



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Revisão sistemática de aspectos da biossegurança das vacinas contra o HPV

Agnaldo Alves de Carvalho Sobrinho

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Alves Sobrinho, Agnaldo

A474 Revisão sistemática de aspectos da biossegurança das vacinas contra o HPV /
Agnaldo Alves Sobrinho. Salvador: A, Alves Sobrinho, 2014.

viii; 44 fls.

Professora orientadora: Nilma Antas Neves.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. HPV. 2. Segurança. 3. Vacinas. I. Neves, Nilma Antas. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.97:614.47



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Revisão sistemática de aspectos da biossegurança das vacinas contra o HPV

Agnaldo Alves de Carvalho Sobrinho

Professora orientadora: **Nilma Antas Neves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *Revisão sistemática de aspectos da biossegurança das vacinas contra o HPV*, de **Aginaldo Alves de Carvalho Sobrinho**.

Professora orientadora: **Nilma Antas Neves**

COMISSÃO REVISORA:

- **Nilma Antas Neves** (Presidente, Professora orientadora), Professora do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Victor Luiz Correia Nunes**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Adson Roberto Santos Neves**, Professor do Departamento Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Sayonara de Melo Viana**, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

*Todas as horas de todos os dias eu estou aprendendo mais.
Quanto mais eu aprendo, menos eu sei sobre antes, quanto menos
eu sei, mais eu quero olhar por ai ... (extraído da letra da música
“Higher Ground”, de **UB40**)*

Aos Meus Pais, **Maria Dinalva e Ari
Carvalho**

EQUIPE

- Agnaldo Alves de Carvalho Sobrinho, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: agnaldo.alves.sobrinho@gmail.com;
- Nilma Antas Neves, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia
(FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos Próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Nilma Antas Neves, pela paciência, boa vontade e apoio no desenvolvimento deste projeto.
- ◆ Ao professor José Tavares Neto, por suas sugestões e orientações que muito contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS E QUADROS	2
INDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVO	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	12
V. RESULTADOS	13
V.1 Efeitos adversos leves e moderados	14
V.2 Efeitos adversos graves	17
V.2.1 Vacina quadivalente	17
V.2.2 Vacina bivalente	20
VI. DISCUSSÃO	24
VII. CONCLUSÕES	33
VIII. SUMMARY	34
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS

FIGURAS

FIGURA I FLUXOGRAMA	13
----------------------------	-----------

QUADROS

QUADRO I Efeitos locais e sistêmicos da vacina quadrivalente	17
QUADRO II Efeitos locais e sistêmicos da vacina bivalente	17
QUADRO III Efeitos adversos graves da vacina quadrivalente	20
QUADRO IV Efeitos adversos graves da vacina bivalente	24

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AE: Adverse events

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

INCA: Instituto Nacional de Câncer

OMS: Organização Mundial de Saúde

PNI: Programa Nacional de Imunização

SAE: Serious adverse events

I. Resumo

O câncer de colo do útero é um importante problema de saúde presente em todo mundo, principalmente em países em desenvolvimento. O *Papilomavírus humano* (HPV) é o agente etiológico responsável por causar as lesões pré-malignas e malignas. Duas vacinas contra o HPV foram aprovadas para a comercialização com o objetivo de prevenção do câncer de colo uterino, indicadas para mulheres adolescentes e adultas jovens: a vacina bivalente previne contra os HPV tipos 16 e 18 e a vacina quadrivalente previne contra os HPV tipos 6, 11, 16 e 18. **Objetivo:** Avaliar a biossegurança das vacinas bivalente e quadrivalente contra HPV. **Metodologia:** Foi realizada revisão sistemática de publicações científicas em meio eletrônico, entre junho e julho de 2014, utilizando a base de dados MEDLINE™, através do endereço eletrônico: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. **Resultados:** Foram selecionados artigos que continham dados sobre a segurança das vacinas contra HPV. Após a busca, 416 artigos foram selecionados por leitura de títulos e resumos, destes, 14 artigos atendiam os critérios de elegibilidade e foram incluídos na pesquisa. Destes, seis continham dados tabelados referente as efeitos adversos da vacina quadrivalente e oito da vacina bivalente. **Discussão** Segundo os estudos, as queixas mais frequentes são referentes aos eventos locais; dor, edema e eritema. Foram relatados três casos de efeitos adversos graves considerados pelos avaliadores como sendo relacionados às vacinas, um no estudo da quadrivalente e dois na bivalente. **Conclusões:** As vacinas bivalente e quadrivalente contra o HPV são vacinas seguras. Os efeitos adversos mais frequentes são locais e estão relacionados aos adjuvantes das vacinas. Não foi determinada associação causal entre as vacinas e os efeitos adversos graves.

Palavras – chave: HPV, Segurança, Vacina

II. Objetivo

Realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos adversos leves, moderados e graves relacionados ao uso das vacinas bivalente e quadrivalente contra HPV na prevenção do câncer do colo do útero.

III. Fundamentação teórica

O *Papilomavírus humano* (HPV) é o agente etiológico das verrugas anogenitais, que é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns e afeta milhões de pessoas em todo o mundo (MATTHEW *et al.*, 2013), principalmente adolescentes e adultos jovens, por serem os grupos etários mais sexualmente ativos, e portanto, mais expostos à infecção pelo HPV (MARION *et al.*, 2013). Os genótipos mais comumente associados ao condiloma são os tipos 6 e 11 (MATTHEW *et al.* 2013; MARION *et al.*, 2013), estando presentes em cerca de 90% dos casos (SUSAN *et al.*, 2011).

O HPV, é um vírus de DNA, envolto em um capsídeo de 55nm, e possui um genoma circular composto por cerca de 8.000 pares de base, sendo classificado como epiteliotrófico. O genoma do HPV divide-se em 3 regiões: *Long Control Region* (LCR) ou *Upstream Regulatory Region* (URR), *Late* (L) e *Early* (E). A região *Early* tem essa denominação devido expressar mais precocemente suas proteínas no ciclo viral, e a expressão das sub-regiões, oncogênicas, E6 e E7, está diretamente relacionado com a gravidade das lesões no colo do útero. A infecção se dá através das micro lesões dos queratinócitos basais presentes no epitélio cervical. Quando há infecção persistente, o genoma viral passa a integrar o genoma do hospedeiro (THOMAS *et al.*, 2011) que superexpressa as duas onco-proteínas, E6 e E7. A proteína E6 degrada o gene p53, levando a instabilidade genética e conseqüente expressão de DNA mutante, o que implica multiplicação descontrolada de células (MANTOVANI *et al.*, 2001). A proteína E7, por sua vez, degrada a forma ativa da proteína do retinoblastoma, levando-a para a fase S da replicação celular de forma desregulada (BOYER *et al.*, 1996). Assim, proliferação celular desregulada no epitélio infectado leva ao desenvolvimento de lesões pré-malignas, Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), podendo evoluir para o câncer do colo do útero.

O HPV também é o principal fator relacionado ao câncer de colo do útero, sendo este a segunda causa mais comum de câncer em mulheres em todo o mundo, excetuando-se os tumores de pele. (JEMON *et al.*, 2013). No Brasil, dispomos como medida do governo para o controle das lesões causadas pelo HPV, o exame citopatológico, também conhecido como exame Papanicolaou. Dentre as causas de morte por câncer, na população feminina na faixa etária até 35 anos, o câncer do colo do útero ainda é a principal causa de morte e com destaque para a região amazônica: única

região do Brasil em que a taxa de incidência do câncer do colo do útero é maior do que o câncer de mama. Em Roraima, em 2010, chegou a uma incidência de 46,2/100.000 habitantes, comparando-se a países subdesenvolvidos de baixa renda (FONSECA *et al.*, 2010).

No trato geniturinário são encontrados mais de 40 sorotipos de HPV. O tipo mais comumente associado a estes cânceres é o tipo 16, que em alguns trabalhos chega 50% dos casos (JEMON *et al.*, 2013). Os tipos 16 e 18 juntos, são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo uterino (SUSAN *et al.*, 2011).

Antes do surgimento do câncer invasor, o colo do útero passa por uma série de estágios de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), lesão precursora do câncer cervical, classificadas do ponto de vista citohistopatológico em: grau I (lesão de baixo grau), grau II e III e carcinoma *in situ* (lesões de alto grau). A maioria das lesões de NIC I regredem espontaneamente em 12 a 24 meses após o diagnóstico, sendo que a regressão é mais frequente nas mulheres infectadas pelos genótipos de HPV não oncogênicos (BANSAL *et al.*, 2008; WINER *et al.*, 2011). Essa regressão provavelmente é decorrente da resposta imune mediada por células T CD4+, que desempenha importante papel na regressão ou progressão da NIC para estágios mais avançados. A importância do envolvimento dos linfócitos T CD4+ é evidenciada pelo fato de as mulheres infectadas com o vírus da imunodeficiência humana terem um aumento de incidência de lesões intraepiteliais (STUART *et al.*, 2012; GERCIA *et al.*, 2013).

A NIC é diagnosticada, em sua grande maioria, a partir da segunda década de vida, tendo seu pico de incidência na quarta década, entre 45 e 49 anos (MCMURRAY *et al.*, 2001). Em decorrência da iniciação precoce das práticas sexuais associada a outros fatores de risco para a NIC, o acometimento por estas tem ocorrido cada vez mais precocemente (BEZERRA *et al.*, 2005).

