

**Global Advisory Committee on Vaccine Safety - GACVS (Comitê Consultivo Global sobre
Segurança das Vacinas)**

Declaração de segurança da vacina HPV

Tal como acontece com todas as novas vacinas, o Comitê Consultivo Global sobre Segurança de Vacinas reviu a segurança das vacinas contra o HPV, a partir da data em que foram licenciadas pela primeira vez, em 2006 até os dias atuais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a introdução de vacinação contra o HPV em programas nacionais de imunização, onde a prevenção do câncer do colo do útero é uma prioridade de saúde pública e a introdução da vacina é viável¹. Embora a detecção precoce de células pré-cancerosas através de programas de rastreio tenha ajudado a diminuir as taxas de incidência de câncer cervical em mulheres com idades entre 25-45, no Reino Unido, por exemplo², esse decréscimo atingiu seu patamar na década passada.

Apesar do fato de que preocupações quanto à segurança das vacinas contra o HPV têm sido levantadas, a segurança dessas vacinas tem sido investigada: até à data, o GACVS não encontrou qualquer problema de segurança que iria alterar qualquer uma das recomendações atuais para o uso da vacina.

O objetivo desta atualização é resumir o trabalho de GACVS ao longo dos últimos seis anos em rever a segurança das vacinas contra o HPV. É importante destacar e reiterar este trabalho, porque uma série de programas nacionais de imunização vem enfrentando perdas públicas reais e potenciais de confiança em seus programas, como resultado do aumento da publicidade negativa, a qual aborda inclusive questões relacionadas à segurança dessas vacinas.

Até o momento, o GAVCS reviu evidências relacionadas com síncope, anafilaxia, tromboembolismo venoso, resultados adversos na gravidez, Síndrome de Guillain-Barré, e acidente vascular cerebral³. Também foram analisadas as preocupações em relação ao adjuvante de alumínio usado em vacinas contra o HPV, com considerações em torno da toxicologia de adjuvantes de alumínio e estudos realizados por pesquisadores que afirmam que o alumínio, nas quantidades utilizadas nas vacinas, está associado com resultados adversos para a saúde⁴. Finalmente, o Comitê também analisou a questão da doença autoimune, especificamente em torno de esclerose múltipla (MS), de vasculite cerebral nos casos de síndrome de dor regional complexa (CRPS) e / ou outras condições de dor crônica após a vacinação, que vieram à tona.

Com relação ao alumínio, o GACVS teve oportunidade de rever a segurança desse adjuvante em várias ocasiões, a partir de 1999. Nessa altura, as biópsias de músculo deltoide realizadas na França de uma série de pacientes com uma variedade de queixas revelou que, em um pequeno número deles, havia a presença de um foco inflamatório minuto de macrófagos com necrose associada. Estas lesões localizadas, chamadas miofasciitis macrofágica (MMF), continham sais de alumínio^{5,6}. Uma vez que a localização das lesões no músculo deltoide coincide com o local habitual de injeção de vacinas, estas lesões

microscópicas podem parecer estar relacionadas com a imunização. Os investigadores do "Groupe d' études et de recherche sur les maies musculaires acquises et dysimmunitaires" (GERMAAD) sugeriram que a vacinação e as lesões MMF localizadas podem estar associadas a uma doença multi- sistema. O GACVS revisou evidências sobre MMF em várias ocasiões desde então e continua a reafirmar que, embora MMF esteja claramente associado a uma marca de vacina na pele ("tatuagem" de vacinação) entre alguns pacientes que receberam uma vacina contendo alumínio, nunca foi comprovada cientificamente a associação entre a presença do alumínio e a ocorrência de sintomas sistêmicos. Declarações sobre MMF foram publicados em 1999, 2002 e 2004⁴. Embora nunca tenha havido quaisquer relatórios publicados sobre a ocorrência de MMF em vacinados com vacinas contra o HPV, não há razão plausível para suspeitar que a ocorrência de MMF associadas ao alumínio presente em vacinas contra o HPV seria maior que a lesão histológica de MMF associada à vacina contra hepatite B.

