

Papilomavírus humano (HPV)

Autores

Márcia Fuzaro Terra Cardial¹,
Cecília Maria Roteli-Martins²,
Paulo Naud³,
Fabíola Zoppas Fridman⁴

Descritores

Vacina; HPV; Papilomavírus humano

Como citar?

Cardial MF, Roteli-Martins CM, Naud P, Fridman FZ. Papilomavírus humano (HPV). In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 4, p. 26-39. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo; nº 13/ Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

1. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.
2. Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Hospital Fêmina, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é muito prevalente e ocorre precocemente após o início da vida sexual. Dentre as patologias associadas, destaca-se o câncer do colo de útero, que, apesar dos programas de rastreamento, continua a acometer muitas mulheres relativamente jovens. O conhecimento da estrutura gênica de diferentes tipos de HPVs e a evolução tecnológica propiciaram o desenvolvimento de vacinas com a finalidade de impedir a infecção por tipos oncogênicos desse vírus. Desde 2007, elas já estão sendo aplicadas mundialmente e alguns resultados positivos já foram observados. A proposta deste artigo é descrever as vacinas contra HPV disponíveis no Brasil, as indicações de utilização, incluindo aquelas contempladas no PNI (Programa Nacional de Imunização) brasileiro, e os efeitos relacionados.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é considerada a infecção sexualmente transmissível de maior incidência no mundo. Estima-se que haja cerca de 600 milhões de pessoas infectadas pelo HPV no mundo e que 80% da população sexualmente ativa já tenha entrado em contato com o vírus em algum momento da vida. O primeiro pico de incidência ocorre por volta da segunda década de vida e o segundo pico está entre a quinta e sexta década de vida. En-

quanto o primeiro pico está relacionado ao início da atividade sexual, o segundo pode ser explicado por nova exposição ou perda de imunidade prévia, contudo o fenômeno de imunossenescência também é uma explicação plausível. A imunidade da mulher climatérica é fragilizada por vários fatores relacionados à idade, entre eles a deficiência hormonal sistêmica e local.^(1,2)

A relevância do HPV foi consolidada quando se descobriu sua associação com o câncer do colo de

útero, sendo considerado atualmente como o causador de virtualmente 100% dos casos. Encontrou-se a presença do DNA desse vírus em 99,7% dos casos de câncer de colo uterino, a maior relação de causa e efeito entre um agente e câncer em humanos.⁽¹⁾ O HPV é um vírus DNA, circular, com genes que expressam proteínas precoces (*early* – E1 a E7) e tardias (*late* – L1 e L2). Esse vírus afeta pele e mucosas, causando verrugas genitais, lesões precursoras e câncer, predominando os de colo de útero e do trato anogenital.⁽¹⁾ Há mais de 200 tipos do vírus e os mais frequentes em câncer são os tipos HPV-16 e HPV-18. Os tipos HPV-6 e HPV-11 estão associados a 90% dos condilomas acuminados e papilomatose recorrente juvenil. Já os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos cânceres de colo de útero e são os mais frequentes também em cânceres relacionados ao HPV de outros sítios, como em vagina, vulva, ânus, orofaringe e pênis.⁽¹⁾ Há descrição de estimativa crescente da incidência e com elevada carga de câncer de colo do útero no mundo, com cerca de 529 mil novos casos e 275 mil mortes anuais, estimadas para os últimos anos.⁽¹⁾ No Brasil, a estimativa do INCA (Instituto Nacional de Câncer) para o ano de 2016 foi de 16.340 novos casos.⁽³⁾ Os tipos histológicos mais frequentes são o carcinoma espinocelular (80% dos casos) e o adenocarcinoma/carcinoma adenoescamoso (cerca de 20%).

