

## APRESENTAÇÃO DA EFICÁCIA DA VACINA HPV DISTRIBUÍDA PELO SUS A PARTIR DE 2014 COM BASE NOS ESTUDOS FUTURE I, FUTURE II, E VILLA *et al.*

Chaline Barbosa de Laia NUNES<sup>1</sup>, Kimberly Marques ARRUDA<sup>1\*</sup> & Théa Nobre PEREIRA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade Presidente Antônio Carlos, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

\*Autor para correspondência: kimberly.arruda@hotmail.com

### RESUMO

A Vacina do Papilomavírus Humano (HPV) é o mais novo método de prevenção ao câncer de colo de útero oferecido pelo Ministério da Saúde (MS) no Brasil, a partir de 2014. Esta vacina oferece cobertura contra os quatro sorotipos de HPV mais comumente relacionados ao desenvolvimento de câncer, entretanto tem sido alvo de muitos questionamentos sobre sua eficácia. Este trabalho tem por objetivo descrever as características da Vacina HPV quadrivalente oferecida gratuitamente através do Sistema Único de Saúde (SUS) e apresentar dados publicados sobre sua eficácia. Foram utilizados livros e também artigos de bases de dados como Bireme, Lilacs, PubMed e Scielo com os seguintes descritores: *HPV; vacina HPV; vacina quadrivalente; câncer de colo de útero*, e seus equivalentes em língua inglesa. Tal vacina demonstrou elevados valores de eficácia (97 a 100%) na prevenção de lesões precursoras do câncer cervical resultando em um excelente método de prevenção à essa doença.

**Palavras-chave:** Vacina HPV, Quadrivalente, Câncer de colo de útero, Prevenção.

### ABSTRACT

The Human Papillomavirus Vaccine (HPV) is the newest method of prevention for cervical cancer offered by the Ministério da Saúde (MS) in Brazil, from 2014. This vaccine provides coverage against all four serotypes of HPV most commonly linked the development of cancer, but has been the subject of many questions about its efficacy. This paper aims to describe the characteristics of the quadrivalent HPV vaccine offered free through the Sistema Único de Saúde (SUS) and present published data on its effectiveness. Books and also articles from databases as Bireme, Lilacs, PubMed e Scielo using the following keywords were used: *HPV; HPV vaccine; quadrivalent vaccine; cervical cancer*, and their equivalents in english. Such a vaccine demonstrated high efficacy values (97 to 100%) in the prevention of cervical cancer precursor lesions resulting in an excellent method for the prevention of this disease.

**Keywords:** HPV Vaccine, Quadrivalent, Cancer of the cervix, Prevention.

## 1 Introdução

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é um pequeno vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) circular pertencente à família *Papoviridae* (NAKAGAWA *et al.*, 2010; PANOBIANCO *et al.*, 2013) e apresenta um genoma com molécula dupla de DNA dividida em três porções: a região distal que contém dois genes (L1 e L2) responsáveis pela codificação das cápsulas de proteína viral, uma região proximal que codifica as proteínas E1 e E2 e é responsável pelo controle dos principais genes que se transformam em E6 e E7 envolvidos na replicação viral e transcrição e por último, a região denominada LCR, uma longa região de controle associada a vários locais com fatores de transcrição nuclear e viral e divulgador de sequências (DIAS *et al.*, 2014; COELHO *et al.*, 2008; NAKAGAWA *et al.*, 2010).

A infecção pelo HPV é considerada a doença sexualmente transmissível (DST) mais comum dos últimos tempos. Cerca de 75% da população mundial sexualmente ativa entrará em contato com o vírus em alguma parte da sua vida, e é principalmente devido a infecção deste que se desenvolve o câncer de colo uterino. Ocupa a quarta posição entre os cânceres encontrados mundialmente: somente no ano de 2005, este foi responsável por aproximadamente 260 mil mortes; cerca de 500 mil novos casos são registrados anualmente, o que significa que a cada 2 minutos uma mulher chega ao óbito em decorrência desta doença (BORSATTO *et al.*, 2011; DIAS *et al.*, 2014; GIRALDO *et al.*, 2008). No Brasil é o terceiro câncer feminino mais comum: em 2011 foram relatados 18.430 casos e para 2014, estima-se que o número de novos casos no país seja de 18.510 (INCA, 2014).

