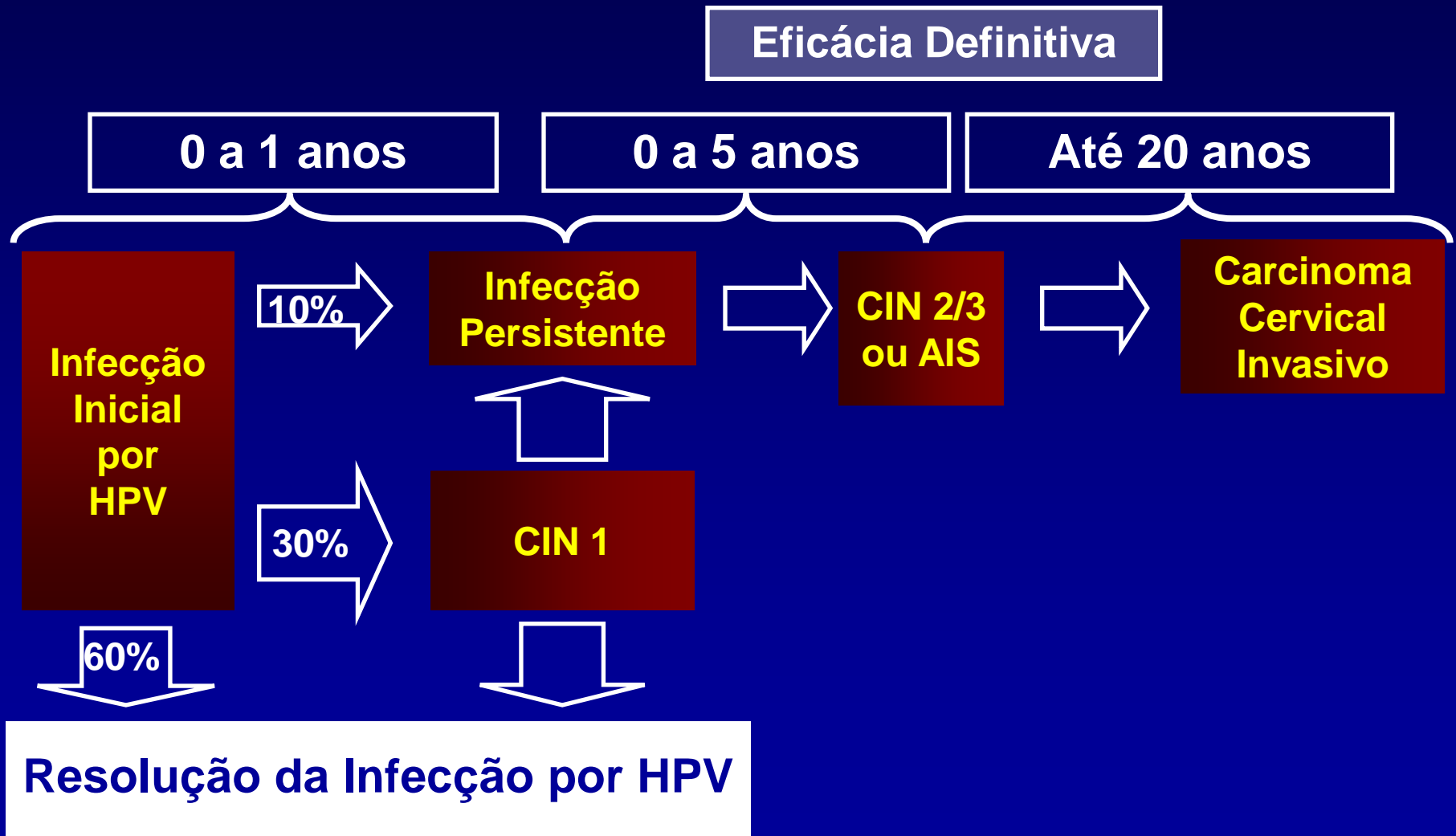
Adaptado com permissão de Bonnez W. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FJ, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002:569–612. 2. Ostor AG. Int J Gynecol Pathol. 1993;12:186–192.

1. Bonnez W. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FJ, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002:569–612.

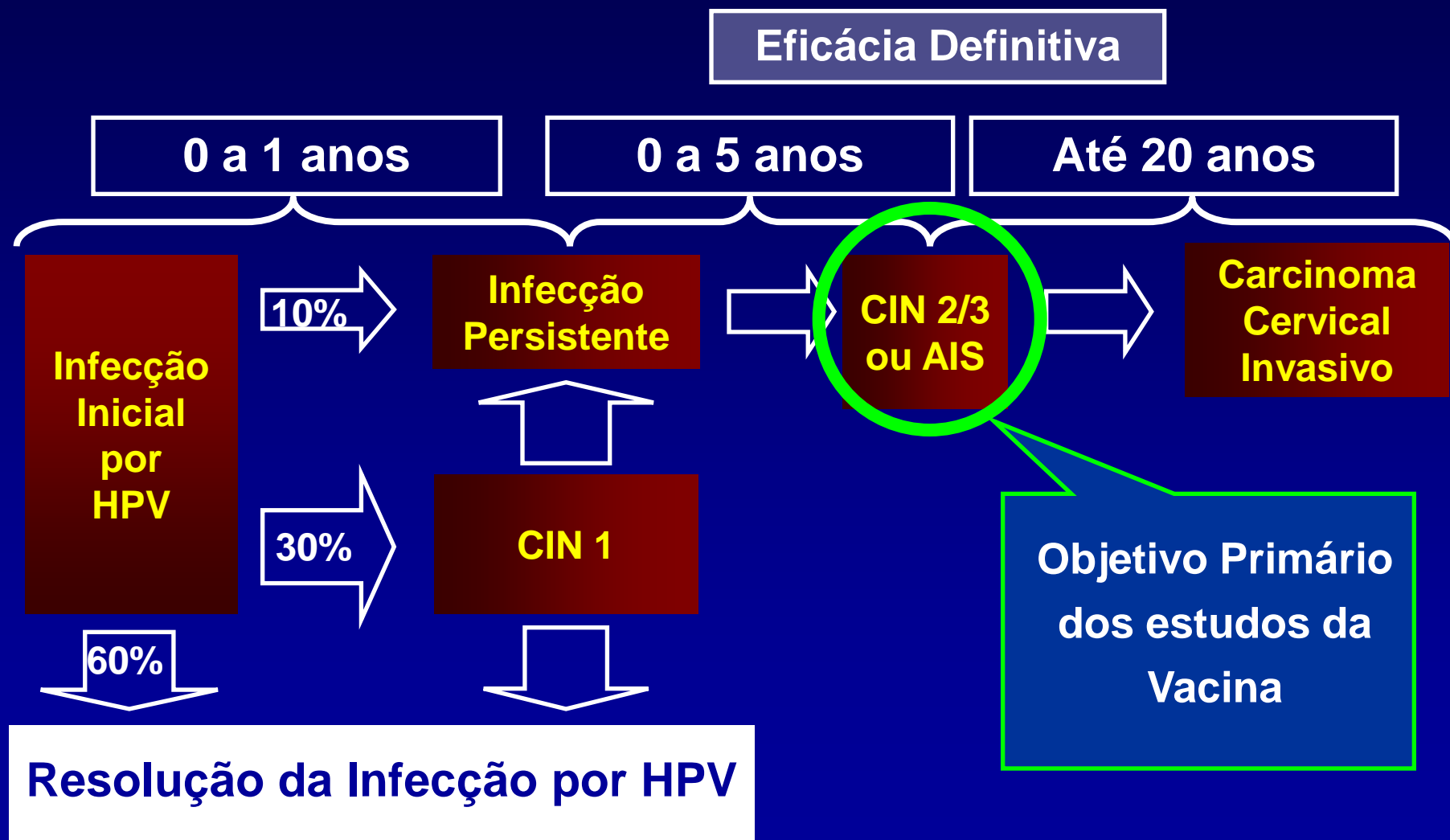
2. Ostor AG. Int J Gynecol Pathol. 1993;12:186–192.