História natural da infecção

A transmissão viral se faz por meio do contato sexual pele a pele ou pele-mucosa. No primeiro contato sexual, uma em cada dez mulheres é contaminada e, após três anos com o mesmo parceiro, 46% delas já terão adquirido o vírus.⁽⁴⁾

O HPV penetra no epitélio através de microfissuras ou no colo uterino pelas células metaplásicas e atinge as células das camadas profundas, infectando-as. Esse vírus tende a escapar da resposta imune do hospedeiro e pode permanecer latente por tempo indeterminado, ou ascender às camadas superficiais do epitélio, utilizando a maturação e diferenciação das sucessivas camadas epiteliais. E pode se propagar para as células vizinhas. Ele assume duas formas de atuação na célula: a forma epissomal, que corresponde ao mecanismo utilizado para produzir cópias virais; ou a forma integrada ao DNA do hospedeiro e, neste caso, na presença de outros cofatores, pode ser iniciado o processo de oncogênese.

Com a ação viral, surgem as lesões intraepiteliais escamosas (SIL) e estas, quando na forma de lesão de alto grau (HSIL) ou neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC 2 e 3), são consideradas as lesões precursoras “verdadeiras” do câncer do colo de útero.⁽⁴⁾

As lesões HPV-induzidas têm altas taxas de remissão espontânea em até dois anos, especialmente naquelas de baixo grau e em mulheres jovens. A infecção natural não cursa com viremia e, conseqüentemente, não estimula a produção de anticorpos suficientes para proteção de nova infecção. Em estudo realizado na Costa

Rica, que avaliou 10.049 mulheres, observou-se que a incidência de infecção pelo HPV em mulheres já soropositivas para o HPV (com anticorpos) após infecção natural é similar à de mulheres soronegativas, indicando a ineficiência da imunidade adquirida naturalmente na proteção de reinfeção ou recidiva da doença.⁽²⁾

Imunogenicidade da infecção pelo HPV

- Trata-se de um vírus epiteliotrópico, em que a infecção se restringe ao epitélio, sobretudo da região genital.
- Apresenta a característica de produzir processo inflamatório discreto e, portanto, suscita do organismo pouco estímulo imunológico.
- Apresenta ação inibindo o sistema imune.
- A ação mantida pelos vírus, persistente por longo período (anos), pode levar às lesões precursoras e ao câncer anogenital.
- O sistema imune eficiente pode impedir a evolução ou curar as lesões precursoras (imunidade celular).
- A imunidade humoral, após a infecção natural, pode não prevenir novas infecções, porque os níveis de anticorpos produzidos são, geralmente, baixos e podem se negativar.

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2000 a 2017, utilizando-se as palavras-chave e combinações: “vacina” e “HPV” ou “papilomavírus humano”, “vaccine” e “HPV” ou “human papillomavirus”. A pesquisa foi restrita à língua inglesa e em humanos. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após essa fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos os estudos que investigavam as vacinas contra HPV licenciadas no Brasil, com metodologia adequada, consoante critério de relevância e nível de recomendação.

Valor clínico da vacinação

As vacinas contra HPV licenciadas são profiláticas e feitas por engenharia genética a partir de partículas semelhantes ao capsídeo viral (VLP – *virus like particles*) construídas por proteínas codificadas pela região tardia L1 do HPV. Essas partículas são desprovidas de material genético e, portanto, não causam doença.⁽⁴⁾ O efeito da vacinação baseia-se na produção de anticorpos contra o capsídeo viral após inoculação de VLP. A presença desses anticorpos específicos e neutralizantes no líquido intercelular tem a capacidade de inativar o HPV quando em contato com ele. Assim, há o bloqueio da infecção celular epitelial pelo HPV. Por outro lado, uma vez que o HPV adentra a célula (infecção), o mecanismo de pro-

teção da vacina através de anticorpos não ocorre. Por isso, a eficácia máxima da vacinação ocorre quando ela é aplicada antes do risco de infecção, ou seja, antes do início da vida sexual.