O câncer cervical geralmente tem início na zona de transformação, que é a região delimitada entre a mucosa glandular e a mucosa escamosa cervical. Nesta zona encontram-se células metaplásicas imaturas que, em decorrência de estímulos oncogênicos, distúrbios imunológicos, e outros fatores, podem se alterar e se encaminhar para as lesões pré-malignas (NIC) (FREGA *et al.*, 2003; SCHIFFMAN *et al.*, 2000). No primeiro estágio, NIC I, as células ainda não ultrapassaram a membrana basal, podendo regredir ou evoluir para o câncer invasor. Isso ocorre em aproximadamente 1 a 3% dos casos (MICHELIN *et al.*, 2008). As lesões NIC 2 e 3

também não ultrapassam a membrana basal do epitélio, mas quando não tratadas, têm alto risco para evoluírem para o câncer invasor (ZUR HAUSEN, 2000).

Como recurso para a prevenção de infecções e agravos ocasionados pelo HPV, dispomos de ferramentas como: o uso de preservativos, o exame citológico Papanicolaou (PAP) e as vacinas. O uso de preservativos apresenta um efeito protetor considerável, quando usado corretamente e rotineiramente, contra doenças sexualmente transmissíveis, as DST, como AIDS, tricomoníase, clamídia e gonorreia. (SPENSE *et al.*, 2007). No entanto, os dados sobre o efeito protetor do preservativo contra infecções por HPV e lesões cervicais tem se mostrado menos eficazes, sugerindo que este método não é altamente eficaz para o controle de infecções de HPV e seus agravos (MANHART LE *et al.*, 2002). O exame de Papanicolaou é um método eficaz para a prevenção e detecção do câncer de colo do útero. Quando o resultado do teste é anormal deve-se fazer a colposcopia e biópsia. A biópsia é o método específico para diagnosticar a NIC e o câncer cervical (MOJGAN *et al.*, 2013). O PAP é um teste de baixo custo que reduz a prevalência e mortalidade do câncer cervical em cerca de 90%, quando é realizado regularmente e com altas taxas de cobertura populacional (KARIMY *et al.*, 2012). Pode-se atribuir à baixa frequência do rastreamento do PAP como o fator principal do desenvolvimento do câncer invasivo do colo. Aproximadamente 54% das mulheres com câncer de colo tem histórico de rastreamento inadequado e cerca de 42% nunca foram rastreadas (SPENCE *et al.*, 2007).

As vacinas contra o HPV são produzidas a partir de partículas virais semelhantes ao vírus ou *virus-like particles* (VLP), sendo semelhantes morfológicamente ao vírus, porém, sem o DNA viral, necessário à infecção viral. As VLP não têm a capacidade de infectar ou se reproduzir, por não conter o DNA viral, logo não causam lesões. Os mecanismos pelos quais as vacinas conferem proteção ainda não são completamente elucidados. Sabe-se que, as vacinas induzem níveis elevados de anticorpos IgG, contra os seus respectivos tipos de HPV. São secretados na região cérvico-vaginal e também são exsudados nas micro lesões epiteliais. A presença dos anticorpos no ponto de entrada do vírus garante a neutralização do vírus antes que ele tenha oportunidade de infectar e se ligar ao DNA dos queratinócitos basais (STANLEY *et al.*, 2006).

No Brasil foram aprovadas duas vacinas contra o HPV, a bivalente da Glaxo Smith Kline em 2008 que é indicada para mulheres a partir de 9 anos de idade, sendo indicada na prevenção contra os HPV tipos 16 e 18 e a quadrivalente da Merck Sharp e Dohme em 2006, indicada para mulheres e homens entre 9 a 26 anos, para prevenção contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (SILVA *et al.*, 2009; LINHARES *et al.*, 2006). O

esquema de vacinação é de três doses de 0,5mL administrada por via intramuscular, em ambas as vacinas, sendo a quadrivalente administrada em 0, 2 e 6 meses, e a bivalente administrada em 0, 1 e 6 meses (POMFRET *et al.*, 2011; HARPER *et al.*, 2011).

O compromisso de garantir a segurança de vacinas é dirigida pelo governo federal, universidades e indústria, através de estudos e pesquisas pós-licenciadas. As atividades de investigação e vigilância quanto à segurança e prováveis efeitos adversos são desenvolvidas pelas empresas fabricantes e abrangem todas as fases de desenvolvimento da vacina, desde a seleção e formulação da vacina até estudos pós-licenciamento e relatórios de vigilância de efeitos adversos (MANHART LE *et al.*, 2002).

As contribuições de vários grupos funcionais que interagem no sentido de fiscalizar a segurança das vacinas são necessárias para executar estas tarefas através do ciclo de vida de um produto. Os relatos de riscos são uma área crítica para a parceria de empresas de vacinas com o governo, associações profissionais e grupos de defesa sem fins lucrativos para fornecer informações sobre os benefícios e riscos de vacinas. O papel crucial das empresas fabricantes para garantir o perfil de vacina com segurança ideal, muitas vezes esquecido, tende a crescer com este cenário dinâmico (MANHART *et al.*, 2002).

No Brasil, o Ministério da Saúde iniciou a campanha gratuita de vacinação contra HPV com a vacina quadrivalente em Março de 2014. A vacina quadrivalente é disponibilizada na rede pública de saúde para adolescentes mulheres entre 11 a 13 anos, como uma medida de prevenção da infecção pelo vírus e redução da incidência de doenças relacionadas ao HPV, com foco principal no câncer de colo do útero.

A exemplo de Canadá, México, Colômbia e Suíça, o Ministério da Saúde adotou o esquema de vacinação estendida, que segue o esquema de duas doses iniciais, 0 e 6 meses, e um reforço 60 meses após a primeira dose. Esta medida foi adotada após recomendação do Grupo Técnico Assessor de Imunizações da Organização Pan-Americana de Saúde (TAG/OPAS), após ser aprovado pelo Comitê Técnico de Imunizações do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

Programas de vacinação como prevenção do câncer cervical já foi implantado em 51 países. A experiência desses países com as campanhas de vacinação tem mostrado diferenças quanto à administração das vacinas. Tendo em vista avaliar a resposta imune da vacina contra HPV, alguns estudos clínicos randomizados com esquemas diferentes, tanto para a administração das doses em intervalos diferentes quanto à redução do número das doses, foram realizados. Num estudo de

imunogenicidade da vacina quadrivalente comparando um grupo de mulheres entre 9 e 13 anos num esquema de duas doses e um grupo de mulheres entre 16 e 26 anos com esquema de três doses, foi concluído que, nas mulheres que receberam o esquema de duas doses, a resposta imunológica não foi inferior àquelas que receberam três doses (DOBSON *et al.*, 2013). Outros estudos mostram que, quanto maior o intervalo entre as primeiras duas doses de vacina quadrivalente, maior é a titulação dos anticorpos imediatamente antes da terceira dose, indicando uma resposta imunológica mais efetiva em adolescentes e adultos jovens (NEUZIL *et al.*, 2011; ZIMMERMAN *et al.*, 2010, KAHN *et al.*, 2010).

Este modelo de programa traz como vantagem a possibilidade de estender a vacinação da faixa etária inicialmente proposta, que é de adolescentes de 10 a 11 anos, para adolescentes de 11 a 13 anos, possibilitando, portanto, que mais dois anos tenham acesso à vacina gratuitamente, e a partir de 2015, a campanha abrangerá, também, adolescentes de 9 a 11 anos de idade, logo, nos dois anos iniciais da campanha de vacinação, com o mesmos recursos, será possível ampliar a faixa etária da população alvo para adolescentes de 9 a 13 anos de idade (Informe Técnico Sobre a Vacina Papilomavírus Humano (HPV) na Atenção Básica, 2014).

IV. Metodologia

Foi realizada revisão sistemática de publicações científicas em meio eletrônico utilizando a base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online Medline (MEDLINE™). Realizamos, também, busca ativa nas referências bibliográficas de alguns artigos encontrados.

A busca pelos artigos em banco de dados eletrônico foi entre os meses de junho e julho de 2014. Utilizamos a seguinte estratégia de busca (no campo avançado): (vaccine) AND (HPV) OR (Papilomavirus humano) AND (safety) AND (quadrivalent) OR (bivalente) OR (Gardasil) OR (Cervarix).