A transformação celular oncogênica do colo uterino se dá por meio da integração do genoma do HPV aos cromossomos (NAKAGAWA *et al.*, 2010) e em consequência, desregula a expressão das proteínas E6 e E7 que agem na manipulação dos reguladores do ciclo celular, provocando mutação cromossômica com modificações funcionais da pró-oncogênese e do gene onco-supressor, levando à diminuição da apoptose e morte celular (COELHO *et al.*, 2008).

Desde a década de 1940, tem sido indicado o exame preventivo ginecológico Papanicolau, método de triagem e prevenção das lesões primárias do câncer cervical, de baixo custo e alta efetividade, que é considerado uma das melhores estratégias de saúde pública para rastreamento do câncer uterino (GIRALDO *et al.*, 2008). Outra forma de prevenir essa doença, é através da administração da vacina HPV, que foi criada tendo em consideração o perfil epidemiológico que tal malignidade tem demonstrado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Atualmente no Brasil está sendo disponibilizada no setor público a vacina quadrivalente recombinante contra o HPV cujo nome comercial é Gardasil® (produzida pelo laboratório Merck), que oferece cobertura contra os tipos 6,11,16, e 18 (BORSATTO *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2009; ZARDO *et al.*, 2014). Muitas dúvidas têm sido geradas em torno da eficácia e segurança dessa vacina: com o intuito de esclarecer a população brasileira o Ministério da Saúde publicou em setembro de 2014 uma nota oficial que garante a validade e salvaguarda da mesma (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Dados apontam que o número de mulheres que realizam o papanicolau é inferior às estimativas e expectativas do governo, definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), para a população feminina na faixa etária de 25 a 64 anos: um estudo realizado em Coronel Fabriciano (MG) e publicado em 2013 demonstrou que no ano de 2011 o número esperado de exames citopatológicos a serem realizados na população-alvo foi de 80% e, no entanto somente 15,8% das mulheres realizaram a coleta (CHAGAS e NEVES, 2013; INCA, 2014).

Alicerçado nessas informações e mediante a relevância do assunto, uma vez que o teste de Papanicolau é um meio de prevenção secundário ou seja, detecta uma lesão já instalada e a vacinação é considerada como prevenção primária pois evita o desenvolvimento da lesão através da estimulação da produção de anticorpos contra o vírus HPV o objetivo deste estudo é

apresentar os resultados de eficácia da vacina HPV, através da abordagem dos aspectos biológicos, cobertura, duração da imunidade e a proteção, a indicação e o esquema vacinal, utilizando como referência os estudos multicêntricos, randomizados e duplo-cegos publicados: FUTURE I, FUTURE II e Villa *et al.*

## 2 Material e métodos

Trata-se de um estudo de revisão de literatura com abordagem descritiva que buscou levantar dados acerca da eficácia da vacina HPV utilizando livros (que auxiliaram o entendimento de algumas definições) e artigos científicos que se relacionam ao tema. Esses artigos foram selecionados através da pesquisa em bases de dados distintas como Bireme, Lilacs, PubMed e Scielo com os seguintes descritores: *HPV*; *vacina HPV*; *vacina quadrivalente*; *câncer de colo de útero*, e seus equivalentes em língua inglesa, com diversas combinações. Para cada um desses foram selecionados descritores padronizados pertinentes ao tema escolhidos com a data de publicação a partir de 2006, ano em que a vacina tetravalente foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA).

## 3 Resultados

O HPV é considerado como condição não suficiente porém necessária para o surgimento do câncer de colo do útero, responsável por aproximadamente 99% do seu desenvolvimento (NADAL e MANZIONE, 2010). Um epitélio que contenha microtraumatismos favorece a entrada das partículas virais até as camadas mais profundas, resultando na contaminação das células basais e epitélio genital. Como ocorre um longo período de latência desde a infecção até o desenvolvimento de uma lesão (a doença pode se manifestar de dez a quinze anos após o primeiro contato com o antígeno viral), outros fatores também podem estar associados como múltiplos parceiros, predisposição genética, nutrição, tabagismo, comprometimento do sistema imunológico, nível socioeconômico, virulência viral e a simultaneidade com outras doenças sexualmente transmissíveis, entre elas a *Chlamydia trachomatis* ou herpesvírus (ARAÚJO *et al.*, 2013; NOVAES, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2013; RAMA *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2013). É um DNA vírus que possui atualmente mais de 100 genótipos diferentes catalogados: os genótipos 6 e 11 estão frequentemente relacionados aos condilomas genitais, por isso são considerados como de baixo risco oncogênico; já os HPV 16 e 18 são classificados como de alto risco oncogênico por estarem associados ao câncer cervical (DIAS *et al.*, 2014; GROSS e BARRASSO, 1999).