**HPV-DNA +  
99,7%**

# História Natural da Infecção por HPV Diretrizes para a Definição de marcadores do Câncer Cervical



# CIN 2/3 e AIS — Marcadores Estabelecidos de Câncer Cervical



# Infecção pelo HPV e seu Ciclo de Vida

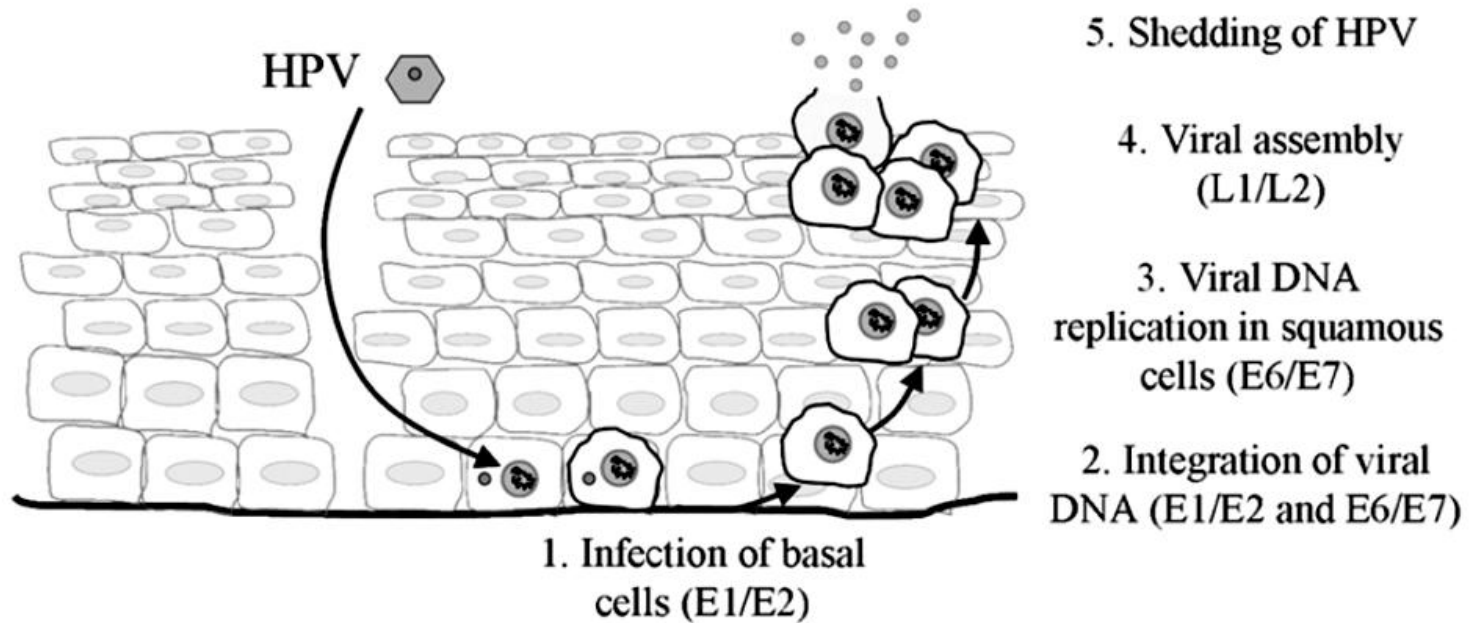
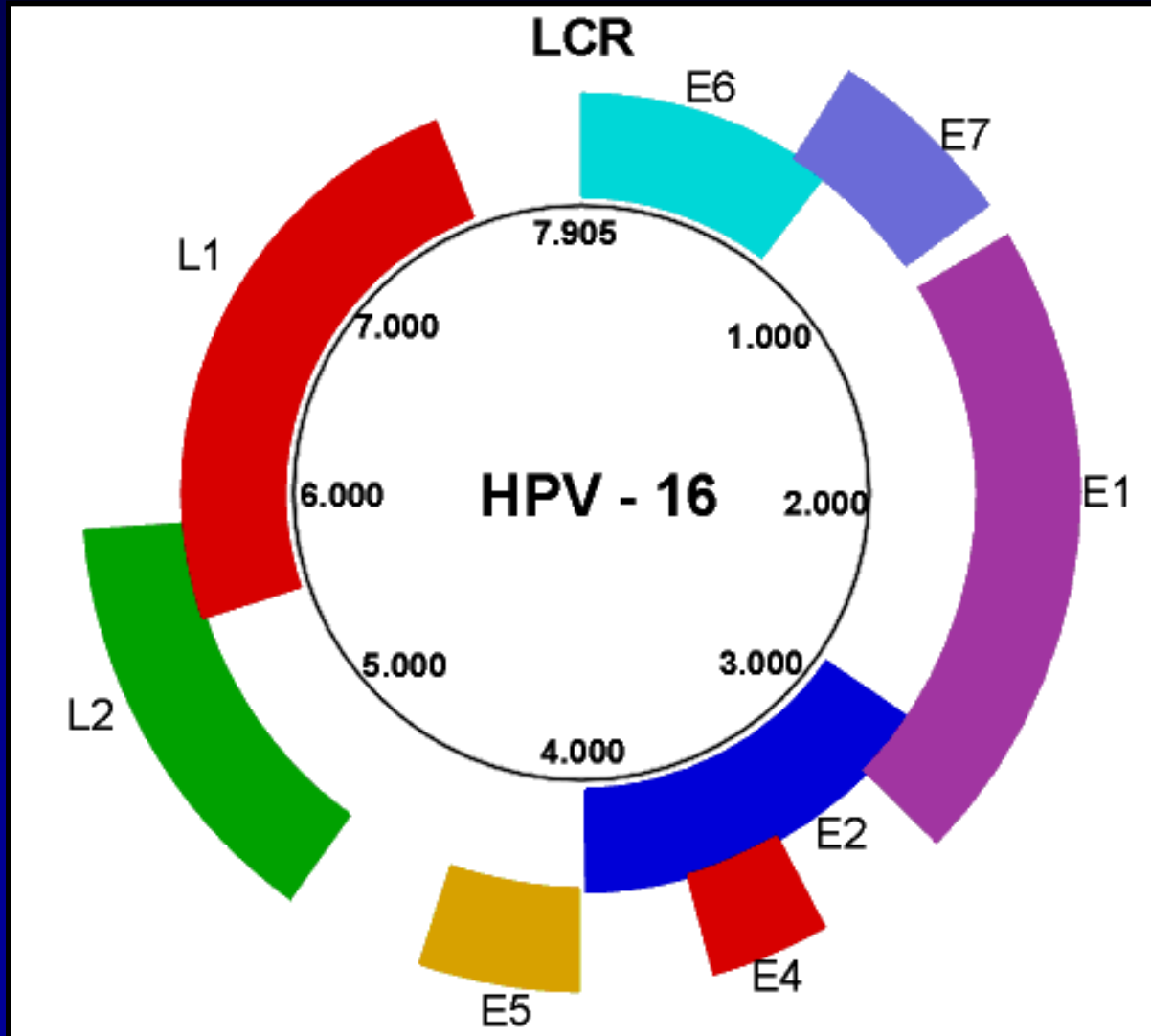


Fig. 1. Life cycle of human papillomavirus.

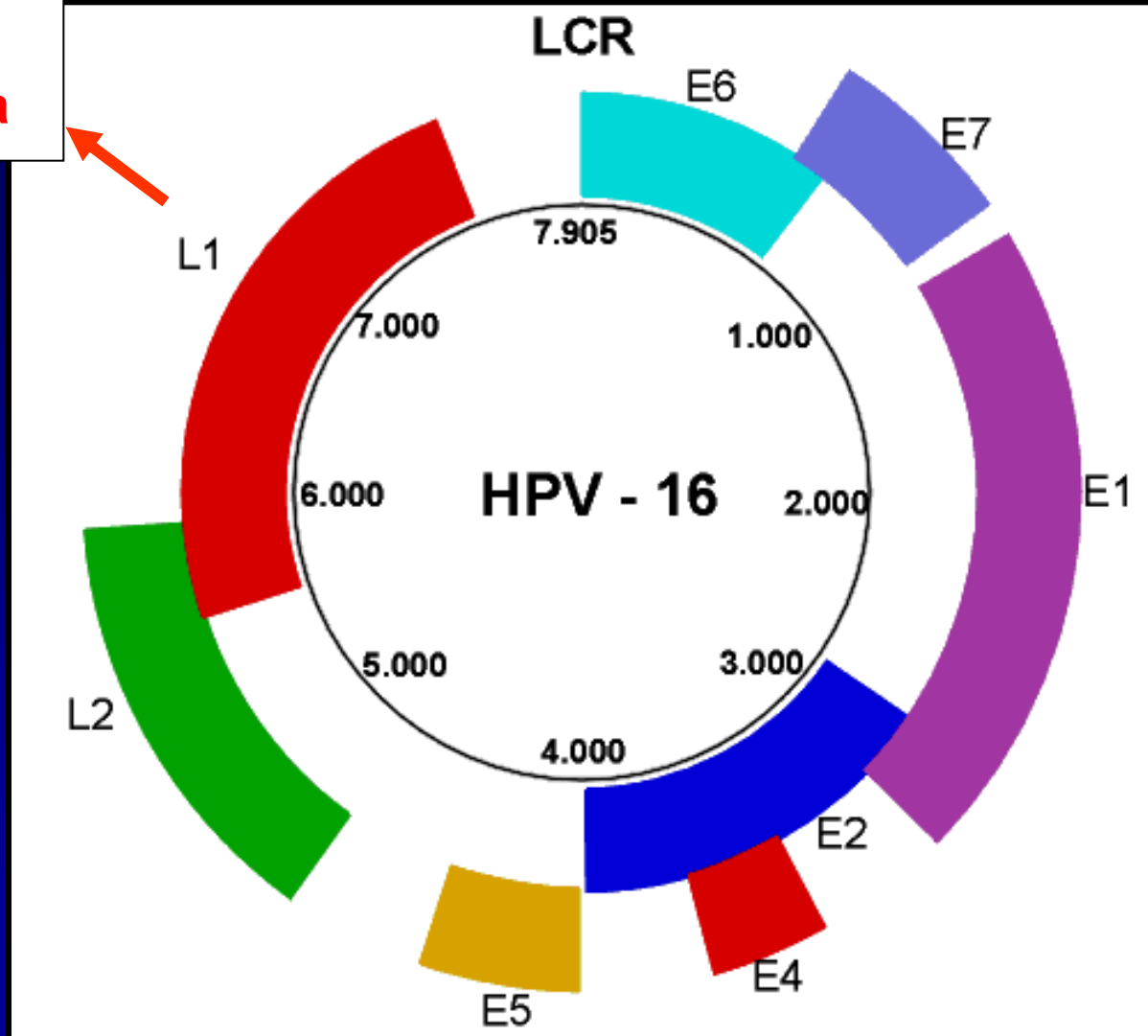
# HPV



# HPV

**VLP**

**Vacina  
Profilática**



# Montagem das VLP do HPV

## Modelo estrutural da VLP do papilomavírus

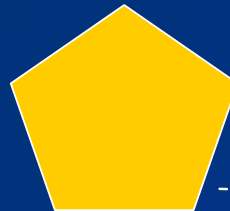
**Proteína L1**  
(55–57 kD)



5 x L1



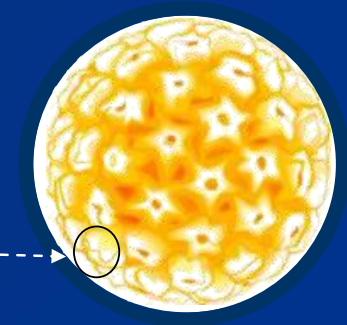
**L1 Capsômero**  
(~280 kD)



72  
Capsômeros



**VLP**  
(~20,000 kD)



\* PSV = Partícula semelhante ao vírus, ( VLP = Virus-like particle)

1. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:12180–12184. 2. Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Chichester, Reino Unido: John Wiley & Sons, Inc; 2000:11–51.