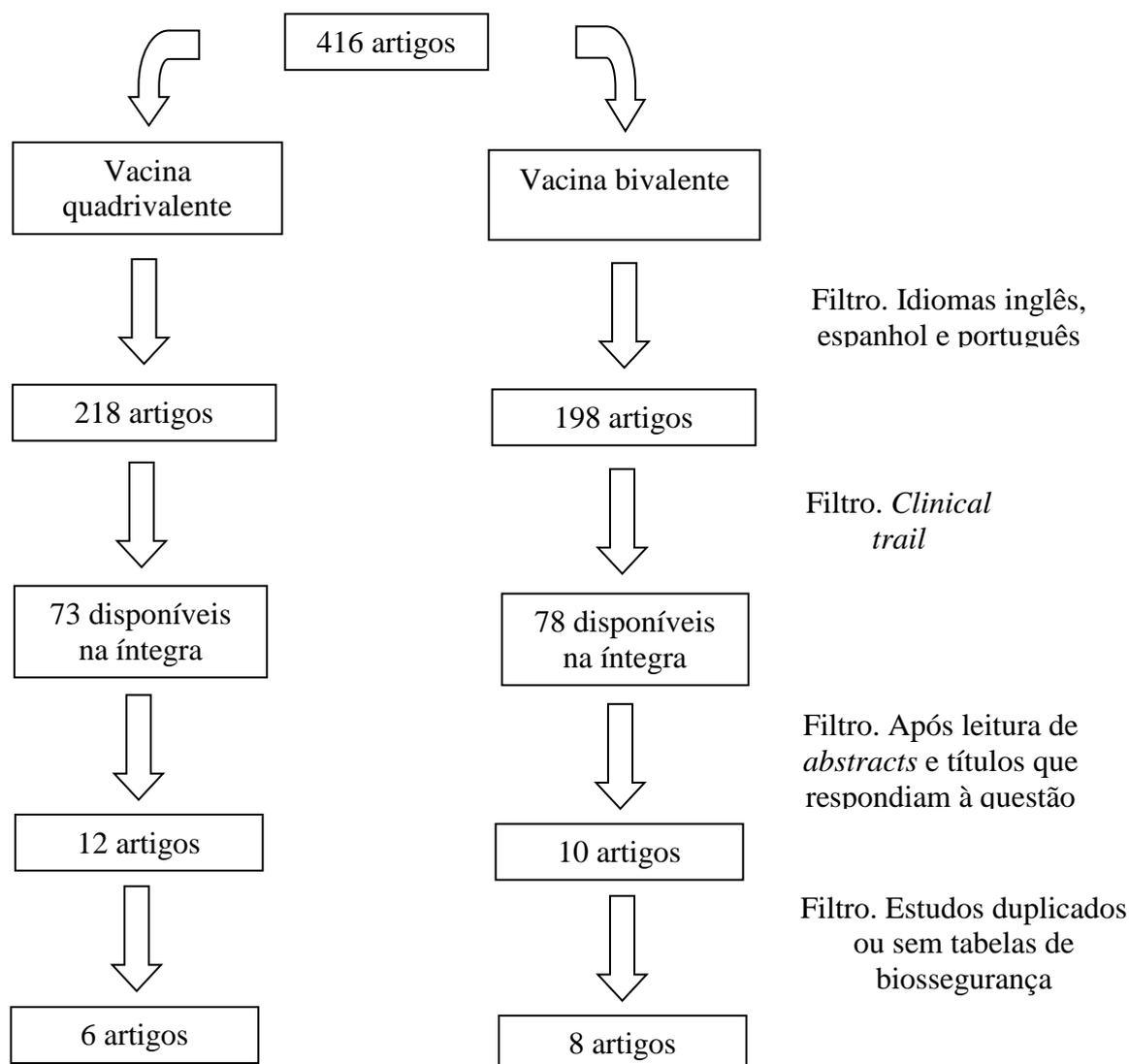
Em uma primeira etapa, foram lidos os títulos e resumos de cada artigo e incluídos os trabalhos originais que tinham relação específica com o tema e publicados entre 2004 e 2014, sendo descartados aqueles que não foram relevantes para o assunto estudado.

Foram excluídos os trabalhos escritos em idiomas diferentes do inglês, espanhol ou português, e também aqueles cujo texto que não estavam disponíveis na íntegra pelas bases de dados, mesmo quando solicitados via VPN/UFBA (Virtual Private Network – ferramenta de acesso a periódicos e bases de dados do portal de periódico CAPES).

Em uma segunda fase, foram lidas as introduções e conclusões de cada artigo, selecionando-se somente as publicações que, de alguma forma, responderam à pergunta principal do trabalho. Os artigos que não foram excluídos na triagem inicial foram avaliados de forma completa para definir se preenchiam os critérios de elegibilidade. E a terceira e última etapa da busca foi a leitura integral dos artigos até então selecionados, avaliando sua relevância, sendo elegíveis, portanto, artigos que continham dados tabelados de biossegurança das vacinas contra HPV, e excluídos os que não continham dados tabelados de biossegurança e os estudos duplicados dos mesmos autores.

V. Resultados

Figura 1. Fluxograma



Um diagrama de fluxo detalhando o processo de seleção de artigos relevantes para a nossa análise é mostrado na Figura 1. Dos 416 artigos inicialmente identificados pela estratégia de busca completa, 218 estavam relacionados a dados da vacina quadrivalente e 198 a vacina bivalente, dos quais, após o uso do primeiro filtro de pesquisa, ensaio clínico, foram selecionados, 73 e 68 artigos, respectivamente. Um segundo filtro de triagem foi utilizado, sendo selecionados aqueles estudos realizados em humanos, restando 71 e 66 artigos. Até esta fase de seleção, os artigos foram

selecionados pela leitura de título e resumo, todos eles em idioma inglês. Após a leitura dos artigos que estavam disponíveis na íntegra, foram selecionados 12 e 10 artigos das vacinas quadrivalente e bivalente, respectivamente.

V.1. Efeitos adversos leves e moderados

No **Quadro 1** podemos observar os dados dos estudos que apontam os efeitos adversos locais e sistêmicos decorrentes da vacina quadrivalente. Os participantes foram acompanhados através de anotação em um cartão diário padrão para os eventos adversos leves e moderados (AE), entre 7-14 dias após a vacinação. Estes eventos foram geralmente leves e os mais comumente relatados foram reações no local da injeção, como dor local, chegando a 73,2% quando comparado ao placebo 45,4% (KEITH *et al.*, 2007) e 71,6% comparando com a vacina bivalente 92,9% (MARK *et al.*, 2009). Edema e eritema foram outros sintomas relatados mais frequentemente.

As queixas dos participantes dos estudos que foram vacinados com a vacina bivalente contra o HPV, foram semelhantes aos da quadrivalente. Pode-se observar **Quadro 2** que os sintomas locais (dor, eritema e edema) foram os mais frequentes. Em dois estudos, a frequência de relato de queixas de dor local, foram maiores que 90% (DIANE *et al.*, 2004; JORMA *et al.*, 2007). Dos eventos sistêmicos, os mais frequentes foram dor de cabeça, fadiga e mialgia. Os participantes utilizaram os cartões diários para relatar os eventos locais e sistêmicos no período de 7 dias após cada dose de vacina (dias 0-6).

Os sintomas locais, considerados leves e moderados pelos avaliadores, foram transitórios, sendo resolvidos sem trazer danos ou sequelas aos participantes em todos os estudos e foram realizados com intervalo de confiança de 95%.

No estudo de *Mark et al.*, 2009, que compara as duas vacinas, a porcentagem das mulheres que receberam a bivalente e relataram um ou mais AEs num período de sete dias após a primeira dose foi mais frequente [95,1% (IC 95%: 92,8, 96,7)], enquanto para a quadrivalente foi 85,1% [(IC 95%: 81,8, 88,1)]. Quando foi avaliado os dados separadamente, a dor local aparece como a mais frequente em ambos os grupos, onde foram relatados 92,9% [IC 95%: 90,4, 95,0] no grupo da bivalente e 71,6% [IC 95%: 67,5, 75,4] na quadrivalente, sendo estes relatos considerados de grau 3 ou severo, 17,4% [IC 95%: 14,2, 20,9] na bivalente, e, 3,4% [IC 95%: 2,0, 5,4] na quadrivalente. Nos quesitos eritema e edema (local), também foram mais frequentes na vacina

bivalente. Nos dois grupos, a frequência de sintomas locais, houve uma similaridade após cada dose, sem um padrão de aumento nas doses 2 e 3, e todos os sintomas foram transitórios, com resolutividade espontânea, com média de 3,3 dias. Dos sintomas sistêmicos, mialgia e fadiga, foram mais frequentes com a bivalente do que com a quadrivalente, e os eventos de grau 3 foram de 5,7% [IC 95%: 3,9, 8,0] e 3,8% [95% CI: 2,3, 5.8], bivalente e quadrivalente, respectivamente. Os sintomas foram transitórios, com uma média de 2,7 dias, e a grande maioria classificados como leves e moderados.

No estudo multicêntrico e destinado ao público masculino realizado por Edson e colaboradores (EDSON *et al.*, 2011), por possuir uma população bastante diversificada e de diferentes regiões, confere uma maior confiabilidade dos dados de segurança e reatogenicidade (a capacidade de produzir reações adversas localizadas). A maioria dos efeitos, tanto locais quanto sistêmicos, foram considerados de intensidade leve ou moderada e transitórios. Os eventos considerados como “novas condições médicas” mais comumente relatados foram, nasofaringite e faringite. A proporção de efeitos adversos graves ou interrupção do tratamento foram comparáveis e baixas nos dois grupos. De um modo geral, a incidência de efeitos adversos relatadas neste estudo, são compatíveis ou inferiores a outros estudos de fase III, realizados em mulheres.

Quadro 1. Efeitos adversos locais e sistêmicos da vacina quadrivalente

Autor/ano	Vacina	Dor (%)	Inchaço (%)	Vermelhidão (%)	Artralgia (%)	Fadiga (%)	Febre (%)	GI (%)	Cefaleia (%)	Mialgia (%)
Keith <i>et al.</i> , 2007	1	73,2	20,7	20,3	(-)	(-)	7,2	(-)	(-)	(-)
	2	45,4	7,7	13,2	(-)	(-)	6,6	(-)	(-)	(-)
Mark <i>et al.</i> , 2009	1*	92,9	36,5	44,3	21,7	49,8	14,4	2,7	47,5	27,6
	2*	71,6	21,8	25,5	15,4	39,8	11,0	6,5	41,9	19,6
Edson <i>et al.</i> , 2011	1	57,1	11,3	15,6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	2	50,8	9,6	14,1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Keith <i>et al.</i> , 2010	1	61,3	10,9	7,2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	2	56,2	6,9	6,4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Observações: 1= Vacina quadrivalente; 2= Controle; 1*= Vacina bivalente; 2*= Vacina quadrivalente; (-) Não citado.