Devido às altas taxas de morbimortalidade decorrentes das infecções pelo HPV, em 2006 foi aprovada a vacina quadrivalente ou vacina HPV pelo FDA, órgão americano de regulamentação de alimentos e drogas e posteriormente a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou sua comercialização no Brasil (BORSATTO *et al.*, 2011).

Esta vacina é composta de partes de estruturas dos quatro sorotipos (6,11,16 e 18) mais associados aos tumores cervicais e desenvolvida pela metodologia conhecida como *Virus Like Particle* ou VLP, que consiste em partículas semelhantes ao vírus, mas que não possuem o DNA viral, ou qualquer outro produto biológico vivo, somente as proteínas estruturais L1 e L2 do capsídeo viral que possuem epítomos tipo-específicos e altamente imunogênicos e portanto, não são infectantes (DERCHAIN e SARIAN, 2007). Tal vacina é produzida por meio da técnica do DNA recombinante, gerada em culturas de leveduras do tipo *Saccharomyces cerevisiae* e estimula a produção de elevados títulos de anticorpos contra os sorotipos presentes nela. O mecanismo de ação baseia-se na produção de anticorpos neutralizantes contra as proteínas do capsídeo viral, gerando uma resposta imunológica específica de memória, com a capacidade de neutralizar infecções subsequentes. Além disso, alguns estudos afirmam que também possa promover

proteção cruzada, ou seja, proteção contra outros sorotipos geneticamente similares aos da vacina (COELHO *et al.*, 2008; DIAS *et al.*, 2014; LIMBERGER *et al.*, 2012).

A duração da proteção da vacina é de cinco anos e são disponibilizadas três doses para ambos os gêneros, com idade entre 9 e 26 anos, porém a resposta imunológica sofre oscilação dependendo da idade, do sexo e da exposição prévia ao vírus HPV. (GIRALDO *et al.*, 2008; NADAL e NADAL, 2008).

No Brasil, a campanha de vacinação promovida e oferecida gratuitamente pelo SUS a partir do ano de 2014 visa atingir inicialmente as meninas com idade entre 11 e 13 anos. Porém a implantação da vacinação será gradativa: para o ano de 2015, a população alvo será composta por adolescentes na faixa etária de 9 a 11 anos; já para o ano de 2016, serão vacinadas as meninas de 9 anos de idade. Esta faixa etária entre 9 e 13 anos foi escolhida pois diversos estudos apontam que a ação imunogênica é melhor neste período. O esquema adotado é o estendido (0, 6 e 60 meses) sendo que a segunda dose deve ser administrada seis meses após a primeira e a terceira dose, cinco anos após a primeira dose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Diversos ensaios clínicos randomizados de Fase 2 e 3 duplo-cego e placebo-controle tem sido realizados em mulheres, adolescentes e em homens, com o intuito de verificar os aspectos associados a eficácia da vacina. Três desses estudos, os Protocolos Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease Study Group I (FUTURE I), Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease Study Group II (FUTURE II) e protocolo feito por Villa *et al.*, envolveram mulheres que após receberem as três doses da vacina, foram acompanhadas por um período de até cinco anos, (VILLA *et al.*, 2006; GARLAND *et al.*, 2007; VILLA *et al.*, 2007).

O FUTURE I é um estudo de fase III da vacina quadrivalente, em que 5.455 mulheres entre 16 e 24 anos foram randomizadas para avaliação das lesões vaginais, vulvares, perineais, cervicais associadas ao HPV por um período de 36 meses. Do total de mulheres participantes desse ensaio clínico, 2.723 receberam as três doses da vacina, enquanto que 2.732 receberam o placebo (GARLAND *et al.*, 2007).

Já o estudo FUTURE II, também de fase III, utilizou 12.167 mulheres randomizadas de maneira duplo-cego, placebo-controle, com idade entre 15 e 26 anos que não apresentavam evidência de infecção viral pelos sorotipos 16 e 18 e foram acompanhadas também por um período de 36 meses (VILLA *et al.*, 2007).