# Tipos de HPV e condições clínicas associadas

Condição	Localização	Tipo HPV
<b><i>Cutânea (pele)</i></b>		
Verruga vulgar	Mãos, lábios, extremidades	2, 4
Verruga plantar	Planta do pé	1
Epidermodisplasia verruciforme	Face, tronco, extremidades	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 47, 49
<b><i>Mucosa (anogenital)</i></b>		
Condiloma acuminata	Cervix, vulva, ânus, pênis, escroto	6, 11, 16
Câncer cervical	Cervix	16, 18, 31, 45 (forte associação)
Câncer vulvar	Vulva	16
Câncer pênis	Pênis	16
Câncer anal	Canal anal	16, 18, 31
<b><i>Mucosa (outros)</i></b>		
Papilomatose respiratória	Laringe, traquéia, brônquios, pulmões	6, 11
Pap. nasal e paranasal	Nariz, seios paranasais	6, 11, 57, 57b
Pap. cavidade oral	Gengiva, mucosa oral, palato, amígdalas	6, 11, 16
Pap. conjuntival	Conjuntiva	6, 11, 16



**Table 14–3** Comparison of the Commercial HPV VLP Vaccines

	<b>Garasil</b>	<b>Cervarix</b>
Manufacturer:	Merck	GlaxoSmithKline
VLPs Included:	HPV6 – 20 mg HPV11– 40 mg HPV16– 40 mg HPV18– 20 mg	HPV16– 20 mg HPV18– 20 mg
Adjuvant:	Aluminum	AS04
Produced in:	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Spodoptera frugiperda</i> Sf9, <i>Trichopusia ni</i> Hi 5
Injection Schedule:	0, 2, 6 months	0, 1, 6 months

# Vacinas HPV - VLP

	Tipos	Adjuvante	Esquema	Idade
MSD Gardasil®	6-11-16-18	Alumínio	0, 2, 6m	<b>Mulheres e Homens 9-26 anos</b>
GSK Cervarix®	16-18	AS04	0, 1, 6m	<b>Mulheres 10-25 anos (&gt; 10 anos)</b>

# **Segurança vacina HPV**

# Evento adverso vacina HPV

Evento adverso	Vacina HPV quadrivalente (% ocorrência)	Placebo contendo alumínio (% ocorrência)	Placebo salino (% ocorrência)
<b>Dor</b>	<b>83.9</b>	<b>75.4</b>	<b>48.6</b>
Leve/Moderada	81.1	74.1	48.0
Severa	2.8	1.3	0.6
<b>Inchaço*</b>	<b>25.4</b>	<b>15.8</b>	<b>7.3</b>
Leve/Moderada	23.3	15.2	7.3
Severa	2.0	0.6	0
<b>Vermelhidão*</b>	<b>24.7</b>	<b>18.4</b>	<b>12.1</b>
Leve/Moderada	23.7	18.0	12.1
Severa	0.9	0.4	0

Source: Food and Drug Administration. Product approval information—licensing action, package insert: GARDASIL (quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18), Merck & Co. Whitehouse Station, NJ: Food and Drug Administration; 2006. Available at <http://www.fda.gov/cber/label/HPVmer060806LB.pdf>.

\* Intensity of swelling and erythema was measured by size (inches): mild: 0 to <1; moderate: >1 to <2; and severe: >2.

# Eventos adversos associados à vacina HPV quadrivalente

Tipo de evento adverso	Principais sinais e sintomas
<b>Reações locais</b>	— Dor no local de aplicação, edema e eritema de intensidade moderada
<b>Manifestações sistêmicas</b>	— Cefaleia — Febre de 38°C ou mais — Síncope (ou desmaio)

*MS, Brasília - fevereiro, 2014*



# Segurança vacina HPV

**EUA - 57 milhões de doses HPV(4)**

(2006-2013)

**VAERS - gerais:** síncope, tontura, náusea, dor de cabeça, febre

**locais:** dor local, vermelhidão, inchaço

**Consistente com achados de estudos clínicos**

**VSD - Vaccine Safety Datalink**

Sínd. Guillain – Barré

AVC

Tromboembolismo

Convulsão

Síncope

Anafilaxia

**Não há associação  
com vacina VPV**

**IOM - Institute of Medicine (casualidade)**

Síncope → **Vacina injetável**

Anafilaxia → **Vacinas em geral**

# Segurança vacina HPV

## VAERS 2005

↑ Síncope: introdução HPV  
Meningo ACWY  
dTpa

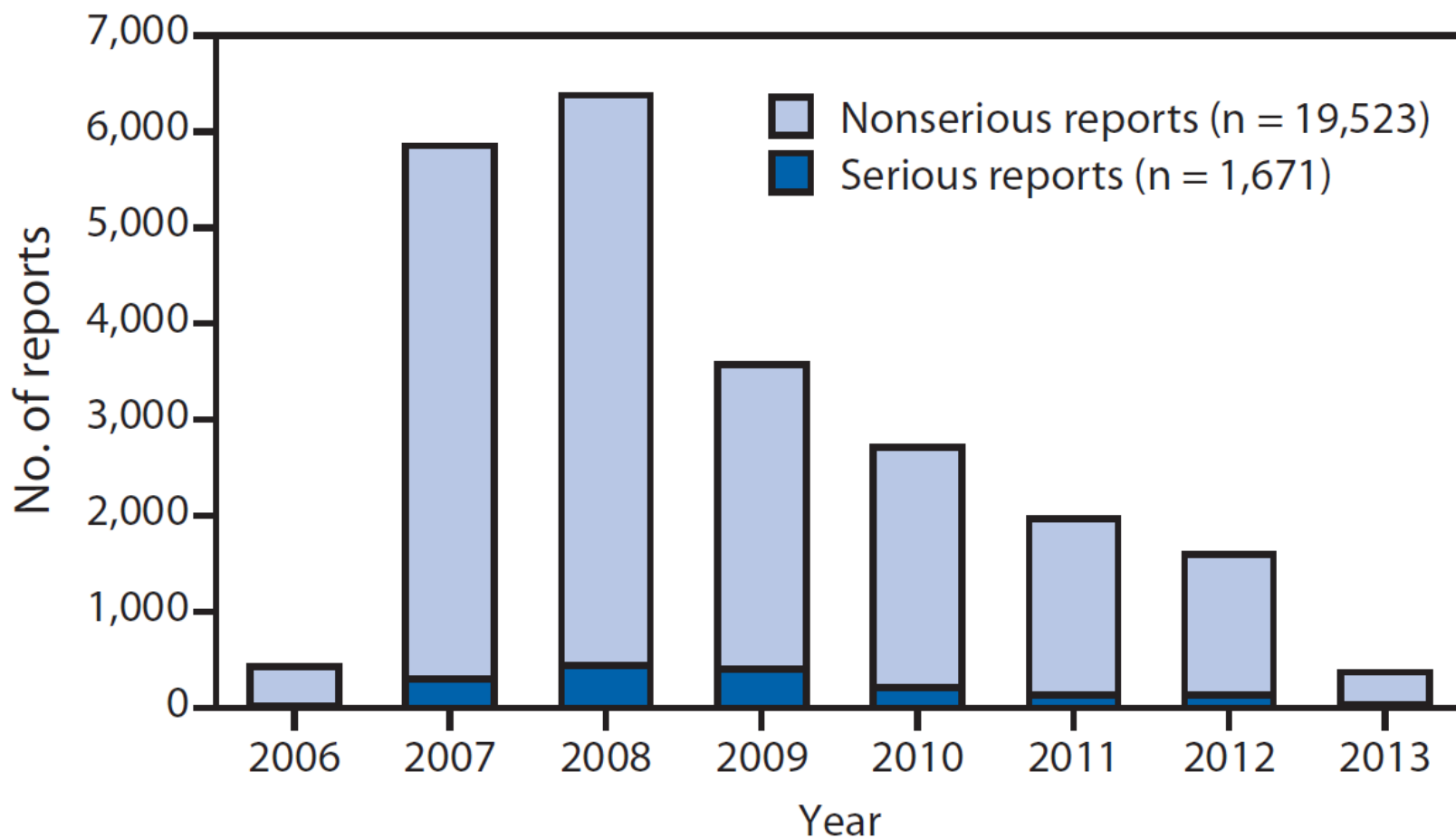
70% em adolescentes  
80% dentro de 15 min



**Conduta: Vacinar sentado ou deitado  
Observar por 15 min**

## Número de notificações de evento adverso – sério e não sério, após administração de HPV(4) em mulheres, por ano

Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, June 2006–March 2013\*



# Vacina HPV

## Contraindicações

- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da vacina
- Reação anafilática a dose anterior
- Mulheres grávidas

## Precauções

- Doença febril aguda grave
- Trombocitopenia
- Imunossupressão: não contraindica a vacinação
- Amamentação: não contraindica a vacinação
- Administração simultânea com outras vacinas

