Vanessa Infante

**Uso das vacinas de HPV em imunocomprometidos (não HIV/aids):
revisão sistemática da literatura e metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Prof. Dra. Ana Marli
Christovam Sartori

São Paulo

2020

Vanessa Infante

**Uso das vacinas de HPV em imunocomprometidos (não HIV/aids):
revisão sistemática da literatura e metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientador: Prof. Dra. Ana Marli
Christovam Sartori

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Infante, Vanessa

Uso das vacinas HPV em imunocomprometidos (não HIV/AIDS) : revisão sistemática da literatura e metanálise / Vanessa Infante. -- São Paulo, 2020.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Ana Marli Christovam Sartori.

Descritores: 1.Vacina quadrivalente recombinante contra HPV tipos 6, 11, 16, 18 2.Imunogenicidade da vacina 3.Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos 4.Imunossupressão 5.Doenças autoimunes 6.Transplante de órgãos 7.Metanálise

USP/FM/DBD-229/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Papiloma Vírus Humano	1
1.2. Tipos de HPV	2
1.3. Ciclo da Infecção pelo HPV	3
1.4. Prevalência da infecção por HPV	4
1.5. HPV e câncer	5
1.3.1. Epidemiologia do Câncer de colo de útero no Mundo e no Brasil	5
1.3.2. Epidemiologia de Câncer anogenital exceto colo do útero no Mundo e no Brasil	6
1.3.2.1. Câncer Anal	1
1.3.2.2. Câncer Vulvar	1
1.3.2.3. Câncer de Vagina	1
1.3.2.4. Câncer Peniano	2
1.3.2.5. Câncer de Cabeça e pescoço	2
1.4. HPV em imunocomprometidos	2
1.5. Vacinas HPV	4
1.5.1. Composição	4
1.5.2. Imunogenicidade	5
1.5.2.1. Métodos Laboratoriais para avaliação de imunogenicidade	6
1.5.3. Eficácia	7
1.5.4. Segurança	8
1.5.5. Uso da vacina de HPV em imunodeprimidos	9
1.6. Revisão Sistemática e Metanálise	10
2. OBJETIVOS	1
3. MATERIAIS E MÉTODOS	2
3.1. Protocolo e Registro	2
3.2. Formulação da Pergunta	2
3.3. Critérios de Seleção dos Estudos	3
3.4. Estratégia de Busca de Potenciais Estudos Elegíveis	4
3.5. Elaboração da estratégia de busca	6
3.6. Seleção dos Estudos	7
3.6.1. Triagem dos artigos pelo Título e pelo resumo	7
3.6.2. Seleção final dos artigos	8
3.7. Extração de dados	8
3.8. Avaliação da Qualidade dos estudos	9

3.9.	Análise Estatística.....	10
3.9.1.	Avaliação de Heterogeneidade	11
4.	RESULTADOS	12
4.1.	Busca e Seleção dos Estudos.....	12
4.2.	Características dos Estudos Seleccionados.....	14
4.3.	Avaliação de Risco de Viés	21
4.4.	Avaliação dos Desfechos	22
4.4.1.	Imunogenicidade.....	22
4.4.1.1.	Imunogenicidade na população de LES.....	23
4.4.1.1.1.	Metanálise da taxa de soroconversão para os HPV vacinais nos estudos envolvendo mulheres com LES incluídos nessa revisão.....	27
4.4.1.2.	Imunogenicidade das vacinas HPV em portadores de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) 32	
4.4.1.3.	Imunogenicidade da vacina HPV4v em portadores de doença inflamatória intestinal (DII).....	35
4.4.1.4.	Imunogenicidade da vacina HPV em receptores de transplante de órgão sólidos 38	
4.4.1.4.1.	Metanálise das taxas de soroconversão nos estudos que avaliaram as vacinas HPV em transplantados de órgãos sólidos.....	43
4.4.2.	Imunogenicidade das vacinas HPV em outros grupos de imunodeprimidos ...	48
4.4.2.1.	Dermatomiosite Juvenil (DMJ).....	50
4.4.2.2.	Transplantados de células tronco hematopoiéticas (TCTH)	51
4.4.2.3.	Síndrome WHIM.....	53
4.4.2.4.	Diversas populações imunossuprimidas com resultados de imunogenicidade agrupados 54	
4.4.3.	Segurança das vacinas HPV em imunocomprometidos nos estudos incluídos nessa revisão	56
4.4.3.1.	Eventos Adversos Locais	62
4.4.3.2.	Eventos Adversos Sistêmicos	62
4.4.3.3.	Eventos Adversos Graves	63
4.4.3.4.	Agravamento da doença de Base.....	64
4.4.3.4.1.	Estudos com pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico	64
4.4.3.4.2.	Estudos com portadores de Artrite Idiopática Juvenil.....	67
4.4.3.4.3.	Estudos com portadores de Doença Inflamatória Intestinal (DII)	67
4.4.3.4.4.	Estudos com portadores de Dermatomiosite Juvenil	67
4.4.3.1.	Rejeição aguda em transplantados.....	68
5.	DISCUSSÃO	70
6.	CONCLUSÕES.....	75
7.	ANEXOS	77

7.1.	Anexo 1: Estratégia de Busca nas bases eletrônicas	77
7.2.	Anexo 2: Ferramenta Downs e Black ⁶¹ traduzida.....	80
7.3.	Anexo 3: Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta Downs e Black ⁶¹	85
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HPV	Papilomavirus Humano
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico
ORF	Open Reading frame
IST	Infecção sexualmente transmissível
HPV4v	Vacina de HPV quadrivalente
HPV2v	Vacina de HPV bivalente
HPV9v	Vacina de HPV nonavalente
ASCUS	Células escamosas atípicas de significado incerto
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
PCR	Reação em cadeia da polimerase
OMS	Organização mundial da saúde
PeIN	Neoplasia intraepitelial peniana
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assays
VLP	Virus-like particles
cLIA	Multiplexed Luminex Assay
MAb	Anticorpos monoclonais
MIA	Multiplex immuno assay
AIS	Adenocarcinoma in situ

GMT	Títulos médios geométricos
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
MESH	Medical Subject Headings
DMJ	Dermatomiosite juvenil
AIJ	Artrite idiopática juvenil
DII	Doença inflamatória intestinal
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
TNF	fator anti-necrose
DRC	Doença renal crônica
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
EAPV	Eventos adversos após vacinação
CMV	Citomegalovirus
JADAS-27	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
IC	intervalo de confiança

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURA 1: Fluxograma da seleção dos artigos para esta Revisão Sistemática da imunogenicidade e segurança das vacinas HPV em imunodeprimidos não HIV/aids

FIGURA 2: Metanálise da taxa de soroconversão para o HPV-6 em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), no mês 7 (um mês após completar o esquema vacinal)

FIGURA 3: Metanálise da taxa de soroconversão para o HPV-11 em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), no mês 7 (um mês após completar o esquema vacinal)

FIGURA 4: Metanálise da taxa de soroconversão para o HPV-16, em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), no mês 7 (um mês após completar o esquema vacinal)

FIGURA 5: Metanálise da taxa de soroconversão para o HPV-18 em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), no mês 7 (um mês após completar o esquema vacinal)

FIGURA 6: Metanálise da taxa de soroconversão para HPV-6 em transplantados de órgãos sólidos

FIGURA 7: Metanálise das taxas de soroconversão para HPV-11 em transplantados de órgãos sólidos

FIGURA 8: Metanálise da taxa de soroconversão para HPV-16 em transplantados de órgãos sólidos

FIGURA 9: Metanálise da taxa de soroconversão para HPV-18 em transplantados de órgãos sólidos

FIGURA 10: Metanálise da taxa de “flare” nas mulheres com lúpus eritematoso sistêmico durante o período do estudo.

FIGURA 11: Metanálise da taxa de rejeição aguda do enxerto em transplantados renais durante o período do estudo.

TABELA 1: Tipos de HPV e manifestação clínica

TABELA 2: Características das vacinas de HPV disponíveis comercialmente

TABELA 3: Descrição da Estratégia PICO

TABELA 4: Bancos de Dados utilizados para busca

TABELA 5: Características dos estudos de imunogenicidade e segurança das vacinas HPV em imunossuprimidos selecionados para revisão

TABELA 6: Classificação dos artigos utilizando a ferramenta de Downs e Black

TABELA 7: Características dos estudos que avaliaram as vacinas de HPV em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES)

TABELA 8: Resultados de imunogenicidade (Soroconversão [%] e Títulos Médios Geométricos (GMT) de anticorpos nos estudos de vacinas HPV em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES)

TABELA 9: Resultados de Imunogenicidade (Soroconversão [%] e Títulos geométricos Médios [GMT] nos estudos com mulheres com artrite idiopática juvenil (AIJ)

TABELA 10: Características dos estudos de DII

TABELA 11: Resultados de Imunogenicidade (Soroconversão e Títulos Médios Geométricos [GMT] de anticorpos) nos estudos que avaliaram a vacina HPV em portadores de doença inflamatória intestinal (DII)

TABELA 12: Características dos estudos que avaliaram a imunogenicidade das vacinas HPV em transplantados de órgãos sólidos

TABELA 13: Soroconversão e Títulos Médios Geométricos (GMT) nos estudos que avaliaram vacinas HPV em Transplantados de órgãos sólidos

TABELA 14: Características dos estudos com diversas populações

TABELA 15: Soroconversão e Títulos Médios Geométricos (GMT) nos estudos que avaliaram vacinas HPV em portadores de dermatomiosite juvenil

TABELA 16: Soroconversão e Títulos Médios Geométricos (GMT) nos estudos que avaliaram vacinas HPV em TCTH

TABELA 17: Resultados de Imunogenicidade (Taxas de Soroconversão [%] e Títulos Médios Geométricos [GMT] de anticorpos) do artigo que estudou Síndrome de WHIM

TABELA 18: Resultados de Imunogenicidade (Taxas de Soroconversão [%] e Títulos Médios Geométricos [GMT] de anticorpos) que estudo diversas populações

TABELA 19: Resultados dos estudos de segurança das vacinas HPV em imunodeprimidos não-HIV incluídos nessa revisão