Quadro 2. Efeitos adversos e sistêmicos da vacina bivalente

Autor/ano	Vacina	Dor (%)	Inchaço (%)	Vermelhidão (%)	Artralgia (%)	Fadiga (%)	Febre (%)	GI (%)	Cefaleia (%)	Mialgia (%)
Diane <i>et al.</i> , 2004	1	93,4	34,3	35,6	(-)	58,0	16,6	33,5	62,3	(-)
	2	87,2	21,0	24,3	(-)	53,7	13,6	2,0	61,2	(-)
Tiina <i>et al.</i> , 2009	1	72,3	16,6	10,7	6,7	24,9	9,9	11,7	21,2	27,0
	2	22,0	11,2	3,1	5,0	23,6	8,1	7,3	17,4	12,4
Jorman <i>et al.</i> , 2007	1	90,5	42,8	43,8	20,6	57,6	12,4	27,6	54,1	52,2
	2	78,0	19,8	27,6	17,9	53,6	10,9	27,3	41,3	44,9
Neerja <i>et al.</i> , 2010	1	80,1	32,7	40,4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	2	60,3	13,8	20,1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Young-Jae <i>et al.</i> , 2010	1	60,3	20,9	25,1	5,5	19,0	2,7	5,1	13,1	16,7
	2	30,4	5,6	11,2	3,7	18,0	1,4	6,8	17,5	8,3

Observações: 1= Vacina bivalente; 2= Controle; (-) Não citado.

V.2. Efeitos adversos graves

V.2.1. Vacina quadrivalente

Ao todo, foram relatados cinco efeitos adversos graves neste estudo (KEITH *et al.*, 2007), até o 18º mês, os quais ocorreram nos grupos dos participantes da quadrivalente, sendo julgado pelo avaliador como não relacionadas à vacina. Um caso de insuficiência renal e outro de diabetes mellitus insulino dependente, seis e dois dias após a primeira dose, respectivamente. Anemia, apendicite, sangramento uterino ocorreram dois, três e onze dias após a segunda dose, respectivamente. As novas condições médicas relatadas até o 18º mês foram compatíveis entre os grupos e a principal queixa foi estado gripal. Houve uma maior proporção de relatos de efeitos adversos no grupo das mulheres.

Segundo Keith e colaboradores (KEITH *et al* 2010), em estudo que avaliou o uso concomitante da vacina quadrivalente com as vacinas Menactra e Adacel, meningocócica e, difteria, tétano e coqueluche, respectivamente, ambas da Sanofi, não ocorreram mortes nem interrupção do tratamento por conta dos efeitos adversos das vacinas. Foram registrados episódios de síncope em 0,2% dos participantes em ambos os grupos. Houve um *Serious Adverse Events* (SEA) que o avaliador julgou possivelmente estar relacionado à vacina. Foi um caso de fraqueza muscular em um adolescente de 12 anos, ocorrido um dia após administração da 3ª dose. O evento foi transitório. O adolescente recebeu alta após constatação de normalidade em exame neurológico, depois de ter procurado serviço de emergência médica.

Os AEs locais foram proporcionalmente menores nos participantes que receberam apenas a vacina quadrivalente (grupo B) quando comparados ao uso concomitante às vacinas Menactra e Adacel (grupo A), não houve diferença estatística quando foi avaliado a gravidade. A frequência de edema também foi maior no grupo A. Os efeitos sistêmicos foram semelhantes entre os grupos, sendo que o mais comumente relatado foi dor de cabeça.

No estudo comparativo entre a segurança e imunogenicidade entre as vacinas quadrivalente e bivalente (MARK *et al.*, 2011), dentre as participantes do grupo da quadrivalente, sete queixaram-se de SEA. Dentre eles, um caso de aborto espontâneo 47 dias após a administração da terceira dose, foi classificado pelo avaliador como um caso

não relacionado com a vacina. As outras queixas foram depressão, hipertensão e hipotireoidismo, sendo classificadas como não relacionadas à vacina.

Edson em seu estudo (EDSON *et al.*, 2011), realizado com um total de 4049 participantes, não mostra a quantidade de indivíduos que relatou reações adversas graves. Foram classificadas como tais problemas, apendicite, celulite, dor torácica não cardíaca e hipersensibilidade (alergia ao amendoim). Não foram considerados como sendo relacionados à vacina.

Num dos estudos foi realizado com indivíduos portadores de HIV. A frequência de efeitos adversos foi bem semelhante, diferindo pouco entre os grupos infectados e não infectados (controle) em todas as doses, exceto pelo aumento de bilirrubina indireta após as doses 2 e 3, o que, segundo o avaliador, pode ser atribuível ao tratamento antirretroviral (atazanavir). Os casos relatados como sendo grau 3 e 4, que são classificados pelo avaliador como sendo severos (sete grau 3, um grau 4, e um que relatou um evento grau 3 e outro grau 4) foram considerados pelo avaliador como não sendo relacionados à vacina. Os autores não especificaram quais os efeitos adversos (MYRON *et al.*, 2010).

No estudo que avaliou esquemas alternativos de administração de doses da vacina quadrivalente e da vacina contra sarampo (KATHLEEN *et al.*, 2011), os autores concluíram que as vacinas foram bem toleradas, não ocorrendo mortes ou eventos adversos graves em nenhum dos grupos.

Quadro3. Efeitos adversos graves da vacina quadrivalente

Autor/ano	Tipo de estudo	Fase de estudo	Nº amostral	Estudo de populacional.	Intervenção/N (amostral)	Efeitos vacina (%)	Efeitos controle (%)
Keith <i>et al.</i> , 2007	Clínico controlado, duplo-cego, randomizado, controlado, multicêntrico	Fase II	1749	Mulheres e homens saudáveis de 9 a 15 anos	Grupo 1 Vacina N=1165; Grupo 2 Placebo N=584	0,40	0,00
Mark <i>et al.</i> , 2009	Observador-cego, randomizado	Fase III	1106	Mulheres saudáveis de 18 a 45 anos.	Grupo 1 Vacina Bivalente N=553; Grupo 2 Vacina Tetravalente N=553	4,00	4,20
Edson <i>et al.</i> , 2011	Randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	Fase III	4049	Homens saudáveis de 16 a 26 anos	Grupo 1 Quadrivalente N=2020 Grupo 2 Controle N=2029	0,40	0,60
Keith <i>et al.</i> , 2010	Randomizado, aberto, comparativo, multicêntrico.	Fase III	1042	Mulheres e homens saudáveis de 10 a 17 anos	Grupo A Concomitante N=518 Grupo B Não-concomitante N=524	4,10	3,70
Kathleen <i>et al.</i> , 2011	Aberto, randomizado, aglomerado.		903	Mulheres saudáveis de 11 a 13 anos	Grupo 1 Doses padrão Grupo N=227 Grupo 2 Doses Alternativas N=676	0,0	0,0
Myron <i>et al.</i> , 2010	Duplo-cego, randomizado		120	Mulheres e homens HIV soro (+) de 7 a 12 anos	4 Grupos (níveis CD4+ N=90 Grupo 2 Placebo N=30	7	7

V.2.2 Vacina bivalente

No estudo que avaliou o esquema de doses da vacina bivalente, duas ou três doses (BARBARA *et al.*, 2011), a porcentagem de participantes que relataram pelo menos um efeito adverso não solicitado, ou seja, efeitos diferentes de locais ou sistêmicos, pré-definidos, variaram de 32% a 45%, entre os grupos, destes, os mais comumente citados foram nasofaringite, dor de cabeça e faringolaringite, variando de 4% a 6%, 2% a 4% e 1% a 4%, respectivamente, entre os grupos. A porcentagem de relatos de pelo menos um evento classificado grau 3 variou de 3% a 6% entre os grupos. Não houve morte entre os participantes. Até o 24º mês, 34 participantes relataram 43 SEA. Nenhum destes foi considerado como sendo devido à vacina pelo avaliador, e não houve a necessidade de interrupção do tratamento. Houve uma similaridade início de “novas doenças autoimune”, sendo classificados como tais, transtorno de tireoide, diabetes mellitus, doença celíaca e artrite reativa, variando de dois a três indivíduos entre os grupos”. As gestações que ocorreram durante o período de estudo, foram acompanhadas até o parto; 23 nascimentos normais, dez interrupções eletivas, e dois nascimentos prematuros. As interrupções e os abortamentos não foram atribuídos à vacina.

No estudo realizado por Tiina e colaboradores (TIINA *et al.*, 2009), foram relatados como SEAs, um caso de doença de Crohn e outro de epilepsia. Ambos não foram considerados como relacionados à vacina.

Um estudo realizado testando a administração da vacina bivalente em doses separadamente e concomitantemente com vacina contra difteria, tétano e coqueluche (JOSÉ *et al.*, 2010), foram relatados como SEA: dois casos, gastroenterite e tentativa de suicídio, no grupo da vacina de contra HPV e quatro casos, apendicite, escoliose, ruptura do músculo, e aborto iminente, no grupo da dTpa. Nenhum caso foi associado ao uso das vacinas.

Seis reações graves foram relatados no estudo de Neerja (NEERJA *et al.*, 2010). Sendo dois no grupo da vacina, um caso de apendicite aguda e outro de tuberculose em gânglio linfático e quatro no grupo controle, cisto broncogênico, catarata, aborto espontâneo e pneumotórax em pulmão esquerdo. Nenhum destes foram considerados como relacionados à vacina.