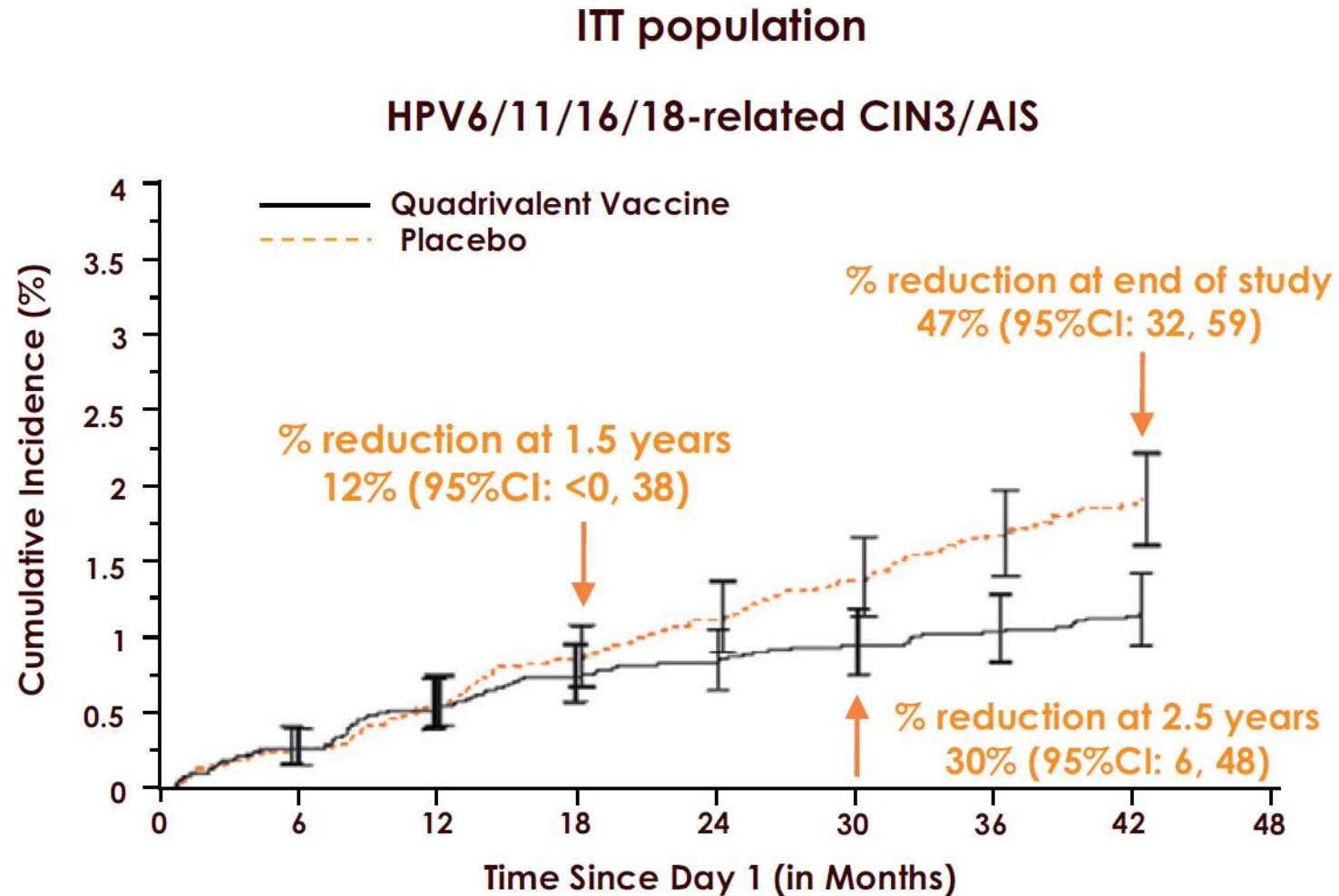
# **Eficácia e Imunogenicidade**

# Eficácia das vacinas HPV

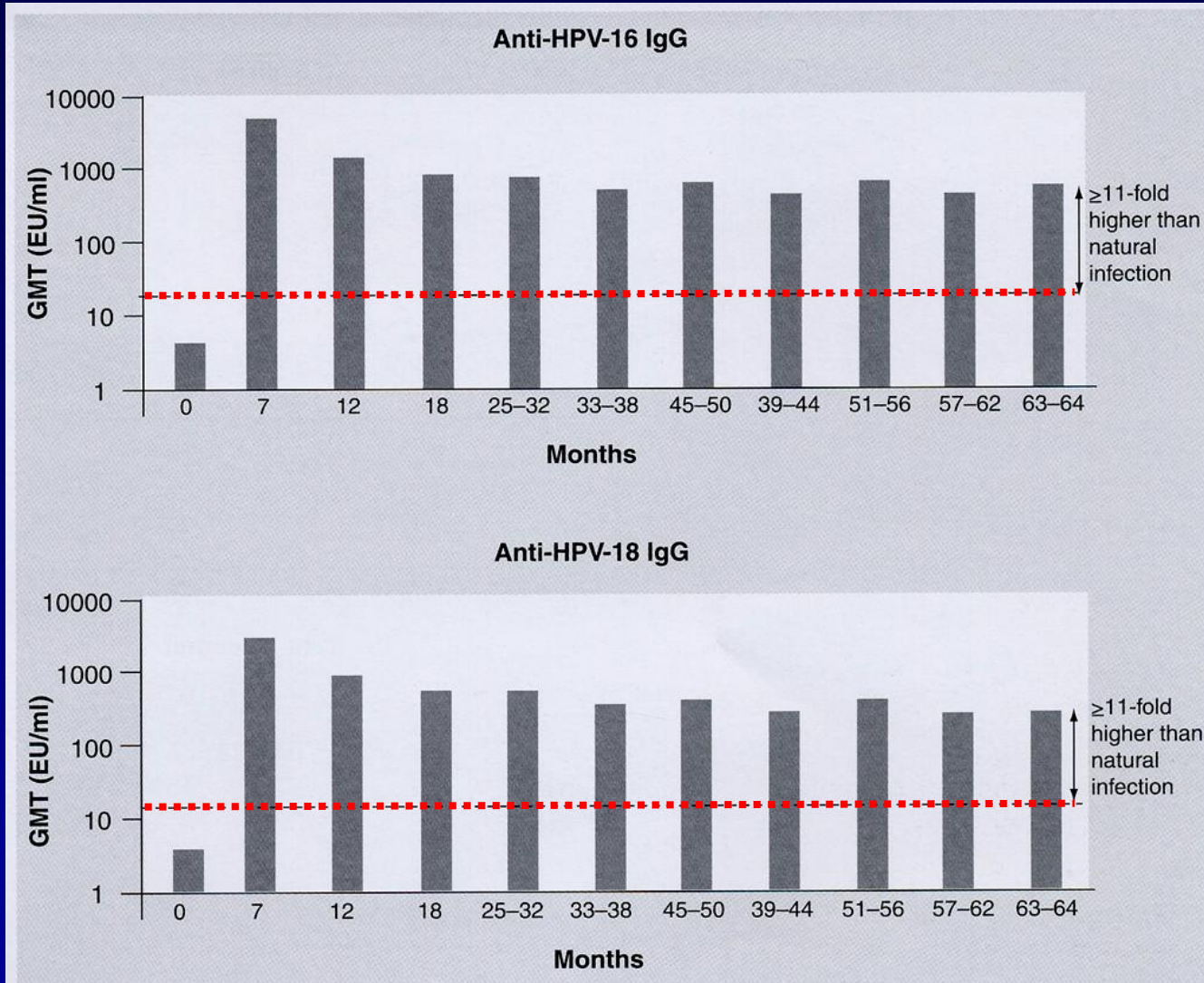
Table 2 | **Efficacy of human papillomavirus virus-like particle-based vaccines\***

End point <sup>‡</sup>	Sex of individuals	Age of individuals (years)	Vaccine	Trial requirement	Efficacy <sup>§</sup> (95% CI)
CIN III	Female	15–25	Cervarix	ITT–naive <sup>  </sup>	100% (90.5–100)
CIN III	Female	15–26	Gardasil	ITT–naive	100% (85.5–100)
Genital warts	Female	15–26	Gardasil	ITT–naive	96.4% (91.4–98.9)
AIN	Male	16–26	Gardasil	PPE <sup>¶</sup>	77.5% (39.6–93.3)
Genital warts	Male	16–26	Gardasil	PPE	89.4% (65.5–97.9)

# Taxa de redução e eficácia vacinal – Tempo



# Indução de anticorpos após vacinação com Cervarix® comparados com títulos após infecção natural



GMT: Geometric mean titer; HPV: Human papillomavirus.  
Modified from [12,22].