RESUMO

Infante V. *Uso das vacinas de HPV em imunocomprometidos (não HIV/AIDS): revisão sistemática da literatura e metanálise* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: O HPV causa uma grande variedade de lesões e neoplasias, a maioria envolvendo a região anogenital. Infecção persistente por tipos oncogênicos de HPV é responsável pela quase totalidade dos cânceres de colo de útero. Mulheres imunossuprimidas apresentam maior risco de câncer cervical do que mulheres saudáveis, devido ao uso prolongado de imunossupressores. A segurança, imunogenicidade e eficácia das vacinas HPV em imunossuprimidos não são bem conhecidas. **Métodos:** Foi realizada revisão sistemática e metanálise para avaliar a segurança e imunogenicidade das vacinas HPV em imunocomprometidos, excluindo pessoas vivendo com HIV/aids. Foi realizada busca nas bases de dados mais relevantes (PubMed, Embase, Scopus, LILACS, Web of Science, Clinical Trials, International Clinical Trials Registry Platform, OpenGrey), até julho de 2020. Foram incluídos estudos que avaliaram a imunogenicidade (taxas de soroconversão e títulos médios geométricos [GMT] de anticorpos para os tipos de HPV vacinais) ou segurança de qualquer vacina HPV. **Resultados:** Foram identificados 3.467 artigos, dos quais 23 foram selecionados para revisão. Foram incluídos ensaios clínicos abertos não randomizados e estudos de coorte, que avaliaram as vacinas HPV bivalente (HPV2v) e quadrivalente (HPV4v), em pessoas com doenças inflamatórias imunomediadas, principalmente lúpus eritematoso sistêmico (LES), mas também dermatomiosite juvenil (DMJ), artrite idiopática juvenil (AIJ) e doença inflamatória intestinal (DII); transplantados de órgãos sólidos (TOS) e transplantados de células tronco-hematopoiéticas (TCTH). A maioria dos estudos que avaliou a vacina HPV em doenças inflamatórias imunomediadas envolveu mulheres jovens com baixa atividade da doença; os estudos com receptores de TOS envolveram homens e mulheres. A qualidade dos estudos foi classificada como boa. Cinco artigos avaliaram a imunogenicidade de vacinas HPV em mulheres com LES um mês após a última dose da vacina e foram incluídos na metanálise. As taxas de soroconversão nas participantes com LES foram de 89,3% (IC95%, 0,25-0,85) para HPV6; 92,4% (IC95%, 0,82-1,02) para HPV11; 96,4% (IC95%, 0,93-0,98) para HPV16; e 91,8% (IC95%, 0,85-0,98) para HPV18. A metanálise da imunogenicidade em TOS incluiu quatro estudos, com as seguintes taxas de

soroconversão: 54,6% (IC95%, 0,77-1,02) para HPV6; 73,8% (IC95%, 0,59-0,89) para HPV11; 85,1% (IC95%, 0,69-1,01) para HPV16; e 61% (IC95%, 0,24-0,99) para HPV18. Os artigos que avaliaram outros imunossuprimidos, assim como os resultados dos títulos de anticorpos foram incluídos na análise qualitativa. Dor no local da injeção foi o evento adverso (EA) mais comum. Não foi relatado nenhum EA grave associado à vacina HPV nos artigos revistos. Cinco estudos que avaliaram exacerbação do LES após vacinação foram incluídos em metanálise. A taxa de exacerbação do LES foi de 12,6% (IC95%, 0,04-0,21). Metanálise da taxa de rejeição aguda do órgão transplantado após vacinação nos receptores de TOS incluiu seis artigos e encontrou taxa de 8,4% (IC95%, 0,02-0,15). Conclusões: Poucos estudos, com amostra pequena, avaliaram as vacinas HPV em imunossuprimidos. Mulheres com LES tiveram taxas de soroconversão semelhante à da população saudável. Os TOS apresentaram taxas de soroconversão menores que a população saudável, principalmente para HPV6 e HPV11. Em geral, os títulos de anticorpos foram mais baixos nos imunossuprimidos. As vacinas HPV foram seguras nessas populações.

Descritores: Vacina quadrivalente recombinante contra HPV tipos 6, 11, 16, 18; Imunogenicidade da vacina; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Imunossupressão; Doenças autoimunes; Transplante de órgãos; Metanálise.

ABSTRACT

Infante V. *Use of HPV vaccines in immunocompromised persons (non-HIV/AIDS): a systematic review and meta-analysis* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Introduction: HPV causes a wide variety of lesions and neoplasms, most of which involve the anogenital area. Oncogenic HPV persistent infection is responsible for almost all cervical cancers. Immunosuppressed women are at higher risk of cervical cancer than healthy women, due to the long use of immunosuppressors. The safety, immunogenicity, and efficacy of HPV vaccines in immunosuppressed persons are not well known. **Methods:** A systematic review and meta-analysis was performed to evaluate the safety and immunogenicity of HPV vaccines in immunocompromised individuals, excluding persons living with HIV/AIDS. The search was conducted in the most relevant databases (PubMed, Embase, Scopus, LILACS, Web of Science, Clinical Trials, International Trials Registry Platform, Open Grey), up to July 2020. Studies that evaluated the immunogenicity (seroconversion rates and antibody geometric mean titers [GMT] of HPV vaccine types) or safety of any HPV vaccine were included. **Results:** We identified 3,467 articles, of which 23 articles were selected for review. Open-label not randomized clinical trials and cohort studies that assessed bivalent or quadrivalent HPV recombinant vaccines in persons with immune-mediated inflammatory diseases, mainly Systemic Lupus Erythematosus (SLE), but also juvenile dermatomyositis (JDM), juvenile idiopathic arthritis (JIA), and inflammatory bowel disease (IBD); solid organ transplantation (SOT) and hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT). Most studies that evaluated immune-mediated inflammatory diseases involved young women with low activity disease, whereas studies with SOT recipients involved both men and women. The quality of the reviewed studies was considered as good. Five articles evaluated HPV vaccine immunogenicity in the SLE women, a month after the last vaccine dose, and were included in a meta-analysis. Seroconversion rates among SLE participants were 89.3% (95%CI, 0.25-0.85) for HPV6; 92.4% (95%CI, 0.82-1.02) for HPV11; 96.4% (95%CI, 0.93-0.98) for HPV16; and 91.8% (95%CI, 0.85-0.98) for HPV18. A meta-analysis of SOT recipients included four studies and the following seroconversion rates were found: 54.6% (95%CI, 0.77-1.02) for HPV6; 73.8% (95%CI, 0.59-0.89) for HPV11; 85.1%

(95%CI, 0.69-1.01) for HPV16; and 61% (95%CI, 0.24-0.9) for HPV18. Other articles, that evaluated other immunosuppressed diseases were included in the qualitative analysis only. Pain at the injection site was the most common adverse event (AE). No serious AE were seen in the reviewed articles. A meta-analysis of SLE flare after HPV vaccination included five studies and found SLE flare rate of 12.6% (95% CI, 0.04-0.21). Meta-analysis of acute rejection of the transplanted organ including six studies found a rejection rate of 8.4% (95%CI, 0.02-0.15). Conclusions: Few studies with a small sample size evaluated HPV vaccines in the immunosuppressed population. Women with SLE had seroconversion rates similar to healthy population. SOT recipients had lower seroconversion rates as compared to healthy persons, particularly to HPV6 and HPV18. Immunosuppressed persons had lower antibody GMT. HPV vaccines were safe in these population.

Descriptors: Human papillomavirus recombinant vaccine quadrivalent, types 6, 11, 16, 18; Immunogenicity, vaccine; Drug-related side effects and adverse reactions; Immunosuppression; Autoimmune diseases; Organ transplantation; Meta-analysis.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Papiloma Vírus Humano

O Papilomavirus Humano (HPV) pertence ao gênero Papillomavirus da família Papillomaviridae. É um vírus DNA de dupla fita, não envelopado contendo 7.900 pares de bases moleculares.¹ Uma característica comum entre os papilomavirus é a localização das ORFs (open reading frame) numa mesma hélice do DNA viral. A hélice de DNA que codifica o RNA contém aproximadamente dez ORFs classificados em precoce e tardio. O ORF precoce está localizado no fragmento que codifica a transformação celular - proteínas E1-E8, as quais são reguladoras virais, incluindo aquelas necessárias para a iniciação da replicação do DNA viral. Já o ORF tardio codifica proteínas do capsídeo (L1 e L2), expressas somente em células produtivamente infectadas.²

Cada proteína expressa pelas ORF precoces tem uma função específica:

- E1: responsável pela replicação plasmidial viral.
- E2: modulador da transcrição viral e tem um papel na replicação viral.
- E4: formam redes citoplasmáticas filamentosas que compartilham a mesma distribuição celular que os filamentos intermediários de citoqueratina, com os quais eles podem interagir.
- E5: localizada na membrana celular, previne a acidificação dos endossomas e regula a transformação do receptor de fator de crescimento da epiderme, contribuindo para a oncogenicidade do HPV.
- E6 e E7: apresentam capacidade de transformação celular, através da ligação a receptores celulares e proteínas supressoras de tumores, além de inibirem a apoptose

celular. Ambas são importantes para o processo de replicação viral, já que interagem com diversas proteínas celulares. Existem diferenças entre as proteínas E6/E7 dos HPV de alto risco e os de baixo, mas estas diferenças são mais quantitativas do que qualitativas.^{1;2}

Tipos distintos de HPV compartilham menos de 90% da sequência de DNA que codifica a proteína de superfície L1.

A transmissão do HPV é por contato sexual, sendo a mais comum infecção sexualmente transmissível (IST).

1.2. Tipos de HPV

Há mais de 200 tipos de HPV reconhecidos até o momento, sendo cada tipo relacionado a processos histopatológicos distintos.³ Os tipos de HPV são divididos em dois grupos: HPV de baixo risco, não oncogênicos, associados às verrugas genitais e papilomatose respiratória recorrente, doença rara, porém clinicamente significativa; e os HPV de alto risco, oncogênicos, associados a cânceres cervical, vaginal, vulvar, peniano, anal e de orofaringe.¹

Os principais tipos de HPV e suas repercussões clínicas estão apresentados na tabela 1.

TABELA 1. Tipos de HPV e manifestação clínica

Tipos de HPV X Apresentação Clínica		
Doença	Tipos mais frequentes	Tipos menos frequentes
Verrugas plantares	1,2	4,63
Condiloma acuminato	6,11	16,18, 31,33,35,40,42,43, 44,45,51,52,53,54,55,56, 58,59,66,68,70
Papilomatose respiratória recorrente	6,11	16,18,31,33,35,39
Lesões intraepiteliais de baixo grau	6,11	16,18,31,33,35,42,43,44, 45,51,52,54,61,70,72,74
Lesões intraepiteliais de alto grau	16,18	6,11,31,33,34,35,39,42,44, 45,51,52,56,58,66,67
Carcinoma cervical	16,18	31,33,35,39,45,51,52,56,58, 59,66,67,68,73,82

Fonte: adaptada de Mandell et al¹

1.3. Ciclo da Infecção por HPV

O ciclo de infecção por HPV está diretamente relacionado à diferenciação celular epitelial, a qual se inicia quando partículas virais alcançam a camada basal do epitélio, se ligam e entram na célula, processo que é totalmente dependente da expressão de genes virais.^{1;4} O ciclo de vida do HPV se inicia através de microtraumas ocorridos no epitélio, expondo as células basais à entrada do vírus. O genoma do HPV se estabelece como episomo, aproximadamente 50 cópias por célula, replicando em sincronia com o DNA da célula hospedeira. O estabelecimento e a manutenção dos genomas do HPV estão associados com a produção das proteínas precoces E1, E2, E5, E6 e E7.

Ao iniciar a divisão celular, as células basais migram para a região suprabasal e se diferenciam. Os queratinócitos, por sua vez, terminam seu ciclo celular logo que são destacados do pavimento membranar.

As células infectadas por HPV entram na fase S do ciclo celular uma vez atingida a camada suprabasal, ocorrendo amplificação do genoma viral em mil cópias por célula. Alguns autores especulam, que durante a persistência viral, o sistema imune do hospedeiro mantém a infecção neste estágio.^{2;4} Paralelamente à amplificação do DNA,

existe a síntese das proteínas E1 e E4, juntamente com proteínas do capsídeo (L1 e L2), resultando na formação dos vírions infectantes. Os vírions são liberados ao ambiente na camada superior, onde o epitélio é descamado.

Nas lesões cervicais não cancerosas, o genoma do HPV não se integra ao DNA da célula hospedeira como ocorre nas infecções por HPV de alto-risco. Esta integração do DNA viral acelera o processo de malignidade em câncer cervical.