Por outro lado, os estudos mostraram também proteção nas mulheres que já iniciaram vida sexual e naquelas tratadas por lesões pelo HPV, uma vez que a infecção natural não leva à produção de anticorpos suficientes ou duradouros, e a proteção adicional vacinal acaba sendo um ganho importante.⁽²⁾

Existem duas vacinas com diferentes características aprovadas pelos órgãos regulatórios no Brasil (Quadro 1), a saber:⁽⁵⁾

- Vacina quadrivalente recombinante contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (Gardasil, MSD);
- Vacina contra o HPV oncogênico tipos 16 e 18 (Cervarix®, GSK).

A partir de 2007, começou o primeiro programa populacional de administração da vacina contra o HPV, no caso a vacina quadrivalente na Austrália. Estudos subsequentes nessa população vacinada demonstraram que houve drástica redução de verrugas genitais em até 93% nas mulheres com idade até 21 anos e em até 72,6% naquelas entre 21 e 29 anos; após essa idade, praticamente não se alterou a incidência.⁽⁶⁾ Em recente revisão sistemática sobre o impacto da vacina contra o HPV no mundo real,⁽⁹⁾ nos últimos 10 anos, com estudos publicados de janeiro de 2007 a fevereiro de 2016, observaram-se reduções máximas de aproximadamente 90% para infecção por HPV tipos 6, 11, 16 e 18, 90% para verrugas genitais, 45% para anormalidades citológicas cervicais de baixo grau e 85% para anormalidades cervicais de alto

grau, histologicamente comprovadas. Porém, a redução dessas doenças está diretamente relacionada com altas taxas de cobertura, especialmente onde ela é rotineiramente administrada antes da exposição ao HPV. Não há registro de eventos adversos graves relacionados, ou seja, as vacinas contra HPV existentes estão confirmando, na prática, os achados nos estudos de ótimo perfil de segurança.

O conhecimento disponível aponta para a adoção universal da vacina contra o HPV em programas de imunização dirigidos a meninas e meninos antes do início da vida sexual. Havendo ampla cobertura, espera-se diminuir substancialmente a morbidade e mortalidade por doenças atribuíveis ao HPV em todo o mundo, proporcionando grande avanço na saúde pública global.⁽¹⁰⁾

O *US Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, em 2014, a vacina 9-valente HPV (Gardasil-9V, da MSD), que inclui cinco tipos adicionais de HPV (31, 33, 45, 52 e 58) à vacina quadrivalente.⁽¹¹⁾ A Organização Mundial da Saúde (OMS) está coordenando uma revisão da eficácia adicional e custo-eficácia dessa vacina para prevenção do câncer do colo de útero nos países em desenvolvimento por meio da imunização com os cinco tipos adicionais de HPV.

Imunogenicidade e eficácia da vacina

As vacinas contra o HPV são altamente imunogênicas e capazes de proteger o indivíduo contra neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou pior (NIC2+), relacionada aos tipos vacinais em 100% dos casos. Elas diminuem a incidência, a prevalência e a persistência viral.

A vacina quadrivalente tem-se mostrado eficaz na prevenção de neoplasias intraepiteliais de colo de úte-



Quadro 1. Comparativos entre as vacinas contra HPV licenciadas no Brasil em 2017^(6,7)

Laboratório	MSD		GSK
Nome	Gardasil®		Cervarix®
Composição (VLP)	6 e 18 (20 µg) 11 e 16 (40 µg)		16 e 18 (20 µg)
Adjuvante	225 µg Sulfato hidroxifosfato de alumínio		500 µg Alumínio + 50 µg MPL ('AS04')
Esquema vacinal	0-2-6 meses por via IM 0-6 a 12m (9-14 anos)*		0-1-6 meses por via IM 0-5 a 13m (9-14 anos)*
Aprovação por idade e gênero	Homens 9 a 26 anos	Mulheres 9 a 45 anos	Mulheres a partir de 9 anos
Foco principal da prevenção	Verrugas genitais, NIV, NIVA, NIC2/3, câncer cervical e anal		Lesões pré-cancerosas NIC 2/3 pelo HPV 16 e/ou 18, e infecções incidentes e persistentes causadas pelo HPV 31 e/ou 45 e câncer cervical