# Infecção pelo HPV e seu Ciclo de Vida

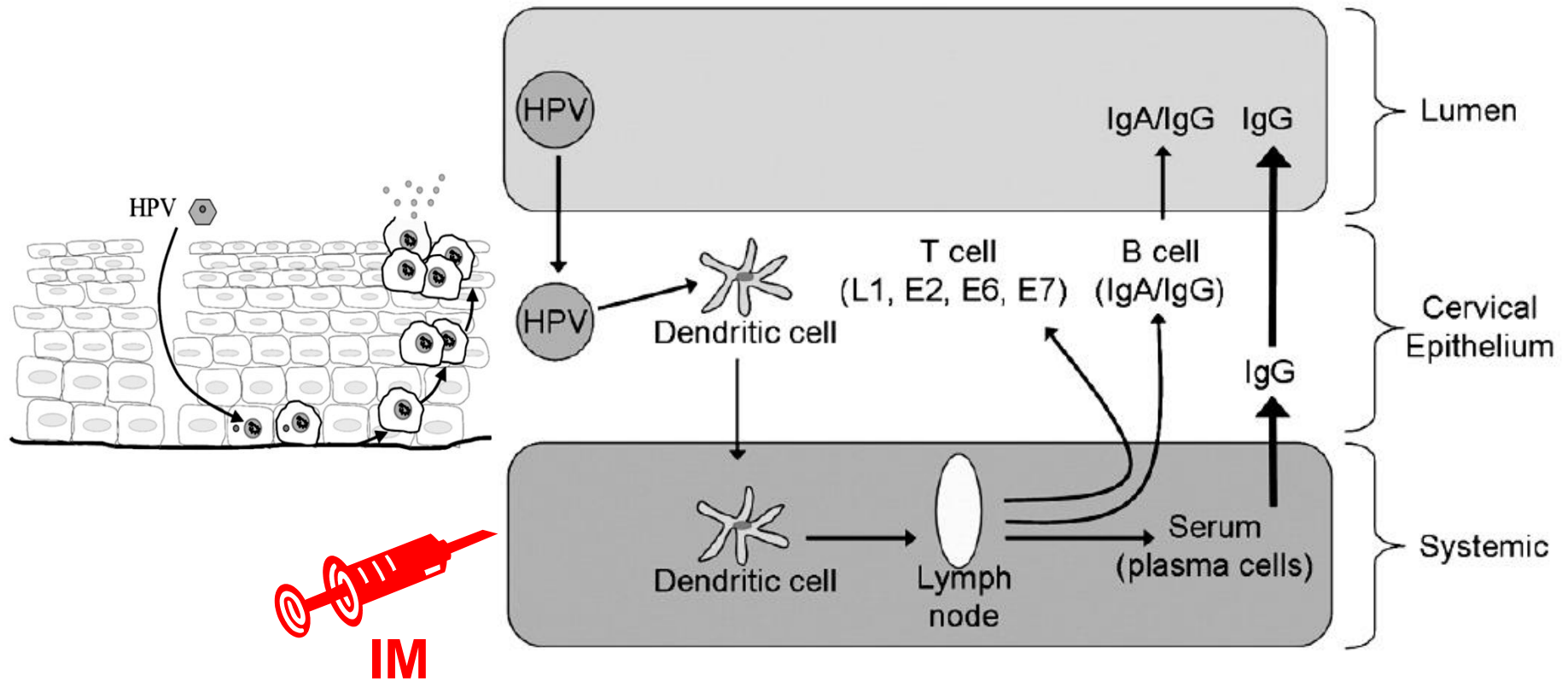
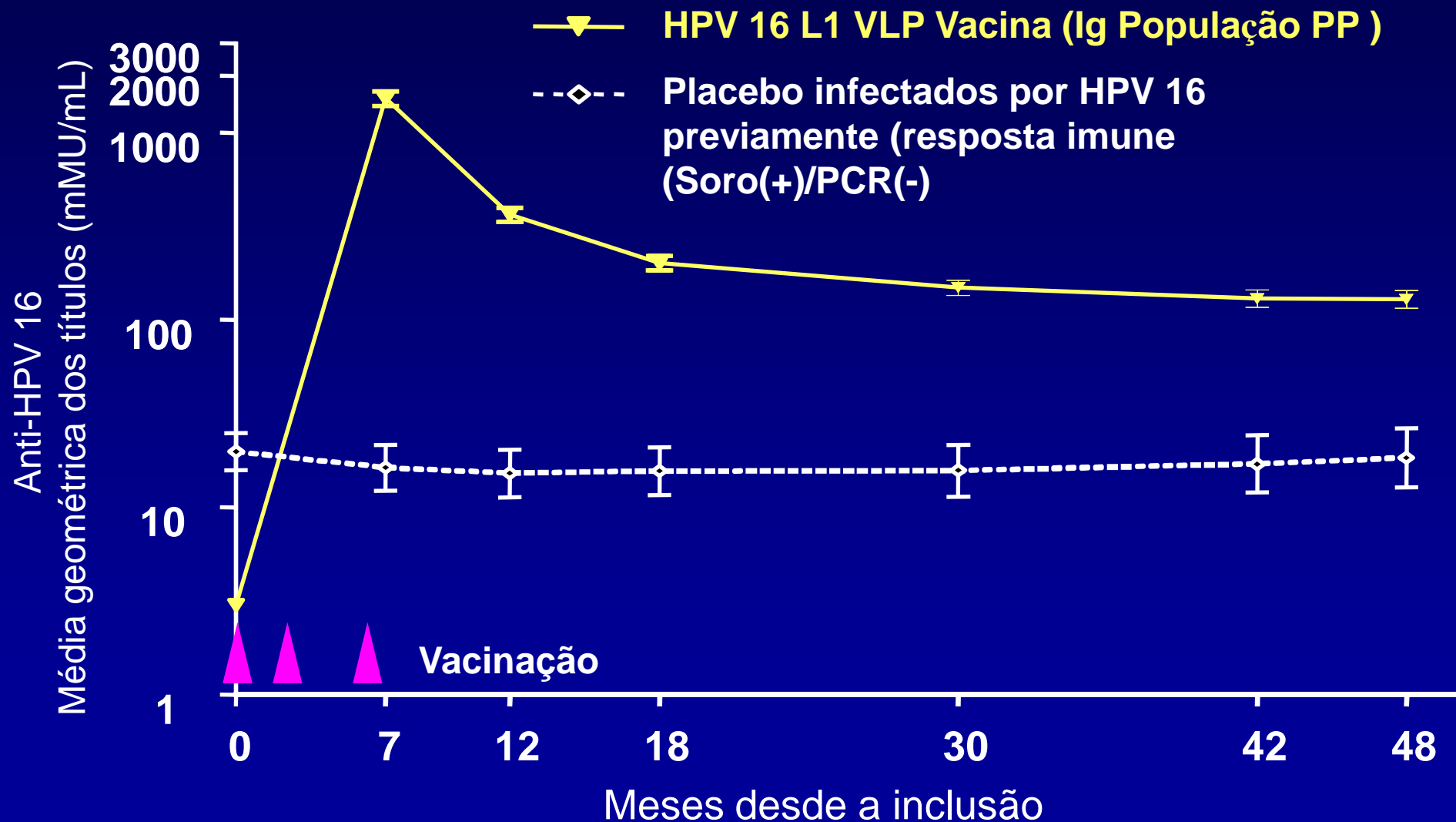
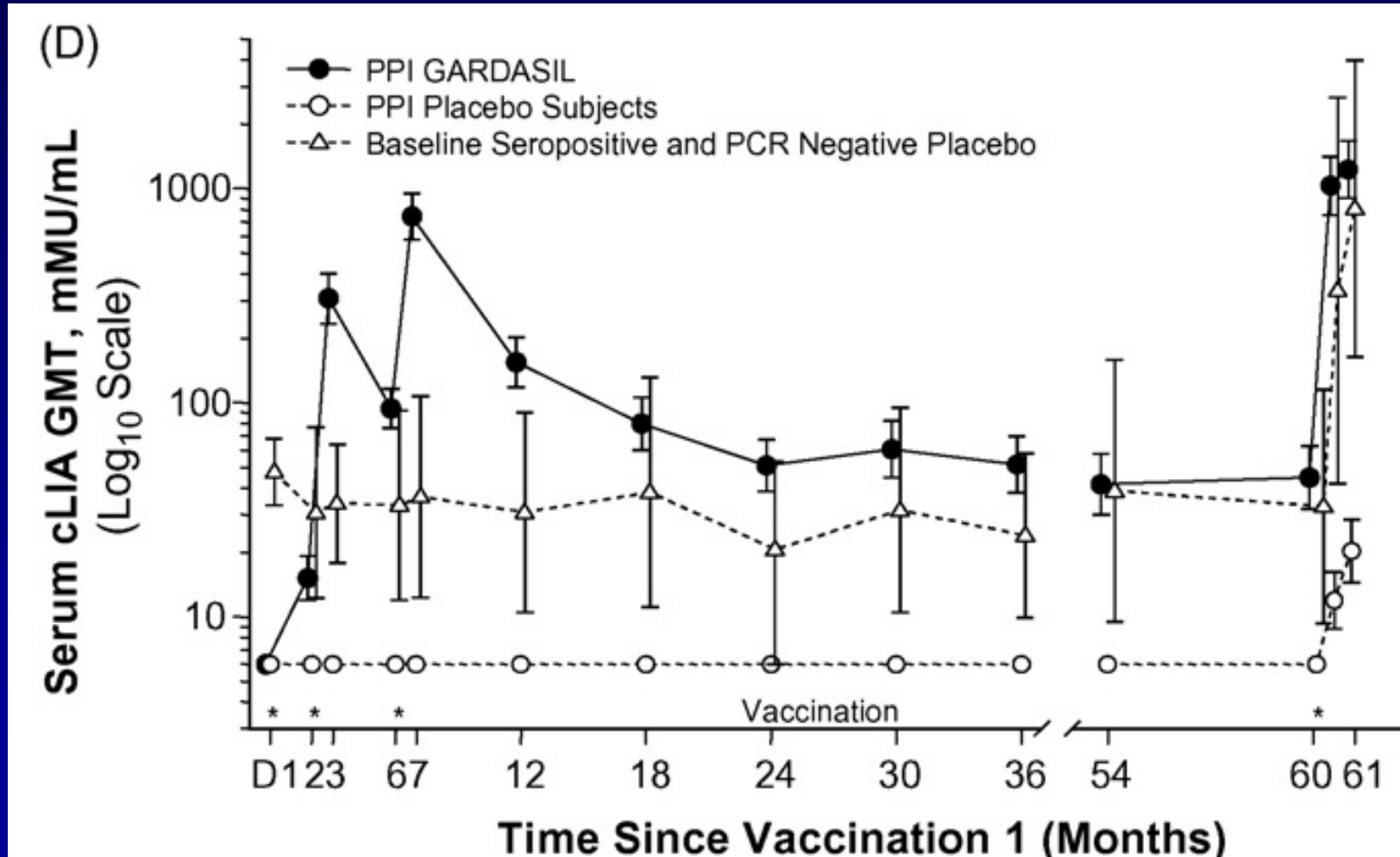


Fig. 2. Simplified summary of immunological response to HPV infection.