1.4. Prevalência da infecção por HPV

A prevalência da infecção por HPV varia de acordo com o sexo, idade, população e região geográfica.⁵ O pico de incidência da infecção por HPV ocorre na população mais jovens, menores de 25 anos. Porém, nas regiões da América do Sul, Central e África ocidental, é observado um segundo pico em mulheres mais velhas, acima de 45 anos.⁶ A prevalência mundial estimada da infecção por HPV em mulheres com citologia cervical normal é de 11,7%. Nos ensaios clínicos das vacinas quadrivalente (HPV4v) e nonavalente (HPV9v), que envolveram aproximadamente 14.000 mulheres de 16-26 anos (sem história de HPV prévia e com poucos parceiros sexuais), a prevalência de positividade ao DNA-HPV de 14 tipos testados no momento de inclusão foi de 36,8% (estudo da HPV4v) e 37,2% (estudo da HPV9v).⁷ Quando é avaliada a infecção em mulheres com lesões precursoras de câncer cervical, a prevalência aumenta gradativamente conforme o tipo de lesão encontrada: 52,5% em células escamosas atípicas de significado incerto (ASCUS), 74,8% em lesões intraepiteliais grau 1 (NIC 1) e 88,9% em lesão de alto grau (NIC 2 e 3).⁶ Dados sobre o papel do HPV em outros

cânceres anogenitais são limitados, porém vem aumentando a evidência da sua relação com cânceres anais, de vulva, vagina e pênis.⁸

Há poucos dados de prevalência da infecção oral por HPV em população saudável. Alguns estudos mostraram prevalência de até 18,3%.⁸ Montaldo et al.⁹ realizaram PCR em amostras de saliva de pacientes saudáveis, encontrando prevalência de 18,3% de HPV em sujeitos entre 46 e 55 anos, maioria mulheres, sendo que os principais tipos encontrados foram o 16 e o 31.⁹ Ao avaliar a prevalência em indivíduos com câncer, a prevalência aumenta consideravelmente.⁸

1.5. HPV e câncer

O HPV causa uma grande variedade de lesões e neoplasias, a maioria delas envolvendo a região anogenital. Infecção persistente por tipos oncogênicos de HPV é responsável pela quase totalidade dos cânceres de colo de útero. O câncer cervical representa cerca de 85% dos casos de câncer associados ao HPV¹⁰. O HPV é também responsável por 90% dos cânceres de ânus, 50% dos cânceres de pênis, 40% dos cânceres de vulva, 70% dos cânceres de vagina e 20-60% dos cânceres de orofaringe. Os HPV 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais e 80-90% dos cânceres de outros sítios anatômicos¹¹.

1.3.1. Epidemiologia do Câncer de colo de útero no Mundo e no Brasil

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou, em 2018, em torno de 311 mil mortes de mulheres devido ao câncer de colo de útero, sendo que 85% ocorreram em

países não desenvolvidos, onde muitas mulheres não têm acesso aos programas de rastreamento.¹² Na América Latina, o câncer cervical é a principal causa de morte por neoplasia entre mulheres de 20 a 40 anos, e a terceira causa de câncer em mulheres, atrás apenas dos cânceres de mama e pulmão¹³.

No Brasil, em 2018, foram estimados 16.370 casos novos, com incidência de 17,11 casos por 100 mil mulheres.¹⁴ No Brasil, as taxas de incidência e mortalidade de câncer de colo de útero estimadas apresentam valores intermediários em relação aos países em desenvolvimento, contudo são elevadas se comparadas com países desenvolvidos, como Estados Unidos, Austrália, Canadá e Japão, os quais têm as menores taxas mundiais.¹⁵ A região Norte do Brasil concentra as maiores taxas de incidência e mortalidade, respectivamente, 26,24 casos por 100 mil mulheres e aproximadamente 12,24 mortes por 100 mil mulheres. Após a região norte, as regiões Centro-Oeste e Nordeste tem as maiores taxas de incidência, seguidas da região sudeste e sul. A região sudeste tem as menores taxas de mortalidade do país com 3,64 por 100 mil mulheres.¹⁵

1.3.2. Epidemiologia de Câncer anogenital exceto colo do útero no Mundo e no Brasil

Os cânceres anogenitais abrangem o câncer de pênis, vulva, vagina e anal. A estimativa de incidência destes cânceres é bem mais baixa do que a do câncer de colo de útero.⁶

1.3.2.1. Câncer Anal

É raro na população geral, com incidência mundial média de um caso para 100 mil habitantes⁸. A incidência é maior em homens que fazem sexo com homens, mulheres com história de câncer cervical ou vulvar e pessoas imunodeprimidas, incluindo pessoas vivendo com HIV/aids e transplantados de órgãos. Deve ser destacada a alta incidência em homens na região de Mântua, na região da Lombardia, Itália, com a maior incidência mundial.⁸ No Brasil, a maior incidência está em Florianópolis, Santa Catarina, com 1,3 casos para 100 mil pessoas por ano.⁸

1.3.2.2. Câncer Vulvar

Também um câncer raro entre as mulheres em todo o mundo, com estimativa de 27.000 novos casos, em 2008.⁸ Possui dois tipos histológicos com fatores de riscos distintos: basaloide, que é mais associado ao HPV e ocorre em mulheres jovens; e os tipos queratinizantes, que ocorrem em mulheres idosas e não são associados ao HPV. No Brasil, a maior incidência relatada é de 1,8 casos por 100 mil mulheres ao ano, no estado de Minas Gerais.⁸

1.3.2.3. Câncer de Vagina

Considerado um câncer raro, foram estimados 13.000 novos casos no mundo, em 2008⁸, sendo que, como os anteriores, a maioria dos casos ocorre em países subdesenvolvidos. No Brasil, Florianópolis, Santa Catarina, é a cidade com a maior taxa de incidência desta neoplasia, 0,7 casos por 100 mil mulheres ao ano.⁸

1.3.2.4. Câncer Peniano

Com registro de 22.000 casos, no mundo, anualmente, é também associado à infecção por HPV, principalmente o tipo histológico basaloide. A lesão cancerígena peniana precursora (PeIN) é rara, mas quando presente possui positividade de 60-100% para o DNA de HPV.⁸ No Brasil, o estado com a maioria dos casos é Goiás, com taxa de 2,1 casos por 100 mil homens ao ano.⁸

1.3.2.5. Câncer de Cabeça e pescoço

Os cânceres de cabeça e pescoço têm o tabaco e o álcool como principais fatores de risco, porém estudos mais recentes mostraram a associação entre o HPV e esses cânceres, principalmente em populações mais jovens. Mundialmente, ocorrem cerca de 456.000 casos novos ao ano, sendo que em torno de 38.000 casos são associados ao HPV.^{6; 9}

1.4. HPV em imunocomprometidos

A combinação de infecção persistente por HPV oncogênico e a resposta imune do hospedeiro determinam a evolução da infecção.⁵ Sendo assim, em indivíduos com imunidade comprometida, o risco de cânceres associados ao HPV é mais alto que na população em geral.¹⁶

Pessoas vivendo com HIV/aids, assim como transplantados de órgãos e outros imunocomprometidos apresentam maior risco de infecção persistente e doença associada ao HPV.¹⁷ Mulheres vivendo com HIV/aids têm risco de desenvolvimento de câncer

cervical aumentado em 2-22 vezes em comparação a mulheres soronegativas para HIV¹⁷. A prevalência de lesões precursoras de câncer cervical é também aumentada em transplantadas, mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES) em uso de terapia imunossupressora, e outras doenças graves como insuficiência renal dialítica¹⁶. A imunodepressão é também associada ao desenvolvimento de câncer vulvar invasivo. Comparadas à população geral, mulheres transplantadas têm risco de câncer vulvar aumentado em 100 vezes, risco esse que pode ser ainda maior que de mulheres vivendo com HIV/aids, na dependência da condição imunológica dessas últimas¹⁷.

Câncer anal é um problema particular em homens que fazem sexo com homens soropositivos para HIV, que têm aumento de risco de cerca de 37 vezes¹⁷. Transplantados renais têm aumento de risco de desenvolvimento de câncer cervical de cerca de 14 vezes, de câncer vulvar de 50 vezes e de câncer anal de 100 vezes, quando comparados à população geral¹⁸.

Em indivíduos imunodeprimidos, os cânceres tendem a ser mais agressivos que em pacientes imunocompetentes e são importantes causa de morte nesta população. O risco aumentado de doença e morte por câncer, após transplante de órgãos, é atribuído à imunossupressão terapêutica crônica para evitar a rejeição do transplante¹⁷. Verrugas associadas ao HPV são também problema frequente em transplantados de órgãos^{19; 20}.

No Brasil, vários estudos avaliaram a prevalência da infecção por HPV na população geral e em pessoas vivendo com HIV/aids. Poucos estudos avaliaram a prevalência da infecção por HPV em mulheres com doenças reumatológicas em uso de tratamento imunossupressor. Um estudo em São Paulo encontrou menor frequência de infecção por HPV em mulheres com artrite reumatoide (14%), quando comparadas aos controles (30%)²¹. Já um estudo da Bahia, encontrou maior prevalência de infecção por HPV em mulheres com lúpus (80,7%) em comparação ao grupo controle (35,7%)²². Outro

estudo, no Rio de Janeiro, também encontrou maior prevalência de infecção por HPV em mulheres com lúpus (20,2%) em comparação aos controles (7,3%), sendo que o uso de terapia imunossupressora foi associado à infecção por HPV²³. Na Bahia, um estudo encontrou maior frequência de condiloma vulvar em mulheres com lúpus em comparação aos controles (11% vs. 1%, $p < 0.001$)²⁴.

1.5. Vacinas HPV

1.5.1. Composição

As vacinas HPV são constituídas por proteínas estruturais do capsídeo viral (L1) recombinantes, que se juntam formando partículas virais vazias (*DNA-free virus-like particles*, VLP). Há três vacinas disponíveis comercialmente: uma vacina bivalente (HPV2v), que contém proteínas recombinantes do capsídeo (L1) dos HPV oncogênicos 16 e 18, responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais em todo o mundo; uma vacina quadrivalente (HPV4v), que além dos HPV-16 e 18, contém também os tipos 6 e 11, não oncogênicos, responsáveis por 90% das verrugas genitais, e uma vacina nonavalente (HPV9v), que contém os HPV-6, 11, 16 e 18, e mais os tipos oncogênicos 31, 33, 45, 52 e 58 (Tabela 2)^{11; 25}Esses cinco tipos de HPV adicionais na vacina HPV9v são responsáveis por cerca 18% dos cânceres cervicais, aumentando a cobertura da vacina em cerca de 90% dos cânceres cervicais. A vacina HPV9v foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mas não está comercializada no Brasil²⁶. As vacinas não contêm timerosal, antibióticos ou outros preservativos²⁷.