Há um total de 29 reações adversas graves relatadas por 25 participantes no estudo realizado por Tino e colaboradores (TINO *et al.*, 2011), porém, apenas dois

casos foram considerados pelo avaliador como sendo relacionada à vacina um caso de neurite óptica que o participante desenvolveu em olho esquerdo. O participante interrompeu o tratamento e fez tratamento com doses elevadas de corticoide e teve remissão dos sintomas após 4 meses; o outro caso foi um caso de urticária.

De acordo com o estudo realizado entre mulheres do Brasil e Estados Unidos (CECILIA *et al.*, 2012), o perfil de segurança foi semelhante entre os grupos da vacina bivalente e placebo. Dez mulheres no grupo da vacina e sete no grupo do placebo, 4,5% e 3,3%, respectivamente, relataram efeitos adversos graves. Nenhum foi considerado como relacionado à vacina. Os efeitos adversos que levaram as participantes a procurar um serviço de emergência ou uma consulta médica, diferente dos efeitos pré-estabelecidos ou dos efeitos adversos graves, nos dois anos de acompanhamento, a porcentagem foi de 17,9% (48 eventos) no grupo da vacina bivalente e 11,3% (31 eventos) no grupo placebo. Não foi observado um padrão clínico entre os eventos. A porcentagem de início de nova doença crônica foi de 2,2% (cinco participantes) no grupo das vacinas e 0,9 (dois participantes) no grupo placebo. Dentre estes, dois eventos foram classificados como sendo início de nova doença autoimune; hipotireoidismo e vitiligo. Ocorreram 72 gestações, das quais, terminaram em aborto, três do grupo da vacina e dois do placebo.

A vacina bivalente foi testada em uso concomitante com a vacina contra difteria tétano e coqueluche (JOSE *et al.*, 2010). A incidência de efeitos adversos locais de grau 3, foi inferior a 6,5% em ambos os grupos. A frequência dos efeitos não pré-definidos foram semelhantes entre os grupos, tendo como os mais relatados, infecções do trato respiratório superior, faringite, dismenorreia e dor de cabeça, não havendo aumento da incidência com as doses posteriores. Oito participantes relataram efeitos adversos graves, nenhum fatal, e todos foram considerados como não sendo relacionados com a vacina.

No estudo realizado Jorma e colaboradores (JORMA *et al.*, 2007) a frequência dos relatos feitos pelas participantes com relação ao início de nova doença crônica, autoimune ou eventos adversos graves foi muito semelhante entre os grupos. Em ambos, os eventos adversos graves mais relatados foram relacionados a infecções, entretanto, o artigo não mostra qual o tipo de infecções. O artigo traz ainda o relato de cinco mortes, um no grupo da vacina e quatro no grupo controle, sendo considerado pelo avaliador como não sendo relacionadas com a vacina.

Quadro 4. Efeitos adversos graves da vacina bivalente

Autor/ano	Tipo de estudo	Fase de estudo	Nº amostral	Estudo de populacional.	Intervenção/N (amostral)	Efeitos vacina (%)	Efeitos controle (%)
Diane <i>et al.</i> , 2004	Ensaio clínico controlado, duplo-cego, randomizado	Fase I	1069	Mulheres saudáveis de 15 a 25 anos	Grupo 1 Vacina N=531; Grupo 2 Placebo N=538	4,00	3,50
Barbara <i>et al.</i> , 2011	Estudo parcialmente cego, controlado, randomizado	Fase I/II	960	Mulheres de 9 a 25 anos.	Grupo 1. 2 doses Grupo.2. 3 doses	4,00	(-)
Tiina <i>et al.</i> , 2009	Estudo randomizado, cego, grupos paralelos	Fase I/II	270	Homens saudáveis de 10 a 18 anos	Grupo 1 Vacina N=181 Grupo 2 Controle N=89	0,75	(-)
Jorman <i>et al.</i> , 2007	Ensaio clínico, randomizado duplo-cego	Fase III	18644	Mulheres saudáveis de 15 a 25 anos	Grupo 1 Vacina N=9319 Grupo 2 Controle N=9325	3,50	3,50
Jose Garcia <i>et al.</i> , 2010.	Estudo aberto com 3 Grupos, randomizado, multicêntrico.	Fase III	751	Mulheres saudáveis de 10 a 18 anos	Grupo 1 HPV Grupo N=248 Grupo 2 HPV + dTpa IVP Grupo N=255 Grupo 3 dTpa IVP Grupo N=248	1 (1%); 2 (2%); 3 (1%)	(-)
Neerja <i>et al.</i> , 2010	Estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, controlado.	Fase III	354	Mulheres saudáveis de 18 a 35 anos	Grupo 1 Vacina N=176 Grupo 2 Placebo N=178	2,00	6,00
Tino <i>et al.</i> , 2011	Ensaio aberto, multicêntrico, idade estratificada, multicêntrico.	Fase III	666	Mulheres saudáveis de 15 a 55 anos	Grupo 1 15-25 anos N=229 Grupo 2 26-45 anos N=226 Grupo 46-55 anos N=211	1(2,6%); 2(3,5%); 3(5,2%)	(-)
Cecilia <i>et al.</i> 2012	Estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico.	Fase III	436	Mulheres saudáveis de 15 a 25 anos	Grupo 1 Vacina N=223 Grupo 2 Placebo N=213	4,5	3,3

Observação. (-) não citado.

VI. Discussão

Os resultados compilados nesta revisão sistemática sugerem que as vacinas licenciadas contra o HPV são vacinas seguras, podendo ser utilizadas em pré-adolescentes, adolescentes e adultos jovens, tanto em homens como mulheres. Alguns estudos foram realizados concomitantemente com outras vacinas (KEITH *et al* 2010 e JOSE *et al.*, 2010) e em crianças imunossuprimidas, portadoras de HIV (MYRON *et al.*, 2010). Em ambos os estudos, os títulos de anticorpos dos pacientes que receberam as vacinas bivalente e quadrivalente concomitante com as vacinas meningocócica, a tríplice e que faziam uso do coquetel, foram comparáveis com o grupo controle.

Os estudos são similares no que se refere a: os AEs locais foram os mais relatados, o que pode estar relacionado aos efeitos irritativos dos compostos adjuvantes utilizados nas vacinas; os efeitos adversos, locais ou sistêmicos têm uma maior frequência após a aplicação da primeira dose; as reações em sua grande maioria foram qualificadas como sendo grau 1 ou leve e grau 2 ou moderada; não houve mortes relacionadas ao uso das vacinas.

Os adjuvantes podem atuar por mecanismos diferentes. Os que são à base de alumínio, tais como os utilizados nas vacinas contra o HPV (sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo na quadrivalente e lípido A 3-O-desacilo-4-monofosforilo + hidróxido de alumínio hidratado (AS04) na bivalente), têm como finalidade a estimulação do sistema imunológico, através de uma reação inflamatória local, o que traz irritabilidade local, contudo, ajuda na resposta imunológica. Funcionam como sistema de depósito de antígenos no local da injeção, proporcionando uma liberação lenta e aumento do tempo de permanência dos antígenos no local da injeção, como consequência, tem-se uma forte estimulação do sistema imunológico de forma contínua (MEGAN *et al.*, 2011).

A importância da nossa revisão consiste no fato de a segurança de vacinas ter sido muito discutida no âmbito científico e bastante explorada pela mídia, inclusive com impacto negativo para a saúde da população, como discutiremos a seguir.

Em países subdesenvolvidos da África e Ásia, em que, a grande maioria da população não têm uma assistência médica adequada e o acesso às vacinas, não é incomum surtos endêmicos de doenças como sarampo, caxumba ou coqueluche.

Porém, em alguns países desenvolvidos, como EUA, Grã-Bretanha e outros países da Europa, têm-se notado uma tendência ao aumento da incidência destas doenças, que há anos já se encontram vacinas disponíveis no mercado. Em 2013, nos

EUA, foram registradas 438 casos de caxumba, 189 de sarampo e, 24 mil casos de coqueluche, segundo os dados do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), do Departamento de Saúde dos EUA.

Especialistas atribuem estes dados aos grupos do movimento antivacina, que defendem a não vacinação da população por alguns motivos, dentre eles, o temor dos efeitos adversos que possam ser danosos à saúde. Este movimento ganhou força após a publicação no *The Lancet* em 1998, do médico Britânico Andrew Wakefield, que atribuía uma associação da vacina Tríplice viral e o desenvolvimento do autismo. Em seu estudo, Andrew atribuiu o desenvolvimento do autismo à vacina em 12 crianças. Motivados por esta possível associação, diversos estudos foram realizados, e posteriormente não foi confirmada tal associação. Mediante esta divergência de resultados, o estudo de Andrew foi submetido a uma investigação e em 2010, mais de uma década após, foi comprovado que o autor havia falsificado os dados. O Dr. Andrew Wakefield teve sua licença cassada, e em 2010 a revista *The Lancet* se retratou formalmente e retirou o artigo de circulação (LANCET, 2010).

Mesmo com a retratação da revista e do descrédito do estudo, a teoria se espalhou, servindo para dar força ao movimento antivacina por todo o mundo. Existem atualmente, grupos criados para fornecerem informações sobre os supostos riscos atribuíveis às vacinas. Nos EUA, o mais influente destes grupos é o National Vaccine Information Center, fundado em 1982, presidido por Barbara Loe Fisher, pioneira deste movimento que já possui três livros publicados sobre esse assunto.