O estudo de Villa *et al.*, de fase II avaliou 552 mulheres com idade entre 16 e 23 anos que receberam a vacina HPV, das quais 276 receberam a vacina e 275 o placebo; esse estudo teve um seguimento de 60 meses, sendo este prazo considerado o de mais longa duração para avaliação de uma vacina HPV já publicado (VILLA *et al.*, 2006).

Em todos esses estudos as participantes passaram antes por exames como Reação da Cadeia pela Polimerase (PCR) e avaliações a fim de verificar a ausência de sinais associados ao contato por HPV 6,11,16 e 18 (GIRALDO *et al.*, 2008).

#### **4 Discussão**

A partir da análise individual de cada um desses protocolos, foi possível observar que os dados de FUTURE I demonstram que a vacina tetravalente é altamente eficaz (100%) na prevenção de lesões como verrugas anogenitais, e neoplasias intra-epiteliais do colo do útero, vaginais e vulvares, que estivessem associadas aos sorotipos do HPV 6, 11, 16 e 18 (GARLAND *et al.*, 2007).

De acordo com os resultados apresentados no Protocolo FUTURE II, a vacina promoveu uma redução de 98% das lesões associadas aos HPV 16 e 18 (classificados como vírus de alto grau), como a neoplasia intraepitelial cervical graus 2 e 3 (NIC 2 e NIC 3) e o adenocarcinoma *in situ* (AIS). Já o Protocolo de Villa *et al.*, igualmente aos outros dois estudos relatados, demonstra

que foi elevado o índice de redução das doenças genitais primárias e que não houveram casos de avanços das mesmas quando estas já estavam estabelecidas (GARLAND *et al.*, 2007; VILLA *et al.*, 2007).

Através da análise dos dados fornecidos pelos estudos FUTURE I, FUTURE II e Villa *et al.*, o grupo construiu a tabela 1 e gráfico 1 (a seguir) que demonstram as características gerais e resultados de eficácia de cada protocolo.

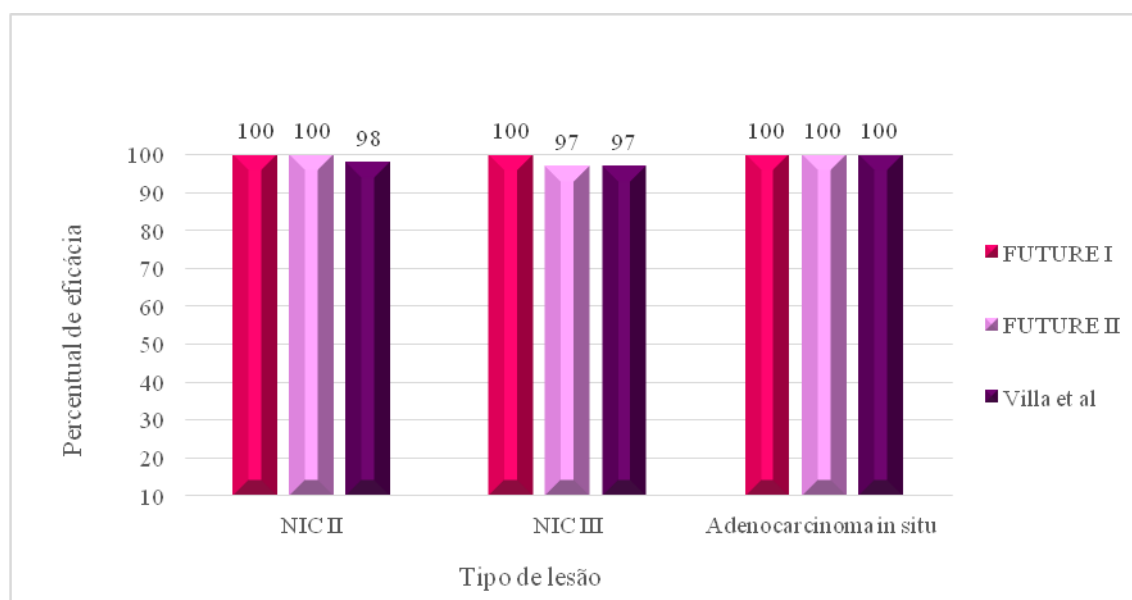
A vacina HPV não alterou o curso da doença, mas em comparação ao grupo placebo, em que os indivíduos que apresentavam neoplasia intra-epitelial vulvar (NIV 1-3), neoplasia intra-epitelial vaginal (NIVA1-3), NIC 2, NIC 3 ou AIS e foram investigados pela intenção de tratar, essas lesões continuavam a aumentar, ao passo que no grupo vacina, elas mantiveram estagnadas, contudo, quando observamos os valores de eficácia na prevenção das lesões primárias verificados no gráfico 1 e os valores de eficácia na intenção de tratar da tabela 1, nota-se que a vacina HPV não deve ser usada como tratamento posto que os estudos FUTURE I e FUTURE II, apresentam baixos valores de eficácia (42% e 44% respectivamente) quando houve intenção de tratar (GARLAND *et al.*, 2007; VILLA *et al.*, 2007).

