

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CONTROLE DA QUALIDADE
DE PRODUTOS, AMBIENTES E SERVIÇOS VINCULADOS À
VIGILÂNCIA SANITÁRIA

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Mariana Cintra Roig Pesco

**EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS À VACINA QUADRIVALENTE
CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Rio de Janeiro

2015

Mariana Cintra Roig Pesco

**EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS À VACINA QUADRIVALENTE
CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Controle da Qualidade em Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária.

Orientadora: Maria Aparecida Affonso Boller
Co - Orientadora: Catia Ines Costa

Rio de Janeiro

2015

Catálogo na fonte
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Biblioteca

Pesco, Mariana Cintra Roig

Efeitos adversos associados à vacina quadrivalente contra o papilomavírus humano: revisão bibliográfica / Mariana Cintra Roig Pesco. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2015

56 f., il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Vigilância Sanitária) – Curso de Especialização em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados a Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2015.

Orientadoras: Maria Aparecida Affonso Boller, Catia Ines Costa.

1. Vacinas contra Papilomavirus / efeitos adversos. 2. Papillomaviridae. 3. Revisão. I. Título.

Mariana Cintra Roig Pesco

**EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS À VACINA QUADRIVALENTE
CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Controle da Qualidade em Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária.

Aprovado em 01/10/2015

BANCA EXAMINADORA

Lucia Maria Correa Werneck (Mestre)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Wildeberg Cal Moreira (Mestre)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Renata Faria de Carvalho (Mestre)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Maria Aparecida Affonso Boller (Mestre) - Orientadora
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Catia Ines Costa (Doutora) – Co-Orientador
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus familiares e amigos, em especial ao meu marido, meu pai, minha irmã e à “Nini”, por todo apoio e compreensão em todos os momentos de ausência;

À Catia e à Cida pelas orientações e por toda a paciência com os prazos;

À Regina, Rubens e Eduardo por todo o carinho e apoio diário e por fazerem meus dias mais divertidos;

A todos do Departamento de Imunologia, por terem me recebido tão bem, em especial à Lúcia pelo carinho e compreensão em alguns momentos bem difíceis e por ter me convencido a continuar;

A todos os professores das disciplinas do curso, pelos ensinamentos acadêmicos.

Às colegas e companheiras de curso, por toda a ajuda e pelos muitos momentos agradáveis;

À minha mãe querida pelo apoio que preciso.

A Deus, por tudo.

“Para ser grande, sê inteiro. Nada teu exagera ou exclui. Põe o quanto és no mínimo que fazes. Pois em cada lago, a lua toda brilha, porque alta vive.”

Fernando Pessoa

RESUMO

Em 2012, 528.000 novos casos de câncer cervical foram diagnosticados no mundo, com 266 mil casos evoluindo para a morte. No Brasil, foram estimados para 2014, 15.590 novos casos. O rastreamento citológico reduziu a incidência em países industrializados, mas ele é dispendioso e de difícil implantação em locais com recursos escassos. Em 2007, O HPV foi classificado como um biológico cancerígeno e em 2008, o Dr. Zur Hausen provou sua associação com o câncer cervical. Uma importante estratégia para sua redução foi o desenvolvimento da vacina contra o HPV. As vacinas profiláticas estimulam o desenvolvimento de uma resposta imune baseada no contato com as *VLPs*, que são estruturas não-infecciosas, não-oncogênicas e com morfologia semelhante ao vírus, sem conter o DNA viral. No Brasil foram aprovadas as vacinas Gardasil® (quadrivalente) e Cervarix® (bivalente) contra o HPV. Em 2014, a Gardasil® foi introduzida no PNI e o SUS passou a ofertá-la para meninas com esquema vacinal estendido. Apesar de serem seguras e bem toleradas entre a população, o aumento da taxa de cobertura da vacinação contra o HPV continua a ser um desafio. Dúvidas sobre a segurança permanecem ainda como uma barreira. O objetivo deste trabalho foi pesquisar sobre segurança da 4vHPV em publicações científicas recentes. Foram selecionados um total de 42 artigos. Estes foram separados em dois grupos – abordando EAs em geral e EAs específicos e também segundo sua forma de obtenção de dados. Havia estudos de ensaios controlados, de notificação passiva e de revisão bibliográfica. A segurança e a tolerabilidade das vacinas foram avaliadas, apresentando perfis semelhantes nos grupos vacinados e de controle. Os principais sintomas estavam relacionados ao local da injeção e os sistêmicos foram leves. EAs graves foram raros e muito semelhantes a outros tipos de vacinas obrigatórias. Foi possível observar uma variação no perfil das publicações científicas ao longo dos anos. A conclusão unânime foi de que a vacina foi considerada segura e bem tolerada entre a população e com o surgimento dos EAs raros em estudos de vigilância, contínua monitoração e novos estudos se mostram importantes para concluir se existe relação entre a exposição à 4vHPV e estes EAs graves.

Palavras Chaves: vacina quadrivalente HPV, segurança, efeitos adversos.

ABSTRACT

In 2012, 528.000 new cases of cervical cancer were diagnosed worldwide, with 266.000 cases evolving to death. In Brazil, were estimated for 2014, 15.590 new cases. The cytological screening reduced the incidence in industrialized countries, but it is costly and difficult to implement in areas with scarce resources. In 2007, HPV has been classified as a carcinogen biological and in 2008, Dr. Zur Hausen proved its association with cervical cancer. An important strategy for reducing the incidence of cervical cancer was the development of the HPV vaccine. Prophylactic vaccines stimulate the development of an immune response based on contact with VLPs which structures are non-infectious, non-oncogenic and morphology similar to that virus without containing the viral DNA. In Brazil were approved quadrivalent vaccines - Gardasil® and the bivalent - Cervarix® against HPV. In 2014, the Gardasil® was introduced in the NIP and the SUS came to offering it for girls with vaccination scheme extended. Although being safe and well tolerated among the general population, increasing HPV vaccination coverage rate continues to be a challenge. Doubts about security remains a barrier to vaccination. The objective of this study was to investigate safety of 4vHPV against Human Papillomavirus in recent scientific publications. It selected found a total of 42 articles. They were divided into two groups - related AEs in general and related to specific AEs and also according to their way of obtaining data. Studies had controlled trials, passive notification and literature review. The safety and tolerability of the vaccines were evaluated, presenting similar profiles in vaccinated and control groups. The main symptoms were related to the injection site and systemic were mild. Serious AEs were rare and very similar to other types of vaccines mandatory. It was possible to observe a variation in the profile of scientific publications over the years. The unanimous conclusion was that the vaccine was considered safe and well tolerated in the general population and the emergence of rare AEs in surveillance studies, continuous monitoring proves important. For these serious AEs, new studies show needed to conclude whether there is a relationship with exposure to 4vHPV.

Key words: HPV quadrivalent vaccine, safety, adverse effects.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema do genoma do papilomavírus humano 16	15
Figura 2: Esquema da atuação das proteínas virais sobre o ciclo celular	17
Figura 3: Esquema resumido da produção de uma vacina VLP	20

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Principais diferenças entre as vacinas	21
Quadro 2: Calendário de vacinação no Brasil	23
Quadro 3: Esquema que descreve a seleção dos artigos	27
Quadro 4: Estudos abordando EAs de forma geral	29
Quadro 5: Estudos abordando EAs específicos e seus resultados	35

LISTA DE SIGLAS

2vHPV	Vacina Bivalente contra o HPV
4vHPV	Vacina Quadrivalente contra o HPV
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CISA	<i>Clinical Immunization Safety Assessment</i>
DNA	<i>Ácido Desoxirribonucleico</i>
DAI	Doenças Autoimunes
EA	Efeito Adverso
EM	Eritema Multiforme
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HPV	Papilomavírus Humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LIE	Lesão Intraepitelial
MPL	Monofosforil Lipídeo A
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NP	Notificação Passiva
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	<i>Open Reading Frames</i>
POTS	<i>Postural Tachycardia Syndrome</i>
PNI	Programa Nacional de Imunização
SGB	Síndrome Guillain-Barré
SI-EAPV	Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós- Vacinação

SUS	Sistema Único de Saúde
TEV	Tromboembolia Venosa
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VEAPV	Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação
VLP	<i>Virus Like Particles</i>
VSD	<i>Vaccine Safety Datalink</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO – HPV	13
1.1.1 Mecanismos de alteração do ciclo celular pelo HPV	15
1.2 VACINA CONTRA O HPV	18
1.2.1 Implementação de vacinas no mundo	21
1.2.2 Implementação de vacinas no Brasil	22
1.3 JUSTIFICATIVA	24
2 OBJETIVOS	25
2.1 OBJETIVO GERAL	25
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3 METODOLOGIA	26
4 RESULTADOS	29
4.1 ESTUDOS COM EAS EM GERAL	30
4.1.1 Ensaio controlado	30
4.1.2 Estudos com dados de notificação passiva	32
4.1.3 Estudos de revisão bibliográfica	34
4.2 ESTUDOS ABORDANDO UM EA ESPECÍFICO	35
5 DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

O câncer cervical é o câncer mais comum entre mulheres em 45 países do mundo, e mata mais mulheres do que qualquer outra forma de câncer em 55 países. Em 2012, 528.000 casos foram diagnosticados no mundo, sendo a maioria, cerca de 85%, em regiões menos desenvolvidas. No mesmo ano, devido a esta doença, 266.000 casos evoluíram para a morte (OMS, 2014).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer - INCA, foram estimados para 2014, 15.590 novos casos e no ano de 2011, 5.160 mulheres morreram devido à doença. No entanto, menos de 15% da população feminina está envolvida em algum programa de prevenção, o que pode explicar em parte a alta taxa de incidência dessa patologia no país (BRASIL, 2013; LINHARES & VILLA, 2006).

A infecção do trato genital humano pelo Papilomavirus Humano - HPV é a enfermidade viral sexualmente transmissível mais comum entre a população sexualmente ativa. Uma acentuada particularidade do câncer do colo do útero é a sua sólida agregação, em todas as regiões do planeta, com o ignóbil grau sócio-econômico, ou seja, com os grupos mais vulneráveis socialmente (DE PALO & VECCHIONE, 2009).

O rastreamento citológico reduziu consideravelmente a sua incidência em muitos países industrializados. À medida que a evolução da infecção invasiva para o câncer é lenta, os países com programas de rastreamento testemunharam a redução de uma taxa de 50 – 80 casos / 100.000 habitantes para 4 – 8 casos / 100.000 habitantes (PARKIN, 2006).

A prevenção do câncer cervical é dispendiosa e inclui: rastreamento citológico com repetição em intervalos definidos, confirmação de anormalidades por biópsia, colposcopia, além de tratamento das lesões pré-cancerosas (WHEELER, 2007).

Tais programas podem ser eficazes em reduzir a incidência de doenças e sua mortalidade, quando o diagnóstico é feito nos estágios iniciais da doença, porém estas medidas são de difícil implantação em locais com recursos escassos. Neste contexto, a acessibilidade a programas de prevenção para o câncer cervical é deficiente, sendo simplesmente indisponíveis ou inadequadamente disponibilizados. Esta doença, por conseguinte, continua a liderar o *ranking* de mortes por câncer entre as mulheres nestas regiões e uma importante estratégia para a redução dos casos de câncer em mulheres foi o desenvolvimento da vacina contra o HPV (ZARDO et al, 2014).