TABELA 2. Características das vacinas de HPV disponíveis comercialmente

Vacinas de HPV atualmente disponíveis comercialmente			
Vacina	Bivalente (HPV2v)	Quadrivalente (HPV4V)	Nonavalente (HPV9v)
Nome do produtor	Cervarix, GSK	Gardasil, Merck	Gardasil-9, Merck
Tipos de HPV	HPV 16 e 18, oncogênicos	HPV 16 e 18, concogênicos HPV 6 e 11, não oncogênicos	HPV 6 e 11, não oncogênicos HPV 16, 18, 31,33,45,52 e 58, oncogênicos
Dose proteína L1	20/20µg	20µg (HPV 6 e 18) 40µg (HPV 11 e 16)	30µg / 40µg/ 60µg / 40µg / 20µg / 20µg / 20µg / 20µg / 20µg de HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58
Célula produtora	Trichoplusiani (Hi5), linhagem celular de inseto infectada com baculovirus com L1 recombinante	<i>Saccharomyces cere</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adjuvante	500µg AS04 (monofosforil lipid A + hidróxido de Alumínio)	225µg de sulfato de	500µg de Sulfato de Alumínio
Esquema Vacinal	3 doses: 0,1 e 6 meses, ou 2 doses: 0 e 6 meses, para adolescentes de 9 a 14 anos	3 doses: 0,1 e 6 meses, ou 2 doses: 0 e 6 meses, para adolescentes de 9 a 14 anos	3 doses: 0,1 e 6 meses, ou 2 doses: 0 e 6 meses, para adolescentes de 9 a 14 anos

1.5.2. Imunogenicidade

As vacinas HPV induzem forte resposta de anticorpos IgG neutralizantes tipo-específicos. Em mulheres imunocompetentes, os títulos de anticorpos após vacinação são até 100 vezes mais altos que após a infecção natural. Há evidências de que os anticorpos séricos neutralizantes são responsáveis pela proteção induzida pela vacina²⁸. IgG é o anticorpo predominante nas secreções vaginais e o mecanismo proposto de proteção é por

transudação de IgG pelo epitélio vaginal²⁷. Correlatos de proteção, isto é, a concentração mínima de anticorpos correlacionada com proteção clínica, não foram estabelecidos¹¹; ²⁹. Porém, há evidências de que os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina são bem mais altos que os necessários para a proteção, uma vez que títulos mais baixos, induzidos por apenas uma dose da vacina bivalente, foram protetores em um estudo¹⁰.

1.5.2.1. Métodos Laboratoriais para avaliação de imunogenicidade

Existem alguns métodos para quantificar a resposta de anticorpos para o HPV, incluindo testes de neutralização *in vivo*, testes de pseudoneutralização *in vitro*, radioimunoensaios competitivos e ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays). O método considerado padrão ouro é o de neutralização. No entanto, uma vez que é extremamente difícil cultivar HPV *in vitro*, os pesquisadores desenvolveram ensaios de pseudo-neutralização para VLP L1 e L2 e outros ensaios substitutos para avaliar a resposta imune.³⁰

O mais utilizado nos estudos da vacina HPV4v é o “multiplexed Luminex Assay” (cLIA), imunoensaios competitivos que utilizam anticorpos monoclonais neutralizantes (MAbs) que se ligam a epítomos conformacionais em L1. Esses ensaios são sensíveis, tipos específicos e não medem anticorpos para proteína L1 desnaturada, podendo subestimar os níveis de anticorpos protetores totais.^{30; 31} Por não possuir correlato de proteção, foram atribuídos valores arbitrários que são utilizados universalmente. Para o HPV-6, foi estabelecido o valor arbitrário de 20mMU (miliMerckUnits), para o HPV-11, de 16mMU, para o HPV-16, de 20mMU, e para o HPV-18 de 24mMU.^{32; 33}

Outro método, utilizado nos estudos da vacina HPV2v, é o “Multiplex immuno assay” (MIA), cujo método de avaliação é igual ao anterior³⁴, contudo com valores de cut-off diferentes dos atribuídos para o método cLIA; para o HPV-16, foi estabelecido o valor de 9 Luminex Units/mL e, para o HPV-18, 13 Luminex Units/mL. ^{34; 35} Scherpenisse et al³⁴ utilizaram o teste MIA para avaliar a soroprevalência de HPV na Holanda, e compararam os métodos cLIA e MIA para os tipos 16 e 18, encontrando concordância entre os métodos de 96,4% e 97%, respectivamente.

1.5.3. Eficácia

As vacinas HPV2v e HPV4v foram testadas em mulheres de 15 a 26 anos, em ensaios clínicos de fase 3 que avaliaram, como desfecho, lesões precursoras de câncer cervical: neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 2 e 3, adenocarcinoma in situ (AIS), NIC-1 e infecção persistente por HPV. Em seguimento de quatro anos, estas vacinas tiveram alta eficácia (90-100%) na proteção de novas infecções e lesões precursoras (NIC-2 e 3 e AIS) pelos tipos vacinais, em mulheres imunocompetentes, sem infecção prévia por HPV (soronegativas e DNA negativas para os tipos de HPV vacinais, no momento da inclusão), que receberam pelo menos uma dose da vacina^{10; 11; 29; 36}.

Proteção cruzada parcial contra lesões precursoras por outros tipos de HPV (não vacinais, 31 e 45) foi relatada, principalmente após a vacina HPV2v³⁷.

A vacina HPV4v teve também alta eficácia (>95%) na proteção de verrugas genitais pelos tipos vacinais^{29; 36}. A vacina HPV9v apresentou proteção direta robusta (>94%) contra doença cervical de qualquer grau e, especificamente, doença cervical de alto grau, doença vulvar e vaginal de qualquer grau, condiloma em ensaio clínico que teve como grupo de comparação, coorte histórica que recebeu placebo nos ensaios clínicos de fase 3 da vacina HPV4v.⁷

A duração da proteção induzida pelas vacinas e a necessidade de doses de reforço ainda não são bem conhecidas. Em mulheres imunocompetentes, foi demonstrada persistência de anticorpos e eficácia por até 8-10 anos após a vacinação^{11;36}. Resposta de anticorpos tipo “*booster*” à dose de reforço administrada cinco anos após a vacinação básica foi demonstrada para a vacina HPV4v.^{11;36} Para a vacina HPV9v, foi demonstrada persistência de anticorpos em 77,5 a 100% das vacinadas, até 60 meses após o esquema de três doses da vacina.³⁸

1.5.4. Segurança

As três vacinas apresentam excelente perfil de segurança. Reações no local de aplicação (dor, eritema e edema) são frequentemente relatados com as duas vacinas, porém são de curta duração e resolvem espontaneamente.²⁷ Em ensaio clínico que comparou diretamente as vacinas HPV2v e HPV4v, dor no local da injeção foi significativamente mais frequente com a vacina HPV2v que com a vacina HPV4v, respectivamente 92,4% (IC95% 90,4-95) e 71,6% (IC95%, 67,5-75,4).³⁹ A maior frequência de eventos adversos locais com a vacina HPV2v é atribuída ao adjuvante (AS04). Nos ensaios clínicos, os participantes que receberam a vacina HPV9v tiveram mais eventos adversos locais do que os que receberam a vacina HPV4v: dor (90,7% vs. 84,9%), porém mais de 90% destes eventos foram de intensidade leve a moderada.²⁵ Eventos adversos sistêmicos também foram relatados, principalmente cefaleia e síncope imediatamente após vacinação, esta última atribuída a síndrome vasovagal²⁷. Como precaução, adolescentes vacinadas devem permanecer sentadas, em observação, por 15 minutos após a vacinação.

Um estudo de revisão relatou que no período de 2006 a 2014, 47 milhões de mulheres completaram o esquema vacinal e 59 milhões de mulheres receberam pelo menos uma dose de vacina de HPV.⁴⁰ Os eventos adversos mais relatados foram reações no local de aplicação, cefaleia e tonturas. Síncope após a vacinação é um dos eventos adversos mais relatados¹¹.

Não há evidências consistentes de associação da vacina com doenças autoimunes, como síndrome de Guillain-Barré, doenças desmielinizantes, tireoidite autoimune ou doenças do tecido conectivo (lúpus, artrite reumatoide, ou artrite juvenil)¹¹. Tanto nos ensaios clínicos com meninas de 9 a 26 anos, quanto em meninos da mesma idade, assim como nos mais de dez anos de uso em programas de vacinação, não foi encontrado aumento de incidência de doença autoimune compara da com o grupo controle.²⁹

1.5.5. Uso da vacina de HPV em imunodeprimidos

Vários estudos avaliaram a imunogenicidade e segurança das vacinas de HPV2v e HPV4v em pessoas vivendo com HIV/AIDS.^{41; 42; 43} Uma revisão recente concluiu que ambas as vacinas parecem seguras e imunogênicas, com altas taxas de soroconversão nesta população (crianças, adolescentes e adultos, de ambos os sexos, soropositivos para HIV)⁴⁴, muito embora os títulos de anticorpos sejam, em geral, mais baixos que os de pessoas soronegativas para HIV (particularmente para o HPV-18). Em relação a persistência de anticorpos, Cespedes et al. demonstraram títulos acima da soroconversão um ano após o início da vacinação, porém com títulos mais baixos em comparação ao sétimo mês da primeira dose.⁴⁵

A resposta dos imunodeprimidos à vacinação pode ser diferente de acordo com o grau de imunocomprometimento. Pessoas vivendo com HIV/Aids em uso de terapia

antirretroviral de alta eficácia apresentam resposta imune às vacinas semelhante a pessoas imunocompetentes soronegativas^{46; 47; 48}. Uma revisão sistemática conduzida por Mavundza et al.⁴⁹ concluiu que, apesar da vacina ser imunogênica na população que vive com HIV, os títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos são menores quando comparados com a população não HIV.

Pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos e portadoras de doenças inflamatórias imunomediadas podem necessitar de uso prolongado de imunossupressores, muitas vezes por toda a vida, o que pode ter maior impacto na resposta às vacinas.

Além da menor resposta imune, a segurança das vacinas nos imunocomprometidos é motivo de preocupação, devido a relatos de casos de agravamento da doenças imunomediadas pós-vacinação ou mesmo desencadeamento de um novo evento autoimune.^{50; 51} Muitos estudos mostraram que vacinas inativadas são bem toleradas e seguras nessa população.^{52; 53; 54} Há, no entanto, necessidade de avaliar, especificamente, a segurança das vacinas HPV.

1.6. Revisão Sistemática e Metanálise

Revisão sistemática é o tipo de estudo que reúne, sintetiza e critica um ou mais estudos para fornecer uma impressão geral da extensão, natureza e qualidade da evidência em relação a uma determinada questão de pesquisa, destacando as lacunas entre o que sabemos e o que precisamos saber. Esclarece controvérsias clínicas com maior poder de estudo do que um estudo individual.⁵⁵

Para ser considerada verdadeiramente “sistemática”, uma revisão deve responder uma questão e aplicar uma metodologia explícita e completa para revisar de forma

abrangente todas as informações disponíveis. O uso de um protocolo pré-definido para identificar a literatura relevante e confiável torna a revisão sistemática um estudo de pesquisa em si. Essa metodologia reduz o viés do autor e permite a identificação e discussão das melhores evidências, achados contraditórios e lacunas na literatura. Revisões sistemáticas geralmente sustentam os consensos para prática clínica, que visam incorporar essa evidência científica com informações não empíricas.^{56; 57} Nem toda revisão sistemática possui metanálise, pois em alguns casos não há dados suficientes para serem compilados ou a revisão possui um caráter mais descritivo.