**Tabela 1.** Principais características dos Estudos FUTURE I, FUTURE II e VILLA *et al.*

<b>Característica</b>	<b>FUTURE I</b>	<b>FUTURE II</b>	<b>VILLA <i>et al.</i></b>
Número de participantes	5.455	12.167	552
Idade	16-24	15-26	16-23
Número de parceiros	≤ 4	≤ 4	≤ 4
Frequência de exame de Papanicolau	6 meses	12 meses	6 meses no 1º ano, 12 meses nos anos seguintes.
Objetivos	Avaliar incidência de HPV 6, 11, 16, 18 associados à verrugas genitais, NIC 1-3, NIV 1-3, NIVA 1-3, AIS, câncer cervical, vulvar e vaginal.	Avaliar a associação do HPV 16 e 18 com o câncer cervical, NIC 2-3 e AIS.	Avaliar as lesões pré-cancerosas do colo do útero, vagina, vulva e verrugas genitais.
Eficácia na intenção de tratar	42%	44%	-
Seguimento	36 meses	36 meses	60 meses



Conforme observado no Gráfico 1, verifica-se que o imunobiológico contra o HPV possui elevada eficácia (97 a 100%) na prevenção das lesões precursoras do câncer de colo de útero, e segundo esses estudos, ao promover prevenção primária dos precursores imediatos do carcinoma uterino, a vacina confere também à prevenção secundária do câncer invasivo cervical (VILLA *et al.*, 2006; GARLAND *et al.*, 2007; e VILLA *et al.*, 2007).



**Gráfico 1.** Eficácia da vacina HPV com base nos estudos FUTURE I, FUTURE II e o de Villa *et al.*

## 5 Conclusão

É sabido que a prevenção a doenças como o câncer de colo de útero pode ser mais eficaz quando realizada em seu estágio inicial: apesar das campanhas que estimulam o uso de preservativos e a realização do exame citopatológico, o número de novos casos e morte por câncer cervical tem aumentado. As vacinas HPV tetravalente, como forma de prevenção primária, tem como objetivo evitar o desenvolvimento das lesões precursoras, justificando desta forma a implantação na rede de saúde pública: essa vacina vem demonstrando ser um excelente meio de prevenção às infecções atribuídas ao HPV e suas lesões associadas, além de ser altamente eficaz contra os sorotipos virais específicos (HPV 6, 11, 16 e 18).

Estudos como os apresentados nesta revisão têm destacado os elevados índices de redução de lesões precursoras associadas a esses vírus. Entretanto, as publicações acerca da eficácia desse imunobiológico são escassas (seus resultados devem levar em consideração o período de latência dos vírus e são dependentes de longo período de seguimento das pacientes quanto ao desenvolvimento de lesões) além de pouco conhecidas pela população em geral e até mesmo pelos profissionais de saúde. Essas características intrínsecas a esse tipo de pesquisa gerou na população brasileira certa resistência à vacinação das adolescentes durante a campanha disponibilizada a partir do ano de 2014.

Vale a pena ainda ressaltar que o acompanhamento através do exame preventivo de colo de útero (citopatológico ou papanicolau), deve continuar ser realizado anualmente, mesmo em mulheres vacinadas, a fim de acompanhar a redução da ocorrência de câncer na população e de lesões associadas aos outros tipos e subtipos de HPV, os quais a vacina não oferece cobertura.