1.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO – HPV

Os papilomavírus humanos são de uma família de pequenos vírus não envelopados com um capsídeo icosaédrico de aproximadamente 60 nm de diâmetro. O genoma consiste de DNA circular, dupla fita, contendo aproximadamente 7800 pares de bases (MUÑOZ et al, 2006).

Em 2007, o HPV foi classificado como um biológico cancerígeno e em 2008, o Dr. Zur Hausen foi ganhador do prêmio Nobel por provar sua associação com o câncer cervical. Ele descobriu que sua causa eram HPVs oncogênicos (BERNARD et al, 2010; BOUVARD et al, 2009).

Sua descoberta levou à caracterização da história natural da infecção e de um entendimento sobre mecanismos da carcinogênese induzida pelo vírus, permitindo posteriormente o desenvolvimento de vacinas profiláticas contra essa infecção (NOBELFÖRSAMLINGEN, 2008; ZUR HAUSEN et al, 2002).

A frequência de infecções por HPV em mulheres jovens com idade inferior a 30 anos é particularmente elevada e diminui posteriormente. É assintomática no início, mas já pode ser transmitida nesta fase. A infecção

persistente é considerada um fator causal para iniciar o processo no desenvolvimento de carcinoma cervical (DAMN et al, 2009).

Apesar de a contaminação ser precoce após início da atividade sexual, a progressão da infecção para câncer pode levar muitos anos (TOMLJENOVIC et al, 2013).

Noventa por cento das infecções por HPV são imunologicamente neutralizadas por respostas imunes mediadas por células dentro de três anos de infecção. Cinco por cento de infecções por HPVs de alto risco persistem além de três anos e progredem para neoplasias intraepiteliais cervicais – NIC, de grau 2 e 3, precursoras reconhecidas do câncer (SCHIFFMAN & RODRÍGUEZ, 2008).

Segundo McCreddie e colaboradores (2008), a evolução de NIC 3 para câncer cervical invasivo prossegue lentamente com 20% a tornar-se invasiva depois de cinco anos, e 40% tornando-se invasiva após 30 anos. Com base na associação com câncer, os tipos de HPV que infectam a genitália humana podem ser divididos em duas categorias:

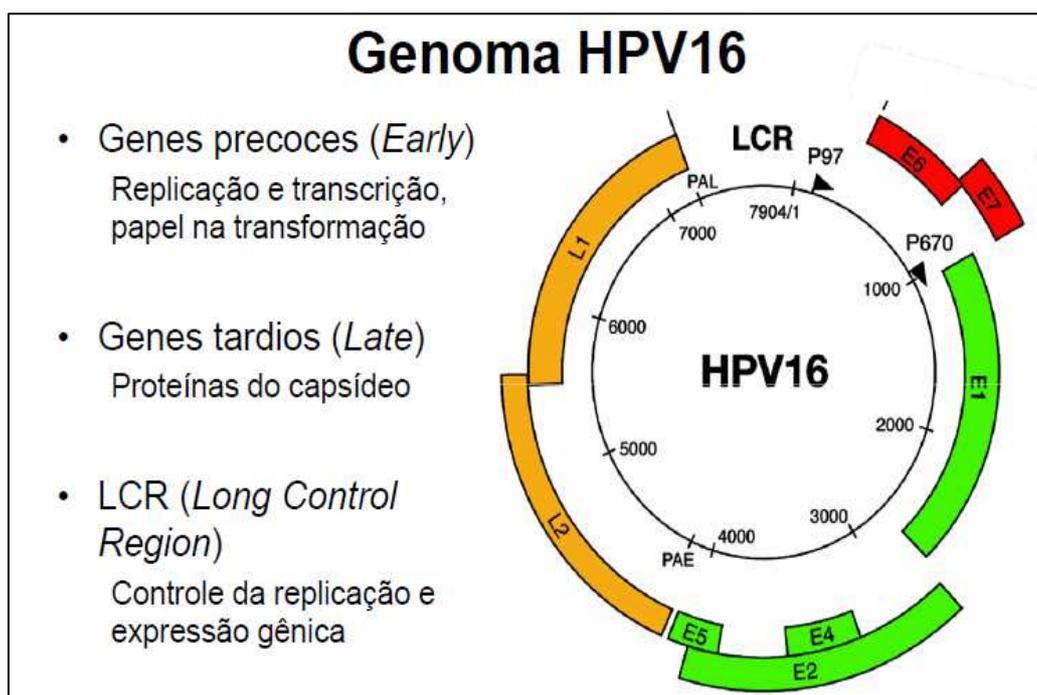
1. HPVs de alto risco – causadores de câncer cervical, anal, vulvar, vaginal e peniano. Desse subgrupo, os HPVs tipo 16 e 18 causam 70% de todos os cânceres e lesões pré-cancerosas de alto grau (NICs 2 e 3) e 35% das lesões pré-cancerosas de baixo grau (NIC 1).

2. HPVs de baixo risco – causadores das lesões proliferativas benignas, incluindo NIC1 e verrugas genitais. Os HPV tipos 6 e 11 causam 90% das verrugas genitais e 12% das lesões NIC 1.

O genoma do HPV é constituído por oito *open reading frames (ORF)* ou regiões de códigos de leitura abertas, possuindo seis genes (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), que se expressam precocemente e regulam a transcrição e a replicação do genoma viral e dois genes (L1 e L2) que se expressam tardiamente, que estão envolvidos na formação da estrutura do capsídeo viral. São denominados respectivamente de regiões E – Early (Precoce) e L – Late (Tardia) (FEHRMANN & LAIMINS, 2003).

Estas proteínas são importantes para o ciclo de vida do vírus, mas não estão incorporados em vírions. L1 é a principal proteína do capsídeo e se forma por auto-agrupamento de 72 pentâmeros de L1 (denominado capsômero). A outra proteína do capsídeo, L2, está presente na proporção de 1 L2 para 5 L1 (CHEN et al; 2000) (Figura 1).

Figura 1: Esquema do genoma do papilomavírus humano 16



Fonte: Adaptado de Doorbar 2006

1.1.1 Mecanismos de alteração do ciclo celular pelo HPV

A infecção inicial por HPV requer acesso de partículas virais às células da camada proliferativa basal do epitélio escamoso do colo uterino. Após a infecção, acredita-se que o vírus mantenha seu genoma com um baixo número de cópias sob a forma epissomal nas células da camada basal. Nesta fase, há um baixo nível de expressão dos genes E6, E7, E1 e E2, suficiente para a manutenção genômica do vírus (DOORBAR, 2005).

A expressão dos genes virais é regulada e dependente da diferenciação das células infectadas pelo HPV. O ciclo normal da infecção pelo HPV passa por cinco etapas consecutivas: 1) infecção, 2) manutenção do genoma, 3) fase proliferativa, 4) amplificação genômica e 5) síntese e liberação de novas partículas virais. Para a produção de partículas virais, ocorre a amplificação do genoma do HPV, que é dependente da expressão dos genes E1, E2, E4 e E5. A montagem das partículas infecciosas ocorre nas camadas médias e superiores do epitélio cervical. Nesta fase mais tardia, os genes L1 e L2 codificam as proteínas do capsídeo viral e são expressos nos grupos de células com maior expressão do gene E4, importante na alteração da matriz intracelular, maturação e replicação do vírus (DOORBAR, 2005).

A montagem dos vírions e o empacotamento do DNA celular ocorrem na camada superficial. A formação e liberação de partículas virais completas são realizadas na superfície do epitélio sem lisar as células hospedeiras, caracterizando o ciclo produtivo da infecção pelo HPV (SNIJDERS et al, 2006).

Esta organização da expressão viral no ciclo de uma infecção produtiva é semelhante para os diferentes tipos de HPV. Porém, o desenvolvimento de neoplasias está associado à perda da regulação deste ciclo produtivo do HPV, evento observado em infecções persistentes pelos HPVs de alto risco oncogênico, que tendem a integrar o seu genoma ao da célula hospedeira (WENTZENSEN et al, 2004).

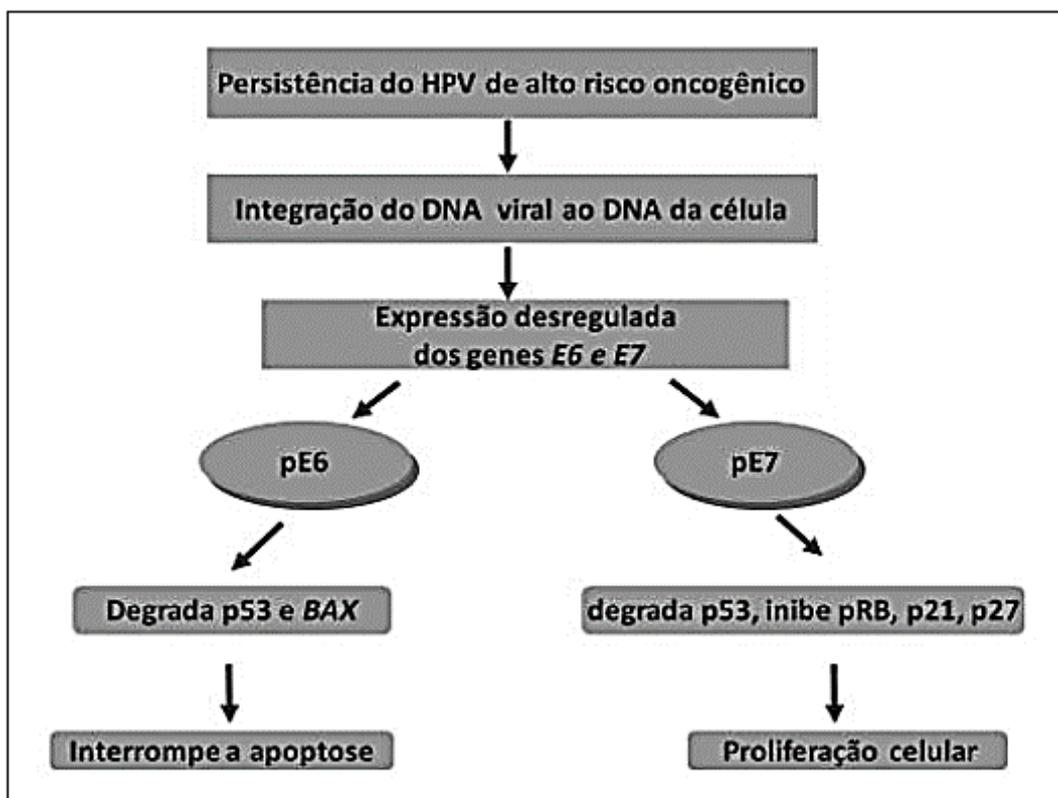
Durante o processo de integração, o genoma viral pode perder o gene E4 e parte do gene E2, que exerce função de controle da transcrição dos demais genes virais. Em consequência da perda de função de E2, haverá um aumento da expressão dos genes E6 e E7 e uma incapacidade do vírus dar continuidade ao seu ciclo reprodutivo. Neste cenário, não haverá amadurecimento das células hospedeiras e produção de novas partículas virais (SCHEURER et al, 2005).

