



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

Vacinas contra o HPV: a EMA confirma que as evidências não fundamentam que estas vacinas causem SDRC ou STOP

As notificações recebidas após a vacinação contra o HPV são concordantes com o que seria de esperar neste grupo etário

Em 19 de novembro, a EMA concluiu a revisão das evidências relativas à notificação de duas síndromes, síndrome de dor regional complexa (SDRC) e síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP), em mulheres jovens vacinadas contra o papilomavírus humano (HPV). Estas vacinas são administradas para proteger as mulheres contra o cancro do colo do útero e outros cancros causados pelo HPV e lesões pré-cancerosas. De acordo com as suas recomendações iniciais, a EMA confirmou que as evidências não suportam a existência de uma relação causal entre a administração das vacinas (Cervarix, Gardasil/Silgard e Gardasil 9) e o desenvolvimento de SDRC ou STOP. Por isso, não existem razões para efetuar qualquer alteração ao modo de utilização das vacinas ou ao resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo atualmente em vigor.

A SDRC é uma síndrome de dor crónica que afeta um membro; na STOP ocorre um aumento anormal da frequência cardíaca na posição sentada ou vertical, em conjunto com outros sintomas como tonturas, desmaio e fraqueza, bem como cefaleia, dores, náuseas e fadiga. Estas síndromes podem afetar gravemente a qualidade de vida de alguns doentes. Verifica-se a ocorrência destas síndromes na população em geral, incluindo adolescentes, independentemente da vacinação.

Os sintomas da SDRC e da STOP podem sobrepor-se aos de outras patologias dificultando o diagnóstico tanto na população em geral como em pessoas vacinadas. Contudo, as estimativas disponíveis sugerem que na população em geral cerca de 150 mulheres jovens por milhão, com idades compreendidas entre 10 e 19 anos, podem desenvolver SDRC por ano, e pelo menos 150 mulheres jovens por milhão podem desenvolver STOP. Na revisão não se observaram evidências de que a ocorrência global destas síndromes em mulheres jovens vacinadas seja diferente do que seria de esperar nestes grupos etários, mesmo tendo em consideração uma possível subnotificação. Na revisão foi referido que alguns sintomas da SDRC e da STOP podem sobrepor-se aos da síndrome de fadiga crónica (SFC, também conhecida como encefalomielite miálgica ou EM). Muitas das notificações consideradas na revisão têm características de SFC e alguns doentes apresentavam diagnóstico de STOP e de SFC. Os resultados de um grande estudo publicado que mostraram que não existe qualquer relação entre a vacina contra o HPV e a SFC foram, por isso, particularmente relevantes.



A revisão da Agência incluiu dados de investigação publicados, dados de ensaios clínicos e notificações de suspeitas de efeitos secundários por parte de doentes e profissionais de saúde, bem como dados fornecidos pelos Estados-Membros. O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência foi responsável pela revisão inicial. Para formular as suas recomendações, o PRAC consultou também um grupo de especialistas na área e teve em consideração informações detalhadas provenientes de vários grupos de doentes que destacaram igualmente o possível impacto destas síndromes nos doentes e suas famílias.

As conclusões do PRAC foram enviadas ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência, em conjunto com outras declarações de grupos de doentes. O CHMP concordou que as evidências disponíveis não fundamentam uma relação causal entre a SDRC e a STOP e as vacinas contra o HPV. Por conseguinte, não recomendou qualquer alteração aos termos da autorização de introdução no mercado ou ao resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo destes medicamentos.

Na revisão foi reconhecido que, em todo o mundo, mais de 80 milhões de mulheres já receberam estas vacinas e que em alguns países da Europa as vacinas foram administradas a 90 % da faixa etária para a qual está recomendada. Prevê-se que a utilização destas vacinas previna muitos casos de cancro do colo do útero (responsável por mais de 20 mil mortes por ano na Europa) e vários outros tipos de cancro e afeções causadas pelo HPV. Assim, o benefício das vacinas contra o HPV continua a ser superior aos efeitos secundários conhecidos. A segurança destas vacinas, tal como de todos os medicamentos, continuará a ser objeto de uma rigorosa monitorização que terá em terá em consideração qualquer nova futura evidência sobre efeitos secundários.

O CHMP comunicou o seu parecer à Comissão Europeia, que o aprovou e emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa. O relatório de avaliação contendo a evidência que fundamenta a revisão da Agência está disponível no sítio Internet da EMA.

Informações para os doentes

- O HPV (papilomavírus humano) é uma das causas principais do cancro do colo do útero e de outros tipos de cancro, bem como de outras doenças como as verrugas genitais. As vacinas contra o HPV são utilizadas para prevenir muitos casos destas doenças.
- Foram notificadas duas síndromes, SDRC e STOP, em mulheres jovens a quem foram administradas vacinas contra o HPV. A SDRC provoca uma dor de longa crónica que afeta um membro e a STOP está associada a um aumento da frequência cardíaca na posição vertical, bem como a vários sintomas incluindo tonturas, fraqueza, dor, sensação de mal-estar e fadiga. Sabe-se que em algumas mulheres afetadas estas síndromes podem ter uma duração longa e um impacto importante na sua qualidade de vida.
- A SDRC e a STOP são difíceis de diagnosticar. Já eram observadas na população em geral antes de estarem disponíveis vacinas contra o HPV. Os seus sintomas muitas vezes sobrepõem-se aos de outras doenças como a síndrome de fadiga crónica.
- Uma revisão rigorosa da evidência disponível permitiu concluir que a ocorrência da SDRC e da STOP em mulheres jovens vacinadas não é superior ao que seria de esperar em mulheres jovens da população em geral (cerca de 150 casos de SDRC e pelo menos 150 casos de STOP por milhão de mulheres, por ano), e que não existe evidência de que as vacinas possam desencadear essas síndromes. A revisão teve em consideração casos não notificados como SDRC e STOP mas com sinais e sintomas sugestivos destas doenças.

