

## Vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV)

### *Vaccine against human papillomavirus (HPV)*

Divisão de Imunização. Centro de Vigilância Epidemiológica - “Prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo – Brasil

---

#### Introdução

Com o objetivo de reforçar as atuais ações de prevenção do câncer do colo do útero, será dada a continuidade à estratégia de vacinação contra o papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18. A vacinação, conjuntamente com as atuais ações para o rastreamento do câncer do colo do útero, possibilitará prevenir a doença nas próximas décadas. Atualmente este agravo representa a terceira causa de morte por câncer entre as mulheres brasileiras e faz, por ano, 5.264 vítimas fatais.<sup>1</sup>

O HPV é um vírus que apresenta mais de 200 genótipos diferentes, sendo 13 deles considerados oncogênicos pela Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC) e associados a neoplasias malignas do trato genital, enquanto os demais subtipos virais estão relacionados a verrugas genitais e cutâneas.

Os tipos virais oncogênicos mais comuns são HPV 16 e 18, responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero, enquanto os HPV 6 e 11 estão associados a até 90% das lesões anogenitais. No Brasil, o perfil de prevalência de HPV é semelhante ao global, sendo 53,2% para HPV 16 e 15,8% para HPV 18. Outros tipos de câncer que podem estar associados ao HPV são de vagina, de vulva, de pênis, de ânus e de orofaringe.

As mulheres infectadas por HPV podem desenvolver lesões intraepiteliais cervicais,

sendo que a maioria regride espontaneamente, especialmente na adolescência. Poucas lesões progridem para lesões intraepiteliais de alto grau, consideradas as lesões que, se não detectadas e tratadas adequadamente, podem progredir para o câncer.

A principal forma de transmissão do HPV é por via sexual, que inclui contato oral-genital, genital-genital ou mesmo manual-genital. Embora tenha baixa frequência, pode ocorrer a infecção por sexo oral. Mas também pode ser transmitido por meio de objetos compartilhados (toalhas, roupas íntimas etc.), durante o parto ou, ainda, por instrumentos ginecológicos não esterilizados.

Desde a introdução da vacina HPV, uma das preocupações das famílias em vacinar essa faixa etária seria uma possível mudança no comportamento sexual dessas jovens que, influenciadas pela vacina, poderiam se sentir estimuladas a iniciar mais precocemente sua vida sexual.

Contudo, estudos mostram que a melhor ocasião para vacinação contra o HPV é efetivamente na faixa etária de 9 a 13 anos, antes do início da atividade sexual. Além disso, é nessa época da vida, que a vacinação proporciona níveis de anticorpos mais altos que a imunidade natural produzida pela infecção do HPV.<sup>2</sup>

## **O papel da vacina HPV na prevenção do câncer de colo do útero**

A vacina HPV é do tipo quadrivalente, possui na sua formulação uma combinação de 4 tipos de HPV. Previne a infecção e, conseqüentemente, os casos de câncer de colo de útero causados pelos tipos 16 e 18 e as verrugas genitais pelos tipos 6 e 11. A vacina HPV já foi introduzida em mais de 51 países como estratégia de Saúde Pública.

Há evidências de que a vacina confere maior proteção e indicação para pessoas que nunca tiveram contato com o vírus, induzindo a produção de 10 vezes mais anticorpos que uma infecção natural pelo HPV.<sup>3</sup>

A sua utilização é destinada exclusivamente à prevenção e não tem efeito demonstrado nas infecções pré-existentes ou na doença clínica já estabelecida. Até o momento, não há evidência científica de benefício estatisticamente significativo em vacinar mulheres previamente expostas ao HPV.

Cabe lembrar que a vacina é uma ferramenta de prevenção primária e não substitui o rastreamento do câncer de colo de útero (Papanicolaou), pois a vacina não confere proteção contra todos os tipos de alto risco do HPV. Da mesma forma, a vacina não confere proteção contra outras doenças sexualmente transmissíveis como HIV, sífilis, hepatites B e C e, por isso, a importância do uso do preservativo em todas as relações sexuais.

Ressalta-se que apesar de o uso correto do preservativo reduzir consideravelmente a infecção pelo HPV, há risco de contaminação especialmente pelos tipos 6 e 11, responsáveis por cerca de 90% dos casos de verrugas genitais, caso essas lesões estejam em áreas não protegidas pela camisinha.

Quase 100% das mulheres vacinadas com a quadrivalente apresentaram soroconversão após o término do esquema vacinal (0, 1-2 e 6 meses), para os quatro tipos de HPV, após um mês da terceira dose.

Até o momento não há um correlato de títulos de anticorpos e proteção, no entanto os estudos de eficácia avaliaram desfechos, ou seja, se após a vacinação com esquema completo, as mulheres vacinadas apresentavam lesões precursoras de câncer e verrugas genitais.

Dos primeiros estudos de eficácia da vacina quadrivalente participaram cerca de 20.000 mulheres entre 16 e 26 anos de idade. A eficácia da vacina quadrivalente para prevenção de câncer de colo de útero foi de 98% (IC 95%, 86-100) e de 100% (IC 95%, 94-100) para as verrugas genitais.

Estudos realizados com a vacina quadrivalente demonstraram proteção ampliada para outros sorotipos relacionados aos tipos 16 e 18, como os tipos 31, 33 e 45. No entanto, os estudos existentes ainda não conseguiram determinar a relevância clínica e a duração da proteção.

Os resultados dos estudos de seguimento com a vacina quadrivalente têm demonstrado a manutenção da proteção e de títulos elevados de anticorpos por pelo menos nove anos.

## **A vacinação contra o HPV no Brasil**

O Ministério da Saúde, juntamente com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, iniciou em março de 2014 a vacinação em meninas de 11 a 13 anos de idade, com primeira dose com a vacina HPV, e em setembro de 2014 a segunda dose do esquema vacinal.

A partir de 3 de março de 2015 será aplicada a primeira dose para as meninas de 9, 10 e

11 anos de idade e em setembro de 2015 a segunda dose.

O Ministério da Saúde recomenda realizar esforços no sentido de garantir a vacinação da população-alvo, reiterando a importância de alcançar altas e homogêneas coberturas vacinais por idade. Cabe aos gestores locais de saúde definir as estratégias que considerarem mais adequadas para o êxito da vacinação. É importante informar que a vacinação nas escolas é uma estratégia adicional que contribui para o alcance e adesão do público-alvo para a vacinação. Destaca-se também que a vacina HPV quadrivalente será também disponibilizada nos postos de vacinação de todo o país.

#### **Ampliação da vacinação para as meninas e as mulheres de 9 a 26 anos de idade vivendo com HIV (infectadas pelo HIV)**

Esta população foi incorporada como alvo prioritário na extensão de cobertura, considerando que as neoplasias anogenitais e as lesões intraepiteliais decorrentes do HPV ocorrem com mais frequência em pacientes portadores de HIV e da síndrome

da imunodeficiência adquirida (Aids). Os estudos apontam que o câncer cervical tem cinco vezes mais probabilidade de se desenvolver em mulheres HIV positivas do que na população geral.

Um estudo longitudinal<sup>4</sup> realizado durante 13 anos com 3.744 mulheres, com e sem infecção por HIV, com exame genital semestral e biópsia nas lesões suspeitas de NIC, observou-se maior ocorrência de lesões nas mulheres soropositivas, conforme demonstra a tabela abaixo.

Adicionalmente, outro estudo nos Estados Unidos avaliou entre 1993 e 1995, a infecção por sorotipos específicos de HPV<sup>5</sup> em intervalos de seis meses em 871 mulheres HIV positivas sem condições clínicas de Aids e 439 mulheres soronegativas, com histórias de comportamento de risco ou abuso de drogas. As mulheres HIV positivas tiveram 1,8, 2,1 e 2,7 mais chances de ter infecções por HPV de alto, intermediário e baixo risco, respectivamente, em comparação com as mulheres HIV negativas. Além disso, a persistência foi 1,9 vezes maiores (CI95% = 1,5-2,3) se a mulher tinha uma contagem de células CD4 de 200 células/ $\mu$ l (vs. 1.500 células/ $\mu$ l).

**Tabela 1.** Dados dos estudos longitudinais comparando a ocorrência de lesões ocasionadas pelo HPV em mulheres HIV positivas e negativas

	HIV positivo	HIV negativo	
<b>Número de mulheres</b>	2.791	953	
<b>Prevalência de verrugas genitais</b>	5,3%	1,9%	
<b>Incidência cumulativa</b>	33(IC95%=30-36)	933 (IC95%=6-12)	(p<0,001).
<b>NIC 2</b>	N=58	N=3	(p<0,001).
<b>Carcinoma escamoso da vulva</b>	N=2	0	

Outra pesquisa também indicou que as mulheres HIV positivas são mais propensas a ter infecção persistente e a imunodepressão, medida pela contagem de células CD4, foi associada com maior persistência do HPV. As lesões associadas ao HPV entre as mulheres HIV positivas imunossuprimidas são relativamente maiores em tamanho e número e são mais propensas a serem repetidas após o tratamento.<sup>6</sup> Assim, é possível perceber que a infecção por HIV e a imunossupressão desempenham um papel importante na modulação da história natural da infecção pelo HPV.

O Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE), da OMS, recomendou, em abril 2014,<sup>7,8</sup> o esquema de três doses (zero, um/dois e seis meses) para os infectados pelo HIV. A vacinação de pessoas HIV positivas com a vacina HPV é recomendada pela OMS e pelo Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC). As recomendações deste Comitê corroboram as Diretrizes de Cuidados Primários da Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA), que indica a

vacina HPV na rotina de adolescentes e adultos jovens de 9 a 26 anos infectados pelo HIV.<sup>9</sup>

Os dados sobre o uso de vacinas contra o HPV com três doses em mulheres e homens soropositivos,<sup>10-12</sup> assim como em crianças infectadas pelo HIV com idades entre sete e 12 anos,<sup>13</sup> são tranquilizadoras em termos de segurança.<sup>14</sup> As taxas de soropositividade obtidas entre HIV positivas são comparáveis àqueles HIV negativos vacinados<sup>15</sup> independentemente de eles estarem recebendo terapia antirretroviral.<sup>16</sup> Não existem dados sobre imunogenicidade disponíveis sobre o uso do esquema de duas doses das vacinas bivalentes ou tetravalente em indivíduos infectados pelo HIV.

#### **Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18**

A) Forma farmacêutica, apresentação e composição:

O Ministério da Saúde adquiriu a vacina quadrivalente papilomavírus humano (recombinante) do laboratório MSD/Instituto Butantan, composta pelos tipos HPV 6, 11, 16 e 18, conforme descrito no Quadro 1.

**Quadro 1.** Forma farmacêutica, apresentação e composição por dose da vacina HPV\*

<b>Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)</b>	
<b>Forma Farmacêutica</b>	Suspensão injetável
<b>Apresentação</b>	Frasco-ampola com 1 dose de 0,5 ml
<b>Composição</b>	<p>Ingrediente ativo: 20 mcg de proteína do HPV 6 L1; 40 mcg de proteína do HPV 11 L1; 40 mcg de proteína do HPV 16 L1; 20 mcg de proteína do HPV 18 L1.</p> <p>Ingrediente inativo: adjuvante alumínio (como sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo), cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis.</p>

\*Doses acondicionadas em embalagem secundária contendo 10 frascos-ampola  
Fonte: Bula do laboratório MSD

B) Via de administração e dose:

A vacina HPV deve ser conservada em temperaturas entre +2°C e +8°C e administrada pela via intramuscular, na região do deltoide. A vacina não deve ser congelada.

C) Objetivo e meta:

O objetivo da vacinação contra HPV no Brasil é prevenir o câncer do colo do útero, refletindo na redução da incidência e da mortalidade por esta enfermidade. A meta é vacinar 80% da população-alvo (4,94 milhões), o que representa 3,95 milhões de meninas na faixa etária de 9 a 11 anos de idade em 2015.

No estado de São Paulo, a população de 9 a 11 anos de idade é de 952.705 pessoas e a meta de 80% representa vacinar 762.164 pessoas.

Serão vacinadas também as meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade vivendo com HIV.

D) População-alvo:

A população-alvo prioritária da vacinação com a vacina HPV no ano de 2015 são as meninas na faixa etária entre 9 a 11 anos, 11 meses e 29 dias de idade. Serão vacinadas também as meninas e mulheres de 9 a 26 anos, 11 meses e 29 dias vivendo com HIV.

No caso da população indígena, a população-alvo da vacinação são as meninas de 9 a 13 anos.

E) Esquema vacinal:

O esquema vacinal estendido consiste na administração de três doses (0, 6 e 60 meses), ou seja, o intervalo entre a primeira e a segunda dose é de seis meses e entre a primeira e terceira dose é de 60 meses.

Deverão ser vacinadas as adolescentes de até no máximo 13 anos, 11 meses e 29

dias que ainda não tenham recebido a primeira dose (as nascidas a partir de 1º de março de 2001).

No entanto, as meninas com 14 anos de idade que já iniciaram o esquema vacinal deverão receber a segunda dose e seguir o esquema vacinal recomendado. O mesmo procedimento deverá ser realizado com mulheres vivendo com Aids que completaram 27 anos, que já tenham iniciado o esquema vacinal com 26 anos.

As meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade vivendo com HIV deverão receber a vacina no esquema 0, 2 e 6 meses, ou seja, intervalo entre a primeira e segunda dose de 2 meses e intervalo entre primeira e a terceira dose de 6 meses.

É importante ressaltar que às meninas de 11 a 13 anos de idade vivendo com HIV que já receberam duas doses no esquema estendido, será indicada a terceira dose no intervalo mínimo de 4 meses após a segunda dose.

---

---

**Atenção!**

- o esquema vacinal a ser utilizado no Brasil será de 3 doses (0, 6 e 60 meses), ou seja, o intervalo entre a primeira e segunda dose é de 6 meses e entre a primeira e terceira dose é de 60 meses;
- nas situações de atrasos entre as doses, não haverá necessidade de recomeçar o esquema vacinal;
- recomenda-se, para as adolescentes\* que tenham iniciado o esquema com a vacina bivalente, que terminem com a mesma vacina, nos próprios serviços onde iniciaram o esquema. No entanto,

se não for possível, poderão completar o esquema vacinal com a vacina quadrivalente no serviço público;

- quando não é conhecida a vacina recebida, a adolescente\* poderá completar o esquema vacinal com a vacina quadrivalente no serviço público;
- quando não é conhecido o número de doses já recebidas, iniciar o esquema com a vacina quadrivalente;
- não há dados disponíveis sobre a imunogenicidade ou eficácia das duas vacinas HPV quando usadas de forma intercambiáveis. Por isso, na medida do possível, aplicar a mesma vacina;
- a adolescente\* que já recebeu/completou o esquema de três doses na clínica privada não será revacinada com a vacina quadrivalente.
- a adolescente\* que iniciou a vacinação na clínica privada, deverá dar continuidade no esquema vacinal na rede pública, seguindo o esquema 0, 2 e 6 meses.

\*as adolescentes com 9, 10 e 11 anos de idade. Deverão ser vacinadas as adolescentes de até no máximo 13 anos, 11 meses e 29 dias que ainda não tenham recebido a primeira dose (as nascidas a partir de 1º de março de 2001).

### Contra-indicações

As contraindicações para a aplicação da vacina HPV são:

- reação anafilática aos componentes da vacina;
- reação anafilática em dose anterior;
- gestantes, uma vez que não há estudos conclusivos até o momento.

Se a adolescente engravidar após o início do esquema vacinal, as doses subsequentes deverão ser adiadas até o período pós-parto. Caso a vacina seja administrada durante a gravidez, nenhuma intervenção adicional é necessária, somente o acompanhamento pré-natal adequado.

Cabe destacar que nos estudos realizados com a vacina HPV, para as mulheres que ficaram grávidas durante o recebimento do esquema vacinal a vacinação foi suspensa e as doses que faltavam foram aplicadas após o parto. Essas gestantes foram acompanhadas e não foram observados aumento na taxa de abortos e malformações congênitas. Também não foram observados eventos adversos associados à vacina nos lactentes de mulheres vacinadas que estavam amamentando.

### Precauções

Abaixo algumas situações a serem observadas antes da vacinação:

- Doença febril aguda grave: na doença febril aguda grave, sobretudo para que os seus sinais e sintomas não sejam atribuídos ou confundidos com possíveis eventos das vacinas, recomenda-se o adiamento da vacinação. Adolescentes com resfriado poderão ser vacinados.
- Trombocitopenia: a vacina deve ser administrada com precaução em meninas com trombocitopenia (redução no número de plaquetas), ou qualquer outro distúrbio de coagulação, pelo risco de ocorrer sangramento ou hematoma após a injeção intramuscular.



- Imunodeprimidas: a adolescente poderá ser vacinada.
- Amamentação: a adolescente poderá ser vacinada.

### Eventos adversos pós-vacinação (EAPV)

A vacina HPV é segura e bem tolerada, mas como toda vacina pode apresentar eventos adversos, conforme descrito no quadro a seguir.

A síncope é uma alteração transitória da consciência acompanhada por perda da consciência e do tônus postural, causada pela diminuição do fluxo sanguíneo no cérebro, com recuperação espontânea, a maioria ocorre nos primeiros 15 minutos após a vacinação. É uma das causas mais comuns de perda parcial ou total da consciência e, embora seja um distúrbio benigno, com boa evolução, de modo geral, tem potencial para produzir lesões, como fraturas do quadril ou dos membros.

Na Austrália e nos Estados Unidos, onde a vacina HPV já é aplicada, a taxa de síncope é baixa, de 8,0/100.000 doses distribuídas.<sup>17,18</sup>

Geralmente há um estímulo desencadeante, como dor intensa, expectativa de dor ou choque emocional súbito. Vários fatores, como jejum

prolongado, medo da injeção, ambientes muito quentes ou superlotados, permanência de pé por longo tempo, podem aumentar a ocorrência de síncope.

Portanto, para reduzir risco de quedas e permitir pronta intervenção caso ocorra a síncope, a adolescente deverá permanecer sentada e sob observação por aproximadamente 15 minutos após a administração da vacina HPV.

Nos Estados Unidos, no período entre junho de 2006 e março de 2013, foram distribuídas cerca de 56 milhões de doses da vacina HPV e não foi observado aumento na ocorrência de casos de Síndrome Guillain-Barré e convulsões.<sup>19</sup>

Apesar de a vacina HPV já ter sido amplamente estudada e ser utilizada de forma universal em diversos países, a investigação de EAPV é imprescindível para avaliar a segurança do produto. Para isto, tornam-se necessárias a notificação e a investigação de todos os eventos adversos graves. Na ocorrência de síncope, o caso deverá ser notificado em 24 horas.

#### **Atenção!**

***As adolescentes que apresentarem síncope poderão continuar o esquema vacinal.***

**Quadro 2.** Eventos adversos após vacina HPV

<b>Tipo de evento adverso</b>	<b>Principais sinais e sintomas</b>
<b>Reações locais</b>	Dor, edema e eritema de intensidade moderada, no local de aplicação
<b>Manifestações sistêmicas</b>	Cefaleia; Febre de 38°C ou mais; Síncope (ou desmaio).

Fonte: Brasil, 2013

Em 2014, quando da aplicação da segunda dose da vacina HPV, foram notificados eventos adversos, tais como dor de cabeça, tonturas, desmaios, falta de ar, fraquezas nas pernas, sem que nenhuma alteração clínica ou laboratorial fosse identificada. Estes eventos aconteceram em algumas escolas e estão relacionados à reação de ansiedade pós-vacinação.

Uma vez que o ambiente escolar proporciona um convívio próximo entre os alunos, pode favorecer a ocorrência de distúrbios psicogênicos, especialmente quando antecidos por um evento que pode suscitar alguma ansiedade ou dor como a vacinação, que é medicamento injetável. Destaca-se, no entanto, que esta reação é passageira e todas as adolescentes ficaram bem.