A alta velocidade de proliferação das células infectadas, que já não são mais restritas às camadas inferiores do epitélio, a perda de polaridade e maturação das células com perturbação da arquitetura tecidual, assim como a

perda da capacidade de completar o ciclo produtivo do vírus, diferenciam as lesões de baixo grau como a NIC 1, das lesões de alto grau (NICs 2 e 3) e câncer provocados por HPVs de alto risco oncogênico (SNIJDERS et al, 2006).

O potencial oncogênico do HPV está relacionado aos produtos dos genes E6 e E7, que interagem com uma variedade de proteínas reguladoras do ciclo celular codificadas por genes supressores de tumor (Figura 2).

Figura 2: Esquema resumido da atuação das proteínas virais sobre o ciclo celular



Fonte: Ferraz, 2012.

Atualmente, 148 tipos distintos são oficialmente reconhecidos, variando de HPV 1 a HPV 152 - os HPVs 46, 55, 64 e 79, que não atendiam aos critérios de HPVs únicos, são agora classificados como subtipos (BERNARD et al, 2010).

Todos os tipos de HPV descritos se diferenciam com base na sequência de DNA dos genes de L1, E6 e E7 e são classificados com base na semelhança

do seu genoma em cinco gêneros (Alfa, Beta, Gamma, Mu e Nu) e 33 espécies. Cerca de 40 tipos de HPV infectam a mucosa epitelial, com um subconjunto de 12 tipos que estão associados a lesões que podem progredir para o câncer. Os mais de 100 genótipos de HPV têm estrito tropismo celular, infectando apenas células epiteliais dos seus hospedeiros (BOUVARD et al, 2009; DE VILLIERS et al, 2004).

1.2 VACINA CONTRA O HPV

Visando o combate da disseminação do vírus e o controle das lesões HPV induzidas, foram desenvolvidos dois tipos de vacinas, a profilática e a terapêutica, porém esta última ainda se mostra com baixa eficácia. As vacinas profiláticas evitam a infecção pelo HPV e as doenças a ela associadas, enquanto as terapêuticas induzem a regressão das lesões pré-cancerosas e remissão do câncer invasivo (FRANCO & HARPER, 2005).

A vacina terapêutica é produzida a partir de proteínas que têm sido propostas como antígenos vacinais, principalmente E6 e E7. Estas proteínas estão envolvidas no descontrole da proliferação e transformação celulares, induzindo a resposta celular do sistema imune e sensibilizando células imunocompetentes para combater à infecção viral (SILVA et al, 2009).

A estrutura do capsídeo viral dos papilomavirus contém duas proteínas, a L1 e a L2. A expressão dessas proteínas gera, “partículas semelhantes ao vírus” ou *virus-like particles* (VLP) que são as principais fontes de antígenos empregados em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas profiláticas (SZAREWSKI, 2012).

Estas vacinas estimulam o desenvolvimento de uma resposta imune humoral, baseada no contato com as VLPs, que são estruturas não-infecciosas, não-oncogênicas e com morfologia semelhante ao vírus, sem conter o DNA viral, responsável pelos danos da infecção por esse agente (WALBOOMERS et al, 1999).

Os primeiros estudos de vacinas HPV baseadas em VLP utilizadas experimentalmente foram formulações monovalentes com o HPV 16 e mostraram 100% de eficácia contra todos os graus de NIC (KOUTSKY et al, 2002).

Estudos de eficácia subsequentes foram feitos envolvendo formulações multivalentes e logo mostraram que também eram altamente imunogênicas e bem toleradas (AULT, 2008).

No Brasil foram aprovadas duas vacinas profiláticas contra o HPV, a Gardasil® da Merck Sharp & Dohme em 2006 e a Cervarix® da GlaxoSmithKline em 2008 e ambas utilizam a VLP L1 de HPV de seus tipos alvo. Embora conceitualmente similares, Cervarix® e Gardasil® diferem em vários aspectos, incluindo valência, dose, o sistema de produção, e adjuvante (FREGNANI et al, 2013; GIRALDO et al, 2008)

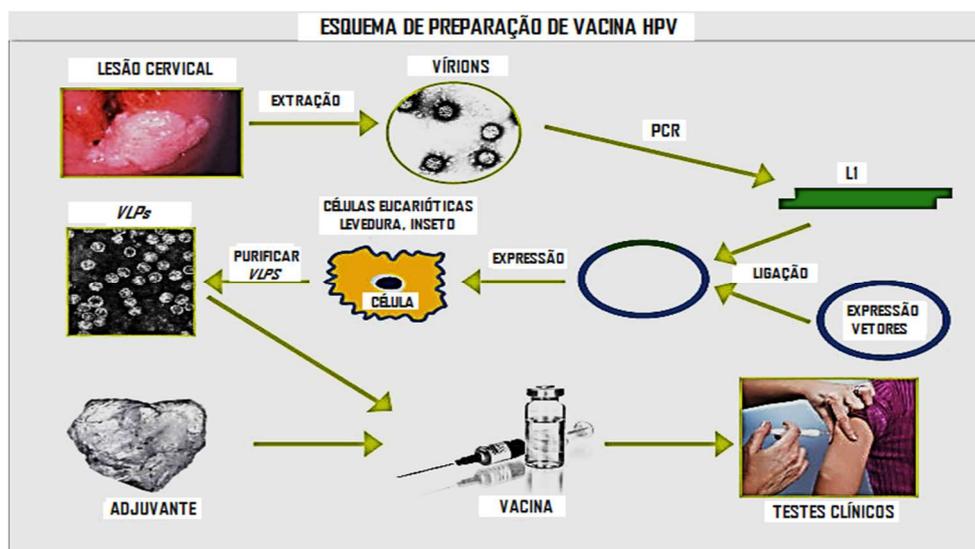
Cervarix® é uma vacina bivalente, contendo as VLPs de HPV 16 e 18, os dois tipos que causam 70% de câncer cervical em todo o mundo e Gardasil® também tem como alvo os mesmos dois tipos cancerígenos, mas além disso contém VLPs de HPV 6 e 11, que causam aproximadamente 90% das verrugas genitais em homens e mulheres (FORMAN et al, 2012; GARLAND et al, 2009).

As VLPs para Cervarix® utilizam proteínas L1 recombinante derivadas de células de inseto (células de *Trichoplusia ni*) infectadas com vetores de vírus – *Baculovirus* e as VLPs de Gardasil® são produzidos em levedura – *Saccharomyces cerevisiae*, expressando L1. Cada tipo de VLP é produzido e purificado separadamente e os diferentes tipos são misturados durante a formulação final (Figura 3) (INGLIS et al, 2006; SHI et al, 2007).

Como outras vacinas de subunidades de proteína, as duas são formuladas com adjuvantes para aumentar a sua imunogenicidade. Gardasil® contém um adjuvante de sais de alumínio simples (alumínio hidroxifosfato de sulfato), e Cervarix® contém um sistema adjuvante mais complexo e imunogênico, o AS04, consistindo em monofosforil lipídeo A (MPL) e um sal de

alumínio (alumínio fosfato). MPL é uma forma detoxificada de um lipopolissacarídeo bacteriano (CERVARIX® PACKAGE INSERT, 2007).

Figura 3: Esquema resumido da produção de uma vacina VLP



Fonte: Adaptado de Frazer et al, 2011

Embora o adjuvante AS04 tenha mostrado provocar um aumento da resposta de células B de memória, o significado clínico deste aumento da resposta é ainda pouco conhecido (GIANNINI et al, 2006).

Cervarix® e Gardasil® são administradas através de três doses de injeções intramusculares dadas dentro de um período de 6 meses (0, 1 e 6 meses; e 0, 2, e 6 meses) respectivamente (GARLAND et al, 2007). O Quadro 1 resume as principais diferenças entre as duas vacinas.

As duas vacinas foram estudadas em termos de eficácia e segurança. Ambas foram consideradas seguras, bem toleradas, altamente imunogênicas e portanto eficazes, fornecendo uma proteção duradoura contra a infecção pelo HPV e lesões pré-malignas, impedindo de 90 a 100% dos casos (DESCAMPS et al, 2009).

Quadro 1: Principais diferenças entre as vacinas.

Nome comercial	Cervarix®	Gardasil®
Fabricante	GlaxoSmithKline	Merck Sharp & Dhome
Licenciamento Brasil	2008	2006
Valência - Composição	Bivalente - L1 VLP HPV 16 (20µg), 18 (20µg)	Quadrivalente - L1 VLP HPV 6 (20µg), 11 (40µg), 16 (40µg), 18 (20µg)
Produção (substrato de tecnologia recombinante)	Baculovírus em células de inseto (<i>Trichoplusia ni</i>)	Levedura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)
Adjuvante - dose	Hidróxido de alumínio-MPL (AS04)/500µg-50µg	Hidróxido de alumínio/225 µg
Esquema vacinal	0,1 e 6 meses	0,2 e 6 meses
Foco prevenção	LIE e CA colo útero	Verrugas genitais, LIE e CA colo útero

*LIE – Lesão Intraepitelial / CA – Câncer.

1.2.1 Implementação de vacinas no mundo.

Desde o licenciamento da vacina quadrivalente em 2006 e posteriormente da bivalente pelo *FDA – Food and Drug Administration*, nos EUA, mais de 175 milhões de doses já foram distribuídas em todo o mundo (SHELLER et al, 2015).

Desde 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou que a vacina de HPV fosse incluída em programas nacionais de imunização - PNI (OMS, 2009).

As vacinas quadrivalentes - 4vHPV e bivalentes - 2vHPV foram licenciadas em mais de 110 países. Até Março de 2012, a vacinação tinha sido introduzida nos PNIs de 40 países em todos os continentes. EUA, Austrália e Canadá estavam entre os primeiros países a introduzir vacina em seus PNIs, seguidos por vários países europeus (OMS, 2013).

Infelizmente, apenas alguns países de baixa e média renda tinham implementado a vacina em seus PNIs até março de 2012, devido principalmente ao alto custo das vacinas. Panamá e México estavam entre os primeiros países de renda média a introduzir a vacina contra o HPV. Ruanda e Butão iniciaram programas nacionais só depois de terem recebido a vacina por meio de doações (POLJAK, 2012).

1.2.2 Implementação de vacinas no Brasil

O Ministério da Saúde aprovou o uso da 4vHPV e 2vHPV em 2006 e 2008, respectivamente, estando disponíveis apenas em clínicas de imunização privadas (FREGNANI et al, 2013).

Nesse tempo, as associações médicas intensificaram a pressão sobre o Ministério da Saúde para incorporar a vacina no PNI. No entanto, o relatório produzido pelas instituições de saúde pública desacelerou este processo, devido a diversas questões como: dúvidas sobre a eficácia à longo prazo, impacto populacional; priorização do rastreio do câncer de colo do útero e tratamento; alto custo da vacina e impacto no orçamento; além da necessidade de desenvolver estratégias especiais para a sua entrega/distribuição (BRASIL, 2011).

No entanto, dois artigos já demonstravam que a vacina era eficaz em termos de custos, especialmente em um alto cenário de taxa de cobertura (VANNI et al, 2012; GOLDIE et al, 2007).

Em 2008, o Ministério da Saúde lançou um convite à apresentação de propostas para estudos de eficácia e custos da vacina HPV. Em 2012, as conclusões preliminares descritas nestes artigos foram apresentadas ao governo brasileiro e a decisão de introduzir a vacina no PNI foi anunciada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011).