Em 2012, o GACVS revisou dois estudos que reivindicam uma associação entre o alumínio em vacinas e o autismo ^{7, 8}. Foram encontradas falhas graves nos dois estudos, que limitaram o seu valor, mesmo para a geração de hipóteses. Em dezembro de 2013, o GACVS revisou evidências relacionadas à associação entre a vacinação contra o HPV e a ocorrência de doença autoimune, especificamente, de esclerose múltipla³. Enquanto ainda há relatos de casos na literatura, diversos estudos epidemiológicos não demonstraram qualquer aumento do risco de doenças autoimunes, incluindo esclerose múltipla, associado a vacinas contra HPV. Alguns desses estudos inclusive incluíram meninas que receberam vacina contra o HPV em comparação com aquelas que não receberam essa vacina^{9, 10, 11, 12}.

Vários trabalhos referentes à descoberta de fragmentos de DNA do gene L1 do HPV em amostras clínicas após a vacinação HPV foram publicados ^{13, 14}. Estes trabalhos alegam que a vacinação tem uma associação com os eventos clínicos de natureza inflamatória, incluindo vasculite cerebral. Embora o GACVS não tenha formalmente revisado tais trabalhos, tanto a descoberta de fragmentos de DNA na vacina contra o HPV quanto sua relação postulada a sintomas clínicos, foram revisadas por painéis de peritos. Em primeiro lugar, a presença de fragmentos de DNA do HPV tem sido considerada pelas autoridades reguladoras de vacinas como um achado esperado, dado o processo de fabricação dessas vacinas, e que não há uma preocupação com relação à segurança das vacinas HPV por esse motivo ¹⁵. Em segundo lugar, os relatos de casos ¹³ de eventos adversos que levaram à hipótese de associação causal entre a presença de fragmentos de DNA residual nas vacinas contra HPV e a ocorrência de morte eram falhos, tanto em relação à metodologia clínica quanto à metodologia laboratorial ¹⁶. O artigo que descreveu dois casos de morte súbita em mulheres jovens após a vacinação contra o HPV – um ocorrido 10 dias após a vacinação e outro ocorrido 6 meses após a vacinação – não apresentam resultados de autópsia suficientes para suportar a hipótese de que a morte tenha sido resultado de vasculite cerebral ou de uma síndrome inflamatória. Assim, as hipóteses levantadas nesse trabalho não são compatíveis com o que se sabe sobre os fragmentos de DNA residual nas vacinas contra HPV ¹⁷: dado que as quantidades de DNA residual presentes na vacina HPV são extremamente pequenas, e que não há evidência de inflamação na autópsia, o diagnóstico de vasculite cerebral e a hipótese de que isso pode ter causado a morte é infundada.

Em junho de 2013, o GACVS revisou as preocupações que surgiram no Japão, levando em conta os relatórios descritos como Síndrome Dolorosa Complexa Regional (CRPS), em alguns casos, e outras condições de dor crônica seguintes à vacinação contra o HPV. Na época, GACVS não encontrou nenhuma evidência para sugerir um nexo de causalidade com a vacina contra o HPV, e recomendou documentação cuidadosa de cada caso e definição de critérios diagnósticos para orientar a avaliação de causalidade. O Comitê, entretanto, continuou a acompanhar a vacina contra o HPV e considerou outras questões durante a sua reunião em dezembro de 2013³. No Japão, um comitê consultivo de peritos continuou a se encontrar e rever a situação, mas ainda não chegou a uma conclusão. Reconhece-se que a vacina contra o HPV pode ser uma injeção dolorosa, levando a queixas frequentes de dor, que, em algumas situações, podem desencadear queixas não específicas adicionais^{18, 19}. Quanto à Síndrome Dolorosa Complexa Regional, esta entidade tem sido descrita após várias formas de trauma, incluindo lesões, cirurgias e injeções. Por isso, é plausível que CRPS poderia desenvolver-se após a injeção de qualquer vacina (no entanto, esses casos têm sido muito raramente descritos na literatura²⁰).