* Imunossuprimidos devem realizar três doses, mesmo abaixo de 14 anos de idade.

ro, vagina, vulva e ânus para os tipos virais contidos na vacina.^(8,9)

Estudos com a vacina bivalente demonstram que os títulos de anticorpos após a vacinação são maiores que a infecção natural em até 11 vezes⁽⁹⁾ e persistiram elevados por mais de 10 anos em estudos clínicos.⁽¹²⁾

A proteção cruzada é um fato real, entretanto deve ser vista como um benefício adicional que talvez possa ocorrer em alguns indivíduos.⁽¹³⁾ A proteção esperada para NIC2+, considerando-se somente os tipos vacinais (16 e 18), seria de 51%, que é a taxa de HSIL relacionada a esses tipos virais. Entretanto, a imunização com a vacina bivalente mostrou-se efetiva em 93%. Esse fato pode ser atribuído à proteção ampliada, que é conhecido em várias outras vacinas. É desconhecido, porém, o tempo que essa proteção pode durar.⁽¹³⁾

Mulheres sexualmente ativas e mulheres que já tiveram infecção pelo HPV não têm contraindicação em receber a vacina. O tratamento das lesões HPV-induzidas associado à vacinação pode reduzir a recorrência da doença. Em um estudo realizado com mulheres de 15 a 26 anos com histórico de infecção prévia ou atual pelo HPV e submetidas a tratamento (“LEEP”), aquelas que foram vacinadas contra HPV apresentaram redução de 64,9% (vacina 4V) a 86,3% (vacina 2V) de novas lesões HPV-induzidas em comparação com aquelas vacinadas com controle ou placebo.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

As indicações das vacinas contra HPV no Brasil, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), estão descritas no quadro 2.^(18,19) As mulheres devem ser vacinadas dentro das faixas etárias autorizadas pela Anvisa, conforme a bula dos produtos.

Informações adicionais

- O melhor momento para a vacinação é antes do início da atividade sexual, para se obter eficácia máxima.

- Não há indicação para a realização de exames antes da vacinação, nem mesmo para avaliar a presença do HPV.
- A vacinação deve ser indicada mesmo para mulheres e homens que já iniciaram a atividade sexual.
- Mulheres e homens com infecção atual ou prévia pelo HPV não apresentam contraindicação ao uso da vacina. Na presença de infecção ativa, seu uso não interfere negativamente no curso da doença e pode ter papel no futuro contra outras infecções e reinfecções, diminuindo a recorrência da lesão precursora de colo, vagina e vulva.
- Não há contraindicação para vacinar mulheres até 45 anos ou mais (a depender da vacina utilizada), pois as vacinas são imunogênicas e seguras para várias faixas etárias, devendo ser individualizadas para cada paciente. Logicamente, a utilidade dessas vacinas com o passar da idade dependerá do risco de exposição da pessoa para novas infecções.^(20,21)

Efeitos adversos da vacina

As vacinas têm bom perfil de segurança, segundo a OMS, e, após mais de 200 milhões de doses distribuídas mundialmente até o início de 2016, não foi documentado efeito adverso grave como causa-efeito da vacinação.⁽²²⁾ As vacinas contra HPV apresentam mínimos efeitos adversos (10% a 20%), em geral, dor, edema e eritema no local da injeção.^(23,24)