Em março de 2014, a 4vHPV foi introduzida no PNI e o Sistema Único de Saúde (SUS) passou a ofertá-la para meninas de 11 a 13 anos. Em 2015, foram

vacinadas as adolescentes de 9 a 11 anos e em 2016, serão imunizadas meninas com nove anos (BRASIL, 2014).

O esquema vacinal inicialmente indicado e utilizado em vários países é de três doses, aplicadas em intervalos de 0, 1 ou 2 e 6 meses. No Brasil, o Ministério da Saúde adotou o esquema vacinal estendido, aplicando-se três doses: aos 0, 6 e 60 meses (Quadro 2). De acordo com o Ministério da Saúde, o plano vacinal estendido é uma recomendação do Grupo Técnico Assessor de Imunização da Organização Pan-Americana de Saúde. Há estudos já publicados de imunogenicidade com duas doses (intervalo de seis meses) da 4vHPV em comparação com três doses (0, 2 e 6 meses), e os títulos de anticorpos não foram inferiores, havendo inclusive maiores títulos no primeiro grupo. A terceira dose, após cinco anos da primeira, é uma garantia adicional para a manutenção de uma resposta mais prolongada (KREIMER et al, 2011; NEUZIL et al, 2011; ROMANOWSKI, 2011; DOBSON et al, 2013).

Quadro 2: Calendário de vacinação no Brasil

Doses	Esquema	Estratégia
1ª dose	0	Escolas públicas e privadas e Unidade de saúde
2ª dose	6 meses após a primeira	Unidade de Saúde
3ª dose	5 anos após a primeira	Unidade de Saúde

Fonte: BRASIL; MS, 2014.

1.3 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a vacinação é um método eficaz e de relevante custo-benefício para se combater uma doença de etiologia infecciosa. A sua segurança é reforçada pelo Conselho Consultivo Global sobre Segurança de Vacinas da Organização Mundial de Saúde (GIRALDO et al, 2008).

Os perfis de segurança de vacinas contra o HPV foram confirmados – além de ensaios clínicos, pela prática clínica e da sua utilização em todo o mundo, e eles foram incluídos nos esquemas de imunização de inúmeros países (WHEELER, 2007).

Apesar de serem consideradas seguras e bem toleradas entre a população em geral, o aumento da taxa de cobertura da vacinação contra o HPV continua a ser um desafio. Estudos mostram que inúmeras razões ainda são barreiras para a aceitação da vacina entre a população. Opiniões e atitudes dos pais desempenham um papel fundamental no sucesso de novas vacinas. Segundo estudos do Centro de Controle de Doenças nos EUA, as cinco principais razões apresentadas pelos pais que não pretendiam vacinar suas filhas nos próximos 12 meses, foram: não ser necessário; falta de conhecimento; as filhas não serem sexualmente ativas e preocupação com segurança e efeitos colaterais. Sendo assim, estas dúvidas sobre a segurança permanecem como uma importante barreira à vacinação e uma das razões para a baixa cobertura da vacina contra o HPV em algumas regiões (DE VICENZO et al, 2014).

A proposta desta revisão bibliográfica é apresentar e discutir os principais efeitos adversos (EAs) observados após a administração da vacina quadrivalente contra o HPV - Gardasil®, obtidos em estudos recentemente publicados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho foi pesquisar as evidências sobre segurança da vacina quadrivalente contra o Papilomavírus Humano através de revisão bibliográfica a partir dos anos 2009 até 2014.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Selecionar artigos recentemente publicados sobre os efeitos adversos da vacina quadrivalente contra o HPV.

- Listar e comparar os resultados de efeitos adversos mais importantes e mais frequentemente encontrados.

- Conhecer a segurança sobre o uso da vacina na população em geral e quais as populações que estão mais sujeitas aos riscos da vacina.

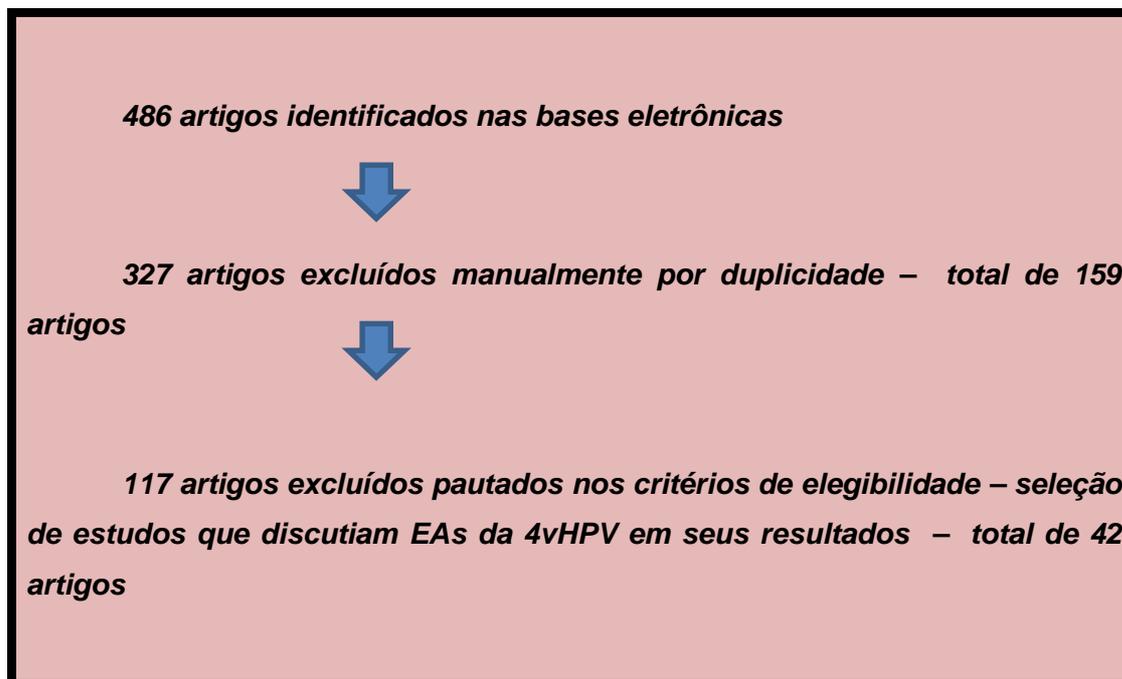
- Apresentar quais são os desafios que a vacinação contra o HPV ainda encontra nos dias atuais.

3 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do presente trabalho foi realizada uma ampla pesquisa na literatura disponível, publicados na base de dados eletrônica Pubmed utilizando os seguintes descritores de assunto: “Quadrivalente Vaccine HPV” ou Gardasil, associadas às expressões “side effects”, “adverse events”, “adverse effects” and “safety”.

O recorte temporal foi de cinco anos, recuperando documentos a partir de 2009 até 2014. Publicações anteriores foram descartadas porque possuíam informações já defasadas a respeito do tema que é bastante recente.

Foi encontrado um total de 486 artigos que foram reduzidos a 159 quando eliminados os estudos que se repetiam entre as diferentes buscas e os que não estavam disponíveis na íntegra em meio eletrônico. A partir deste número foi realizada uma triagem inicial através da leitura de cada resumo para identificar artigos que reunissem os critérios de inclusão, e que foram avaliados de forma conclusiva, após uma minuciosa análise de seu conteúdo na íntegra. Foram então selecionados, 42 artigos. Estes artigos foram inicialmente separados em dois grupos – Artigos abordando EAs em geral e artigos abordando um EA específico. No primeiro grupo (de EAs em geral), os artigos foram separados segundo sua forma de obtenção de dados. Foram separados em estudos de ensaios controlados, estudos de notificação passiva e estudos de revisão bibliográfica. No grupo dois (de EAs específicos), os artigos foram agrupados pelo EA específico abordado no estudo.

Quadro 3: Esquema que descreve a seleção dos artigos

Os critérios para inclusão foram estudos que tivessem resultados que falassem exclusivamente de EAs da 4vHPV na população geral, nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os artigos que não tivessem informação relevante para atingir o objetivo deste estudo.

Assim, estudos que tratavam apenas indiretamente sobre segurança, foram excluídos. Entre estes haviam aqueles com os seguintes temas principais: aceitação e cobertura da vacina entre a população, custos e benefícios, barreiras para implementação em PNIs, estratégias de vacinação; conceitos gerais e questões éticas, protocolos de práticas, entre outros, por não possuírem dados de efeitos adversos para serem discutidos.

Também foram excluídos, estudos que avaliavam a vacinação apenas em populações específicas, como imunocomprometidos, grávidas e populações compostas apenas por homens. Estudos que tratavam de uma abordagem diferenciada da administração recomendada, como alteração no número de doses recomendadas ou co-administração com outras vacinas, também não

foram incluídos nos resultados desta revisão. Referências encontradas nos estudos selecionados também foram analisadas e incluídas, quando pertinentes.

4 RESULTADOS

Foram considerados um total de 42 estudos. Dos quais 27 eram artigos que abordavam EAs em geral e 15 artigos que avaliavam a relação da vacina com algum EA em específico.

No primeiro grupo - EAs em geral (Quadro 4), os artigos foram separados segundo sua forma de obtenção de dados. Foram separados em Estudos de Ensaio Controlados, Estudos de Notificação Passiva (NP), Estudos de caso e Estudos de Revisão bibliográfica.

No segundo grupo - EAs específicos (Quadro 5), os artigos foram agrupados pelo EA específico abordado no estudo.

Quadro 4: Estudos abordando EAs de forma geral.

2009 - 6 Artigos	3 Estudos controlados	Muñoz et al 2009; Einstein et al 2009 e Lazcano et al 2009
	2 Revisões de Literatura	Medeiros et al 2009 e Damm et al 2009
	1 Estudo com dados de NP	Douglas RJ 2009
2010 - 5 Artigos	4 Revisões de Literatura	Block et al 2010; Bonanni et al 2010; Harper et al 2010 e Diaz ML 2010
	1 Estudo com dados de NP	Gold MS, McIntyre P; 2010
2011 - 4 Artigos	3 Estudos Controlados	Einstein et al 2011; Castellsagué et al 2011 e Gasparini et al 2011
	1 Revisão de Literatura	Pomfret et al 2011
2012 - 5 Artigos	1 Estudo Controlado	Li et al 2012
	2 Revisões de Literatura	Omer SB 2012 e Schiller et al 2012
	2 Estudos com dados de NP	Klein et al 2012 e Naleway et al 2012
2013 - 2 Artigos	1 Estudo Controlado	Luna et al 2013
	1 Estudo com dados de NP	Arnheim-Dahlström et al 2013
2014 - 5 Artigos	2 Estudos Controlados	Einstein et al 2014a e Einstein et al 2014b
	2 Revisões de Literatura	Gonçalves et al 2014 e De Vincenzo et al 2014
	1 Estudo com dados de NP	Harris et al 2014

*NP - notificação passiva

4.1 ESTUDOS COM EAS EM GERAL

Os EAs decorrentes da vacinação são classificados em locais ou sistêmicos. Os EAs locais mais comuns são reação no local de aplicação com dor, edema e eritema. Em relação aos efeitos sistêmicos, os mais observados são febre, náusea, diarreia, vômito, tontura, mialgia, infecção de trato respiratório, indisposição, artalgia, insônia e congestão nasal, todos de intensidade leve ou moderada (OMS, 2013).