# Títulos de anticorpos observados no longo prazo



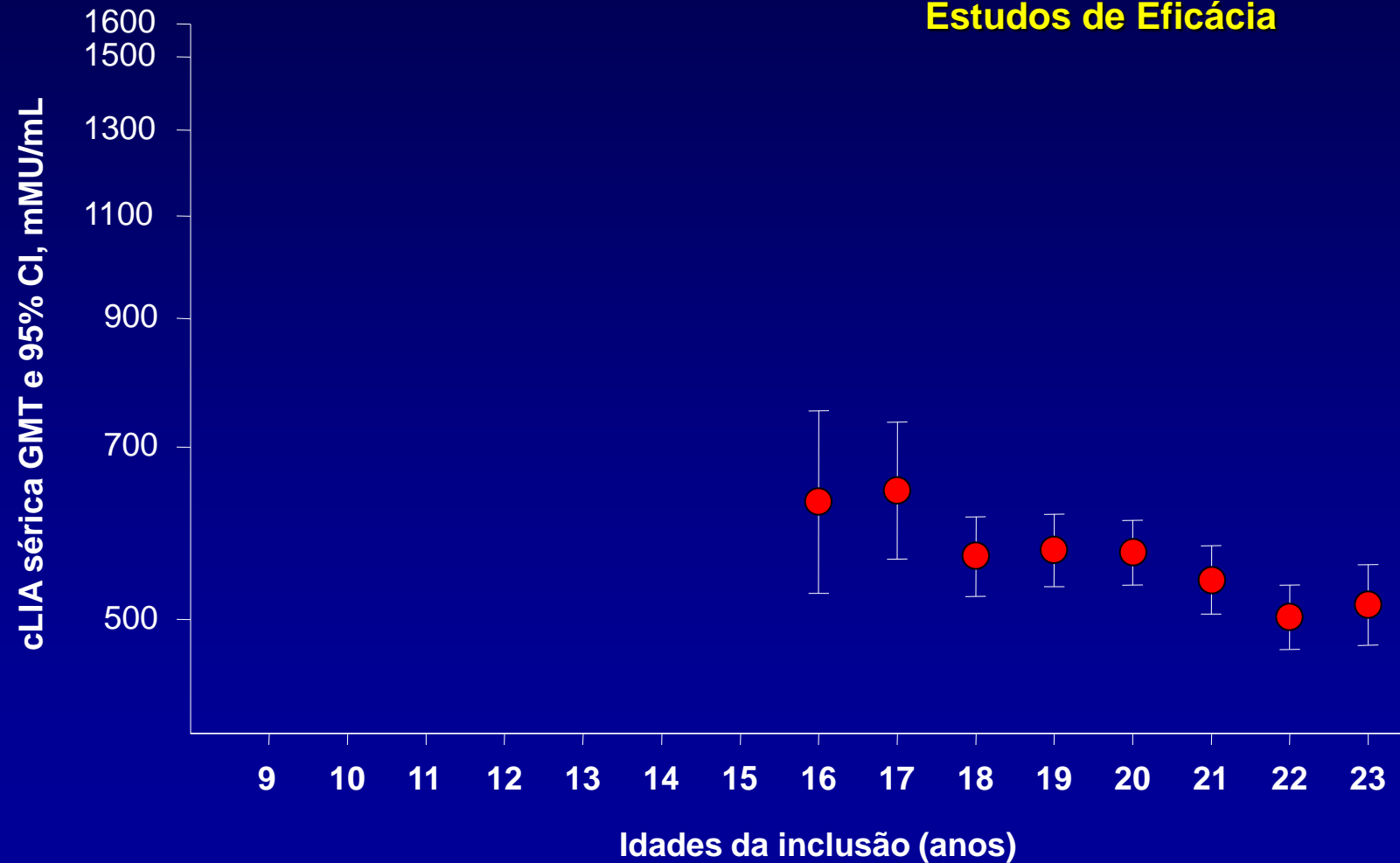
# Indução de memória imunológica após vacina HPV 6,11,16,18