Duração da proteção

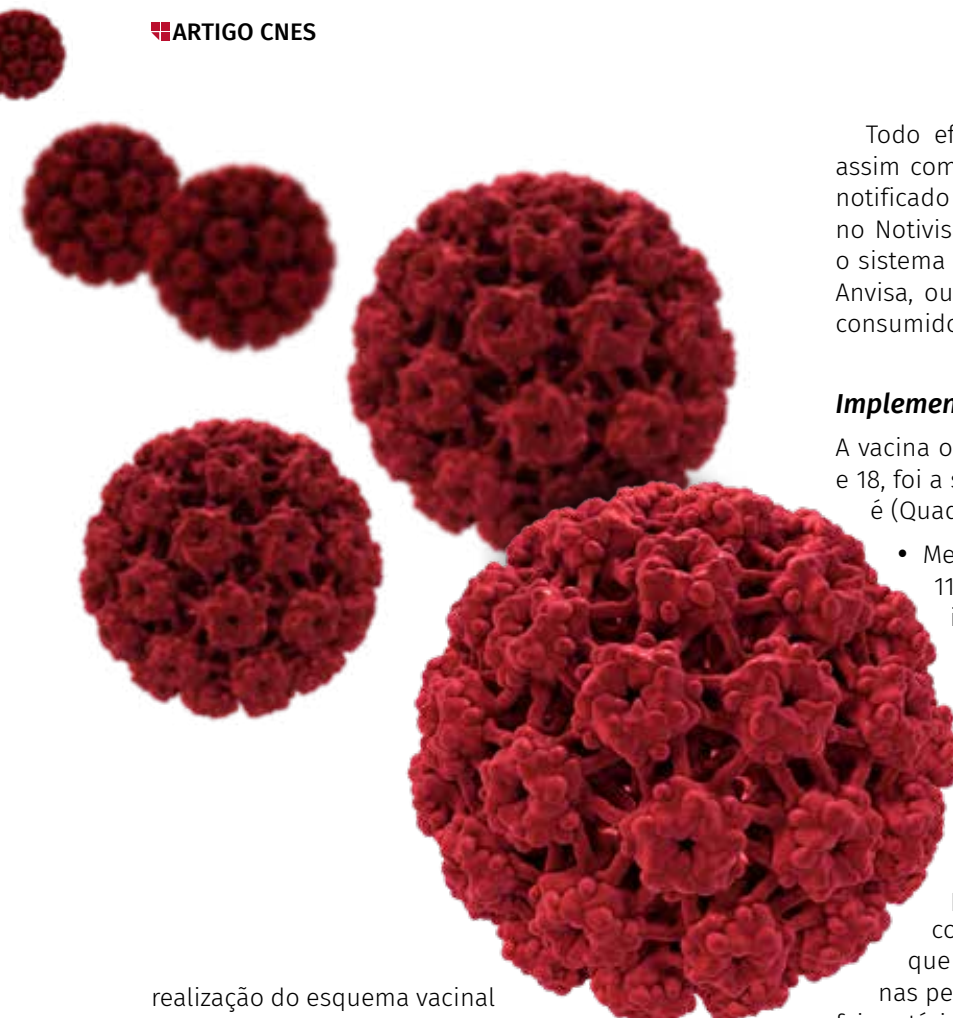
É provável que as vacinas forneçam proteção a longo prazo (até 20 anos), mas ainda não se sabe por quanto tempo as mulheres estarão de fato protegidas após a

Quadro 2. Programa oficial de vacinação contra HPV do PNI de acordo com o gênero, para o período de 2017-2020 (PNI – Junho/2017)^(18,19)

Ano	Meninos e homens		Meninas e mulheres	
	Idade	Nº doses	Idade	Nº doses
2017-2018	11 e 14 anos	2 (0-6 meses)	9 e 14 anos	2 (0-6 meses)
2019	10 e 11 anos	2 (0-6 meses)		
2020	9 e 10 anos	2 (0-6 meses)		
2017-2020	HIV+ e imunossuprimido* 9 a 26 anos	3 (0-2-6 meses)	HIV+ e imunossuprimido* 9 a 26 anos	3 (0-2-6 meses)

* Imunossupressão por transplante e tratamento oncológico.