Contudo a melhor evidência na medicina baseada em evidências é de metanálises, que fornecem uma estimativa menos tendenciosa e mais precisa da questão clínica.⁵⁸ É uma técnica estatística para combinar os resultados de diferentes estudos sobre o mesmo tópico e está se tornando popular por resolver discrepâncias na pesquisa clínica. Como tal, uma metanálise é uma síntese quantitativa e objetiva dos achados de uma revisão sistemática, aumentando a força estatística e a precisão, já que estima os efeitos combinando os resultados de estudos anteriores e, assim, superando o problema de tamanho de amostra e poder estatístico inadequados.^{59; 60}

A metanálise pode explorar as fontes de heterogeneidade e identificar subgrupos associados, fornecendo novas ideias para futuros estudos. Quando conduzida corretamente, é considerada evidência decisiva, e ocupa um nível superior na hierarquia de evidências. Portanto, a metanálise é um método padrão mais eficiente e eficaz para resumir os resultados de muitos estudos.^{58; 59; 60}

Desta forma, com o objetivo de sintetizar os dados existentes na literatura sobre a imunogenicidade e segurança da vacina de HPV em pacientes imunodeprimidos não HIV/aids, realizamos este estudo de revisão sistemática com metanálise.

2. OBJETIVOS

Avaliar evidências existentes na literatura sobre:

1. a imunogenicidade das vacinas HPV em imunocomprometidos não HIV/AIDS, através de:
 - Frequência de soroconversão para os sorotipos vacinais e
 - Títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos;
2. a frequência de eventos adversos após vacinação de HPV em imunocomprometidos não HIV/AIDS:
 - Eventos locais e sistêmicos, e
 - Exacerbação da doença de base ou perda do transplante.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura, baseada nas diretrizes metodológicas publicadas pela Cochrane Collaboration⁵⁶ e pelo manual de Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, do Ministério da Saúde do Brasil⁶¹.

3.1. Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática e metanálise foi registrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número **CRD42017055139**.

Todo protocolo foi elaborado nos moldes da Cochrane Library utilizando o programa Review Manager (REVMAN 5) para auxílio.

3.2. Formulação da Pergunta

Para a formulação da pergunta deste estudo, foi utilizada a estratégia PICO, ferramenta amplamente utilizada.

Formulou-se a pergunta: “As vacinas HPV são imunogênicas e seguras para a população imunocomprometida não HIV? “(Tabela 3)

TABELA 3: Descrição da Estratégia PICO

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População	Imunocomprometidos: por doença de base (neoplasias, imunodeficiências congênitas) ou por uso de corticosteroides ou outras drogas imunossupressoras devido a transplante de órgãos sólidos ou de células tronco hematopoiéticas; doenças reumatológicas (lúpus eritematoso sistêmico – LES, artrite reumatoide, e outras), doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e retocolite ulcerativa). , excluindo pessoas vivendo com HIV/AIDS.
I	Intervenção	Vacinas de HPV
C	Comparação	População Saudável
O	Desfecho	Imunogenicidade e Segurança

3.3. Critérios de Seleção dos Estudos

- Critérios de Inclusão

- I. Estudos contendo a população previamente estabelecida: imunocomprometidos por doença de base (neoplasias, imunodeficiências congênitas) ou por uso de corticosteroides ou outras drogas imunossupressoras devido a transplante de órgãos sólidos ou de células tronco hematopoiéticas; doenças reumatológicas (lúpus eritematoso sistêmico – LES, artrite reumatoide, e outras), doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e retocolite ulcerativa) e outras
- II. Qualquer vacina HPV disponível: vacina HPV bivalente (HPV2v), vacina HPV quadrivalente (HPV4v) ou vacina HPV nonavalente (HPV9v)

- III. Conter um ou os dois dos desfechos de interesse – imunogenicidade e/ou segurança

- Critérios de Exclusão

- I. Estudos envolvendo pessoas vivendo com HIV/AIDS
- II. Estudos de revisão, artigos de opinião e outros cujo conteúdo não seja dado originais

3.4. Estratégia de Busca de Potenciais Estudos Elegíveis

A estratégia empregada para a busca dos potenciais estudos elegíveis foi composta por pesquisa em fontes de dados publicados, estudos em andamento e literatura cinzenta.

A busca por estudos de avaliação da vacina de HPV em populações de imunocomprometidos excluindo pessoas vivendo com HIV/aids foi realizada nas seguintes bases de dados (Tabela 4).

TABELA 4: Bancos de Dados utilizados para busca

Base de Dados	País de Origem	Área de Abrangência	Características	Tamanho da Base	Início
MEDLINE (via PUBMED) (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)	Estados Unidos	ciências da vida e informações médicas	Revista científicas	Mais de 26 milhões de citações	1951/1950
EMBASE Excerpta Médica (https://www.embase.com)	Holanda	Biomedicina e Farmacologia	Revista científicas, Resumos de de trabalhos apresentados em conferência	Mais de 30 milhões de citações	1947
SCOPUS (https://www.scopus.com)	Holanda	Ciências, Tecnologia, Medicina, Ciências sociais e Artes	Revista científicas, Resumos de de trabalhos apresentados em conferência Livros	50 milhões de citações	1823
LILACS (https://lilacs.bvsalud.org)	America Latina	Ciências da saúde	Revista científicas, Resumos de de trabalhos apresentados em conferência Livros	Mais de 350.000 citações	1982
International Clinical Trials Registry Plataform (https://apps.who.int/trialsearch)	Suiça	Medicina	Ensaio Clínico Registrado	NA	Agosto de 2005
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	Estados Unidos	Medicina	Ensaio Clínico Registrado	Mais de 330.000 registros	Fevereiro de 2000
Open Grey (http://www.opengrey.eu)	Europa	Ciências, Tecnologia, Medicina, Ciências sociais	Literatura Cinzenta	700.000 citações	1997
Web of Science (http://www.webofscience.com)	Estados Unidos	Ciências, Tecnologia, Medicina, Ciências sociais	Revista científicas, Resumos de de trabalhos apresentados em conferência Livros	Mais de 50.000 livros acadêmicos, 12.000 periódicos e 160.000 anais de conferência	1997

Além da busca nestas bases eletrônicas, foi realizado o rastreio manual das referências dos estudos selecionados ou de outros estudos de revisões sobre o assunto de interesse.

A busca nas bases de dados MEDLINE (via PUBMED), EMBASE, SCOPUS e LILACS foi realizada em 1º de junho de 2016 e atualizada em 27 de julho de 2020. Nas bases de dados da WHO International Clinical Trials Registry Platform, Clinical Trials of the US National Institute of Health, Web of Science e Open Grey a pesquisa foi realizada em 12 de fevereiro de 2017 e atualizada em 27 de julho de 2020. Não foi realizada restrição por língua.

3.5. Elaboração da estratégia de busca

Para a elaboração da estratégia de busca de estudos publicados nas bases eletrônicas, priorizamos a sensibilidade, sendo assim, tentamos ser o mais abrangente possível, sem perder a viabilidade. Inicialmente, foi realizada a pesquisa no MEDLINE utilizando o Medical Subject Headings (MESH) e/ou termos livres correspondentes à intervenção, formando assim o primeiro “bloco” de busca. Para aumentar a sensibilidade, foi utilizado o operador booleano “OR” combinando os sinônimos. O segundo “bloco” de busca foi formado pelos termos MESH e/ou termos livres e seus sinônimos correspondentes à população que preenchia o critério de inclusão. Os dois blocos foram relacionados através do operador booleano “AND”.

Não foram estabelecidos termos de busca para os desfechos de interesse e nem por data de publicação.

Para as buscas nas demais fontes de dados eletrônicas, adaptamos a estratégia de busca utilizada no MEDLINE. A busca completa está detalhada no Anexo 1.

3.6. Seleção dos Estudos

Após realizada a busca nos bancos de dados eletrônicos, as referências recuperadas foram exportadas para o software de planilha eletrônica (Microsoft EXCEL) e realizada a primeira etapa, a retirada de duplicatas. Em seguida, foi realizada a seleção dos artigos por dois revisores independentes (Vanessa Infante -VI e Karina T. Miyaji - KTM). Esta seleção foi realizada em duas fases: triagem dos estudos pela leitura dos títulos e resumos, seguida de leitura dos artigos completos selecionados. Quando a busca foi atualizada, foi usada a ferramenta Mendeley para retirada das duplicatas.

3.6.1. Triagem dos artigos pelo Título e pelo resumo

Nesta etapa os revisores independentes, leram os títulos e os resumos e excluíram os estudos que deixavam claro no título ou no resumo que eram revisões, ou que não avaliavam os desfechos de interesse ou as populações alvo da revisão sistemática. Estudos cujos títulos e resumos não possuíam informações suficientes para avaliar a elegibilidade foram selecionados para serem lidos na íntegra.

3.6.2. Seleção final dos artigos

A elegibilidade dos artigos selecionados foi avaliada pela leitura do texto na íntegra e excluídos os que não contemplavam a população escolhida e/ou os desfechos de imunogenicidade e/ou de segurança.

Por fim, se um artigo foi selecionado apenas por um dos revisores, este foi revisado na tentativa de chegar a um acordo, se a discordância persistisse, um terceiro revisor sênior (AMCS) foi consultado.

3.7. Extração de dados

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada, de forma independente, por dois revisores (VI e KTM) e, no caso de discordância, esta foi resolvida por um terceiro revisor (AMCS).

Foi utilizado o programa Excel for WINDOWS para auxílio na extração dos dados, o qual foi dividida nas seguintes sessões:

- a. Informações Gerais sobre os estudos selecionados: autores, ano de publicação, local de realização do estudo.
- b. Informações sobre o desenho do estudo, população estudada, população de comparação, faixa etária e sexo dos participantes, número de pessoas incluídas e que completaram o estudo, doença de base, uso de imunossupressores, e outros dados referentes à condição clínica dos sujeitos do estudo.
- c. Informações referente aos desfechos analisados como taxa (%) de soroconversão, títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos, eventos

adversos apresentados, tanto sistêmicos como locais, piora da doença de base e perda do enxerto.

Em caso de dúvidas ou estudos sem dados disponíveis, foi realizada uma tentativa de contato com os primeiros autores do artigo, por correio eletrônico.

3.8. Avaliação da Qualidade dos estudos

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada independentemente por dois revisores, utilizando o checklist de Downs and Black.⁶² Essa ferramenta objetiva a avaliação da qualidade metodológica e foi especialmente desenhada para contemplar estudos randomizados e não randomizados (Anexo 2).

Essa ferramenta possui cinco domínios:

1. Descrição (9 itens): avalia se as informações fornecidas ao leitor foram suficientes para uma avaliação imparcial dos resultados.
2. Validade Externa (3 itens): avalia se os resultados apresentados podem ser extrapolados para a população da qual os sujeitos dos estudos foram derivados.
3. Viés (7 itens): avalia vieses nas medidas de avaliação da intervenção e dos resultados.
4. Confundimento (6 itens): avaliação de vieses na escolha dos sujeitos do estudo
5. Poder do estudo (1 item): se os resultados negativos de um estudo podem ser devido ao acaso.