No Brasil, desde a divulgação do governo federal da campanha de vacinação das vacinas contra HPV em 2013, grupos começaram discussões, em meios de informação, principalmente pela internet, sobre a eficácia e riscos das vacinas e a necessidade da imunização em massa. Os principais argumentos são de cunho religioso e a possibilidade de que essa campanha venha a estimular a iniciação de práticas sexuais ainda mais precoce.

Por conta de três internações em jovens que receberam a vacina, no mês de Setembro de 2014, em Bertioga, cidade do litoral paulista, em que estas foram internadas com o quadro de dor de cabeça, vermelhidão pelo corpo e perda da sensibilidade em pernas, o Ministério da Saúde emitiu em 17 de Setembro de 2014, uma Nota Informativa (NOTA INFORMATIVA Nº. I09/2014/CGPNIIDEVIT/SVSIMS/MS), onde esclarece alguns pontos importantes

referentes aos casos, tais como: o fato de efeitos de ansiedade, como decorrentes de uma vacinação por via injetável, podem provocar em alguns indivíduos mais susceptíveis, efeitos psicogênicos, bem como, reações psicogênicas em massa é algo que pode ocorrer em crianças e adolescentes em decorrência de estresse físico e emocional; cita caso semelhante ocorrido na Austrália, onde ocorreram AEs (tonturas, síncope, e dificuldade de andar) em meninas de uma mesma escola, onde não houve evidências laboratoriais ou imagens em que os AEs tenham sido decorrentes da vacina nem outros casos foram relatados em outra localidade que utilizaram o mesmo lote, sendo concluído como um efeito psicogênico em massa à vacina; o mesmo ocorreu na Colômbia no mês de Agosto, e foi emitida uma nota pelo MS colombiano concluindo que foi um efeito psicogênico por ansiedade coletiva; no caso da Jordânia, na campanha de imunização com a vacina de difteria e tétano, em 1998, uma criança apresentou desmaio, após este fato mais 20 crianças apresentaram desmaio e mal-estar, com a repercussão na mídia mais 55 crianças apresentaram os mesmos sintomas na escola e 751 crianças em outras localidades informaram algum mal-estar, mais uma vez os efeitos foram atribuíveis à reação psicogênica em massa; houve semelhança entre os casos supracitados e o ocorrido em Bertiooga.

Nesta Nota, o MS traz ainda, o reforço da informação de que a Vacina contra o HPV é segura e recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), para prevenir o câncer cervical, que no Brasil, é o terceiro mais frequente entre as mulheres e a terceira causa de morte por câncer, Sendo estimado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o ano de 2014, 15 mil novos casos e 5 mil óbitos por câncer cervical; desde 2006 já foram aplicadas mais de 175 milhões de doses em mais de 100 países, sem evidências que colocassem em questionamento a segurança das vacinas.

Os EUA possuem um sistema rigoroso de registro de AE, o Center for Disease Control and Prevention (CDC), que publicou recentemente os dados de uma investigação de cerca de 22.000 AE temporários relacionados a vacina contra HPV, num total de mais de 67 milhões de vacinas, o que corresponde a 0,03%, não sendo verificado, até então, uma associação entre a vacina e algum SAE.

Um estudo multicêntrico realizado na Dinamarca e Suécia obteve satisfatória semelhança em relação à segurança da vacina. Após a aplicação de cerca de 700.000 doses não se observou aumento de doenças neurológicas, autoimune ou vasculares.

Em países como Austrália, em que as políticas de vacinação da vacina contra HPV foram implantadas há mais tempo, apontam efetividade e sucesso da campanha de vacinação gratuita na população alvo, no controle e combate ao câncer cervical, haja

vista que a infecção pelo HPV é uma condição necessária para o desenvolvimento do câncer cervical.

No Brasil a vacina aprovada para a campanha é a quadrivalente, semelhante à aprovada na Austrália, cuja campanha foi iniciada em 2007 em meninas de 12 a 18 anos, tendo uma cobertura populacional de mais de 70%. Estudos apontam uma redução de 73% na incidência de verrugas genitais em mulheres da faixa etária de 12 a 26 anos, bem como uma redução em homens heterossexuais não vacinados em mesma faixa etária, por conta de um possível efeito de imunização coletiva decorrente das vacinas. Já foram vacinadas, aqui no Brasil, mais de 4,4 milhões de meninas de 11 a 13 anos, desde o início da campanha, sem registros de SAEs que pudessem ser atribuídos como sendo decorrentes das vacinas. O número de vacinas aplicadas corresponde a cerca de 90% da população alvo, o que pode ser considerado um número expressivo decorrente da adesão às campanhas promovidas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI).

Em Setembro de 2014 começou a administração da segunda dose da vacina quadrivalente no esquema adotado de três doses (0, 6 e 60 meses), denominado esquema estendido, por recomendação do Grupo Técnico Assessor de Imunizações da Organização Pan-Americana de Saúde (TAG/OPAS), depois de aprovado pelo Comitê Técnico Assessor de Imunizações do PNI. Esse esquema de doses possibilita uma alta cobertura vacinal, proporcionando proteção necessária até que estas recebam a terceira dose, 60 meses após a primeira dose. Estudos clínicos foram realizados com a finalidade de avaliar a resposta imune das vacinas contra HPV com esquemas de vacinação alternativos. Estes estudos de imunogenicidade mostraram que o esquema com duas doses da vacina quadrivalente comparado com esquema de três doses, não houve inferioridade nos títulos de anticorpos, inclusive, em alguns casos, a titulação foi maior no esquema de duas doses. Algo que também chama a atenção é o fato de que quanto maior o tempo entre a aplicação das duas primeiras doses da vacina quadrivalente, maiores são os títulos de anticorpos atingidos antes da terceira dose, indicando uma resposta imunológica mais robusta (NEUZIL *et al.*, 2011; ZIMMERMAN *et al.*, 2010, KAHN *et al.*, 2010).

O MS recomenda para essa segunda dose, uma cobertura de pelo menos 80% das meninas vacinadas com a primeira dose. A vacinação sendo iniciada no início da puberdade, juntamente com o rastreamento do câncer cervical a partir dos 25 anos, essa geração de meninas estarão praticamente livres do risco do câncer cervical, o que será, uma enorme conquista de saúde pública.

Os AEs relatados pelos pacientes que receberam as vacinas contra o HPV, são comuns às outras vacinas, que são reações de dor edema e eritema (locais) e cefaleia e febre (sistêmicos), sendo os AEs locais os mais relatados, sendo provavelmente atribuíveis aos composto adjuvante das mesmas. Eventos como desmaios após injeções não são incomuns em adolescentes, não podendo ser atribuível à vacina contra HPV os poucos eventos de desmaios relatados.

Os AE mesmo raros, aumentam em importância na medida em que suas doenças alvo são controladas pelo uso das vacinas, se contrapondo à época em que existia uma grande incidência das doenças que hoje são controladas pelas vacinas, que muito pouco se falava dos AE e da biossegurança das vacinas. Diante deste cenário, as campanhas de vacinação não são apenas uma relação de risco/benefício, mas faz-se necessário uma rigorosa e permanente vigilância sobre os eventuais riscos, agravos e impactos do seu emprego nas populações alvo. Os relatos dos AEs pós-vacinais devem ser vistos como instrumentos que servem para avaliar a qualidade dos programas, não esquecendo que muitos deles são associações temporais em que muitas vezes não se estabelece uma relação causal com as vacinas. Os casos de quadro infecciosos, alérgicos e neurológicos que manifestam-se nos usuários, tornou-se inevitável essa associação temporal e causal, principalmente quando a população alvo são crianças.

A ocorrência de um AE e o uso de uma determinada vacina pode ocorrer em decorrência do acaso, e a associação causal necessita que tais AE ocorram em uma frequência maior no grupo em que faz uso da vacina quando comparado a grupos de mesma faixa etária e localidade que não receberam a vacina. Neste panorama faz-se o uso do termo eventos adversos, pois são eventos temporariamente relacionados à vacina, caso seja comprovada o efeito de causalidade AE e vacina, o termo é reação adversa, porque a palavra “reação” implica relação de causa, vacina e AE. Logo, uma avaliação clínica e laboratorial minuciosa deve ser conduzida, no intuito de averiguar com fundamentação científica o diagnóstico etiológico e se possa atribuir ou afastar uma associação causal da vacina com o AE, sequela ou até mesmo o óbito.

Podemos citar o ocorrido na Inglaterra em 1974 (KULENKAMPFF *et al.*, 1974) (ARCH, 1974). Neste estudo descreveu-se 36 casos de doença neurológica grave que foi atribuível a utilização da vacina DTP, sem o estabelecimento do efeito causal, servindo de ferramenta para noticiários sensacionalistas de meios de comunicações leigos. Como consequência, houve queda na cobertura vacinal que era de 80% em 1974 para 31% em 1978. Com isso, ocorreu no período entre 1977 e 1979 uma epidemia de coqueluche, com 5.000 internações e 36 óbitos, 200 casos de pneumonia e 83 de convulsões por

coqueluche. Outra epidemia ocorreu em 1981 com um registro de 100.000 novos casos de coqueluche. Nos anos seguintes estes números decaíram em decorrência da adesão da população aos programas de vacinação. Esse é um bom exemplo de o quanto a população deve ser bem informada sobre a possível ocorrência dos AEs pós-vacinação, para evitar que noticiários sensacionalistas abalem a confiança da população nas campanhas de imunização.