realização do esquema vacinal completo. Até o momento, não é necessária dose de reforço, mas o tempo indicará a necessidade ou não no futuro. Estudos com mais de 10 anos com a vacina bivalente demonstraram a manutenção da imunogenicidade e níveis de anticorpos com ausência de falhas vacinais registradas.⁽¹²⁾

Contraindicações

- Pessoas com alergia aos componentes da vacina ou que desenvolveram sintomas indicativos de hipersensibilidade sistêmica grave após receber uma dose da vacina contra HPV não devem receber doses adicionais.
- Gestação, até que estudos possam definir o contrário. No caso, se a mulher engravidar durante o esquema de vacinação, este deverá ser interrompido e continuado no pós-parto. Quando a mulher estiver grávida e for inadvertidamente vacinada, o médico deve informar ao respectivo laboratório farmacêutico da vacina administrada, por meio de telefones gratuitos no Brasil – MSD: 0800 012 2232 ou GSK: 0800 701 2233 – ou do e-mail do Departamento de Farmacovigilância da GSK – farmacovigilancia@gsk.com). Entretanto, gestantes que foram inadvertidamente vacinadas durante os estudos não apresentaram alterações na gestação ou no feto/recém-nascido.^(25,26)

Todo efeito colateral não esperado para a vacina, assim como seu uso inadvertido na gravidez, deve ser notificado pelo profissional de saúde por via eletrônica no Notivisa (<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>), que é o sistema de notificações para a vigilância sanitária da Anvisa, ou diretamente no serviço de atendimento ao consumidor da empresa produtora da vacina.^(6,7)

Implementação da vacina no PNI

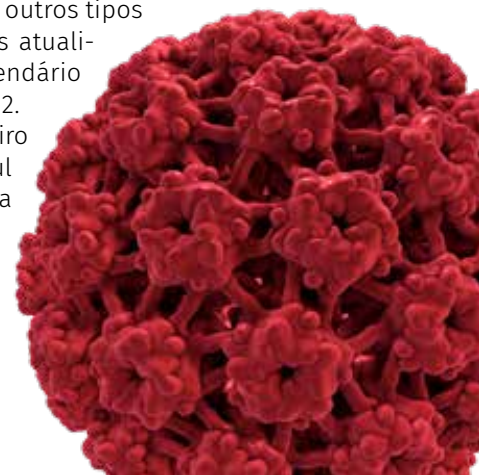
A vacina o HPV quadrivalente, contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18, foi a selecionada para o PNI, e sua indicação atual é (Quadro 2) para:^(18,19)

- Meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos de idade: duas doses com intervalo de 0 e 6 a 12 meses.
- Mulheres e homens com HIV ou imunossupressão por transplante ou tratamento oncológico, 9 a 26 anos: três doses com intervalo de 0, 2 e 6 meses.

O racional para essa escolha foi baseado no alto impacto e na incidência desses tipos virais sobre a população, bem como na produção de maior título de anticorpos em comparação ao indivíduo adulto, o que permite que a vacina seja aplicada em apenas duas doses nas pessoas com menos de 14 anos de idade. Nessa faixa etária, a cobertura tende a ser maior, pois pode ser praticada nas escolas, e pais ou responsáveis legais têm maior influência sobre a saúde dos filhos.

A vacinação contra o HPV foi iniciada no PNI (Programa Nacional de Imunização) em março de 2014, com a meta de atingir 5,2 milhões de doses em meninas entre 11 e 13 anos de idade, em esquema de duas doses aos 0 a 6 meses e uma terceira dose prevista após 60 meses. Em 2015, a faixa etária foi ampliada para meninas de 9 a 10 anos, já com a definição de o esquema ser de apenas duas doses após resultados positivos de estudos de eficácia de duas doses em adolescentes imunocompetentes, ou seja, a terceira dose aos 60 meses foi suprimida do esquema. Em 2016, foi acrescida a vacinação para mulheres até 26 anos convivendo com HIV/AIDS e, em 2017, houve os ajustes necessários para atingir certa equidade, com liberação para utilização em homens e mulheres de forma semelhante, e para os portadores de outros tipos de imunossupressão. As atualizações de 2017 e o calendário oficial estão no quadro 2.