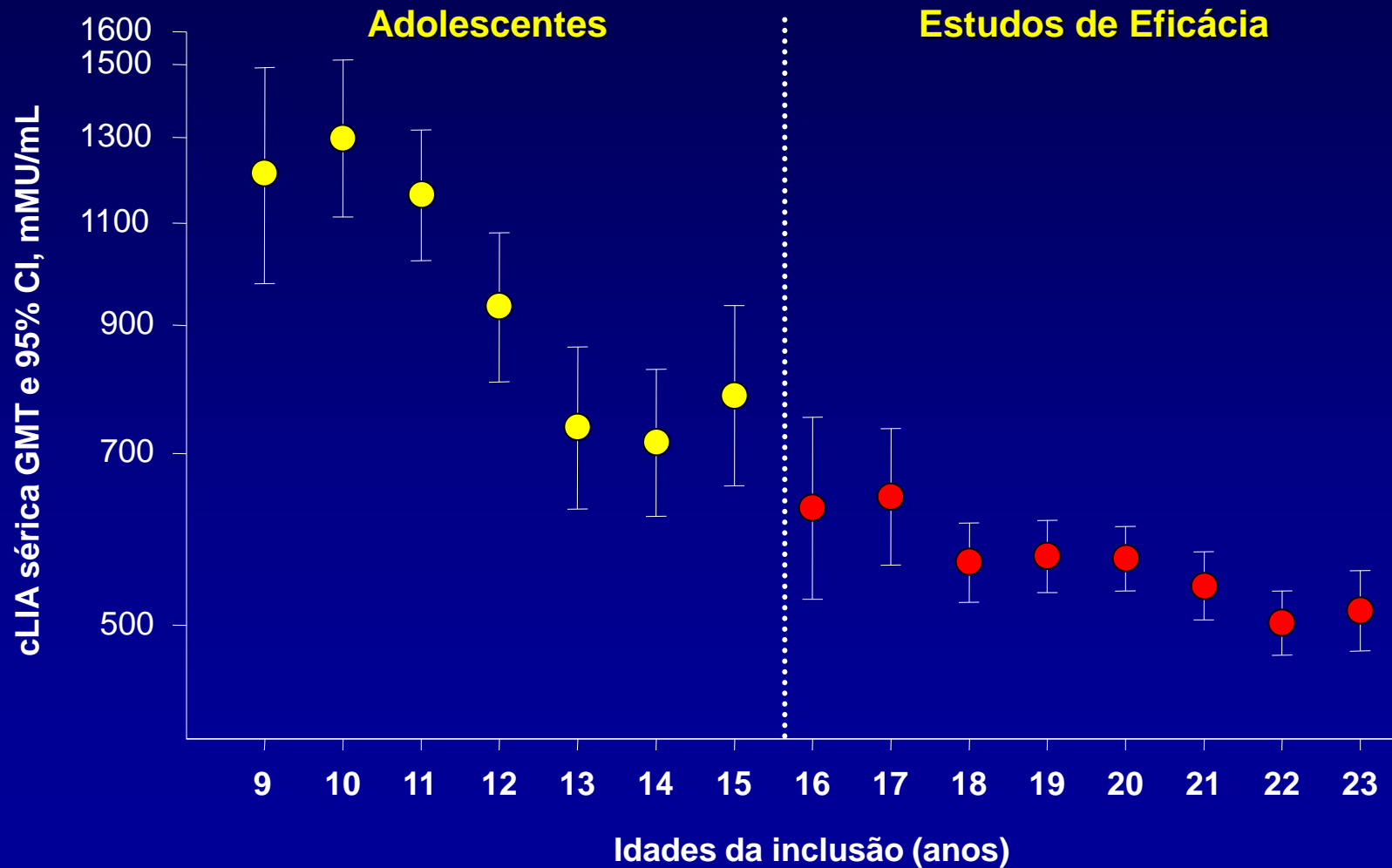
# **Imunogenicidade em Adolescentes**

# Títulos de anticorpos observados no estudo adolescentes

## Estudos de Eficácia



# Títulos de anticorpos observados no estudo adolescentes



**Imunogenicidade de 2 doses de  
vacina HPV em jovens adolescentes  
vs 3 doses em mulheres jovens.**

*Dobson, SMR et al.*

*JAMA, May 1, vol 309, N° 17:1793-97, 2013*

# Esquemas vacina HPV quadrivalente

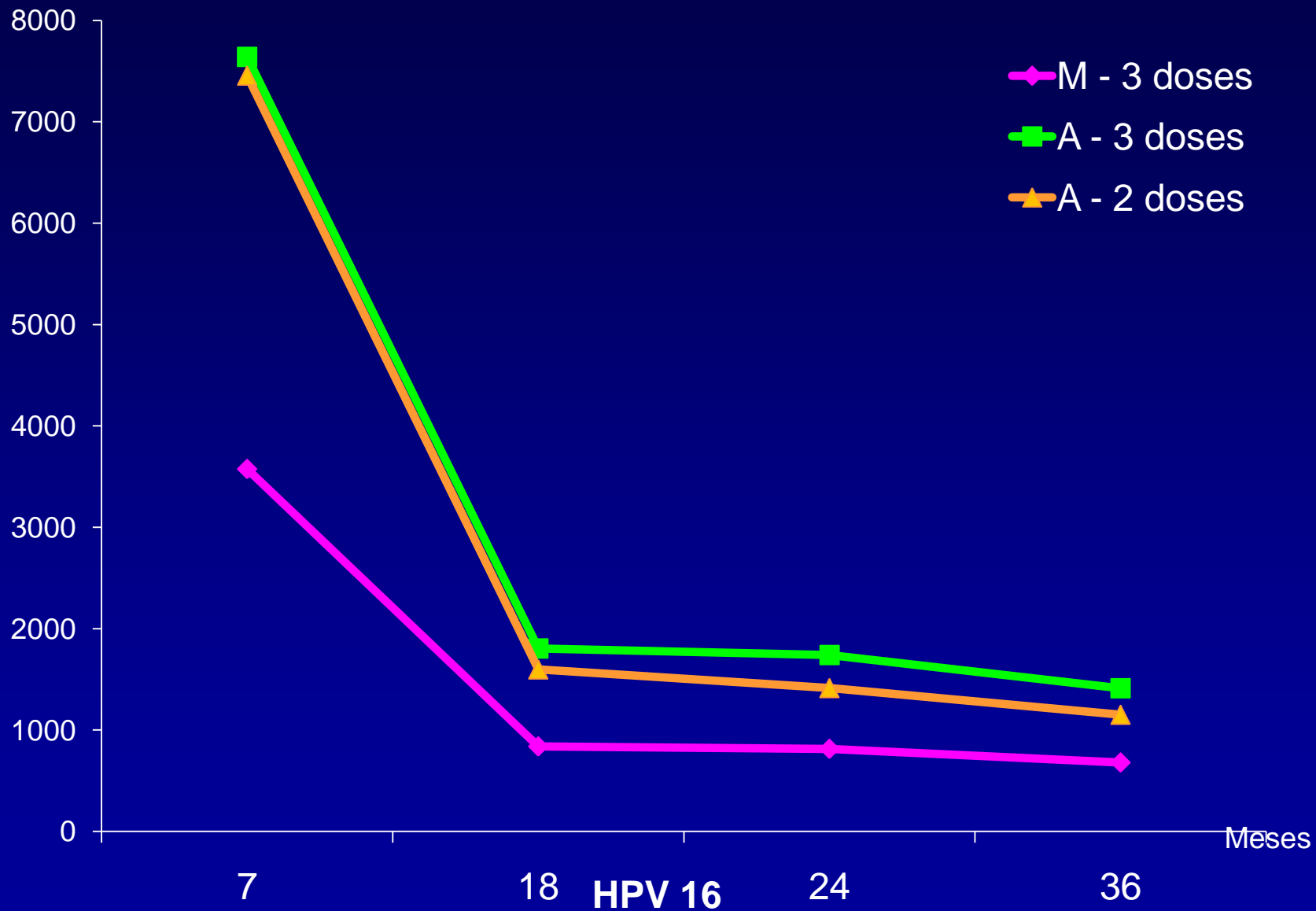


**Amostra sangue: 7m, 18m, 24m, 36m**

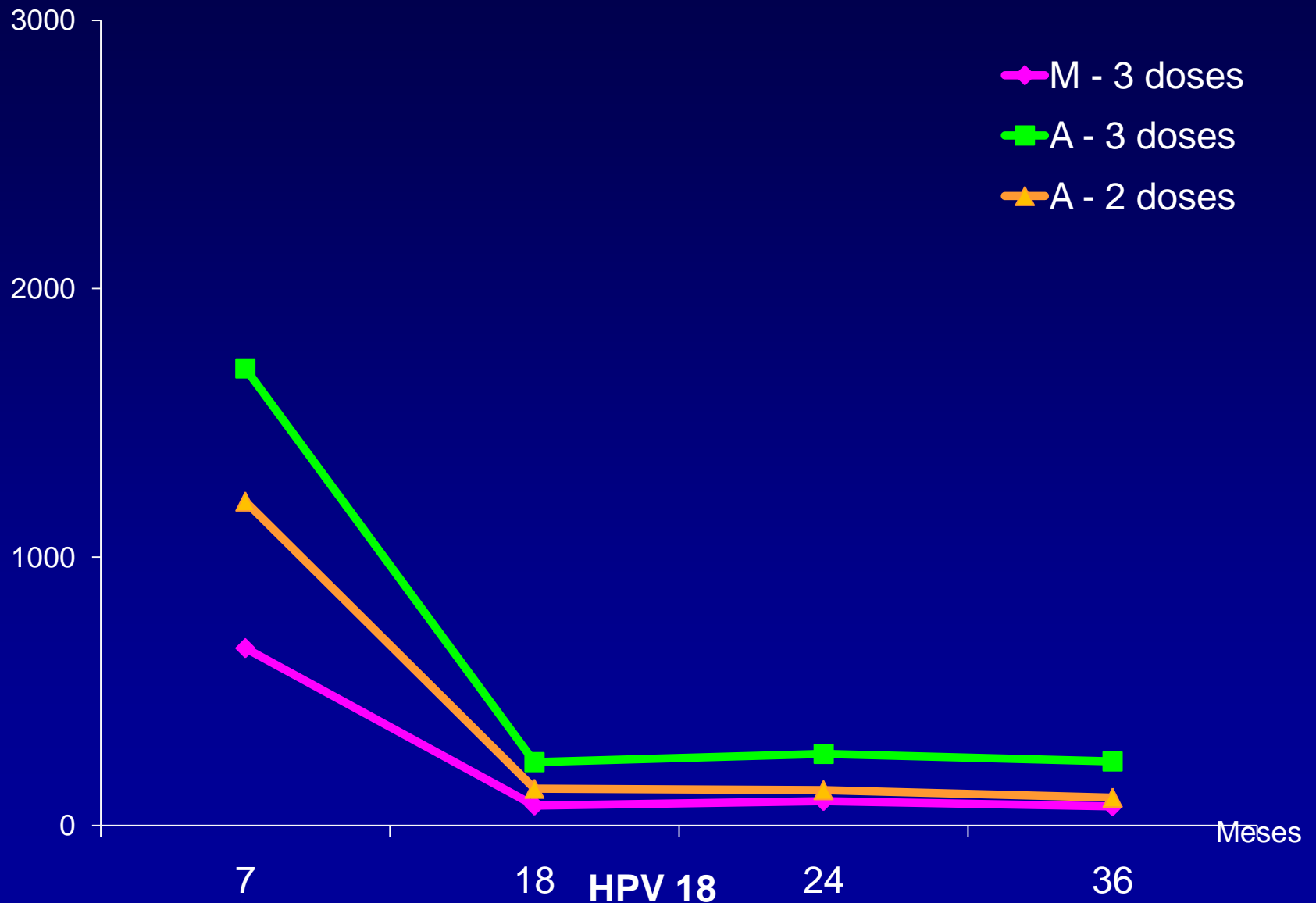
**Objetivo: não inferioridade 2 doses adolescente x 3 doses mulheres**