EAs sérios foram definidos como qualquer evento que resultasse em: morte; risco de morte; necessidade de internação do paciente por 24 horas ou hospitalização mais prolongada; que resultasse em persistente ou significativa deficiência ou incapacidade; que fosse uma anomalia congênita; ou qualquer outro evento médico importante que pudesse comprometer o paciente ou exigir intervenção para prevenir um dos resultados acima. Eventos clinicamente importantes foram definidos com base em orientações de vigilância em vacina, que designaram anafilaxia, convulsões, Síndrome de Guillain-Barré (SGB), paralisia de Bell, paralisia diferente de paralisia de Bell, meningite, encefalopatia/encefalite, mielite transversa aguda, encefalomielite disseminada aguda, trombocitopenia e síncope com lesão como EAs sérios (OMS, 2012).

4.1.1 Ensaio controlados

Entre os artigos que relataram EAs em geral, 10 artigos eram ensaios clínicos controlados. Seis deles tratavam de dois estudos multicêntricos que publicaram seus resultados em diferentes tempos de acompanhamento. Outros quatro eram estudos independentes realizados em quatro países diferentes.

Os seis primeiros artigos foram publicados utilizando dados obtidos a partir de dois estudos de ensaio controlado. O primeiro estudo avaliava a eficácia, a imunogenicidade e a segurança da vacina entre mulheres de 24 a 45 anos em diversos países e gerou a publicação de dois artigos. Foi realizado

acompanhamento destas mulheres por quatro anos. O primeiro artigo publicado sobre este ensaio apresentou os resultados obtidos após dois anos de acompanhamento desta população e foi realizado por Muñoz e colaboradores (2009). O segundo foi publicado por Castellsagué e colaboradores (2011) e apresentou os resultados após quatro anos de acompanhamento.

O segundo estudo controlado forneceu dados para a publicação de quatro artigos. O objetivo deste estudo foi acompanhar mulheres de 18 a 45 anos que receberam as vacinas bivalente e quadrivalente. Os resultados apresentados nos grupos que utilizaram as duas vacinas (4vHPV e 2vHPV) foram comparados com seus respectivos grupos placebo. Estes resultados foram primeiramente publicados em 2009 (EINSTEIN et al, 2009) com observações de eficácia e segurança relatadas no sétimo mês após a vacinação. Foram feitas novas avaliações dos resultados neste mesmo grupo nos meses 24 (EINSTEIN et al, 2011), 48 (EINSTEIN et al, 2014a) e 60 após a vacinação (EINSTEIN et al, 2014b).

Nestes seis artigos, foram observados os mesmos perfis de incidência de EAs, tanto entre os de menor e de maior gravidade. Em ambos, a avaliação da segurança foi realizada comparando os resultados nos grupos de mulheres vacinadas com um grupo controle placebo. A observação da ocorrência destes eventos foi medida e comparada entre os dois grupos.

Em praticamente todos os eventos, as taxas de ocorrência nos dois grupos, podia ser considerada igual, tanto para os EAs graves como para os não graves, sendo difícil relacionar sua causa com a vacinação. Apenas em alguns casos como reações nos locais da injeção entre os vacinados as taxas de ocorrência foram maiores.

Os outros quatro artigos de ensaios controlados independentes foram realizados em quatro países diferentes, no México (LAZCANO et al, 2009), na China (LI et al, 2012), na Itália (GASPARINI et al, 2011) e na Colômbia (LUNA et al; 2013).

Eles apresentaram resultados semelhantes aos dos estudos controlados multicêntricos mencionados anteriormente quanto à incidência e perfil de EAs. Em todos os quatro estudos não foram observados EAs sérios e a principal queixa foi dor no local da injeção.

4.1.2 Estudos com dados de notificação passiva

Outros seis dos 27 artigos com EAs em geral, foram realizados utilizando dados obtidos através de relatórios de notificação passiva (NP). Os seis artigos de NP foram realizados em quatro países diferentes com o objetivo de avaliar as suas experiências com a implantação da vacina, com foco em eficácia e segurança.

Um foi realizado no Canadá com acompanhamento de três anos a partir da vacinação (HARRIS et al, 2014), outro na Suíça e Dinamarca (ARNHEIM-DAHLSTRÖM et al, 2013), dois na Austrália, (DOUGLAS, 2009; GOLD & MCINTYRE, 2010) e dois nos EUA (NALEWAY et al, 2012; KLEIN et al, 2012).

Estes estudos têm como limitação, a dificuldade de confirmar a veracidade das informações registradas nos relatórios, já que as notificações não precisam necessariamente ser feitas por profissionais de saúde, podendo ser realizadas pela própria pessoa que recebeu a vacina, pais, responsáveis, dentre outros, e o acompanhamento não ocorre como em ensaios controlados.

Com o licenciamento e desfecho de diversos ensaios controlados com populações limitadas, comprovando a segurança destas vacinas, o cenário de estudos muda, e a avaliação da segurança passa a ser feita cada vez mais através dos registros de NP.

Em alguns casos essa limitação foi superada. No estudo de Arnheim-dahlströme e colaboradores (2013) foi possível verificar a veracidade dos registros, pois os dados de notificação puderam ser cruzados com a procura pelos serviços especializados em tratar aquele EA notificado. Além disso,

informações de prontuário, dados de vacinação e até programas de prevenção puderam ser acompanhados naquela população. Isto foi possível devido à existência de um cadastro único de cada indivíduo, que permitia guardar todas estas informações em bancos de dados e confrontá-las.

Outra importante limitação deste tipo de estudo é a ausência de um grupo controle. A maior vantagem em relação aos ensaios controlados é a possibilidade de observar EAs raros, que possivelmente não seriam observados em populações menores.

Os estudos de NP quase sempre são realizados comparando as notificações com outros períodos de tempo onde a vacina ainda não havia sido introduzida, ou com registros de notificação de outras vacinas, dentre outros.

No estudo feito por Harris e colaboradores (2014), os relatórios resultaram numa taxa de 19 EAs relatados para cada 100.000 doses de vacina distribuídas. Houve 133 casos de NP que puderam ser confirmados em quase 700.000 doses distribuídas no período de estudo. Os EAs mais frequentes foram reação dermatológica alérgica (25%), prurido (22%), e reação no local de injeção (20%). Entretanto 7,5% das notificações tiveram um evento não-específico ou eventos incomuns graves, incluindo dois relatos de anafilaxia, dois de convulsão, um de trombocitopenia e um de morte. A morte relatada foi sujeita a investigação que concluiu que uma condição cardíaca não detectada anteriormente era responsável. O relato de trombocitopenia foi um diagnóstico feito três dias após à exposição à 4vHPV na segunda dose, em uma mulher previamente saudável. Dos dois relatos de convulsão, um não tinha qualquer informação adicional disponível enquanto o outro observou um histórico de convulsões febris na infância e subsequente diagnóstico de epilepsia.

As informações obtidas nos outros estudos de NP avaliados, foram consistentes com o perfil de segurança da 4vHPV a partir de dados de ensaios clínicos pré-licenciamento. Os estudos apresentaram alguns EAs sérios entre as notificações, mas não foi possível estabelecer relação causal conclusiva em nenhum dos casos exceto para a síncope.

4.1.3 – Estudos de revisão bibliográfica

Foram avaliados onze artigos de revisão publicados nos anos de 2009 a 2014 que discutiam estudos sobre EAs de forma geral. Descreviam EAs ocorridos em populações de ensaios controlados, publicados anteriormente, comparando os resultados observados em grupos de vacinados e grupos controle com placebo.

Em 2009 foram dois artigos (MEDEIROS et al, 2009; DAMM et al, 2009). Em 2010 foram quatro revisões (HARPER et al, 2010; BONANNI et al, 2010; BLOCK et al, 2010; DIAZ, 2010). Em 2011 apenas uma revisão (POMFRET et al, 2011). Em 2012 foram duas revisões, (SCHILLER et al, 2012; OMER, 2012) e em 2014 mais dois artigos (GONÇALVES et al, 2014; DE VICENZO et al, 2014).

As principais variações entre os estudos eram a idade da população, sua localização, se o indivíduo era sexualmente ativo, se possuía uma infecção prévia por algum dos tipos de HPV cobertos pela vacina e o tempo de acompanhamento. Em quase todos eles, a imunogenicidade e eficácia da vacina eram os principais focos, e dados de segurança ficavam num plano secundário, tendo como metodologia o registro dos EAs observados nas duas populações (teste e controle). Entre os estudos citados nas revisões, a maioria tratava de estudos clínicos controlados e alguns poucos utilizavam a metodologia de NP.

As revisões apresentaram resultados seguros para a 4vHPV, citando apenas EAs de pouca gravidade ou quando relatavam eventos sérios, tinham taxas de ocorrência comparáveis às dos grupos placebo. Estes eventos não puderam ser associados ao uso da 4vHPV.

4.2 ESTUDOS ABORDANDO UM EA ESPECÍFICO

Quadro 5: Estudos abordando EAs específicos e seus resultados.

EFEITO ADVERSO	ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	ASSOCIAÇÃO COM A VACINA
Doenças autoimunes (4)	2012 - Chao et al ;	Estudos de caso	Não
	2014 - Grimaldi-Bensouda et al	Estudos de caso	Não
	2014 - Pellegrino et al	Revisão Literatura	Possível mas inconclusivo
	2014 - Geier DA & Geier MR	Relatórios de NP	Possível mas inconclusivo
Síndrome Guillain-Barré (2)	2011 - Souayah et al	Relatórios de NP	Possível
	2014 - Ojha et al	Relatórios de NP	Possível
Esclerose Múltipla (1)	2015 - Scheller et al	Relatórios de NP	Não
Lúpus Eritematoso Sistêmico (1)	2013 - Gatto et al	Estudo de caso	Possível mas inconclusivo
Síndrome Taquicardia Postural (1)	2010 - Blitshteyn S	Estudo de caso	Possível
Eritema Multiforme (2)	2010 - Katoulis et al	Estudo de caso	Possível
	2010 - Pérez et al	Estudo de caso	Possível
Tromboembolia Venosa (1)	2014 - Scheller et al	Estudo de caso	Não
Lipoatrofia (2)	2009 - Ojaimi et al	Estudo de caso	Possível
	2014 - Stéphan et al	Estudo de caso	Possível
Síncope(1)	2011 - Crawford et al	Estudo de caso	Não

*NP - notificação passiva

Outros quinze artigos foram analisados. O objetivo destes estudos era observar uma possível relação entre a vacinação e algum tipo de EA específico. Destes quinze estudos quatro obtiveram dados através de relatórios de NP, dez eram estudos de caso, e apenas um de revisão de literatura.

Entre os efeitos adversos citados por estes artigos estão: Síncope – 1, Lipoatrofia - 2, Tromboembolia Venosa (TEV) - 1, Eritema Multiforme (EM) – 2, Síndrome Taquicardia Postural - 1, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) - 1, Esclerose Múltipla - 1, Síndrome Guillain-Barré (SGB) – 2 e Doenças Autoimunes (DAI) – 4.

Síncope – A síncope ou desmaio pode ser definida como uma perda transitória da consciência e é resultado de baixa perfusão cerebral (diminuição da chegada de sangue no cérebro). Um episódio de síncope ocorre devido à estimulação do nervo vago com bradicardia e hipotensão transitória. Um estímulo doloroso (por exemplo, a vacinação) pode desencadear este evento. O estudo selecionado apresentava uma série de casos obtidos através de relatórios de NP por dois anos. Concluiu-se que as taxas de ocorrência encontradas eram similares às taxas encontradas em outros estudos de Vigilância Passiva, e também com outras vacinas. Foi alertado para o perigo deste EA ter entre os seus resultados uma morte devido à fratura na cabeça após queda por síncope (CRAWFORD et al, 2011).