O Brasil é o primeiro país da América do Sul e o sétimo do mundo a oferecer a vacina contra o HPV para meninos em programas nacionais de imunizações.⁽¹⁹⁾



DISCUSSÃO

Os ginecologistas e obstetras precisam se conscientizar do importante papel no controle futuro de doenças de suas pacientes e da população em geral. Assim, é necessário avaliar e atualizar o calendário vacinal da adolescente ou mulher adulta, em relação a todas as vacinas para a faixa etária. A Febrasgo orienta prescrever as vacinas disponíveis no mercado que têm alta efetividade na prevenção de lesões precursoras de câncer e não postergar essa prescrição, aguardando vacinas contendo mais tipos virais.⁽¹¹⁾

Importante ressaltar que a administração da vacina contra o HPV não substitui ações de promoção da saúde. Portanto, pacientes vacinados devem receber orientação quanto ao uso de preservativos para a prevenção de infecção por outros tipos de HPV não incluídos nas vacinas e de outras infecções sexualmente transmissíveis. O rastreamento do câncer de colo de útero deve ser mantido. A vacina contra o HPV e o rastreamento são métodos que se complementam para dar mais proteção à mulher em relação ao desenvolvimento de neoplasias genitais, por prevenção primária, evitando a infecção pelo vírus, e por prevenção secundária, com a detecção precoce de lesões precursoras.⁽⁴⁾

Em vacinação, cabe recordar que o intervalo mínimo entre doses é importante para uma melhor resposta imune à vacina. Ao contrário, caso o intervalo entre as doses não seja cumprido (doses perdidas), a vacinação deve ser mantida com as doses faltantes, não havendo necessidade de repetir a dose já tomada. As vacinas contra o HPV são exclusivamente profiláticas e não apresentam indicação para tratamento de lesões ou infecção pelo HPV já existentes, porém não há contraindicação de associação de vacinação com tratamento, pois estudos têm demonstrado diminuição da recorrência da doença.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

As mulheres vacinadas não correm risco de adquirir a infecção pelo HPV com a vacinação, já que as vacinas são destituídas de DNA viral. Com relação ao programa de vacinação contra o HPV do PNI, devido à parceria entre o Ministério da Saúde e o Ministério da Educação no primeiro ano do programa (2014), houve uma cobertura vacinal da primeira dose ultrapassando a meta estabelecida, devido à vacinação ter sido realizada nas escolas. Entretanto, a partir da segunda dose até 2017, a vacinação passou a ser praticada apenas nas Unidades Básicas de Saúde, resultando em coberturas vacinais muito baixas.

Várias campanhas de divulgação foram e estão sendo realizadas e, mesmo com as ampliações de usuários, incluindo os meninos como chamativos, a resposta não está sendo boa. Fica claro que, sem a participação das escolas, será pouco provável que o efeito populacional dessa vacina seja alcançado. A maioria dos países que atingiram os 80% de cobertura desejada utilizou a vacinação em base escolar.

Assim, aguarda-se que o Governo Federal, de alguma forma, intervenha promovendo os ajustes necessários para a vacinação em base escolar, a qual, com duas doses podendo ser realizadas a cada 12 meses, poderia ser programada uma vez por ano e ser realizada em todas as escolas ou de forma escalonada durante o ano, organizando e otimizando tanto a força operacional disponível quanto a regulação adequada dos estoques das vacinas, evitando perdas com vencimentos e não utilização e, o principal, atingindo coberturas que realmente terão impacto na diminuição da morbimortalidade relacionadas aos tratamentos de lesões precursoras e câncer.