## 6 Referências

ARAÚJO, S. C. F.; et al. Eficácia das vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo papilomavírus em mulheres: revisão sistemática e metanálise. **Revista Caderno de Saúde Pública**, v. 29, p. S32-S44, 2013.

BORSATTO, A. Z.; VIDAL, M. L. B.; ROCHA, R. C. N. P. Vacina contra HPV e a prevenção do câncer do colo do útero: subsídios para prática. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 1(57), p. 67-74, Jan. 2011.

CHAGAS, L. L. P. DAS; NEVES, J. B. Rastreamento do papiloma vírus humano (HPV) em mulheres com mais de 25 anos. **Revista Enfermagem Integrada**, v. 6(1), p. 1043-1051, Jul./Ago. 2013.

COELHO, F. R. C.; et. al. **Câncer do colo do útero**. São Paulo: Tecmedd Editora; 2008.

DERCHAIN, S. F. M.; SARIAN, L. O. Z. Vacinas profiláticas para o HPV. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29(6), p. 281-284, Jul. 2007.

DIAS, I. C. C.; et al. Câncer de colo do útero, genotipagem do papiloma-vírus humano (HPV) em mulheres quilombolas de um município brasileiro: aceitabilidade da vacina. **Revista Caderno de pesquisa**, v. 21, n. especial, p. 01-11, Jul. 2014.

GARLAND, S. M.; et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. **The New England Journal of Medicine**, v. 356(19), p. 1928-1043, Maio 2007.

GIRALDO, P. C.; et al. Prevenção da infecção por HPV em lesões associadas com o uso de vacinas. DST – **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 20(2), p. 132-140, 2008.

GROSS, G. E.; BARRASSO, R. **Infecção por papilomavírus humano**: Atlas clínico de HPV. 1º ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 1999.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Controle do câncer do colo do útero. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_nacional\\_controle\\_cancer\\_colo\\_uterio](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio)>. Acesso em: 18 Jul. de 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>>. Acesso em: 18 Jul. 2014.

LIMBERGER, A.; et al. Aspectos imunológicos da infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 33(1), p. 111-122, Jan./Jun. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia prático sobre HPV: perguntas e respostas. Disponível em: <[ftp://balcao.saude.ms.gov.br/horde/prog/imunizacao/13022014/Guia\\_Pratico\\_HPV\\_Perguntas\\_e\\_Respostas.pdf](ftp://balcao.saude.ms.gov.br/horde/prog/imunizacao/13022014/Guia_Pratico_HPV_Perguntas_e_Respostas.pdf)>. Acesso em: 18 Jul. 2014.



NADAL, L. R. M.; NADAL, S. R. Indicações da vacina contra o papilomavírus humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 28(1), p. 124-126, Jan./Mar. 2008.

NADAL, S. R.; MANZIONE, C. R. Vacina contra o papilomavírus humano. O que é preciso saber? **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 30(2), p. 237-240, Abr./Jun. 2010.

NAKAGAWA, J. T. T.; SHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e o câncer de colo do útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63(2), p. 307-311, Mar./Abr. 2010.

NOVAES, H. M. U. A vacina contra HPV e o câncer de colo de útero: desafios para sua incorporação em sistema de saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11(3), p. 524-525, Set. 2008.

OLIVEIRA, G. R. DE.; et al. Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, vol. 35(5), p. 226-232, Maio 2013.

PANOBIANCO, M. S.; et al. O conhecimento sobre o HPV entre as adolescentes estudantes de graduação em Enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**, v. 22(1), p. 201-207, Jan./Mar. 2013.

RAMA, C. H.; et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Revista de Saúde Pública**, v. 42(1), p. 123-130, Fev. 2008.

SILVA, M. G. P. DA.; et al.; Determinantes da detecção de atipias celulares no programa de rastreamento do câncer do colo de útero no Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 34(2), p. 107-113, Ago. 2013.

SILVA, M. J. P. M. A.; et al. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. **Femina**, v. 37(10), p. 519-526, Out. 2009.

VILLA, L. L.; et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like-particle through 5 year of follow-up. **British Journal of Cancer**, v. 95(11), p. 1459-1466, Dez. 2006.

VILLA, L. L.; et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. **The New England Journal of Medicine**, v. 356(19), p. 1915-1927, Maio 2007.

ZARDO, G. P.; et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19(9), p. 3799-3808, 2014.