As vacinas, de certo modo, estão entre os produtos biológicos de maior segurança para uso humano, o que propicia grandes benefícios à saúde pública. Mas, como qualquer produto farmacológico, estas não se isentam de risco, e alguns eventos adversos são esperados e aceitáveis. Para o controle, investigação e monitoramento destes eventos pós-vacinação, existem os órgãos que atuam na exercendo a vigilância epidemiológica. O Brasil, assim como muitos outros países, têm sistemas de vigilância de AEs pós-vacinação, o que demonstra que um monitoramento adequado é fundamental para a confiabilidade dos programas.

Estes sistemas foram pioneiramente implantados nos EUA e Inglaterra e, a partir de 1991, passou a ser recomendação da OMS essa vigilância, sendo criado no Brasil, em 1992, através do PNI, o Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (VEAPV), entretanto, foi apenas com a publicação do Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação, em 1998, que essa atividade de vigilância passou a ser mais sistemática em todo território nacional. Em 2000, foi implantado o Sistema de Informação da Vigilância Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV), possibilitando que as informações geradas em cada estado pudessem ser coletadas e analisadas forma mais completa. A prova de grande relevância dessa vigilância foi a publicação da Portaria nº 33 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, que classifica os AE pós-vacinação como um agravo de notificação compulsória.

O Ministério da Saúde estruturou o SI-EAPV com os seguintes objetivos: *“Normatizar o reconhecimento e a conduta frente aos casos suspeitos de eventos adversos pós-vacinação; permitir maior conhecimento sobre a natureza dos AE pós-vacinação; dar subsídios ou sinalizar a necessidade de realização de pesquisas pertinentes; identificar eventos novos e/ou raros; possibilitar a identificação de imunobiológicos ou lotes com desvios de qualidade na produção resultando em produtos ou lotes mais “reatogênicos” e decidir quanto à sua utilização ou suspensão; identificar possíveis falhas no transporte, armazenamento, manuseio ou administração (erros programáticos) que resultem em eventos adversos pós-vacinação; estabelecer ou*

descartar, quando possível, a relação de causalidade com a vacina; promover a consolidação e análise dos dados de AE pós-vacinação ocorridos no País num sistema único e informatizado; assessorar os processos de capacitação ligados à área de imunizações visando ao aspecto dos eventos adversos pós-vacinação, promovendo supervisões e atualizações científicas; assessorar os profissionais da assistência para a avaliação, o diagnóstico e a conduta frente aos AE pós-vacinação; avaliar de forma continuada a relação de risco-benefício quanto ao uso dos imunobiológicos; contribuir para a manutenção da credibilidade do PNI junto à população e aos profissionais de saúde; prover, regularmente, informação pertinente à segurança dos imunobiológicos disponíveis no programa nacional” (Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação).

Como todo medicamento, as vacinas não estão isentas totalmente de manifestarem AE, contudo, os riscos de complicações graves em decorrência do uso das vacinas que fazem parte do calendário de imunizações são muito menores do que aqueles provocados pelas doenças as quais elas protegem. Por exemplo, a poliomielite, que o vírus selvagem tem uma frequência de seqüela de aproximadamente 1/250 e enquanto que a seqüela em decorrência da vacinação a frequência é de aproximadamente um caso para 3,2 milhões de doses (OMS).

Todos os esforços são importantes no desenvolvimento, testagem e acompanhamento de novas vacinas, sempre em prol da prevenção de doenças, com campanhas informativas e vacinação gratuita.

Este estudo traz como limitação, semelhante a outras revisões sistemáticas, a utilização de diferentes modelos de estudos, assim como um número de amostras com uma variação na qualidade dos estudos. Por ser uma vacina recentemente aprovada, não é possível avaliar o impacto (incidência e mortalidade) no câncer cervical, devido a seu lento desenvolvimento.

VII. Conclusões.

Através da análise dos artigos selecionados nesta Revisão Sistemática, pode-se concluir que:

1. As vacinas bivalente e quadrivalente contra HPV são seguras;
2. Não foi determinada associação causal entre as vacinas e os efeitos adversos graves.

VIII. SUMMARY

Systematic review of aspects of the biosafety of vaccines against HPV.

Background: The uterus cervix cancer is a major health problem in all world, especially in developing countries. The human papillomavirus (HPV) is the etiologic agent responsible for causing the premalignant and malignant lesions. Two HPV vaccines have been approved to be sold for the purpose of cervical cancer prevention, indicated for adolescents and young adult women: a bivalent vaccine that prevents against HPV types 16 and 18 and a quadrivalent vaccine that prevents against HPV types 6, 11, 16 and 18. **Objectives:** To assess the biosafety of bivalent and quadrivalent HPV vaccines. **Material and Methods:** By means of a systematic review of scientific literature, data was obtained through search for articles available at MEDLINE™ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) between June and July- 2014. **Results:** Articles that provided information about safety of vaccines against HPV were selected. After the search, 416 articles were pre-selected by reading their titles and abstracts. Of those, 14 articles met the eligibility criteria and were included in this research. Among the 14 articles, 6 presented tabulated data regarding the adverse effects of the quadrivalent vaccine and 8 presented data regarding adverse effects of the bivalent drug. **Discussion:** According to studies, the most frequent complaints are related to local events such as pain, swelling and erythema. Three cases of serious adverse events – one of them being a study on HPV quadrivalent vaccine and two of them a study on HPV bivalent vaccine- were considered by the evaluators as being related to the administration of the vaccines. **Conclusions:** The bivalent and quadrivalent HPV vaccines are safe. The most common adverse effects are local and related to adjuvants substances. There were no causal associations between HPV vaccines and serious adverse effects.

KEY WORDS: 1.HPV 2.Safety 3.Vaccine

IX. Referências Bibliográficas

1. Alexandre C. Linhares; Luisa Lina Villa. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). Sociedade Brasileira de Pediatria. *J Pediatría*. 2006; 82(3):25-34.
2. Amit S. Choudhari, Snehal A. Suryavanshi, Ruchika Kaul-Ghanekar. The Aqueous Extract of *Ficus religiosa* Induces Cell Cycle Arrest in Human Cervical Cancer Cell Lines SiHa (HPV-16 Positive) and Apoptosis in HeLa (HPV-18 Positive). Cell and Translational Research Laboratory, Interactive Research School for Health Affairs (IRSHA), Bharati Vidyapeeth University Medical College Campus, Dhankawadi, Pune, Plos ONE 2013, July, 26;8(7):e70127.
3. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ: Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York. *Anticancer Res* 2008, 28(3B):1763–1766.
4. Barbara Romanowski, Tino F. Schwarz, Linda M. Ferguson, Klaus Peters, Marc Dionne, Karin Schulze, Brian Ramjattan, Peter Hillemanns, Gregory Catteau, Kurt Dobbelaere, Anne Schuind and Dominique Descamps. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule. *Human Vaccines* 2011, December, 7:12, 1374-1386.
5. Bezerra, S.J.S. *et al.* Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 2005 v. 17, n. 2, p. 143-148.
6. Bosh FX, Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assesment of causality. *Journal of National Cancer Institute Monographs*. 2003, 31: 3-13.
7. Cecilia M. Roteli-Martins, Paulo Naud, Paola De Borba, Julio C. Teixeira, Newton S. De Carvalho, Toufik Zahaf, Nervo Sanchez, Brecht Geeraerts and Dominique Descamps. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012, March, 8:3, 390–397.
8. Diane M Harper, Eduardo L Franco, Cosette Wheeler, Daron G Ferris, David Jenkins, Anne Schuind, Toufik Zahaf, Bruce Innis, Paulo Naud, Newton S De Carvalho, Cecilia M Roteli-Martins, Julio Teixeira, Mark M Blatter, Abner P Korn, Wim Quint, Gary Dubin, for the GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a

bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757–65.

9. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, *et al.* Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013, 309:1793–802.

10. Edson D. Moreira Jr.,* Joel M. Palefsky, Anna R. Giuliano, Stephen Goldstone, Carlos Aranda, Heiko Jessen, Richard J. Hillman, Daron Ferris, Francois Coutlee, Eftyhia Vardas, J. Brooke Marshall, Scott Vuocolo, Richard M. Haupt, Dalya Guris and Elizabeth I.O. Garner. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. *Human Vaccines* 2011, July, 7:7, 768-775.

11. Frega, A. *et al.* Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human Papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. *Cancer Letters* 2003, v.196, p. 127-3-134.

12. Garcia-Chagollan, Luis F Jave-Suarez, Jesse Haramati1, Pedro E Sanchez-Hernandez, Adriana Aguilar-Lemarroy, Miriam R Bueno-Topete, Ana L Pereira-Suarez, Mary Fafutis-Morris, Angel Cid-Arregui4 and Susana del Toro-Arreola Substantial increase in the frequency of circulating CD4+NKG2D+ T cells in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 1. Garcia-Chagollan et al. *Journal of Biomedical Science* 2013; 20:60.

13. Harper DM, Vierthaler SL. Next Generation Cancer Protection: The Bivalent HPV Vaccine for Females. *ISRN obstetrics and gynecology* 2011, 1-20.

14. Jorma Paavonen, David Jenkins, F Xavier Bosch, Paulo Naud, Jorge Salmerón, Cosette M Wheeler, Song-Nan Chow, Dan L Apter, Henry C Kitchener, Xavier Castellsague, Newton S de Carvalho, S Rachel Skinner, Diane M Harper, James A Hedrick, Unnop Jaisamrarn, Genara A M Limson, Marc Dionne, Wim Quint, Bart Spiessens, Pascal Peeters, Frank Struyf, Susan L Wieting, Matti O Lehtinen, Gary Dubin, for the HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2007, 369: 2161–70.