CONCLUSÃO

A vacinação contra o HPV é segura e altamente eficaz na prevenção contra o câncer de colo de útero e doenças associadas aos tipos de HPV contidos na vacina. A cobertura vacinal entre homens e mulheres diminuirá a prevalência do vírus na população no futuro, mas, apesar disso, a orientação atual é de manter o rastreio periódico de câncer de colo de útero e a prevenção de outras infecções sexualmente transmissíveis. É necessária cobertura vacinal ampla para que os efeitos populacionais sejam realidade no futuro.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). ICO. Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related cancers in world. Summary Report 2016. Geneva: WHO; 2016. [cited 2017 July 3]. Available from: http://betterhealthcareforafrica.org/blog/wp-content/uploads/2017/01/WHO-ICO_Report_HP_V_ZW2016.pdf.
2. Sasagawa T, Takagi H, Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. *J Infect Chemother*. 2012;18(6):807-15.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa câncer de colo para 2016. Rio de Janeiro: INCA; 2016. [citado 2017 Jul 9]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao. Acessado em: 15/06/2017.
4. Neves NA. Vacinação de mulher: manual de orientação. São Paulo: Febrasgo; 2010. Vacina papilomavírus humano. p. 212-4.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultoria Pública no. 102 de 22 de Outubro de 2007. [Publicada no D.O.U. de 23/10/2007] [Internet]. Brasília (DF): Anvisa; 2007. [citado 2017 Jul 5]. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[20172-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[20172-1-0].PDF).
6. Cervarix® Vacina HPV 16/18: modelo de texto de bula [bula de remédio]. Responsável técnico Edinilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro; GlaxoSmithKline Brasil; s.d. [citado 2017 Jul 4]. Disponível em: http://br.gsk.com/media/536179/rec_1502260559220429145_bl_cervarix_inj_gds023_l0467.pdf.
7. Gardasil® vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) [bula de remédio]. Responsável técnico Fernando C. Lemos. Campinas: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica; s.d.
8. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519-27.
9. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines: a review of the first decade. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):196-204.

10. International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO). Global guidance for cervical cancer prevention and control. Geneva: FIGO; 2009. [citado 2017 Jul 4] Disponível em: http://www.rho.org/files/FIGO_cervical_cancer_guidelines_2009.pdf.
11. Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant) Suspension for intramuscular injection. Initial U.S. Approval: 2014. Maryland: FDA; 2014. [citado 2016 Jun 15] Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm426457.pdf>.
12. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(8):2147-62.
13. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):100-10.
14. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012;344:e1401.
15. Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, Wheeler CM, Paavonen J, Naud P, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer.* 2012;131(1):106-16.
16. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012;344:e1401. doi: 10.1136/bmj.e1401.
17. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2016;139(12):2812-26.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 149 de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Informa as mudanças no calendário nacional de vacinação de 2016 [Internet]. Brasília (DF): Programa Nacional de Imunizações; 2015. [citado 2017 Jun 10]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2015/58563/nota_informativa_149_pdf_23535.pdf.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 384. Mudanças no calendário nacional de vacinação de 2017 [Internet]. Brasília (DF): Programa Nacional de Imunizações; 2017 [citado 2017 Jan 10]. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>.
20. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;373(9679):1949-57.
21. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazzano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1154-68.
22. Guia prático de vacinação da mulher. São Paulo: Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM); Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2014. [citado 2016 Feb 19]. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/video/vacinacao_da_mulher/Resumo_Vacinas.pdf.
23. World Health Organization (WHO). Safety of HPV vaccines [Internet]. Geneva: WHO; 2015. [cited 2016 Feb 19]. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/en/.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Differences by sex in tobacco use and awareness of tobacco marketing – Bangladesh, Thailand, and Uruguay, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):613-8.
25. Future II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2007;196(10):1438-46.
26. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Singhs HL, Ciprero KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1179-88.