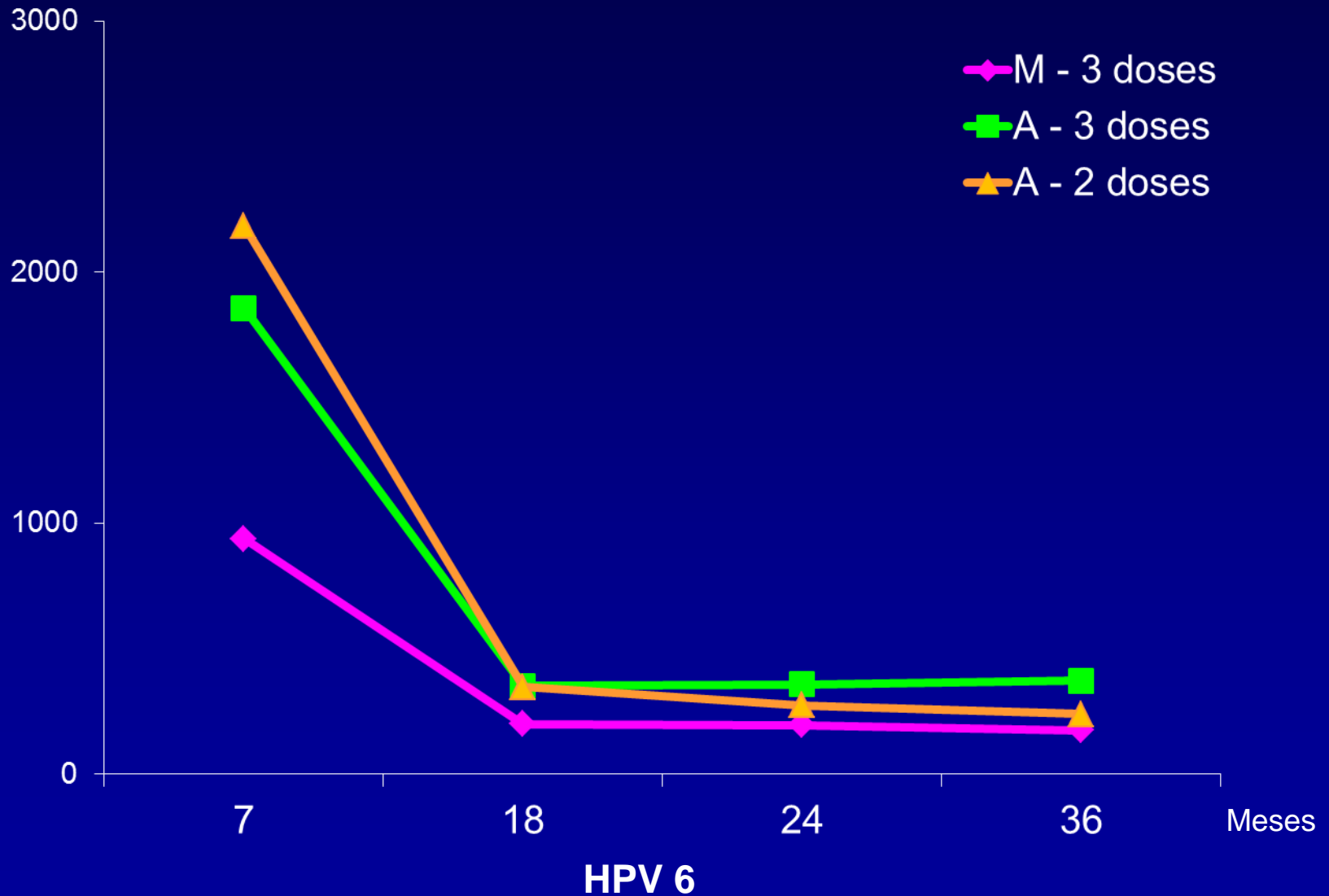
# Esquemas vacina HPV quadrivalente



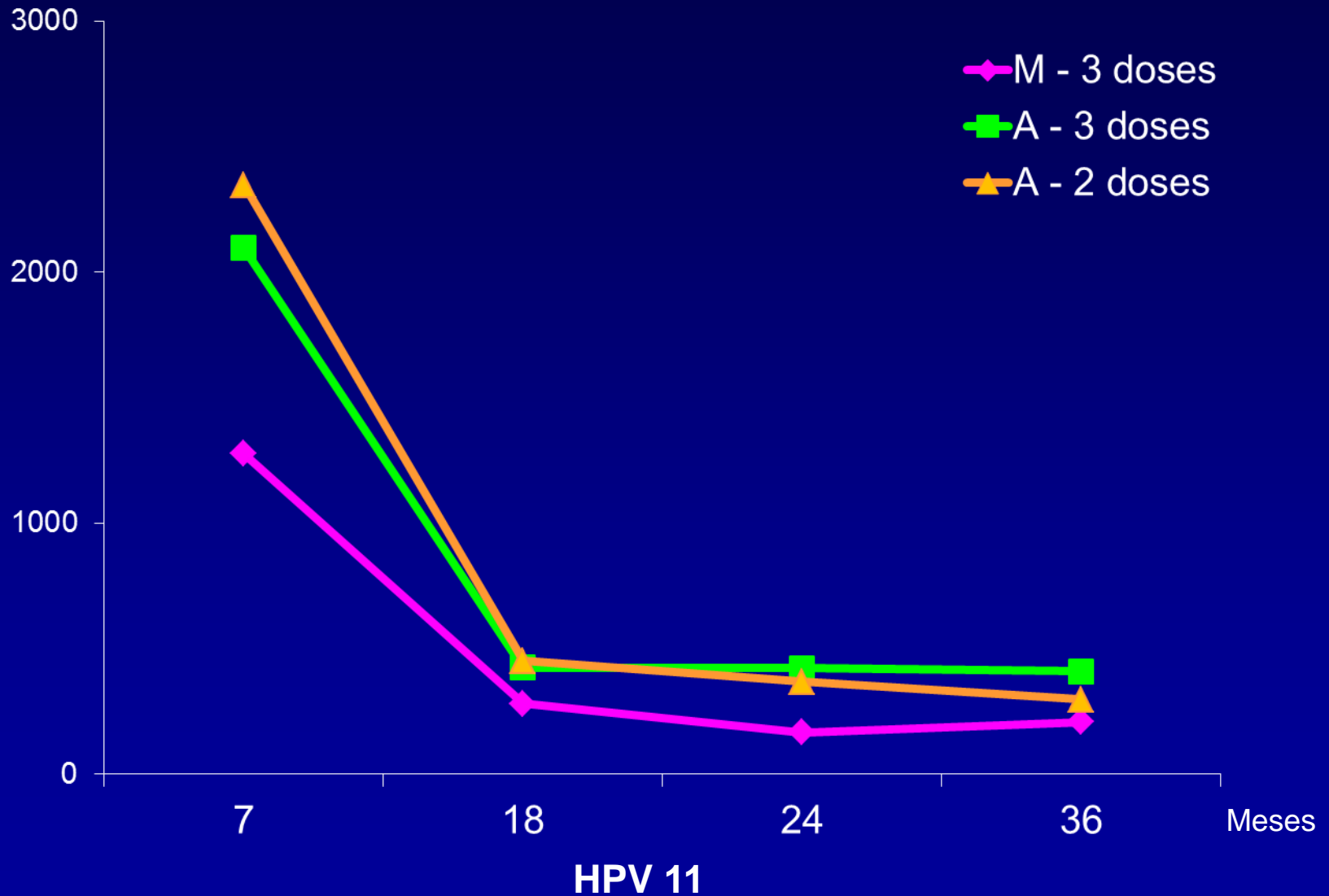
# Esquemas vacina HPV quadrivalente



# Esquemas vacina HPV quadrivalente



# Esquemas vacina HPV quadrivalente



# **Esquemas vacina HPV quadrivalente**

## **Esquema estendido: 2 + 1**

**0 – 6m – 60m (5 anos)**

**Meninas 9-13 anos**

**Utilizado em: Canada (British Columbia, Quebec)**

**México**

**Colômbia**

**Suíça**

**Recomendação TAG – PAHO (julho 2013)**

## RECOMMENDATIONS HPV VACCINE

- TAG endorses the June 2013 statement of WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety related to HPV vaccine and recommends that PAHO disseminate evidence of HPV vaccine safety in the Region.
- TAG recommends 2- and 3-dose extended HPV immunization schedules for girls aged 9–13 years as they can offer immunological, programmatic and financial advantages. TAG also recognizes the need to gather data on a longer term for 2-dose schedules.

Quito, Ecuador 3 – 5 July 2013



## **Redução de número de doses em esquemas vacinais**

- **Hib**
- **Meningococo**
- **Pneumococo**
- **Hepatite B**
- **Hepatite A**

# **Vacina HPV bivalente (16, 18)**

## **Esquema 2 doses**

Aprovado em: **Panamá, Guatemala, Honduras, El Salvador, Haiti, Suriname, Chile, Guiana, Nigéria, Paquistão, Bangladesh.**

**Aprovação Comissão Europeia – Dezembro 2013**

**2 doses em meninas 9-14 anos**

**( 0 – 6 meses)**



**1 dose vacina HPV(2) – resposta anticorpos duradora**

*Cancer Prev Res 2013; Nov(11):1242-50*

**2 doses vacina HPV(4) – redução de condiloma**

*JAMA 2014; 311(6):597-603*

# INTRODUÇÃO DA VACINA HPV – BRASIL

## Março 2014

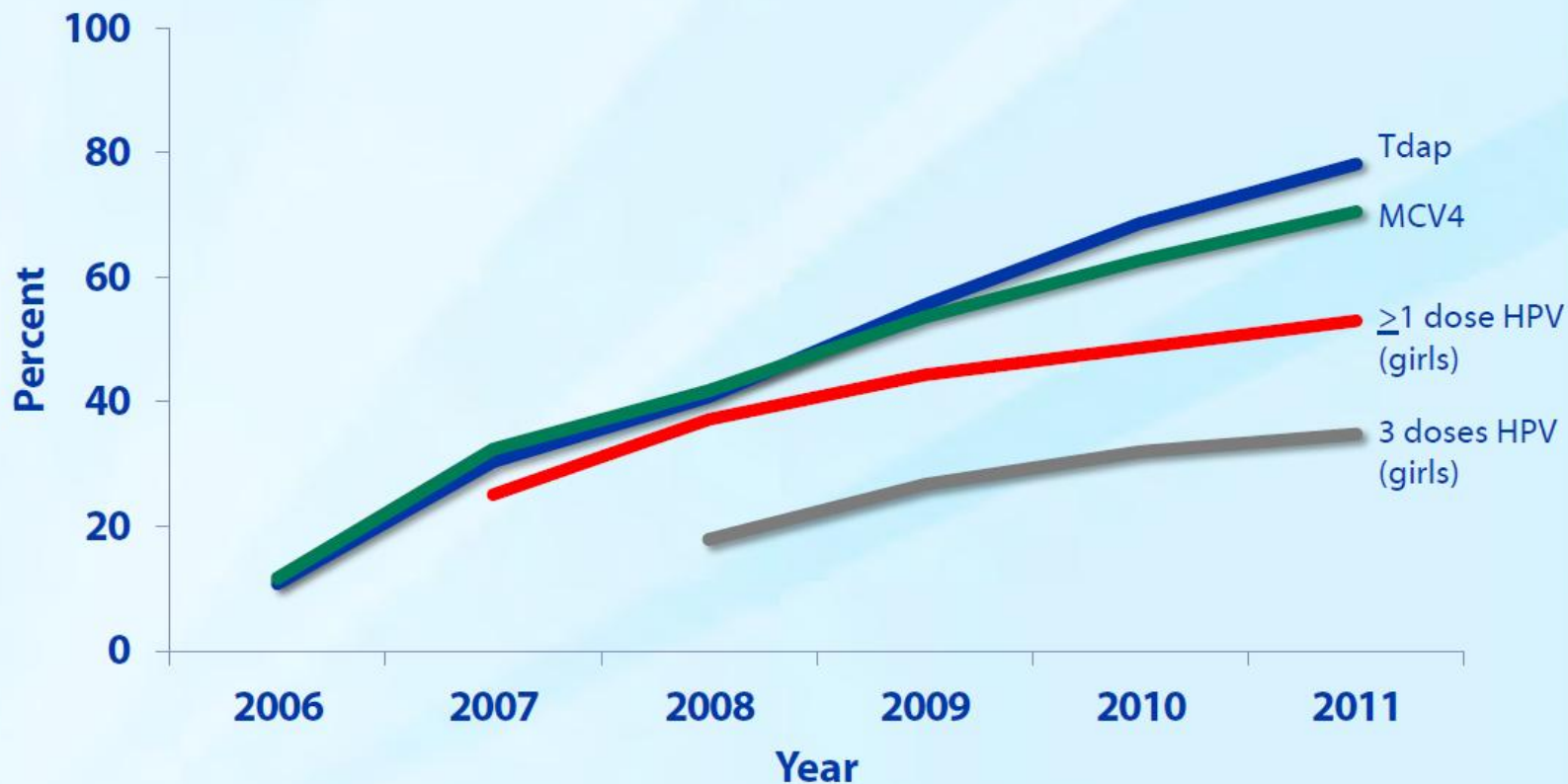
- Vacina papilomavírus humano 6,11,16 e18 (recombinante)
- Esquema estendido 0 - 6m - 60m

**Vantagens:** **Imunológica** - intervalo maior, resposta melhor  
(0-6m > 0-2m)

**Programática** - aumentar a adesão  
administrar as doses em campanhas

**Financeira** - ampliar a vacinação do grupo alvo  
(10-11a → 9-13a)

## National estimated vaccination coverage levels among adolescents 13-17 years, NIS-Teen, 2006-2011



National Immunization Survey (NIS)-Teen. MMWR 2012; 61

# Cobertura vacina HPV

**EUA – CV 3 doses: 33,4%**

**Austrália – CV 3 doses: > 70%**

**Reino Unido – CV 3 doses: 86,8%**

**Estratégia  
Vacinação  
Escolas**

# **Sucesso da vacinação HPV**

- **Amplo envolvimento**
- **Estratégias de vacinação**

*Obrigada!*