Em resumo, o GACVS continua a acompanhar de perto a segurança de vacinas contra o HPV e, com base em um exame cuidadoso das evidências disponíveis, continua a afirmar que o perfil do risco-benefício dessas vacinas permanece favorável. O Comitê está preocupado, no entanto, com as reivindicações de danos que estão sendo levantadas com base em observações casuais e relatórios sem fundamentação biológica ou epidemiológica. Embora a notificação de eventos adversos após a vacinação deva ser incentivada e continua a ser a pedra angular da vigilância de segurança, a sua interpretação exige diligência e muito cuidado. Como afirmado anteriormente, as alegações de dano de vacinação com base na evidência fraca podem levar a um dano real quando, como resultado, vacinas seguras e eficazes deixam de ser usadas. Até a presente data, não há nenhuma evidência científica de que as vacinas que contêm alumínio causem danos, ou que a presença de alumínio no local da injeção (o MMF) esteja ligada a qualquer síndrome autoimune. Também não há evidência científica de que os fragmentos de DNA de HPV sejam responsáveis por inflamação, vasculite cerebral ou outros fenômenos imunomediados.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2009;84:118--31.
2. Foley, GA, Alston, RA, Geraci, MA, Brabin, LB, Kitchener, HB, Birch, J. Increasing rates of cervical cancer in young women in England: An analysis of national data 1982-2006. British Journal of Cancer. Volume 105, Issue 1, 28 June 2011, pp 177-184
3. Statements and reports on HPV vaccine 2013 - GACVS Safety update on HPV Vaccines December, 2013 – Published in WER vol. 89, 7, 14 Feb 2014, pp 58–60 2013 - GACVS Safety update on HPV Vaccines June, 2013 - Published in WER vol. 88, 29, 19 Jul 2013, pp 309–312 2009 – GACVS Report of meeting June 2003 – Published in WER vol. 84, 32, 7 Aug 2009, pp 328–329 2008 – GACVS Report of meeting December 2002 – Published in WER vol. 84, 5, 30 Jan 2009, p 39 2007 – GACVS Report of meeting June 2007 – Published in WER vol. 82, 28/29, 20 Jul 2007, pp 255–256
4. Statements and reports on aluminium-containing vaccines and MMF 2012 – GACVS Report of meeting Jun 2012 – Published in WER vol. 87, 30, 27 Jul 2012, pp 282–283 2004 – GACVS Report of meeting December 2004 – Published in WER vol. 79, 3, 16, Jan 2004, p 20 2002 – GACVS Report of meeting June 2002 – Published in WER vol. 77.47 22, Nov 2002, pp 392-393 1999 – GACVS Report of meeting June 1999 – Published in WER vol. 74, 41, 15 Oct 1999, pp 337-348 Statement from the Global Advisory Committee on Vaccine Safety on aluminium-containing vaccines

- http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/statement_112002/en/ Questions and answers about MMF http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/questions/en/
5. Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pellissier JF, Chariot P, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9):1821-31.
 6. Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, Ranoux D, Pelletier J, Figarella-Branger D, Granel B, Maisonobe T, Coquet M, Degos JD, Gherardi RK. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain*. 2001 May;124(Pt 5):974-83.
 7. Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminium vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2011; 105: 1489–1499.
 8. Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminium vaccine adjuvants: are they safe? *Current Medicinal Chemistry*, 2011; 18(17):2630–2637.
 9. Siegrist CA. Autoimmune diseases after adolescent or adult immunization: what should we expect? *CMAJ*. 2007 Nov 20;177(11):1352-4.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009 Aug 19;302(7):750-7. doi: 10.1001/jama.2009.1201
 13. Tomljenovic L, Shaw CA. Death after Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Causal or Coincidental? *Pharmaceut Reg Affairs* 2012, S12:001
 14. Lee, SH. Detection of human papillomavirus L1 gene DNA fragments in postmortem blood and spleen after Gardasil® vaccination—A case report. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2012, 3, 1214-1224
 15. FDA Information on Gardasil – Presence of DNA Fragments Expected, No Safety Risk. October 21, 2011 <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm276859.htm>

16. CISA Technical report: http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/cisa/technical_report.html
17. NZ Immunisation Advisory Centre:
http://www.nzdoctor.co.nz/media/2003295/response_to_theories_by_lee_and_shaw_final_180912.pdf
18. Gold MS, Buttery J, McIntyre P. Human papillomavirus vaccine safety in Australia: experience to date and issues for surveillance. *Sexual Health* 2010;7:320-324
19. Buttery JP, Madin S, Crawford NW, Elia S, La Vincente S, Hanieh S, Smith L, Bolam B. Mass psychogenic response to human papillomavirus vaccination. *Med J Australia* 2008;189(5):261-262
20. Genc H, Karagoz A, Saracoglu M, Sert E, Erdem HR. Complex regional pain syndrome type-I after rubella vaccine. *Eur J Pain*. 2005 Oct;9(5):517-20.