15. Jose´ Garcia-Sicilia, Tino F. Schwarz, Alfonso Carmona, Klaus Peters, Jean-Elie Malkin, Phu M. Tran, Ulrich Behre, Enrique B. Iturbe, Gregory Catteau, M.Sc. Florence Thomas, D.T.M. Kurt Dobbelaere, Dominique Descamps, FOR HPV VACCINE.

ADOLESCENT STUDY INVESTIGATORS NETWORK. Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Cervical Cancer Vaccine Coadministered With Combined Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis–inactivated Poliovirus Vaccine to Girls and Young Women. *Journal of Adolescent Health* 46. 2010, February, 142–151.

16. Kahn, Jessica A, Bernstein, and David I. HPV Vaccination: too Soon for 2 Doses? InWHO/ICO Information Centreon HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancersin World Summary Report 2010 JAMA. 2013, May, ol309, N° 171833.

17. Karimy M, Gallali M, Niknami Sh, Aminshokravi F, Tavafian SS. The effect of health education program based on Health Belief Model on the performance of Pap smear test among women referring to health care centers in Zarandieh. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences*. 2012, Spring, Vol. 10, No. 1.

18. Kathleen M. Neuzil, Do Gia Canh, Vu Dinh Thiem, Aynah Janmohamed, Vu Minh Huong, Yuxiao Tang, Nguyen Thi Ngoc Diep, Vivien Tsu, D. Scott La Montagne. Immunogenicity and Reactogenicityof Alternative Schedules of HPV Vaccine in Vietnam A Cluster Randomized Non inferiority Trial. *JAMA* 2011, April 13,-Vol 305, No. 14.

19. Keith S. Reisinger, Stan L. Block, Eduardo Lazcano-Ponce, Rudiwilai Samakoses, Mark T. Esser, Joanne Erick, BA, Derek Puchalski, BS, Katherine E. D. Giacoletti, Heather L. Sings, Suzanne Lukac, Frances B. Alvarez, and Eliav Barr. Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents. *The Pediatric Infectious Disease Journa*. 2007, March, 26(3): 201-209.

20. Keith S. Reisinger, Stan L. Block, Michelle Collins-Ogle, Colin Marchant, Melissa, Catlett, David Radley, Heather L. Sings, Richard M. Haupt, Elizabeth I.O. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Gardasil Given Concomitantly With Menactra and Adacel. *Pediatrics* 2010, May, 125;1142.

21. Khairunadwa Jemon, Vivienne Young, Michelle Wilson, Sara McKee, Vernon Ward, Margaret Baird, Sarah Young, Merilyn Hibma. An Enhanced Heterologous Virus-Like Particle for Human Papillomavirus Type 16 Tumour Immunotherapy. Department of Microbiology and Immunology, University of Otago, Dunedin, New Zealand, Department of Pathology, University of Otago, Dunedin. *Plos one* 2013, June, volume 8, issue 6, e66866.

22. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. American Sexually Transmitted Diseases Association. 2002, November, 29(11): 725–735.
23. Marion Piñeros, Gustavo Hernández-Suárez, Liliana Orjuela, Juan Carlos Vargas and Gonzalo Pérez. HPV knowledge and impact of genital warts on self esteem and sexual life in Colombian patients. Piñeros et al. BMC Public Health 2013, 13:272.
24. Mark H. Einstein,* Mira Baron, Myron J. Levin, Archana Chatterjee, Robert P. Edwards, Fred Zepp, Isabelle Carletti, Francis J. Dessy, Andrew F. Trofa, Anne Schuind, and Gary Dubin, on behalf of the HPV-010 Study Group. Comparison of the immunogenicity and safety of *Cervarix*TM and *Gardasil*® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. Human Vaccines 2009, October, 5:10, 705-719.
25. Matthew G Hawkins, David M Winder, Siolian L R Ball, Katie Vaughan, Christopher Sonnex, Margaret A Stanley, Jane C Sterling and Peter K C Goon. Detection of specific HPV subtypes responsible for the pathogenesis of condylomata acuminata. Hawkins et al. Virology Journal 2013, 10:137.
26. McMurray, H.R. *et al.* Biology of Human papillomaviruses. International Journal of Experimental Pathology 2001, v. 82, p. 15-33.
27. Megan K. L. MacLeod, Amy S. McKee, Alexandria David, Jieru Wang, Robert Mason, John W. Kappler and Philippa Marrack. Adjuvants aluminum and monophosphoryl lipid A provide distinct signals to generate protective cytotoxic memory CD8 T cells. PNAS 2011, April, 108(19): 7914–7919.
28. Michelin, M.A.; Oliveira, H.S.; Murta, E.F.C. Resposta imune nas lesões intraepiteliais do colo uterino. Femina 2008, v. 36, n. 1, p. 9-13.
29. Mojgan Karimi-Zarchi, Fateme Peighambari, Neda Karimi, Mitra Rohi, and Zohre Chiti. A Comparison of 3 Ways of Conventional PAP Smear, Liquid-Based Cytology and Colposcopy vs Cervical Biopsy for Diagnosis of Premalignant Lesions or Cervical Cancer in Women with Abnormal Conventional PAP Test. Int. J. Biomed Sci. 2013, December, 9(4): 205-10.
30. Myron J. Levin, Anna-Barbara Moscicki, Lin-Ye Song, Terrence Fenton, William A. Meyer III, Jennifer S. Read, Edward L. Handelsman, Barbara Nowak, BA, Carlos A. Sattler, Alfred Saah, David R. Radley, Mark T. Esser, Adriana Weinberg and for the IMPAACT P1047 Protocol Team. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010, October, 55(2): 197–204.

31. Neerja Bhatla, Vanita Suri, Partha Basu, Surendra Shastri, Sanjoy K. Datta, Dan Bi, Dominique J. Descamps, Hans L. Bock and the Indian HPV Vaccine Study Group. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in healthy Indian women. *J. Obstet. Gynaecol.* 2010, February Res. Vol. 36, No. 1: 123-132.
32. Neuzil KM, Canh do G, Thiem VD, Janmohamed A, Huong VM, Tang Y, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *JAMA.* 2011 April, 305(14):1424-31.
33. Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2011, February, 36(1):1-9.
34. Schiffman, M.H. HPV DNA testing in cervical cancer screening results from women in a high-risk province of Costa Rica. *Journal of the American Medical Association*, v. 283, p. 87-93, 2000.
35. Silva MJPM A, Gonçalves A, Katherine S, Giraldo PC, Pontes AC, Dantas GL, Silva RJO, Silva LGP. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. *Femina* 2009, October, 37(10):1-8.
36. Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2007, August-September, 45(2-3): 93-106
37. Stuardo V, Agusti C, Godinez JM, Montoliu A, Torne A, Tarrats A, Alcalde C, Martin D, Fernandez-Montoli E, Vanrell C, *et al.*: Human papillomavirus infection in HIV-1 infected women in Catalonia (Spain): implications for prevention of cervical cancer. *PLoS One.* 2012, October, DOI: 10.1371/journal.pone.0047755.
38. Susan Hariri, Elizabeth R. Unger, Maya Sternberg, Eileen F. Dunne, David Swan, Sonya Patel, and Lauri E. Markowitz. Prevalence of Genital Human Papillomavirus Among Females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. Division of STD Prevention, National Center for Hepatitis, HIV, STD, and TB Prevention, and Division of High-Consequence Pathogens and Pathology, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia: 2011, August, 204(4):566-73.
39. Thomas W. Weiss,¹ Susan L. Rosenthal,² and Gregory D. Zimet³. *Research Article* Attitudes toward HPV Vaccination among Women Aged 27 to 45. *International*

- Scholarly Research Network, ISRN Obstetrics and Gynecology. 2011, April Article ID 670318, 6 pages.
40. Tiina Petaäja, Heli Keraänen, Tiina Karppa, Anna Kawa, Sirkku Lantela, Mari Siitari-Mattila, Helena Levaänen, Tuomas Tocklin, Olivier Godeaux, Matti Lehtinen and Gary Dubin Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys Aged 10–18 Years. *Journal of Adolescent Health* 44. 2009, 33–40.
41. Tino F. Schwarz, Marek Spaczynski, Achim Schneider, Jacek Wysocki, Andrzej Galaj, Karin Schulze, Sylviane Poncelet, Gregory Catteau, Florence Thomas and Dominique Descamps. Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15–55 years. *Human Vaccines*. 2011, September, 7:9, 958-965.
42. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Cherne S, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA: Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. Department of Epidemiology, Department of Biostatistics, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011, April, 20(4):699–707.
43. Young-Jae Kim, Kyung-Tai Kim, Jae-Hoon Kim, Soon-Do Cha, Jae Weon Kim, Duk-Soo Bae, Joo-Hyun Nam, Woong-Shick Ahn, and Ho-Sun Choi. Vaccination with a Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Cervical Cancer Vaccine in Korean Girls Aged 10–14 Years. *J Korean Med Sci* 2010, August, 25: 1197-1204.
44. Zimmerman RK, Nowalk MP, Lin CJ, Fox DE, Ko FS, Wettick E, et al. Randomized Trial of an Alternate Human Papillomavirus Vaccine Administration Schedule in College-Aged Women. *Journal of Women's Health*. 2010, August, 19(8): 1441-1447.
45. Zur Hausen, H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host cell control in early events in carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute* 2000 v. 92, p. 690-698.