Na versão do checklist deste estudo, modificamos a pontuação do item 27 que se refere ao poder do estudo. Ao invés de classificar o estudo de acordo com o tamanho da amostra do menor grupo para calcular o poder de estudo, classificamos se o estudo realizou ou

não cálculo de poder. Assim, a pontuação máxima para o item 27 foi 1 (análise de poder do estudo foi conduzida) em vez de 5 e, portanto, a mais alta pontuação possível para a lista de verificação era 28 (em vez de 32). Esta modificação já foi realizada anteriormente por outros autores.⁶³ Os intervalos de pontuação de Downs e Black receberam a qualidade correspondente conforme relatado anteriormente excelente (26-28); bom (20-25); justo (15-19); e pobre (<14).⁶⁴

As divergências e dúvidas entre as avaliadoras foram resolvidas por meio de consenso e mediadas por um terceiro pesquisador (AMCS). Para analisar a concordância entre as pesquisadoras foi usado o teste Kappa. O índice kappa (k) pode assumir valores de -1 a +1. A concordância é considerada conforme sua pontuação, baseada em Landis et al.⁶⁵:

$k < 0$ ruim

$0 \leq k \leq 0,20$ mínima $0,21 \leq k \leq 0,40$ discreta

$0,41 \leq k \leq 0,60$ moderada

$0,61 \leq k \leq 0,80$ importante

$0,81 \leq k \leq 1,00$ quase perfeita

3.9. Análise Estatística

Para a realização da metanálise, foram agrupados estudos com as seguintes características: mesma doença de base estudada e mesmo momento (intervalo de tempo após a vacinação) para avaliação da imunogenicidade e de eventos adversos.

Foi utilizado o software Open Meta-Analyst,⁶⁶ da Brown School of Public Health, um programa disponível gratuitamente para realização de metanálises de dados binários,

contínuos ou de testes diagnósticos. Utiliza tanto o método de efeito fixo quanto o de efeito aleatório, incluindo a análise bayesiana e a de máxima verossimilhança. Este programa também é capaz de fazer análises cumulativas, “leave-one-out”, de subgrupos e meta-regressão.

Em nossa metanálise, o método escolhido foi o de efeito-aleatório, pois este assume que os estudos possuem seu próprio tamanho de efeito (effect size), que varia entre os estudos. O método de efeito aleatório escolhido foi o de DerSimonian-Laird, o qual é validado para metanálises.

3.9.1. Avaliação de Heterogeneidade

Abordamos a variabilidade nos resultados entre os estudos usando a estatística I^2 e o valor de P obtido pelo teste do Qui-quadrado.

A análise de heterogeneidade entre os estudos foi realizada pelo mesmo programa Open Meta-analyst, o qual utiliza o Teste de inconsistência (I^2) de Higgins, sendo que resultados menores que 25% são considerados de baixa heterogeneidade, entre 25 e 75% de moderada heterogeneidade e maiores de 75% de alta heterogeneidade.

Questões Éticas

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP, em 20/06/2016 (Parecer nº 1.604.746).

4. RESULTADOS

4.1. Busca e Seleção dos Estudos

A busca nas bases de dados recuperou 4.216 referências. Após a retirada das duplicatas, restaram 3.467 artigos. Após a leitura do título e do resumo destes estudos, foram selecionados 57 artigos para a leitura do texto integral, após a qual, foram selecionados 23 artigos para análise (Figura 1)

FIGURA 1: Fluxograma da seleção dos artigos para esta Revisão Sistemática da imunogenicidade e segurança das vacinas HPV em imunodeprimidos não HIV/aids

4.2. Características dos Estudos Seleccionados

As características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 5. Os estudos incluídos foram publicados no período de 2010 a 2020. Dos 23 estudos encontrados, 17 foram publicados como artigos originais em revistas indexadas^{32; 33; 67; 68; 69; 70; 71; 72; 73; 74; 75; 76; 77; 78; 79; 80; 81}, quatro estudos publicados em anais de congresso^{82; 83; 84; 85} e dois estudos publicados como carta ao editor de revistas indexadas.^{35; 86}

TABELA 5: Características dos estudos de imunogenicidade e segurança das vacinas HPV em imunossuprimidos selecionados para revisão

Autor, ano	Local	Desenho do Estudo	Faixa Etária/ Sexo	Grupo Estudado (n recrutados)	Grupo Comparador	Vacina / Esquema	Avaliação Imunogenicidade	Avaliação Segurança	Tempo de Seguimento	Tipo de financiamento
Mok CC, 2013 ³²	China	Ensaio clínico aberto não randomizado	18-35 anos / F	LES (50)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	12 meses	MSD
Mok CC, 2018 ⁷⁶	China	Ensaio clínico aberto não randomizado	18-35 anos / F	LES (50)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Não	5 anos	MSD
Soybilgic A, 2013 ³³	Estados Unidos	Ensaio clínico aberto não randomizado	9 -26 anos / F	LES (20)	Não	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	7 meses	MSD
Heijstek MW, 2013 ³⁵	Holanda	Estudo de coorte prospectiva	12 -18 anos / F	LES (6) DMJ (6)	Sim	HPV2v/ 0-1-6 meses	Sim	Sim	12 meses	GSK
Dhar JP, 2017 ⁷⁴	Estados Unidos	Ensaio clínico aberto não randomizado fase 1	18-50 anos / F	LES (34)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	12 meses	MSD
Grein I, 2020 ⁷⁹	Brasil	Ensaio clínico multicentrico aberto não randomizado	9-20 anos/ F	LES (256)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses HPV4v / 0-6 meses	Sim	Sim	12 meses	Nenhum
Pileggi G, 2018 ⁸⁵ *	Brasil	Ensaio clínico multicentrico aberto não randomizado	9-20 anos/ F	LES (222) DMJ (48)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses HPV4v / 0-6 meses	Sim	Sim	12 meses	NR

* O grupo de LES é o mesmo do estudo de Grein I.

LES=lúpus eritematoso sistêmicos; DMJ= Dermatomiosite juvenil; MSD= Merck-Sharp & Dohme; GSK=GlaxoSmithKline; NR= não relatado

(continua)

TABELA 5: Características dos estudos de imunogenicidade e segurança das vacinas HPV em imunossuprimidos selecionados (continuação)

Autor, ano	Local	Desenho do Estudo	Faixa Etária/ Sexo	Grupo Estudado (n recrutados)	Grupo Comparador	Vacina / Esquema	Avaliação imunogenicidade	Avaliação Segurança	Tempo de Seguimento	Tipo de financiamento
Heijstek MW, 2014 ⁶⁹	Holanda	Estudo de coorte prospectiva	12-18 anos / F	AII (63)	Sim	HPV2v / 0-1-6 meses	Sim	Sim	12 meses	GSK
Esposito S, 2014 ⁷²	Italia	Ensaio clínico aberto não randomizado	12-25 anos / F	AII (21)	Sim	HPV2v / 0-1-6 meses	Sim	Sim	12 meses	Ministerio da Saúde e Ministerio da Educação da Italia
Singer NG, 2014 ⁸³	Estados Unidos	Ensaio clínico aberto não randomizado fase IV	9-26 anos / F	AII (38)	Não	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	12 meses	MSD
Jacobson DL, 2013 ⁷⁰	Estados Unidos	Estudo de coorte prospectiva e retrospectiva	9-26 anos / F	DII prospectivo: 33 retrospectivo: 15	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	Prospectiva: 7 meses Retrospectiva: 11-33 meses	MSD, National Center for Research center e verba para treinamento de gastropediatria e nutrição dos Estados Unidos
Tung J, 2013 ⁸⁶	Estados Unidos	Ensaio clínico aberto não randomizado	9-26 anos / F	DII(13)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Não	12 meses	MSD
Rivera-Acosta J, 2013 ⁸⁴	Porto Rico	Ensaio clínico aberto não randomizado	9-26 anos / F	DII(4)	Não	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Não	NR	Ministerio da Saude e Centro nacional de pesquisa de Porto Rico

AII= Artrite Idiopática Juvenil; DII= Doença Inflamatória Intestinal; MSD= Merck-Sharp & Dohme; GSK=GlaxoSmithKline; NR= não relatado (continua)

TABELA 5: Características dos estudos de imunogenicidade e segurança das vacinas HPV em imunossuprimidos selecionados (continuação)

Autor, ano	Local	Desenho do Estudo	Faixa Etária/ Sexo	Grupo Estudado (N recrutado)	Grupo Comparador	Vacina / Esquema	Avaliação imunogenicidade	Avaliação Segurança	Tempo de Seguimento	Tipo de financiamento
LepageAK, 2011 ⁸²	Australia	Ensaio clínico aberto não randomizado	9 -26 anos / F 9 -15 anos / M	Transplante Renal (16)	Não	HPV4v / 0-2-6 meses	Não	Sim	7 meses	NR
Kumar D, 2013 ⁶⁸	Canadá	Ensaio clínico aberto não randomizado	18 -35 anos / F e M	Transplantados de órgão sólido (47)**	Não	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	3 anos	MSD, Pfizer e Hoffmann-LaRoche
Gomez-Lobo V, 2014 ⁷¹	Estados Unidos	Ensaio clínico aberto não randomizado	9 -17 anos / F e M	Transplante renal(7) Transplante hepatico (1)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	7 meses	MSD
Nelson DR, 2016 ⁸⁰	Estados Unidos	Ensaio clínico aberto não randomizado	9-21 anos / F	Transplante Renal	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	3 anos	MSD
Nailescu C, 2020 ⁷⁷	Estados Unidos	Ensaio clínico aberto não randomizado	9 -18 anos / F e M	Transplante renal (29)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	7 meses	NR

MSD= Merck-Sharp & Dohme; NR= não relatado

(continua)

TABELA 5: Características dos estudos de imunogenicidade e segurança das vacinas HPV em imunossuprimidos selecionados (CONTINUAÇÃO)

Autor, ano	Local	Desenho do Estudo	Faixa Etária/ Sexo	Grupo Estudado (N recrutado)	Grupo Controlador	Vacina / Esquema	Avaliação imunogenicidade	Avaliação Segurança	Tempo de Seguimento	Tipo de financiamento
Handisurya A, 2010 ⁶⁷	Austria	Relato de caso	12 anos/ F	Síndrome de WHIM (1)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	8 meses	NR
MacIntyre CR, 2016 ⁷³	Austrália	Ensaio clínico multicêntrico aberto não randomizado	5-18 anos / F e M	Transplante renal (9) Transplante Hepático (10) Transplante de células tronco- hematopoiéticas (17) AIJ (6) DII(3)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	12 meses	MSD, Conselho nacional de Saúde e pesquisa médica da Austrália
MacIntyre CR, 2019 ⁷⁵	Austrália	Ensaio clínico multicêntrico aberto não randomizado	10-23 anos / F e M	Transplante renal (6) Transplante Hepático (8) Transplante de células tronco- hematopoiéticas a (15) AIJ (5) DII(3)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Não	5 anos	MSD, Conselho nacional de Saúde e pesquisa médica da Austrália
Mehta PA, 2017 ⁷⁸	Estados Unidos	Estudo transversal	3-42 anos / F e M	Transplante de células tronco- hematopoiéticas (14)	Não	HPV4v e HPV2v / N/A	Sim	Não	3 anos (1-5)	Fanconi Anemia Research NIH Clinical and Translational Science and Training grant support
Stratton P, 2020 ⁸¹	Estados Unidos	Ensaio clínico aberto não randomizado	18-50 anos/ F	Transplante de células tronco- hematopoiéticas (65)	Sim	HPV4v / 0-2-6 meses	Sim	Sim	12 meses	National Institutes of Health (NIH)

AIJ= Artrite Idiopática Juvenil; DII= Doença Inflamatória Intestinal; MSD= Merck-Sharp & Dohme; NR= não relatado

Alguns estudos não relataram ou descreveram equivocadamente o desenho do estudo, e foram (re)classificados pelos pesquisadores. O desenho mais frequente foi de ensaio clínico aberto não randomizado (n=18). Foram encontrados também estudos de coorte (3), estudo transversal (1) e relato de caso (1).

Dezessete estudos incluíram grupo comparador, constituído por população saudável da mesma faixa etária, sendo que a maioria deles (9) incluiu grupo comparador interno. Seis estudos utilizaram controle histórico^{70; 71; 73; 74; 75; 86}. Dhar et al.⁷⁴ e Jacobson et al. utilizaram os dados do grupo saudável vacinado de estudo de fase 3 da vacina HPV4v.²⁹ Já Macintyre et al.⁷³ e Gomez-lobo et al.⁷¹ buscaram artigos previamente publicados e utilizaram os dados de população saudável vacinada como grupo comparador.

As populações avaliadas nos estudos incluídos nessa revisão foram portadores de doenças inflamatórias imunomediadas: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)^{29;33; 35; 74; 79}; Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)^{69; 72; 83}; Dermatomiosite Juvenil (DMJ)^{35; 85}; Doença Inflamatória Intestinal (DII)^{70; 86; 87}; transplantados de órgão sólidos^{68; 71; 77; 80; 82}; transplantados de células tronco hematopoiéticas^{78; 81} e Síndrome WHIM⁶⁷. Alguns estudos agruparam várias populações imunossuprimidas em um mesmo estudo^{73; 75}.

A faixa etária dos participantes nos estudos foi bastante similar, englobando principalmente adolescentes e adultos jovens. Mok et al.^{32; 76} e Dhar et al.⁷⁴ estenderam a faixa etária além dos 26 anos, até 35 anos e 50 anos, respectivamente. A maioria dos estudos avaliou apenas meninas ou mulheres, somente alguns estudos que avaliaram transplantados de órgãos sólido e células tronco hematopoiéticas incluíram também homens.^{68; 71; 77; 78; 82} Um deles o estudo de MacIntyre et al.^{73; 75} incluiu homens e mulheres com diferentes patologias, com uma proporção maior de homens.

Os estudos incluíram pequena amostra, que variou de um a 50 participantes, somente um estudo brasileiro ⁷⁹ incluiu maior número (256) de participantes com LES. A maioria dos estudos teve recrutamento baseado em amostra de conveniência. Porém, cinco autores relataram que realizaram cálculo de tamanho de amostra.^{32; 69; 71; 72; 81} Todavia, apenas dois deles, Esposito et al.⁷² e Stratton et al.⁸¹, conseguiram alcançar a amostra calculada.

Apenas três estudos utilizaram a vacina bivalente (HPV2v), com esquema vacinal de três doses (0, 1 e 6 meses).^{35; 69; 72} Todos os demais estudos utilizaram a vacina quadrivalente (HPV4v), também em esquema de três doses (0, 2 e 6 meses). Grein et al.⁷⁹ além de utilizar esquema de 3 doses, adotaram esquema de duas doses (0 e 6 meses) para alguns participantes, porém não ficou claro qual critério utilizado para administrar duas ou três doses.

Com relação aos desfechos avaliados, 22 estudos avaliaram a imunogenicidade primária das vacinas HPV e 18 avaliaram a segurança. Dois estudos avaliaram a persistência de anticorpos cinco anos após a primeira dose da vacina ⁷⁵⁻⁷⁶, e apenas um estudo envolvendo transplantados de órgãos sólidos, avaliou a proteção clínica em seguimento dos participantes por três anos, por prontuário e história clínica ⁶⁸.

O tempo de seguimento dos participantes foi bastante uniforme entre os estudos, variando de sete a 12 meses na maioria deles. Apenas os três estudos que avaliaram proteção clínica ⁶⁸ e persistência de anticorpos ⁷⁵⁻⁷⁶ tiveram seguimento mais longo, de três e cinco anos, respectivamente. Os dois estudos que avaliaram persistência de anticorpos tiveram duas publicações cada (um artigo com resposta primária e outro com a persistência de anticorpos cinco anos após a vacinação) ^{32; 73; 75-76}

4.3. Avaliação de Risco de Viés

A avaliação de risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão esta apresentada no Anexo3. Foi realizada a avaliação de risco de viés de 16 artigos. Os artigos MacIntyre et al.⁷⁵ e de Mok et al.⁷⁶ que analisaram a resposta a longo prazo da vacinação não foram avaliados, já que eram continuação de estudos anteriores. Artigos que eram resumos de congressos e carta ao editor também não foram avaliados.^{82; 83; 84; 85 86} .

Em relação a concordância entre os dois revisores (VI e KTM), foi encontrado um kappa de 0,75, classificado como concordância importante.

Os resultados da classificação de cada artigo estão na tabela 6

TABELA 6: Classificação dos artigos na avaliação de risco de viés, utilizando a ferramenta de Downs e Black ⁶²

Artigos	Classificação			
	Excelente	Bom	Justo	Pobre
Mok C.			16	
Soybilgic A.				12
Heijstek M.				9
Dhar P.				12
Grein I.			18	
Heijstek M.		21		
Esposito S.		21		
Jacobson D.		20		
Gomez-lobo V.				14
Kumar D			15	
Nelson D.		21		
Nailescu C.		20		
Metha P.			16	
Handisurya A.				14
MacIntyre C.				13
Stratton P.		21		

Os números na tabela representam a pontuação que cada artigo recebeu. A qualidade dos artigos pode ser classificada em: excelente (26-28); bom (20-25); justo (15-19); e pobre (<14). ⁶⁴

4.4. Avaliação dos Desfechos

4.4.1. Imunogenicidade

Vinte e dois estudos avaliaram a imunogenicidade da vacina HPV, dos quais seis não tiveram grupo comparador.

A grande maioria dos estudos, que avaliou a vacina HPV4v, utilizou o teste laboratorial cLIA para quantificação de anticorpos, com os mesmos valores arbitrários para avaliação de soroconversão (16mMU para o HPV-11, 20mMU para os HPV-6 e 16, e 24mMU para o HPV-18). O momento da avaliação sorológica foi bem similar entre os estudos, realizada no momento zero (inclusão) e no sétimo mês (um mês após a última

dose da vacina) na maioria dos estudos. Apenas Tung et al.⁸⁶ não avaliaram a resposta no sétimo mês, mas apenas 12 meses pós recrutamento (seis meses após a última dose da vacina).

A seguir, descreveremos os resultados de imunogenicidade por grupos de estudos que avaliaram a mesma população (LES, AIJ, DII, transplantados de órgãos sólidos, transplantados de células tronco hematopoiéticas).

4.4.1.1. Imunogenicidade da vacina HPV na população de LES

Cinco estudos avaliaram a imunogenicidade da vacina HPV em mulheres de 9 a 50 anos portadoras de LES. No momento do recrutamento, todas as participantes dos estudos tiveram o SLEDAI calculado, escore que avalia a atividade do lúpus. A grande maioria das recrutadas tinha SLEDAI baixo (<8), indicando baixa atividade de doença. Um estudo (Grein et al.⁷⁹) não informou a média do SLEDAI das participantes, contudo relata que 22,6% tinham o SLEDAI >4 . Quatro desses estudos utilizaram a vacina HPV4v e um utilizou a vacina HPV2v. Todos os cinco estudos avaliaram esquema vacinal de três doses, e um deles utilizou também esquema vacinal de duas doses (0 e 6 meses), sem deixar claro o critério para administrar um ou outro esquema vacinal.⁷⁹ Alguns estudos tiveram perdas entre o recrutamento e a avaliação de imunogenicidade, conforme descrito na tabela 7

TABELA 7: Características dos estudos que avaliaram as vacinas de HPV em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Autor, ano	Grupo de intervenção (N recrutados/N avaliados)	Grupo de Comparação (N)	Vacina / Esquema	Método laboratorial para sorologia	Momento da avaliação
Soybilgic A, 2013 ³³	LES (27/16)	Naõ incluiu	HPV4v / 0-2-6 meses	cLIA	0 e 7 meses
Mok CC, 2013 ³²	LES (50/39)	Mulheres saudáveis, mesma idade (50/45)	HPV4v / 0-2-6 meses	cLIA	0,7 e 12 meses
Mok CC, 2018 ⁷⁶	LES (39 /34)	Mulheres saudáveis, mesma idade (45/33)	HPV4v / 0-2-6 meses	cLIA	5 anos
Heijstek MW, 2013 ³⁵	LES (6/6)	Indivíduos saudáveis de escolas secundárias (49/49)	HPV2v / 0-2-6 meses	MIA	0-3-7-12 meses
Dhar JP, 2017 ⁷⁴	LES (37/34)	Coorte Histórica	HPV4v / 0-2-6 meses	cLIA	0 e 7 meses
Grein IHR, 2020 ⁷⁹	LES (Esquema 3 doses: 256/142 esquema 2 doses: 256/142)	Mulheres saudáveis (esquema 3 doses:41/31 esquema 2 doses: 41/14)	HPV4v / 0-2-6 meses e 0-6 meses	MIA	0-3-7-12 meses

Na tabela 8 estão apresentados os resultados de imunogenicidade (soroconversão e GMT) em três momentos, aos sete meses, 12 meses e 5 anos após primeira dose vacina. Três estudos (que avaliaram a vacina HPV4v) avaliaram soroconversão para os HPV-6 e 11 e todos os cinco avaliaram soroconversão para HPV-16 e 18.

Nas participantes com LES, as taxas de soroconversão no sétimo mês variaram de 74 a 100% para o HPV-6, de 92 a 100% para o HPV-11, de 92 a 100% para o HPV-16, e de 76 a 100% para o HPV18, enquanto nas mulheres saudáveis, as taxas de soroconversão variaram de 96 a 98% para o HPV-6, de 95 a 97,7% para o HPV-11, de 98 a 100% para o HPV-16, e de 93 a 100% para o HPV-18.

TABELA 8: Resultados de imunogenicidade (Soroconversão [%] e Títulos Médios Geométricos [GMT] de anticorpos) nos estudos de vacinas HPV em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES)

	Momento da avaliação (LES) soroconversão/ GMT			Momento da sorologia (Grupo comparador) soroconversão/ GMT		
	7º mês	12º mês	5 anos	7º mês	12º mês	5 anos
Mok C^{29,76}						
HPV 6	74% / ~600	82% / 200-400	89%/ 27,9 (11,9-71,7)	96% / ~800	98%/ 200-400	97%/ 54,8 (28,4-116,2)
HPV 11	76% / 800-1.000	89%/ 200-400	84%/ 30,9 (9,5-66,7)	95% / 800-1.000	98%/ 200-400	97%/ 37,3 (21,2-79,2)
HPV 16	92% / 2.500-3.000	95%/ 1.000-1.500	94%/ 87,5 (34,2-274,7)	98% / 3.000-3.500	98%/ 1.000-1.500	100%/ 249 (109,5-489,7)
HPV 18	76% / ~600	76%/ 0-200	96%/ 18,6 (8,3-80,7)	93% / ~800	80% / 0-200	96%/ 19,5 (9,7-118,6)
Soybilic A³³						
HPV 6	94.4% / 427 (203,4-903,4)	NR	NR	NR	NR	NR
HPV 11	100% / 596,7 (303,6-1.173,2)	NR	NR	NR	NR	NR
HPV 16	100% / 2.263,1 (1.019,3-5.024,8)	NR	NR	NR	NR	NR
HPV 18	94.4% / 331,9 (159,8-689,2)	NR	NR	NR	NR	NR
Heijstek MW³⁵						
HPV 6	NR	NR	NR	NR	NR	NR
HPV 11	NR	NR	NR	NR	NR	NR
HPV 16	100% / 10.000-15.000	NR / 0-5.000	NR	100% / 15.000-20.000	NR/ 5.000-10.000	NR
HPV 18	100% / 4.000-6.000	NR / 0-2.000	NR	100% / 6.000-8.000	NR / 2.000 - 4.000	NR
Dhar JP⁷⁴						
HPV 6	100% / 677,3 (440,4-1.041,8)	NR	NR	98,1% / 397,3 (397,3-432,2)	NR	NR
HPV 11	100% / 827,6 (598,8-1.143,8)	NR	NR	97,7% / 518,8 (472,9 -556,1)	NR	NR
HPV 16	100% / 3.052,1 (2.186,8-4.259,9)	NR	NR	98,2% / 2.129,5 (1.962,7-2.310,5)	NR	NR
HPV 18	100% / 567,7 (404,2-797,4)	NR	NR	96,4% / 324,6 (297,6-354,0)	NR	NR
Grein IH⁷⁹						
HPV 6	NR	NR	NR	NR	NR	NR
HPV 11	NR	NR	NR	NR	NR	NR
HPV 16	97% / NR	91%/ NR	NR	100% / NR	100% / NR	NR
HPV 18	91% / NR	84% / NR	NR	100% / NR	100% / NR	NR

LES=Lupus eritematoso sistêmico; NR=Não relatado

Grein et al.⁷⁹ observaram soroconversão de 97% para o HPV-16 e 91% para o HPV-18 após a terceira dose da vacina HPV4v, e menor soroconversão nas participantes que receberam o esquema de duas doses (0-6 meses), de 93% para o HPV-16 e de 83% para o HPV-18.