- Por conseguinte, não foram recomendadas alterações ao modo de utilização das vacinas nem feitas alterações na informação de prescrição destas vacinas.
- Em caso de dúvida, os doentes ou suas famílias devem consultar o seu profissional de saúde.

Informação para os profissionais de saúde

- A vigilância de rotina de notificações de suspeitas de reações adversas levantou questões sobre uma possível associação entre a utilização de vacinas contra o HPV e duas síndromes – SDRC e STOP.
- A SDRC (síndrome de dor regional complexa) define-se como uma dor contínua desproporcionada relativamente ao evento desencadeante (tipicamente um traumatismo ou a imobilização de um membro) e está associada a alterações sensoriais, sudomotoras, motoras e distróficas. Geralmente, afeta apenas um único membro.
- Os doentes com STOP (síndrome de taquicardia ortostática postural) apresentam tipicamente um aumento anormal da frequência cardíaca na posição vertical, sem ocorrência de hipotensão ortostática. Estas síndromes são acompanhadas por sintomas (tais como sensação de desmaio, síncope, fraqueza, cefaleias, dores crónicas, sintomas gastrointestinais e fadiga), diferentes de doente para doente.
- Os sintomas, em particular no caso da STOP, podem sobrepor-se aos de outras patologias como a síndrome de fadiga crónica e os doentes podem apresentar um diagnóstico simultâneo de síndrome de fadiga crónica e STOP.
- As estimativas disponíveis sugerem que na população em geral, por ano, cerca de 150 mulheres jovens por milhão, com idades compreendidas entre 10 e 19 anos, podem desenvolver SDRC e pelo menos 150 mulheres jovens por milhão podem desenvolver STOP.
- Na revisão não se observaram evidências de que a ocorrência global destas síndromes em mulheres jovens vacinadas seja diferente do que seria de esperar nestes grupos etários, mesmo tendo em consideração diferentes cenários possíveis de subnotificação e notificações que não cumpriam integralmente os critérios de diagnóstico destas síndromes. Dado que muitas notificações apresentam características de síndrome de fadiga crónica, as evidências que não demonstraram qualquer relação entre a síndrome de fadiga crónica e as vacinas contra o HPV, incluindo um grande estudo publicado¹, foram também consideradas relevantes.
- Por conseguinte, não se recomendam alterações ao resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo nem ao modo de utilização das vacinas contra o HPV. Os benefícios das vacinas contra o HPV continuam a ser superiores aos seus riscos. Prevê-se que a utilização destas vacinas previna muitos casos de cancro do colo do útero e vários outros tipos de cancro e afeções causadas pelo HPV.

As recomendações acima baseiam-se em análises de dados de ensaios clínicos e de pós-comercialização e incluíram uma revisão da literatura publicada, notificações espontâneas de suspeitas de efeitos adversos, notificações submetidas por Estados-Membros, bem como informações de outros países e informações submetidas voluntariamente pelo público. A Agência consultou igualmente um grupo de especialistas nestas síndromes e em neurologia, cardiologia e farmacoepidemiologia.

¹ Donegan K, *et al.* Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7.

Informações adicionais acerca do medicamento

As vacinas contra o HPV estão disponíveis na União Europeia sob as designações Gardasil/Silgard, Gardasil 9 e Cervarix. O Gardasil foi autorizado em setembro de 2006 e está aprovado para utilização em homens e mulheres para a prevenção do desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e do cancro do colo do útero e do ânus e verrugas genitais. Contém antigénios (proteínas que ajudam a produzir anticorpos) contra 4 tipos de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18). O Gardasil 9 (aprovado em junho de 2015) é utilizado de forma semelhante mas contém antigénios para 9 tipos do vírus (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). O Cervarix foi aprovado em setembro de 2007 para utilização em mulheres para proteção contra o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e cancro do colo do útero e da zona genital. Contém antigénios contra os tipos 16 e 18 do vírus. Na sequência da sua aprovação, as vacinas foram introduzidas no plano nacional de vacinação em vários países. Estima-se que mais de 63 milhões de mulheres em todo o mundo tenham sido vacinadas com Gardasil/Silgard e mais de 19 milhões com Cervarix.

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão das vacinas contra o HPV foi iniciada em 9 de julho de 2015 pela Comissão Europeia a pedido da Dinamarca, nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

A revisão foi realizada, num primeiro tempo, pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o Comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações. As recomendações do PRAC foram enviadas para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), responsável pelas questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual adotou o parecer final da Agência. A última etapa do processo de revisão foi a adoção, pela Comissão Europeia, de uma decisão final juridicamente vinculativa aplicável em todos os Estados-Membros da UE, em 12/01/2016.

[Contactar a nossa assessora de imprensa](#)

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu