

VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO E VACINAÇÃO

Inês Leite¹, Cármen Lisboa², Filomena Azevedo³

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar de V.N. de Gaia/Espinho

²Professora Doutora, Especialista em Dermatologia e Venereologia/Professor, Consultant of Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de S. João, Porto; Serviço de Microbiologia, Faculdade de Medicina do Porto

³Directora de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head, Dermatology and Venereology Department; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de S. João, Porto

RESUMO – A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é considerada um problema de Saúde Pública. O papel deste vírus na etiopatogenia de vários carcinomas e dos condilomas acuminados genitais está bem estabelecido. Existem comercializadas duas vacinas profiláticas de elevada eficácia na redução das patologias associadas à infecção pelo HPV. Neste artigo são abordadas as características clínicas e epidemiológicas da infecção pelo HPV e o papel actual das vacinas na prevenção das patologias causadas por este vírus.

PALAVRAS-CHAVE – Vacinas contra o Vírus do Papiloma; Condiloma Acuminado; Neoplasias; Infecções por Vírus do Papiloma.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND VACCINATION

ABSTRACT – Human papillomavirus (HPV) infection is considered to be a public health problem. HPV's role on the pathogenesis of cancer and genital warts is well established. There are two highly efficacious prophylactic HPV vaccines that have the potential to substantially reduce HPV-related diseases. This review focuses on clinical and epidemiologic characteristics of HPV infection and the vaccines' role on the prevention of the diseases caused by this virus.

KEY-WORDS – Papillomavirus Vaccines; Condylomata Acuminata; Papillomavirus Infections; Papillomaviridae; Neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Correspondência:

Dr.ª Inês Leite

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia
Tel.: 00351 227865100
Fax: 00351227830209
E-mail: leitehome@sapo.pt

Artigo de Revisão

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é a infecção sexualmente transmissível mais comum. Cerca de 1-2 % dos adultos sexualmente activos adquirem condilomas acuminados anogenitais anualmente¹. O risco de infecção é máximo imediatamente após o início da actividade sexual diminuindo com a idade.²⁻⁶ Em algumas populações, as mulheres em idade de menopausa também apresentam um risco aumentado^{3,7}.

Existem, actualmente, duas vacinas profiláticas: uma bivalente, Cervarix[®], direccionada para os subtipos de HPV 16 e 18 e outra quadrivalente, Gardasil[®], direccionada para subtipos de HPV 6, 11, 16 e 18. Vários países implementaram a Gardasil[®] nos planos de vacinação. As autoras realizaram uma revisão acerca das características clínicas e epidemiológicas das patologias causadas pela infecção HPV e do estado actual da vacinação.

EPIDEMIOLOGIA

Foram identificados, do ponto de vista molecular, mais de 200 subtipos de HPV e cerca de 40 apresentam capacidade de infectar o tracto genital⁸. Os subtipos de HPV de alto risco, responsáveis por cerca de 90% dos cancros cervicais, são por ordem decrescente de frequência: HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 e 35⁹. Os subtipos, para além dos 16 e 18, são responsáveis por apenas 5% dos casos de neoplasias cervicais⁹.

A análise da distribuição geográfica dos subtipos de HPV é essencial para estimar o impacto das vacinas.

Segundo informação da Direcção Geral de Saúde de Maio de 2008, os dados epidemiológicos portugueses são relativos apenas aos casos de displasia e cancro invasivo⁸. Assume-se que os subtipos de HPV tenham uma distribuição semelhante ao resto da Europa. Os subtipos 16 e 18 são os mais prevalentes; os subtipos 31 e 45 foram encontrados em 6% das mulheres portuguesas com cancro do colo do útero⁸. Num estudo realizado no Centro Hospitalar de Setúbal¹⁰, o DNA do HPV foi detectado em 34,4% de 378 amostras provenientes das Consultas de Dermatologia e Ginecologia. Os HPV de alto risco foram os mais comuns em mulheres seguidas na Consulta de Ginecologia e, dentro deste grupo, o HPV 16 foi o mais prevalente, seguido de HPV 31, 51, 53, 52 e 33. Das amostras provenientes da Consulta de

Dermatologia, os HPV de baixo risco foram os mais prevalentes, nomeadamente os HPV- 6 (52,1%), -11 (23,9%), -54 e -70¹⁰.

O HPV-16 é o mais prevalente em todo o Mundo^{8,11}, sendo mais na Europa do que em África¹¹. Esta diferença parece ser devida ao facto deste subtipo do vírus apresentar uma menor dependência de factores imunológicos do doente como por exemplo a presença de seropositividade para o vírus da imunodeficiência humana (VIH)¹¹.

INFECÇÃO HPV E CANCRO

Estudos realizados em mulheres demonstraram que a infecção pelo HPV pode ter resolução espontânea em poucos meses e cerca de 90% resolve após 2 anos. A persistência da infecção após 12 meses está associada a um risco aumentado de neoplasia¹².

A infecção pelo HPV é uma causa bem estabelecida de cancro do colo do útero, sendo este o tipo de cancro mais comum no sexo feminino nos países em desenvolvimento (Fig. 1)⁹. No entanto, a maioria das neoplasias da vagina e ânus têm provavelmente a mesma causa, assim como uma percentagem de neoplasias da vulva, pénis e orofaringe. Os subtipos de HPV 16 e 18 estão implicados em cerca de 70% dos cancros do colo do útero, da vagina e do ânus e em, aproximadamente, 30-40% dos cancros da vulva, do pénis e da orofaringe¹³. O HPV-18 é mais frequentemente encontrado no adenocarcinoma do que no carcinoma epidermóide cervicais^{14,15}.

Os estudos epidemiológicos indicam que os cancros da vagina e do ânus se assemelham ao cancro do colo do útero na sua relação com o HPV. É detectado ADN do HPV em cerca de 64-91% dos cancros vaginais e em 88-94% dos cancros anais¹³.

Os factores de risco para desenvolver cancro do colo do útero após infecção são: imunossupressão¹⁶, multiparidade, idade precoce do 1º parto, tabaco, uso prolongado de contraceptivos orais e co-infecção com *Chlamydia trachomatis* ou vírus Herpes simplex¹⁷.

Os doentes seropositivos para o VIH e os doentes submetidos a transplante de órgãos têm um risco aumentado de neoplasias anogenitais associadas ao HPV¹⁸, facto que apoia a importância dos factores imunológicos na carcinogénese associada à infecção HPV. A infecção simultânea com múltiplos subtipos de HPV é mais comum nas mulheres com infecção pelo VIH do que na população geral¹⁹.

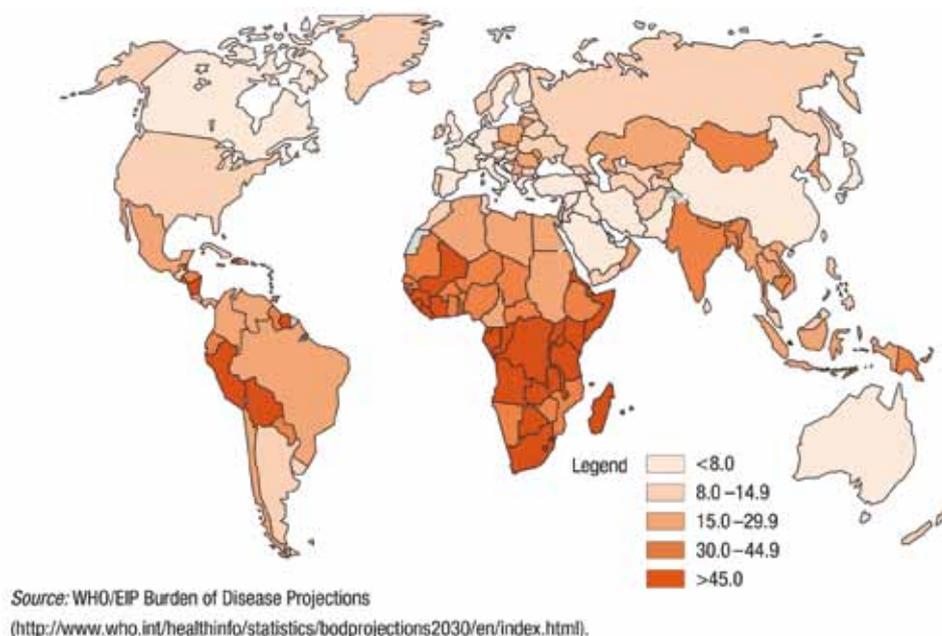


Fig. 1 - Incidência do cancro do colo do útero/100000 mulheres no Mundo (2005). Fonte: WHO.

INFECÇÃO HPV E PATOLOGIA ANO-GENITAL

Os condilomas acuminados ano-genitais são causados pelos subtipos de HPV 6 e 11, sendo esta a patologia sexualmente transmissível mais prevalente. São subtipos de baixo risco oncogénico e estão raramente associados a lesões malignas tais como carcinomas anais, vulvares e penianos, causando cerca de 2.5-5% destas patologias. Os condilomas acuminados genitais são altamente contagiosos por contacto sexual, estimando-se um período de incubação entre 3 semanas e 8 meses, manifestando-se na maioria dos doentes após 2-3 meses²⁰.

Os custos da doença causada pelos subtipos de HPV 6 e 11 são elevados. É de esperar que os benefícios da vacina na profilaxia dos condilomas acuminados devam ser mais rapidamente visíveis comparando com o declínio na prevalência das neoplasias do colo do útero²⁰.

VACINAS

Vacinas profiláticas

A infecção genital pelo HPV não desencadeia uma resposta imunológica potente²¹. Apenas 50-60% das mulheres adquirem anticorpos séricos para o HPV após

infecção²². A duração e o grau de protecção conferidos após infecção são desconhecidos e parece ser possível a ocorrência de reinfecção com o mesmo subtipo⁹. Os níveis de anticorpos após vacinação são muito superiores aos que se encontram após a infecção em todos os grupos etários⁹. No grupo etário dos 15 aos 26 anos os níveis de anticorpos são 10 a 104 vezes superiores após vacinação quando comparados com os valores após a infecção natural²²⁻²⁵.

As vacinas são administradas por via intramuscular, preferencialmente no músculo deltóide, em 3 doses, de 0,5ml cada, segundo um esquema de 0, 1 e 6 meses (Cervarix[®]) e 0, 2 e 6 meses (Gardasil[®]). Actualmente não está estabelecida a necessidade de reforços para nenhuma delas⁸.

Apenas a vacina quadrivalente Gardasil[®] confere imunidade para os subtipos responsáveis pelos condilomas acuminados genitais (6 e 11) além dos subtipos 16 e 18. A vacina bivalente Cervarix[®] confere imunidade para os HPV 16 e 18. Estudos mais recentes revelam protecção também para os subtipos 31 (Gardasil[®]) e 31, 33, 45 e 52 (Cervarix[®])²⁶.

Estas vacinas são compostas por partículas semelhantes aos vírus (*virus-like particles* – VLPs) constituídas pela proteína L1 recombinante da capsíde do HPV. A vacina tetravalente tem como adjuvante o sulfato de hidroxifosfato de alumínio e é composta por Saccha-

Artigo de Revisão

*romyces cerevisiae*²⁷ O imunostimulador AS04A é o adjuvante da vacina bivalente e esta apresenta na sua composição *Trichoplusia ni*²⁷.

A alta eficácia clínica verificada em mulheres sem evidência de infecção pelos serotipos do HPV para os quais as vacinas são direccionadas e a baixa eficácia observada naquelas previamente expostas a esse estímulo infeccioso confirmam a importância da vacinação antes do início da actividade sexual⁹. No entanto, as vacinas são bem toleradas por mulheres com infecção pelo HPV e acredita-se que mesmo nestas a vacinação terá benefícios⁹.

As mulheres com história pessoal passada ou actual de condilomas acuminados devem receber igualmente a vacina pois esta poderá protegê-las contra os outros subtipos de HPV²⁷. A estas mulheres deve ser transmitida a ideia de que a vacina não é terapêutica.

A vacina Gardasil® foi a primeira a ser licenciada e aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em Março de 2006 para uso no sexo feminino dos 9 aos 26 anos nos Estados Unidos e Canadá e está aprovada em mais 108 países²⁶. Em Outubro de 2009 foi também aprovada para prevenção de condilomas acuminados no sexo masculino²⁷. Em Portugal está comercializada desde Dezembro de 2006 e em Março de 2008 foi incluída no plano nacional de vacinação, para o sexo feminino⁸.

A vacina Cervarix® foi licenciada em Abril de 2007²⁶ mas só foi aprovada pela FDA em Outubro de 2009 para o sexo feminino dos 10 aos 25 anos de idade²⁷. Está aprovada em 97 países incluindo os 27 membros da União Europeia, México, Austrália, Singapura e Filipinas. Esta vacina foi escolhida pelo programa de imunização do *British Department of Health* para vacinação de adolescentes com 12 e 13 anos de idade²⁶ e foi aprovada em Julho de 2009 pela Organização Mundial de Saúde para uso em países em desenvolvimento²⁸. Em Portugal está comercializada desde Outubro de 2007⁸.

No ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado por placebo e multinacional FUTURE I (*The Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease*) a eficácia da vacina quadrivalente foi avaliada em 5455 mulheres entre os 16 e os 24 anos ao longo de 3 anos. Registou-se 100% de eficácia (IC=95%) na prevenção de lesões intraepiteliais ou condilomas acuminados vaginais, vulvares, perineais e perianais assim como na prevenção de neoplasias intraepiteliais cervicais (CIN1-3) ou adenocarcinomas *in situ* associados aos serotipos de HPV para os quais a vacina confere protecção. A seroconversão para os serotipos em causa

ocorreu 1 mês após a terceira dose de vacinação em 99,5% dos doentes²⁹.

Os estudos da vacina quadrivalente com *follow-up* de 5 anos revelaram uma eficácia de 95,6% (IC=95%) na prevenção de infecção persistente e de 100% (IC=95%) na prevenção de doença (displasia cervical ou condilomas acuminados genitais)¹.

Relativamente à vacina bivalente, a eficácia contra CIN 2-3 num estudo com 18644 mulheres seguidas durante 34,9 meses foi de 92,9%²⁷.

Se a duração da protecção conferida pelas vacinas for inferior a 15 anos, a incidência de patologias relacionadas com o HPV irá ser transferida para a população com mais de 25 anos de idade, sem alteração na incidência global de neoplasias. O conhecimento acerca da protecção conferida pelas vacinas 15 anos após a sua administração será crucial para que se possa concluir se a vacinação acima dos 25 anos é uma escolha pessoal ou um dever no contexto de Saúde Pública³⁰. Tem sido sugerido, mas não está provado, que a vacina bivalente possa despoletar uma maior imunidade das células de memória pelo presença do imunostimulador AS04 acima referido²⁶.

As duas vacinas comercializadas apresentam um alto perfil de segurança. Estas vacinas não possuem nenhum produto biológico vivo, não apresentando potencial infeccioso. Podem ocorrer reacções adversas no local da injeção, nomeadamente dor, eritema e edema. Estudos referem que a presença do imunostimulador AS04 na vacina bivalente poderá conduzir a um maior número de reacções adversas, nomeadamente no local da administração¹. A incidência de reacções adversas graves não foi significativamente maior nas mulheres vacinadas relativamente ao grupo controlo. As mortes registadas são consistentes com o mesmo tipo de ocorrência esperada em adolescentes e adultos saudáveis⁹.

As contra-indicações para a vacinação são: gravidez³¹, doença febril aguda grave e hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes⁸.

Estão a decorrer ensaios clínicos com uma vacina octavalente que confere protecção para mais quatro tipos oncogénicos de HPV, além do HPV 6, 11, 16 e 18, também para 31, 45, 52, 58³².

A segurança e a eficácia destas vacinas nos doentes seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) ainda não estão estabelecidas. A potencial redução da incidência de carcinomas anais nestes doentes apenas seria atingida se estas vacinas fossem administradas antes do início da actividade sexual. São necessários mais estudos para explorar o seu uso nesta po-

Artigo de Revisão

pulação de doentes³³. Como foi referido anteriormente, a maioria dos doentes seropositivos para o VIH está infectado por vários subtipos de HPV e, perante o facto destas vacinas não apresentarem potencial terapêutico, será difícil estabelecer um claro benefício da vacinação.

Vacinas terapêuticas

As vacinas profiláticas não demonstraram capacidade na erradicação de uma infecção pré-existente. No entanto, podem estimular a imunidade para outros subtipos específicos dessa vacina¹.

As vacinas terapêuticas têm, por definição, o potencial de cura ou indução de remissão de lesões neoplásicas ou pré-neoplásicas. É uma área sob investigação embora os estudos clínicos não sejam fáceis de realizar pelo facto de não ser eticamente correcto protelar o tratamento de lesões pré-neoplásicas quando existem actualmente tratamentos reconhecidamente eficazes¹.

VACINAÇÃO NO MUNDO

Até ao final do ano de 2009 um total de 27 países implementaram um sistema de vacinação^{31,34,35}. A maioria destas recomendações pertence à Gardasil® não só porque foi a primeira a ser licenciada mas também pela protecção que confere contra os HPV -6 e -11, responsáveis pelos condilomas acuminados genitais. A maioria destes países tem como alvo preferencial as adolescentes que ainda não iniciaram a actividade sexual. A idade em que as vacinas estão preconizadas varia desde os 9 anos (Canadá) até aos 17 anos de idade (Alemanha). Em Portugal, é recomendada a vacinação anual de rotina, integrada no plano nacional de vacinação, das raparigas com 13 anos de idade. Existe ainda uma campanha de repescagem, entre 2009 e 2011, inclusive, vacinando a coorte de raparigas que completa 17 anos de idade nos anos da campanha. O objectivo final da Direcção Geral de Saúde, na vacinação de rotina e na repescagem, será uma cobertura vacinal de, pelo menos, 95% nas respectivas coortes⁸.

O interesse e a aceitação da vacina por parte das adolescentes e pais é crucial e, para tal, é importante informá-los acerca dos riscos da infecção pelo HPV, da segurança, eficácia, custos e modos de acesso à vacina. Alguns países recomendam o uso do consentimento informado para que este aspecto seja garantido. Alguns estados dos Estados Unidos da América, propuseram a exigência de realizar esta vacina para que as raparigas se pudessem matricular em determinado nível escolar³¹.

Fairley *et al* estudaram o impacto a nível populacional destas vacinas na prevalência dos condilomas acuminados genitais³⁶. Este estudo foi realizado na Austrália, país em que a vacina quadrivalente é distribuída, desde meados de 2007, não só a adolescentes mas também a mulheres com idade inferior a 27 anos. Os autores concluíram que o impacto da vacina na redução dos condilomas genitais (25,1%) foi significativamente maior nas mulheres com idade inferior a 28 anos do que nos outros grupos estudados (mulheres \geq 28 anos, homens que têm sexo com homens, homens heterossexuais)³⁶.

A VACINA NO SEXO MASCULINO

A prevalência da infecção HPV anogenital em homens sexualmente activos com idades compreendidas entre os 18 e os 40 anos é de 65% segundo um estudo epidemiológico³⁷. Nos homens que têm sexo com homens tem sido referida uma alta taxa de infecção HPV anal contribuindo para o aumento do risco de neoplasia anal nesta população⁹. Para que estas vacinas adquiram o maior impacto na Saúde Pública os homens também deveriam ser vacinados³⁸.

Os potenciais benefícios da vacinação no sexo masculino devem ser analisados numa perspectiva populacional, isto é, incluindo os efeitos indirectos (redução da transmissão do HPV) e os efeitos directos (prevenção dos condilomas acuminados genitais, cancro do pénis, do ânus, papilomatose respiratória e determinadas neoplasias da cabeça e pescoço)⁹.

Um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo realizado em homens dos 16 aos 26 anos de idade (homens heterossexuais e homens que têm sexo com homens) avaliou a eficácia da vacina quadrivalente na prevenção de condilomas acuminados e neoplasias genitais associados a HPV em 4065 participantes. A eficácia na prevenção de condilomas acuminados após o esquema completo de vacinação foi de 89,4%³⁹.

A vacinação do sexo masculino foi aprovada para a vacina Gardasil® em Outubro de 2009³⁹. Segundo recomendação do *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), esta vacina deve ser administrada dos 9 aos 26 anos de idade para prevenção dos condilomas acuminados genitais; no entanto, não é recomendada por rotina para o sexo masculino³⁹.

Na Austrália e na Áustria a vacina quadrivalente está licenciada para o sexo masculino embora seja oficialmente recomendada nos rapazes entre os 9 e os 15

Artigo de Revisão

anos de idade apenas na Áustria. Esta recomendação baseia-se na prevenção dos condilomas acuminados genitais e na interrupção da cadeia de transmissão sexual³¹.

Geren MA *et al* avaliaram o interesse por parte de homens heterossexuais nesta vacina. De referir que, na população estudada, apenas 23% dos homens tinham a percepção de que a infecção pelo HPV pode causar carcinomas anogenitais. Neste trabalho os homens mostraram um interesse moderado em serem vacinados e que esse interesse não aumentava mesmo após informação acerca dos potenciais benefícios na redução do risco de cancro do colo do útero nas suas parceiras sexuais³⁸.

O impacto desta vacina e a análise do custo-benefício no sexo masculino é, provavelmente, mais difícil de avaliar por vários factores como por exemplo o facto da prevalência e da mortalidade relacionadas com o cancro do colo do útero serem muito superiores àquelas observadas nos cancros do pénis e do ânus. Além disso, alguns estudos sugerem que as neoplasias relacionados com o HPV surgem em idades mais avançadas nos homens (sendo portadores do vírus durante décadas) do que nas mulheres⁴⁰.

CONCLUSÃO

As vacinas profiláticas para a infecção pelo vírus HPV existentes são altamente eficazes. No entanto, é importante salientar que estas vacinas não conferem protecção para todos os tipos oncogénicos de HPV e, portanto, nunca é demais lembrar a importância não só da citologia cervical como da vigilância e tratamento das lesões cutâneas pré-neoplásicas. Além disso, a maior prevalência e mortalidade causadas pela infecção HPV verifica-se em países onde ainda não estão disponíveis estas vacinas, o que indica o longo caminho que existe ainda a percorrer¹.

Este tema despoleta algumas controvérsias como a alteração da prevalência relativa dos subtipos de HPV menos frequentes, o desvio etário do pico de incidência das patologias alvo da vacinação, a necessidade de incluir no rastreio do cancro do colo do útero os testes de tipificação de HPV-DNA, as questões morais que estas vacinas levantam na população, o efeito da vacinação nas mulheres previamente expostas ao HPV e o papel da vacinação no sexo masculino⁸.

Existe muita investigação neste campo da infecção pelo HPV e vacinas, nomeadamente na duração da protecção induzida por estas vacinas e eventual neces-

sidade de reforço(s), na eficácia 15 anos após a vacinação²⁹ e na possibilidade de novas vacinas profiláticas englobarem um maior número de subtipos de HPV assim como na implementação de vacinas terapêuticas¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Satyaprakash A, Creed R, Ravanfar P, Mendoza N. Human papillomavirus vaccines. *Dermatol Therapy*. 2009;22(2):150-7.
2. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC *et al*. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191(11):1808-16.
3. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, Van Der Brule AJ, Ronderos M *et al*. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 2004;190(12):2077-87.
4. Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84(6):394-8.
5. Kjaer SK, Chackerian B, van der Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM *et al*. High risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(2):101-6.
6. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157(3):218-26.
7. Smith EM, Johnson SR, Ritchie JM, Feddersen D, Wang D, Turek LP *et al*. Persistent HPV infection in postmenopausal age women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;87(2):131-7.
8. Direcção Geral de Saúde. Vacinação contra infecções por Vírus do Papiloma Humano (HPV). Comissão Técnica de Vacinação. 2008 [consultado em 27 de Janeiro de 2011]. Disponível em: <http://www.dgs.pt>.
9. World Health Organization. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. 2007. [consultado em 27 de Janeiro de 2011]. Disponível em: <http://www.who.int>.

Artigo de Revisão

10. Peres MJ, Anes M, Rodrigues C, Martins C, Gonçalves M, Mendes C et al. Tipagem HPV (Vírus do Papiloma Humano) – Experiência do Centro Hospitalar de Setúbal (CHS), EPE. *Trab Soc Port Dermatol Venereol.* 2008;66(4):581-88.
11. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* 2006;31;24 Suppl 3:S3/26-34.
12. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(18):1365-71.
13. Muñoz N, Castellsague X, González AB, Gissman L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;31;24 Suppl 3:S3/1-10.
14. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;89(1):101-5.
15. Castellsague X, Diaz M, De Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303-15.
16. De Sanjose S, Valls I, Paz CM, Lloveras B, Quintana MJ, Shah KV et al. Infección por los virus del papiloma humano y de la inmunodeficiencia humana como factores de riesgo para el cáncer de cuello uterino en mujeres reclusas. *Med Clin (Barc).* 2000;115(3):81-4.
17. Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst. Monogr.* 2003;(31):20-8.
18. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst. Monogr.* 2003;(31):41-6.
19. Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, Anastos K, Klein RS, Minkoff H et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(14):1062-71.
20. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV -6/11 disease. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/35-41.
21. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 1:S16-22.
22. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis.* 2000;181(6):1911-9.
23. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9447):1757-65.
24. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet.* 2006;367(9518):1247-55.
25. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine.* 2006;24(27-28):5571-83.
26. Bornstein J. The HPV Vaccines – Which to prefer?. *Obstetr and Gynecol Surv.* 2009;64(5):345-50.
27. Centers For Disease Control and Prevention (CDC). FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):626-9.
28. WHO approves HPV vaccine Cervarix for use in developing countries. [consultado em 27 de Janeiro de 2011]. Disponível em: <http://www.medicalnewstoday.com>
29. Garland S, Hernandez-Avila M, Wheeler C, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-43.
30. Harper DM. Preliminary HPV vaccine results for women older than 25 years. *Lancet.* 2009;373(9679):1921-2.
31. Koulova A, Tsui J, Irwin K, Damme PV, Biellik R, Aguado MT. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high income countries, June 2006- January 2008. *Vaccine.* 2008;26(51):6529-41.
32. Huh WK, Roden RBS. The future of vaccines for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;109(2 Suppl):S48-56.
33. Franceschi S, De Vuyst H. Human papillomavirus vaccines and anal carcinoma. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009;4(1):57-63.

Artigo de Revisão

34. WHO. Monitoring the coverage and impact of human papillomavirus vaccine – Report of WHO meeting, November 2009. Weekly epidemiological record. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;85(25):237-43.
35. Two more European countries recommend free human papillomavirus vaccination for pre-adolescent girls to prevent cervical cancer. [consultado em 27 de Janeiro de 2011]. Disponível em: [http:// www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com)
36. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect.* 2009;85(7):499-502.
37. Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R et al. Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* 2007;196(8):1137-45.
38. Gerend MA, Barley J. Human papillomavirus vaccine acceptability among young adult men. *Sex Transm Dis.* 2009;36(1):58-62.
39. Center For Disease Control (CDC). FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):630-2.
40. Chitale R. Merck hopes to extend Gardasil Vaccine to men. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(4):222-3.