Lipoatrofia - Os dois artigos eram estudos de caso. A lipoatrofia é uma perda de gordura subcutânea, que pode ser idiopática ou associada com a inflamação da pele por condições de trauma. Também tem sido relatada após injeções de medicamentos incluindo a insulina, corticosteróides e penicilina. Há também relatos em associação com vacina tríplice contra difteria, coqueluche e tétano. Lipodistrofia localizada, principalmente idiopática, também pode ser secundária a um processo inflamatório. Outra possibilidade de associação com a vacinação é a lipoatrofia involucional que é uma forma de lipoatrofia localizada, geralmente relacionada a injeções intra-articulares ou intramuscular. Em ambos os estudos foi possível associar o evento adverso à administração da vacina contra o HPV (OJAIMI et al, 2009; STÉPHAN et al, 2014).

Tromboembolia Venosa - Tromboembolia venosa ou trombose venosa profunda é a obstrução das veias profundas por um trombo (coágulo de sangue) e tem como complicação mais grave a embolia pulmonar. O artigo sobre TEV avaliou a possível relação com a 4vHPV por meio de uma série de casos obtidos

em dois estudos de segurança através de NP. As relações causais puderam ser estabelecidas graças à existência de um cadastro único dos indivíduos, capaz de cruzar dados de vacinação, de notificação e procura por serviços de saúde especializados no tratamento destes EAs. Este fato permitia a consulta a prontuários para avaliar a possibilidade de aquela notificação ser ou não confirmada. Também era possível relacioná-la ou não com a vacinação. Inicialmente foram comparadas taxas de ocorrência de TEV entre vacinados e não vacinados e os resultados foram muito próximos. Outros fatores de risco além da vacinação foram considerados, como por exemplo, a utilização de contraceptivos orais. Entretanto, o estudo não conseguiu estabelecer uma relação causal entre TEV e a vacina nos casos avaliados (SCHELLER et al, 2014).

Eritema Multiforme - Eritema multiforme é uma reação imune cutânea ou mucocutânea aguda e auto-limitada caracterizada pelo surgimento abrupto de lesões simétricas envolvidas por membranas. Os dois artigos eram estudos de caso publicados em 2010. EM é uma reação imune aguda auto-limitada manifestada por lesões de pele e mucosas com envolvimento de membrana. Num dos estudos, a relação temporal entre o desenvolvimento do EM e a vacinação sugeriu que a vacina HPV foi provavelmente o agente causal no paciente avaliado (KATOULIS et al, 2010).

Em Pérez e colaboradores (2010), o caso avaliado evidenciou a ausência de uma história de infecção ou qualquer outra causa de EM e a relação temporal com a vacinação também sugeriu que a causa foi a vacina HPV.

Síndrome Taquicardia Postural - O estudo de Síndrome Taquicardia Postural ou "*Postural Tachycardia Syndrome*" (POTS) é um estudo de caso que considerou uma relação causal entre o evento e a vacinação após avaliação médica do caso. A Síndrome de taquicardia postural é vista atualmente como uma forma atenuada de ganglionopatia autonômica auto-imune. Como anticorpos de reação cruzada são encontrados em vários distúrbios pós vacinação, é concebível que uma reação cruzada, ainda não identificada, de

anticorpo com o receptor de acetilcolina ganglionar pode estar associada à patogênese da POTS, no caso de estudo (BLITSHTEYN, 2010).

Lúpus Eritematoso Sistêmico - Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, de etiologia multifatorial, que acomete vários órgãos ou sistemas. Caracteriza-se pelo desequilíbrio do sistema imunológico, com presença de auto-anticorpos dirigidos principalmente contra antígenos nucleares, alguns dos quais participam da lesão tecidual imunologicamente mediada. O artigo sobre LES avaliava o histórico de seis casos da doença na tentativa de estabelecer uma relação de causa com a vacina HPV. Nos casos citados, várias características comuns como a susceptibilidade pessoal ou familiar de autoimunidade ou resposta adversa a uma dose prévia de vacina foram comuns nos casos estudados. Estas características podem estar associadas a um maior risco de autoimunidade pós vacinação. Neste estudo foi possível estabelecer uma associação temporal entre a imunização com a vacina HPV e o aparecimento da LES. Além disso, várias características comuns entre os pacientes avaliados foram observadas, permitindo melhor identificação das pessoas em situação de risco. Em contrapartida o estudo aponta também o alto risco de pacientes que utilizam imunossupressores estarem mais suscetíveis às doenças infecciosas. Concluiu-se que mais estudos são necessários para avaliar a segurança da vacina HPV em pacientes com doenças auto-imunes ou suscetíveis a elas, onde o potencial custo benefício do uso preventivo de imunossupressores e da vacinação devem ser avaliados (GATTO et al, 2013).

Esclerose Múltipla - Esclerose múltipla é uma doença desmielinizante, caracterizada por uma reação inflamatória na qual são danificadas as bainhas de mielina que envolvem os axônios dos neurónios cerebrais e medulares, levando ao aparecimento de um vasto quadro de sinais e sintomas. O estudo afirma que relatórios de vigilância têm sugerido uma ligação entre a vacina HPV e o desenvolvimento de esclerose múltipla e de outras doenças desmielinizantes. Este estudo teve metodologia parecida com a do estudo de tromboembolia venosa realizado em países nórdicos. Então os registros de notificação de vigilância passiva puderam ser cruzados com outros registros de

vacinação e de atendimentos médicos especializados, entre outros registros, a fim de confirmar ou não os casos, assim como, avaliar o histórico daqueles pacientes. Neste estudo não foi possível associar o desenvolvimento de esclerose múltipla ou outras doenças desmielinizantes à vacina HPV (SCHELLER et al, 2015).

Síndrome de Guillain-Barré - A síndrome de Guillain-Barré, também conhecida por polirradiculoneuropatia idiopática aguda ou polirradiculopatia aguda imunomediada, é uma neuropatia adquirida, provavelmente de caráter autoimune, marcada pela perda da bainha de mielina e dos reflexos tendinosos. Se manifesta sob a forma de inflamação aguda desses nervos e, às vezes, das raízes nervosas, provocando fraqueza muscular generalizada e em casos mais graves, pode até paralisar a musculatura respiratória, levando à morte. Os dois estudos avaliados, obtiveram dados de casos de síndrome através de registros de NP e compararam as taxas de notificação antes e após a vacinação (a partir de 2006) e também com taxas de notificação relacionadas a outras vacinas (SOUAYAH et al, 2011; OJHA et al, 2014).

No estudo de Ojha e colaboradores (2014), o número de casos de SGB pós-vacinação com 4vHPV foi maior que o de outras vacinas. Em ambos os estudos a exposição à 4vHPV sugere relação com o surgimento da SGB.

Doenças Autoimunes - Quatro artigos tratavam de doenças autoimunes, (GRIMALDI-BENSOUDA et al, 2014; PELLEGRINO et al, 2014; GEIER DA & GEIER MR, 2014; CHAO et al, 2012).

Apesar de o estudo de Pellegrino e colaboradores (2014) e o de Geier DA & Geier MR fornecerem consistentes possibilidades de associação de DAIs com exposição à 4vHPV, houve muitas limitações relacionadas à metodologia e os outros dois estudos não conseguiram fazer associação com a vacina.

5 DISCUSSÃO

A segurança e a tolerabilidade de ambas as vacinas foram avaliadas em vários estudos, apresentando perfis semelhantes nos grupos vacinados e de controle, independentemente da idade ou etnia. Os estudos indicaram que os sintomas relacionados ao local da injeção e sistêmicos foram geralmente leves. EAs graves que foram considerados relacionados com a vacina foram raros e muito semelhantes a outros tipos de vacinas obrigatórias e bem conhecidas (LU et al, 2011).

O EA mais comumente relatado em ensaios controlados foi reação no local da injeção, particularmente descrita como dor, inchaço, prurido e eritema de moderada intensidade. A incidência de eventos sistêmicos adversos e EAs graves são semelhantes entre as duas vacinas e os seus grupos de controle (POMFRET et al, 2011).

A principal limitação dos ensaios controlados é a baixa detecção de reações adversas que são raras, portanto difíceis de ocorrer em subpopulações (GOLD & MCINTYRE, 2010).

Após a contribuição dos dados de segurança obtidos em estudos clínicos pré-licenciamento e seu acompanhamento posterior, vieram os estudos pós-licenciamento que obtinham dados através de sistemas de NP sobre EAs associados à vacinação.

Nos EUA, o Centro de Controle de Doenças ou *Control Disease Center* (CDC) e o FDA continuaram a acompanhar a segurança da vacina através de três mecanismos: o “Sistema de Registro de Efeito Adverso de Vacinas”, ou *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*; o *Vaccine Safety Datalink (VSD)* e o Projeto de Avaliação de Segurança de Imunização Clínica - *Clinical Immunization Safety Assessment (CISA)*.

Os relatórios VAERS são registros de EAs relatados pelo paciente com potenciais efeitos secundários após a administração da vacina. Esta informação é então utilizada pelo projeto VSD, um link de rede entre o CDC e oito organizações de saúde, para ajudar na identificação de possíveis padrões de

relatórios em VAERS e avaliar a segurança da imunização. A Rede *CISA*, um projeto entre seis centros de pesquisa acadêmica nos Estados Unidos, conduz uma investigação independente sobre a vacina associando a riscos para a saúde (POMFRET et al, 2011).

No Brasil, este acompanhamento é feito através da Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação – VEAPV. O Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação, implantado nacionalmente, realiza o monitoramento destes eventos de forma a permitir que os benefícios alcançados com a utilização das vacinas sejam sempre superiores aos seus possíveis riscos. Para isso, dispõe dos seguintes instrumentos: Formulário de Notificação/Investigação; Manual de Vigilância, com informações sobre os principais eventos associados às vacinas utilizadas na rede pública e instruções sobre a conduta a ser adotada frente à ocorrência destes eventos e do Sistema informatizado SI-EAPV (Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação) (BRASIL, 2003).

A vigilância passiva ou espontânea é dependente dos profissionais de saúde, dos vacinados e de pais relatando um EA. O objetivo da vigilância passiva é determinar se a taxa conhecida e esperada de uma reação adversa é semelhante à taxa observada no estudo.

Um sinal de EA, no contexto de vigilância passiva, é uma série de eventos inesperados, ou anteriormente desconhecidos ou incompletamente documentados, e que podem ser causados pela vacina. No entanto, a limitação principal desta metodologia é o fato de a vigilância passiva ser incapaz de determinar se existe uma relação causal entre um sinal de EA e vacina. Essa associação hipotética exige mais investigação. Julgamentos sobre a causalidade não podem ser feitos a partir de relatórios VAERS devido a informação ser incompleta e pela falta de um grupo controle. Mais estudos epidemiológicos são necessários a fim de avaliar a probabilidade de haver uma relação causal. Os estudos de VAERS geralmente quantificam o risco de EA ocorrer no período "janela risco" após a recepção da vacina, comparado a outro intervalo temporal

prévio à vacinação. Outras metodologias epidemiológicas devem ser utilizadas, entre elas, o estudo de caso (SCHILLER et al, 2012).