Durante a aplicação da primeira dose da vacina HPV (4.159.335 doses) foram notificados 1.162 eventos adversos (19,6/100.000 doses aplicadas).<sup>1</sup>

Destaca-se, também, que todos os eventos graves notificados foram investigados e que,

até o momento, apenas os casos de anafilaxia foram confirmados como relacionados à vacinação e o percentual encontrado destes eventos está dentro do esperado na literatura científica.

Antes de iniciar a vacinação, é muito importante estabelecer uma retaguarda em unidades de referência para atendimento de casos que requeiram assistência médica imediata, especialmente se a vacinação for realizada em escolas.

A exemplo do que já é orientado para as outras vacinas, na ocorrência das seguintes situações abaixo, com o objetivo de afastar qualquer associação com a vacina, a notificação também deverá ser realizada em 24 horas:

- hospitalização por 24 horas;
- disfunção ou incapacidade significativa e/ou persistente (sequela);
- evento que resulte em anomalia congênita;
- risco de morte;
- óbito.

**Tabela 2.** Principais notificações na primeira dose da vacina HPV e sua incidência

Evento	Número	%	Incidência/100.000 doses aplicadas
EANG*	1.007	95	18,6
EAG**	29	2,3	0,5
Erros de imunização	94	1,7	0,4
Inclassificáveis***	32	1	0,2
<b>Total</b>	<b>1.162</b>	<b>100</b>	<b>19,6</b>

\*EANG: Evento Adverso Não Grave \*\*EAG: Evento Adverso Grave \*\*\*Falta informação

Fonte: FormSus/Datasus. Dados preliminares



## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da vacina papilomavírus humano 6,11,16,18 (recombinante). Brasília;2015.
2. Commite on Infectious Diseases. HPV vaccine recommendations. American Academy of Paediatric. Paediatrics. 2012;129(3):603-5.
3. CDC. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR. 2007; 56(RR-2):1-24.
4. Massad LS, Xie X, Darragh T, Minkoff H, Levine AM, Watts DH et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. *Obstet. gynecol.* 2011; 118(4):831-9.
5. Linda A, Robert SK, Robert B, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human Papillomavirus in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Women. *J. infect. dis.* 2001;184:682-90.
6. Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet. gynecol.* 1996;87:338-44.
7. Moscicki AB, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P, Darragh TM, Xu J, Fahrat S. Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. *J. infect. dis.* 2004;190:1413-21.
8. Organização Mundial da Saúde. Weekly epidemiological record, Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – Conclusions and Recommendations No. 21, 2014, 89: 221–236
9. <http://www.who.int/wer/2014/wer8921.pdf>
10. US Public Health Service (USPHS). Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections with Human Immunodeficiency Virus: disease specific recommendations working group. USPHS/ IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. *Clin. infect. dis.* 1995; 21(Suppl 1):S32-43.
11. Milunka EK, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, Allen RT, Firnhaber C et al. Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin. infect. dis.* 2014;59(1):127-135.
12. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV infected young women. *Clin. infect. dis.* 2013;57(5):735-744.
13. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J. infect. dis.* 2010;202:1246-1253.
14. Levin MJ, Moscicki AB, Song L, Fenton T, Meyer WA, Read JS et al. Safety and immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-Infected children 7 to 12 years old. *J. acquir. immune defic. syndr.* 2010;55(2):197-204.

15. Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*. 2013;19;31(48):5745-53. doi:10.1016/j.vaccine.2013.09.032.
16. Crawford NW, Clothier HJ, Elia S et al. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. *MJA*. 2011;194(1) :16-18
17. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009; 302:750-7.
18. Dunne EE, Markowitz LE, Saraiya M et al. CDC grand rounds: reducing the burden of HPV-associated cancer and disease. *MMWR*. 2014;63(4):71-3.

**Correspondência/Correspondence to:**

Divisão de Imunização

Av. Dr. Arnaldo, 351 – 6º andar – sala 619 – SP/SP – 01246-000

Fone: (11) 3066-8779 – Fax: 3062-2136

E-mail: [dvimuni@saude.sp.gov.br](mailto:dvimuni@saude.sp.gov.br)