Além da compilação VAERS, outra fonte de dados de segurança são os relatos de casos, publicados por cientistas independentes e médicos que detalham a evolução clínica e temporal de um determinado evento. Eles são a primeira oportunidade de identificar um problema que ensaios controlados são incapazes de detectar. O reconhecimento dos efeitos secundários de drogas ou vacinas é normalmente, com base na identificação de múltiplas observações idênticas por médicos independentes. Efeitos adversos inesperados são, por definição, devido a mecanismos desconhecidos. A acumulação de notificações de casos pode fornecer provas suficientes para o nexo de causalidade do evento adverso com a vacina. Estudos de casos são os mais adequados projetos para detectar efeitos adversos raros ou tardios de vacinas, e são mais susceptíveis de fornecer uma indicação que só é alcançada na prática médica diária. Também são a melhor maneira de investigar os determinantes de risco das doenças raras, porque tamanhos populacionais muito grandes seriam necessários para identificar eventos incomuns em estudos de coorte longitudinais. Como consequência, estes estudos continuam a ser uma válida e eficiente fonte de geração de sinal, sendo de grande valor para as questões de segurança (BLOCK et al, 2010; HARPER et al, 2010).

O objetivo desta revisão foi apresentar e discutir os principais EAs encontrados em publicações recentes sobre a segurança da 4vHPV. Ao seleccionar aquelas que abordavam efetivamente EAs em seus resultados, foi possível observar uma variação no perfil destas publicações científicas ao longo dos anos. Essa impressão foi confirmada quando foram avaliadas revisões publicadas em 2009, que citavam estudos mais próximos ao período de tempo em que a 4vHPV foi aprovada para comercialização, mas anteriores ao corte temporal escolhido para este trabalho (BONANNI et al, 2010; MEDEIROS et al, 2009).

Neste cenário as publicações eram em sua maioria ensaios controlados ou revisões de ensaios controlados. As populações consistiam em sua maioria

de mulheres saudáveis, variando entre elas a idade, a iniciação sexual, a presença ou não de infecção prévia pelo HPV, o local e o tempo de acompanhamento do estudo.

As perguntas a serem respondidas naquele momento diziam respeito a eficácia e imunogenicidade das vacinas através da avaliação de dosagens de títulos de anticorpos, afim de também responder qual era o melhor grupo-alvo a ser direcionada a vacinação. Também ainda era dúvida, o fato da vacina ter ou não algum efeito terapêutico sobre mulheres já previamente infectadas com o tipo genótipo da vacina administrada e se havia alguma imunização cruzada para vírus não inclusos na composição desta. Também eram observados e registrados dados de efeitos adversos ocorridos após a administração da vacina e acompanhados em diferentes períodos de tempo, comparados a grupos controle placebo. Numerosos estudos foram realizados em diferentes locais no mundo dosando títulos de anticorpos, avaliando a incidência de câncer entre aqueles que receberam a vacina, comparando-os a grupos que receberam placebo.

Essas perguntas foram respondidas, resultando na comprovação de que a vacina era eficiente na prevenção da infecção e conseqüentemente aos cânceres a ela associados. As taxas de ocorrência e perfis de EAs não graves e graves foram parecidos no grupo vacinado e no grupo controle. Os EAs graves, em sua maioria, não puderam ser relacionados com a vacinação. Eram necessários mais estudos para determinar se havia associação da vacina com estes riscos de forma conclusiva. Assim, o cenário até 2010 era otimista e promissor.

Posteriormente com o número de indivíduos que receberam a vacina aumentando no mundo todo, foi possível através de estudos de vigilância passiva observar EAs raros que ensaios controlados não conseguiam detectar. Ainda havia a necessidade de estabelecer relações de causalidade com a vacina de forma mais conclusiva.

Questões sobre segurança se revelavam à medida que EAS graves e raros eram notificados. Será que a vacina oferecia maior risco do surgimento das DAIs para alguns grupos mais suscetíveis? Seria possível prever e ponderar estes riscos? Seria seguro vacinar imunocomprometidos como HIV positivos ou transplantados? Seria necessário algum ajuste de dose? Estas eram todas questões importantes principalmente para populações onde as incidências de câncer associados ao HPV já eram sabidamente maiores que entre a população saudável. Algumas dessas perguntas sobre a relação da vacina com efeitos adversos mais graves e raros continuam sem resposta até hoje.

A necessidade de responder a estas questões determinou o perfil dos novos estudos de segurança. As publicações passaram a ter como objetivo avaliar a segurança entre populações mais específicas como HIV positivos e pacientes submetidos a transplantes, usuários de imunossuppressores. Outros estudos buscavam estabelecer uma relação causal entre a vacina e o surgimento de um determinado EA específico, através da observação de casos recolhidos em relatórios de NP.

Além das questões com segurança, outras preocupações e desafios foram apresentados. As perguntas mudaram para questões mais complexas e difíceis de responder. As dúvidas em relação à duração da proteção da vacina e a necessidade de administrar novas doses continuam e poderiam influenciar seu custo-benefício. Diante da possibilidade de a duração ser insuficiente, neste contexto de relação custo-benefício, teria sido feita a melhor escolha para público-alvo na administração da vacina? Existe bom custo-benefício em se vacinar homens?

A questão da seleção natural também é uma grande preocupação. Que efeitos à longo prazo a diminuição da incidência dos sorotipos oncogênicos cobertos pela vacina poderia exercer sobre os outros tipos oncogênicos não cobertos pela vacina? Poderão ser naturalmente selecionados? Todas estas perguntas são desafios que deverão respondidos pelos futuros estudos com a vacina HPV.

6 CONCLUSÃO

A aprovação da vacina ainda é muito recente. Seu desenvolvimento foi um marco importantíssimo no combate ao câncer de colo do útero, doença que ainda mata tantas mulheres no mundo todo.

Para atingir os objetivos que a vacina se propõe é necessário aumentar a taxa de cobertura da vacina no mundo. Questões relativas a custo ainda permanecem dificultando o acesso à vacina em muitos países pobres, exatamente onde a prevenção primária seria mais importante pela ausência ou insuficiência dos programas de rastreio.

Os estudos de vigilância também contribuem para o desenvolvimento de informação credível e relevante para responder às preocupações dos pais sobre a segurança da vacina HPV, que ainda é um fator que tem se mostrado um indicador chave na aceitabilidade e absorção da vacina HPV.

O risco de infecção pelo HPV persiste durante toda a vida sexual da mulher. Portanto, a duração da proteção conferida pela vacinação contra o HPV é fundamental para a eficácia global da vacina.

Programas de vacinação contra o HPV foram implementados em muitos países, e as decisões sobre estratégias de vacinação tiveram de ser tomadas antes de se chegar a uma prova definitiva de proteção de longa duração.

É muito importante estabelecer sistemas de monitoramento contínuo da imunogenicidade, eficácia e segurança da vacina ao longo do tempo. A imunidade de longo prazo conferida por essas vacinas é particularmente importante, porque o custo e as implicações programáticas da administração de uma dose de reforço poderia ser crítico para países em desenvolvimento, onde as vacinas contra o HPV são mais necessárias. Estudos de acompanhamento de base populacional devem fornecer informações valiosas sobre o impacto a longo prazo das vacinas profiláticas contra o HPV.

Em relação à segurança, a conclusão unânime foi de que a vacina foi considerada segura e bem tolerada na população em geral. Diante do surgimento dos eventos adversos raros em estudos de vigilância, contínua monitoração se mostra extremamente importante. Para estes EAs mais raros e graves como doenças autoimunes, novos estudos se mostram necessários para concluir se existe relação entre o seu surgimento e a exposição à vacina quadrivalente HPV.

REFERÊNCIAS

ARNHEIM-DAHLSTRÖM L. et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunization of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. **BMJ.**,v. 347, 2013.

AULT, K. A. Human papillomavirus vaccines: an update for gynecologists. **Clin. Obstet Gynecol.**, v. 51, n. 3, p. 527-32, 2008.

BERNARD H.U. et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology.**,v.401, p. 70–79, 2010.

BLITSHTEYN, S. Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil. **Eur J Neurol.**, v. 17, n. 7, 2010.

BLOCK, S.L. et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) 1 virus-like particle vaccine. **Pediatr Infect Dis J.**, v. 29, n. 2, p. 95-101, 2010.

BONANNI, P. et al. A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/ SILGARD. **Vaccine.**,v. 28, n. 30, p. 4719-30, 2010.

BOUVARD, V. et al. A review of human carcinogens - Part B: biological agents. **Lancet Oncol.**, v. 10, p. 321–322, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto nacional de Câncer. **Parecer Técnico Conjunto N.01/2011/SVS/SCTIE/SAS/INCA-MS.** Brasília, 2011. Disponível em : <http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CCEQFjAB&url=http%3A%2F%2Fportal2.saude.gov.br%2Fprebrats%2Fvisao%2Festudo%2FleituraArquivo.cfm%3Fanexo%3D287%26est%3D81&ei=-qOeVcDSIMyrwgSHroW4DA&usg=AFQjCNEQTdZIKNxPrOxAM2bD1Z90F7Da2g&sig2=pEJ7MNUuBrbqSKiAoOEi1A>

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014. **Incidência do Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2013. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outros-destaques/estimativa-de-incidencia-de-cancer-2014/estimativa_cancer_24042014.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vacinação contra o HPV no SUS.** Brasília, 2014. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/00_-_NDS/Apresentacoes/2014/1_RO_CIB/10.pdf
Acesso em: 12 jan. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação: cartilha para trabalhadores de sala de vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f1a0f2804745920c9a53de3fbc4c6735/cartilha_eadv_nivel_medio.pdf?MOD=AJPERES
Acesso em 12 jan. 2015

CASTELLSAGUÉ, X. et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. **Br J Cancer**, v. 105, n. 1, p. 28-37, 2011.

CERVARIX® PACKAGE INSERT. Rixensart, Belgium: GlaxoSmith-Kline Biologicals, 2007.

CHAO, C. et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. **J Intern Med**, v. 271, n. 2, p. 193-203, 2012.

CHEN, X.S. et al. Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16. **Molecular cell**, v. 5, n. 3, p.557–567, 2000.

CRAWFORD, N.W. et al. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. **Med J Aust**, v. 194, n. 1, p. 16-8, 2011.

DAMM, O. et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV 16/18 induced cervical cancer and its precursors. **GMS Health Technol Assess**, v. 11, n. 5, 2009.

DE PALO, G.; VECCHIONE, A. Neoplasia intra-epitelial do colo uterino. In: Colposcopia e Patologia do trato genital inferior. Rio de Janeiro. 3ª ed. **Editora MEDSI**, p. 223-39, 2009.

DE VINCENZO, R. et al. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. **Int J Womens Health**, v. 6, p. 999-1010, 2014.

DE VILLIERS, E.M. et al. Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, n. 1, p. 17–27, 2004.

DESCAMPS, D. et al. Safety oh human papilloma virus (HPV)-16/18 AS04- adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. **Hum Vaccine**, v. 5, p. 332–340, 2009.

DIAZ, M.L. Prevention of cervical, vaginal, and vulval cancers: role of the quadrivalent human papillomavirus (6, 11, 16, 18) recombinant vaccine. **Int J Womens Health.**, v. 1, p. 119-29, 2010.

DOBSON, S.E.M. et al. Immunogenicity of the 2 doses of HPV Vaccine in Younger adolescent vs 3 doses in young women. **JAMA.**,v.309, n. 17, p. 1793 - 1802, 2013.

DOORBAR, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. **Clin Sci (Lond).**, v. 110, n. 5, p. 525 – 41, 2006.

DOORBAR, J. The papillomavirus life cycle. **J Clin Virol.**, v. 32, p.7–15, 2005.

DOUGLAS, R. J. Quadrivalent HPV vaccination reactions - more hype than harm. **Aust Fam Physician.**, v. 38, n. 3, p. 139-42, 2009.

EINSTEIN, M. H. et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. **Hum Vaccin.**, v. 5, n. 10, p. 705-19, 2009.

EINSTEIN, M. H. et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. **Hum Vaccin.**, v. 7, n. 12, p. 1343-58, 2011.

EINSTEIN, M. H. et al. Comparative humoral and cellular immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) -16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45years: follow-up through Month 48 in a Phase III randomized study. **Hum Vaccin Immunother.**, v. 10, n. 12, p. 3455-65, 2014a.

EINSTEIN, M. H. et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of study analysis of a Phase III randomized trial. **Hum Vaccin Immunother.**, v. 10, n. 12, p. 3435-45, 2014b.

FEHRMANN, F.; LAIMINS, L. A. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. **Oncogene.**,v. 22, p.5201-7, 2003.

FERRAZ, L. C. et al. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos / Cellcycle, HPV and cervical intraepithelial neoplasia evolution: biomarkersselection. **J. Health Sci. Inst Rev. Inst. Ciênc. Saúde.**, v. 30, n. 2, 2012.

FORMAN, D. et al. Global burden of HPV and related diseases. **Vaccine.**,v.30, n.5, p.12–23, 2012.

FRANCO, E.L.; HARPER, D. M. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical control. **Vaccine.**,v. 23, p. 2388-94, 2005.

FRAZER, I. H. et al. Prevention and treatment of papillomavirus-related cancers through immunization. **Ann Rev Immunol.**, v.29, p. 111 – 138, 2011.

FREGNANI, J. H. et al. A school-based human papillomavirus vaccination program in barretos, Brazil: final results of a demonstrative study. **PLoS One.**, v. 8, n. 4, 2013.

GARLAND, S. M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. **N Engl J Med.**, v. 356, p. 1928–1943, 2007.

GARLAND, S. M. et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. **J Infect Dis** 15.,v.199, n. 6, p. 805–14, 2009.

GASPARINI, R. et al. Safety and tolerability of bivalent HPV vaccine: an Italian post-licensure study. **Hum Vaccin.**,v. 7, p. 136 – 46, 2011.

KATOULIS, A. C. et al. Erythema multiforme following vaccination for human papillomavirus. **Dermatology**, v. 220, n. 1, p. 60 – 2, 2010.

GATTO, M. et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. **Clin Rheumatol.**, v. 32, n. 9, p. 1301 – 7, 2013.

GEIER, D. A.; GEIER, M. R. A case-control study of quadrivalent human papiloma virus vaccine-associated autoimmune adverse events. **Clin Rheumatol.**, v. 34, n. 7, p. 1225-31, 2014.

GIANNINI, S. et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. **Vaccine.**,v. 24, p.33–34, 2006.

GIRALDO, P. C. et al. Prevenção da infecção por HPV e lesões associadas com o uso de vacinas. **DST - J bras Doenças Sex Transm.**,v. 20, n. 2, p. 132 – 140, 2008.

GOLDIE, S. J. et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. **Vaccine.**,v. 25, p. 6257–6270, 2007.

GOLD, M. S.; MCINTYRE, P. Human papilloma virus vaccine safety in Australia: experience to date and issues for surveillance. **Sex Health.**,v. 7, n. 3, p. 320 – 4, 2010.

GONÇALVES, A. K. et al. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. **Braz J Infect Dis.**, v. 18, n. 6, p. 651 – 9, 2014.

GRIMALDI-BENSOUDA, L. et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. **J Intern Med.**, v. 275, n. 4, p. 398 – 408, 2014.

HARRIS, T. et al. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. **Vaccine.**, v. 32, n. 9, 2014.

HARPER, D. M. et al. Review of Gardasil. **J Vaccines Vaccin.**, v. 1, n. 107, 2010.

INGLIS, S. et al. HPV vaccines: Commercial Research & Development. Chapter 11. **Vaccine.**,v.24, n. 3, p. 99 – 105, 2006.

KLEIN, N. P. et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. **Arch Pediatr Adolesc Med.**, v. 166, n. 12, p. 1140-8, 2012.

KOUTSKY, L. A. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. **N Engl J Med.**, v. 347, p.1645–1651, 2002.

KREIMER, A. R. et al. Proof of principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV 16/18 vaccine. **JNCI.**,v.103, p. 1444-51, 2011.

LAZCANO-PONCE, E. et al. Impact of a quadrivalent HPV 6/ 11/ 16/ 18 vaccine in Mexican women: public health implications for the region. **Arch Med Res.**, v. 40, n. 6, p. 514 – 24, 2009.

LI, R. et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papilloma virus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females. **Vaccine**, v. 30, n. 28, p. 4284 – 91, 2012.

LINHARES, A. C.; VILLA, L. V. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). **J Pediatr.**,v.82, n.3, p.25 – 34, 2006.

LU, B. et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infect Dis.**, v. 11, n. 13, 2011.

LUNA, J. et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. **PLoS One**, v. 8, n. 12, 2013.

MCCREDIE, M. R. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. **Lancet Oncol.**, v. 9, p. 425–434, 2008.

MEDEIROS, L. R. et al. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. **Int J Gynecol Cancer.**, v. 19, n. 7, p. 1166 – 76, 2009.

MUÑOZ, N. et al. HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine.**,v.24, n.3, p.1 – 10, 2006.

MUÑOZ, N. 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.**, v. 373, n.9679, p. 1949 – 57, 2009.

NALEWAY, A. L. et al. Reported adverse events in young women following quadrivalent human papillomavirus vaccination. **J Womens Health (Larchmt).**, v. 21, n. 4, p. 425 – 32, 2012.

NEUZIL, K. M. et al. Immunogenicity and reatogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam. **JAMA.**,v. 305, n. 14, p. 1424 – 31, 2011.

NOBELFÖRSAMLINGEN 2008. The discoveries of human papilloma viruses that cause cervical cancer and of human immunodeficiency virus.

Disponível em:

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/press_sv.pdf; 2014.

OJAIMI, S. et al. Quadrivalent Human Papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy **Vaccine.**, v. 27, n. 36, p. 4876 – 8, 2009.

OJHA, R. P. et al. Guillain-Barrte syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine eligible individuals in the United States. **Hum Vaccin Immunother.**, v. 10, n. 1, p. 232 – 7, 2014.

OMER, S. B. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine. **J Intern Med.**, v. 271,n. 2, p. 177 - 8, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Human papilloma virus vaccines. WHO position paper. Weekly Epidemiological Record** v. 84, n.15, p. 118–132, 2009.

Disponível em: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf?ua=1>

Acessado em: 10/01/2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **HPV Vaccine communication.** 2013. Disponível em:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94549/1/WHO_IVB_13.12_eng.pdf?ua=1, acessado em: 10/01/2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Council for International Organizations of Medical Sciences. **Definition and application of terms**

for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance, 2012 Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94549/1/WHO_IVB_13.12_eng.pdf?ua=1, acessado em: 10/01/2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Comprehensive Cervical Cancer Control A guide to essential practice**, Dezembro 2014. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf?ua=1&ua=1, acessado em 10/01/2015

PARKIN, D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. **Int J Cancer.**, v. 118, n.12, p.3030–3044, 2006.

PELLEGRINO, P. et al. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. **Autoimmun Rev.**, v. 13, n. 7, p. 736 – 41, 2014.

PÉREZ, L. C. et al. The quadrivalent human papillomavirus vaccine: erythema multiforme and cutaneous side effects after administration. **Dermatology.**, v. 221, n. 3, p. 197 – 200, 2010.

POLJAK, M. Prophylactic human papillomavirus vaccination and primary prevention of cervical cancer: issues and challenges. **Clin Microbiol Infect.**, v. 18, n. 5, p. 64 – 9, 2012.

POMFRET, T. C. et al. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoconomics. **J Clin Pharm Ther.**, v. 36, n. 1, p. 1-9, 2011.

ROMANOWSKI, B. et al. 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**, v. 7, n. 12, p. 1374-1386, 2011.

SCHELLER, N. M. et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and the risk of venous thromboembolism. **JAMA**, v. 312, n. 2, p. 187 – 8, 2014.

SCHELLER, N. M. et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. **JAMA.**, v. 313, n. 1, p. 54 – 61, 2015.

SCHEURER, M. E. et al. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. **Int J Gynecol Cancer.**, v. 15, p.727 – 46, 2005.

SCHIFFMAN, M.; RODRÍGUEZ, A. C. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. **Lancet Oncol.**,v.9, p.404–406, 2008.

- SCHILLER, J. T. et al. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. **Vaccine.**, v. 30, n. 5, p. 123 – 38, 2012.
- SHI, L. et al. GARDASIL: prophylactic human papillomavirus vaccine development—from bench top to bed-side. **Clin Pharmacol Ther.**, v. 81, n. 2, p. 259 – 64, 2007.
- SILVA, M. J. P. M. A. et al. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. **Femina.**,v.37, n. 10, p. 1 – 8, 2009.
- SNIJDERS, P. J. F. et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. **J Pathol.**,v. 208, n. 2, p. 152 – 64, 2006.
- SOUAYAH, N. et al. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. **Vaccine.**,v.29, n. 5, p. 886 – 9, Jan 2011.
- STÉPHAN, F. et al. A case of lipoatrophy following quadrivalent human papillomavirus vaccine administration. **J Am Acad Dermatol.**, v. 70, n. 6, p. 132 – 4, 2014.
- SZAREWSKI, A. HPV vaccination and cervical cancer. **CurrOncol Rep.**, v.14, p.559–67, 2012.
- TOMLJENOVIC, L.; SPINOSA, J. P.; SHAW, C. A. Human papillomavirus (HPV) vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (how) effective and safe? **Curr Pharm Des.**, v.19, n.8, p.1466 – 87, 2013.
- VANNI, T. et al. Economic modeling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: A dynamic individual-based approach. **Vaccine**, v. 30, p. 4866–4871, 2012.
- WENTZENSEN, N.; VINOKUROVA, S.; VON KNEBEL DOEBERITZ, M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. **Cancer Res.**,v. 64, p.3878 – 84, 2004.
- WHEELER, C. M. Advances in primary and secondary interventions for cervical cancer: human papillomavirus prophylactic vaccines and testing. **Nat Clin Pract Oncol.** , n. 4, v. 4, p. 224 – 35, 2007.
- WALBOOMERS, J. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol.**,v.189, p.12–9, 1999.
- ZARDO, G. et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 19, n. 9, p. 3799 - 3808, 2014.

ZUR HAUSEN, H. ET AL. PAPILOMAVIRUSES AND CANCER: FROM BASIC STUDIES TO CLINICAL APPLICATION. **NAT REV CANCER**, V. 2, N. 5, P. 342 – 350, 2002.

.