Mok et al.⁸⁸ encontraram títulos de anticorpos mais altos no grupo das mulheres saudáveis em comparação às mulheres com LES. Os títulos pós vacinação foram mais altos do que os títulos pré-vacinação, com diferença estatisticamente significativa para todos os tipos de HPV ($p < 0,01$). Dhar et al.⁷⁴ encontrou títulos mais altos no grupo de mulheres com LES do que os relatados para a coorte histórica de mulheres saudáveis do estudo de fase III da vacina HPV4v.

Três artigos^{32; 35; 79}, além de avaliar imunogenicidade no sétimo mês pós recrutamento, avaliaram a resposta um ano após a primeira dose da vacina. Mok et al.³² encontraram menores taxas de soroconversão nas mulheres com LES que nas saudáveis, porém a diferença só foi estatisticamente significativa para o HPV-6 (Tabela 13). Comparando as taxas de soropositividade nos meses 7 e 12, houve um aumento de positividade para os HPV-6, 11 e 16 nas mulheres com LES e queda para o HPV-18. Nas mulheres saudáveis, também houve aumento de taxas de soropositividade para os HPV-6 e 11 e queda para o HPV-18 no mês 12. Grein et al.⁷⁹ encontraram menores taxas de soroconversão após um ano em comparação ao sétimo mês, para todos os tipos de HPV.

Em um segundo artigo, Mok et al.⁷⁶ relataram os dados de persistência de anticorpos em avaliação realizada cinco anos após o recrutamento. Foram incluídas apenas as participantes que soroconverteram um ano após o recrutamento. Embora a taxa de soropositividade das participantes com LES tenha sido menor que a das saudáveis para os tipos 6, 11 e 16, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. Os títulos médios geométricos para os quatro tipos de HPV foram menores nas mulheres com

LES em comparação às saudáveis, porém a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa apenas para os tipos 6 e 16. (Tabela 8) As participantes que se tornaram soronegativas após cinco anos de seguimento tiveram maior taxa de atividade da doença do que as que mantiveram a soropositividade, e consequentemente utilizaram maiores doses de imunossupressores com maiores doses acumuladas de corticosteroide, micofenolato e tacrolimus⁷⁶.

4.4.1.1.1. Metanálise da taxa de soroconversão para os HPV vacinais nos estudos envolvendo mulheres com LES incluídos nessa revisão

Para realizar a metanálise, selecionamos os artigos que relataram os resultados de soroconversão para cada tipo de HPV contido na vacina bivalente ou quadrivalente, no 7º mês após o recrutamento (um mês após completar o esquema vacinal). Utilizamos como métrica “Untransformed proportion (DEFAULT)”. Para a análise dos HPV-6 e 11 foram incluídos três artigos^{32; 33; 74} e para os tipos 16 e 18 foram incluídos os cinco artigos

- HPV-6

Foi realizada metanálise com três artigos que relataram a soroconversão para o HPV-6, sendo encontrada heterogeneidade média de 74,9%, com p estatisticamente significativo ($p=0.019$). A taxa de soroconversão encontrada foi de 89,3% (0,765-1,020).

FIGURA 2: Metanálise da taxa de soroconversão para o HPV-6 em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), no mês 7 (um mês após completar o esquema vacinal)

- HPV-11

Foi realizada metanálise com três artigos que relataram a soroconversão para o HPV-11, sendo encontrada alta heterogenicidade, de 77,7%, estatisticamente significativo ($p=0.011$). A taxa de soroconversão encontrada foi de 92,4% (0,823-1,025).

FIGURA 3: Metanálise da taxa de soroconversão para o HPV-11 em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), no mês 7 (um mês após completar o esquema vacinal)

- HPV-16

Foi realizada metanálise com cinco artigos que relataram a soroconversão para o HPV-16, sendo encontrada baixa heterogeneidade, de 0% não estatisticamente significativo ($p=0.874$). A taxa de soroconversão encontrada foi de 96,4% (0,939-0,989).

FIGURA 4: Metanálise da taxa de soroconversão para o HPV-16, em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistemico (LES), no mês 7 (um mês após completar o esquema vacinal)

- HPV-18

Foi realizada metanálise com cinco artigos que relataram a soroconversão para o HPV-18, sendo encontrada heterogenicidade média, de 62,4%, estatisticamente significativa ($p=0.031$). A taxa de soroconversão encontrada foi de 91,8% (0,854-0,982).

FIGURA 5: Metanálise da taxa de soroconversão para o HPV-18 em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), no mês 7 (um mês após completar o esquema vacinal)

4.4.1.2. Imunogenicidade das vacinas HPV em portadores de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Na tabela 9 são apresentados os resultados da imunogenicidade avaliada no sétimo mês após o recrutamento encontrada nos três artigos que estudaram pessoas com artrite idiopática juvenil (AIJ). Nesses estudos foram recrutadas mulheres com idade de 9 a 26 anos. Dois estudos avaliaram a vacina HPV2v e um avaliou a vacina HPV4v.

Tabela 9: Resultados de Imunogenicidade (Soroconversão [%] e Títulos Médios geométricos de anticorpos [GMT]) nos estudos com mulheres com artrite idiopática juvenil (AIJ)

Autor, ano	Grupo de intervenção (N avaliados)	Grupo Comparador (N avaliados)	Vacina	Método laboratorial para sorologia	Momento da avaliação	Soroconversão / GMT (7 mês) dos casos				Soroconversão / GMT (7 mês) dos controles				p- value 6/11/16/18
						6	11	16	18	6	11	16	18	
Heijstek MW, 2014 ⁶⁹	AIJ (41)	Indivíduos saudáveis de escolas secundárias (41)	HPV2v	MIA	0-3-7-12 meses	NR	NR	100% / 5.545	100% / 2.954	NR	NR	100% / 13.664	100% / 5.606	Sem diferença estatística entre GMT
Esposito S, 2014 ⁷²	AIJ (21)	idade controlada sujeitos saudáveis (21)	HPV2v	Anticorpo neutralizante	0,6 e 7 meses	NR	NR	100% / 10.240	100% / 10.240	NR	NR	100% / 20.860	100% / 6.400	GMT: <0,05
Singer NG, 2014 ^{83**}	AIJ (28)	NR	HPV4v	NR	0, 7, 12 e 24 meses	96%	96%	96%	96%	NR	NR	NR	NR	NR

*Os resultados de GMT do estudo de Heijstek et al. foram obtidos por contado com o autor

** Os autores relatam que a avaliação da soroconversão foi realizada com 7 ou 12 meses após a primeira dose, com resultados apresentados conjuntamente.

O primeiro artigo que estudou a imunogenicidade da vacina de HPV em mulheres com AIJ foi Heijstek et al.⁶⁹, o qual recrutou 68 participantes, porém para análise de imunogenicidade no 7 mês foram analisadas 41 participantes, com soroconversão de 100% para ambos os tipos de HPV contido na vacina HPV2v. Em análise realizada após 12 meses do recrutamento, envolvendo 43 participantes, a soropositividade foi 97%, com apenas uma participante tendo se tornado soronegativa. Os GMT foram menores nas participantes com AIJ que na população saudável no sétimo mês, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Tanto no grupo das saudáveis quanto no grupo de AIJ, os GMTs caíram no 12º mês, em relação aos títulos no sétimo mês.

Neste estudo também foi realizado uma análise que avaliou a resposta estratificada por tipo de imunossupressor utilizado pelas participantes, sendo observado GMT mais baixos nas participantes que usavam anti-TNF, porém também sem diferença estatisticamente significativa. Não foram observados títulos mais baixos em participantes que faziam uso de metotrexato.

Esposito et al.⁷² avaliaram a vacina HPV2v em 21 portadores de AIJ, com soroconversão de 100% para ambos os tipos de HPV contidos na vacina, no mês 7. Nesse estudo, as participantes com AIJ apresentaram títulos de anticorpos mais baixos em comparação ao grupo de saudáveis e a diferença foi estatisticamente significativa (Tabela 9). Contudo, não foram observadas diferenças nos GMT de ambos os tipos de HPV de acordo com o tipo de medicação usada pelas participantes (anti-inflamatórios não esteroides vs. metotrexato vs. anti-TNF).

O estudo de Singer et al.⁸³, cujo resumo foi apresentado em congresso de reumatologia (EULAR, 2014), avaliou 28 participantes das 38 recrutadas, das quais somente uma não soroconverteu para os quatro tipos de HPV contidos na vacina HPV4v

(soroconversão = 96%). Não foram relatados títulos de anticorpos ou estratificação conforme imunossupressores usado.

4.4.1.3. Imunogenicidade da vacina HPV4v em portadores de doença inflamatória intestinal (DII)

Encontramos três artigos que estudaram a imunogenicidade da vacina HPV4v em mulheres de 9 a 26 anos, portadoras de doença inflamatória intestinal (DII). (Tabela 10)

TABELA 10: Características dos estudos envolvendo mulheres portadoras de doença inflamatória intestinal (DII)

Autor, ano	Grupo de intervenção (N)	Grupo de Comparação (N)	Vacina	Metodo laboratorial para sorologia	Momento da avaliação
Jacobson DL, 2013 ⁷⁰	DII (33)	Coorte Histórica	HPV4v	cLIA	0 e 7 meses
Tung J, 2013 ⁸⁶	DII (13)	Coorte Histórica	HPV4v	cLIA	12 meses
Rivera-Acosta J, 2013 ⁸⁴	DII (4)	N/A	HPV4v	Elisa IgG	antes e depois de cada dose

Dois estudos relataram a imunogenicidade no sétimo mês após o recrutamento⁷⁰; ⁸⁴ e o outro avaliou um ano após o recrutamento⁸⁶. Os resultados destes estudos estão apresentados na Tabela 11.

TABELA11: Resultados de Imunogenicidade (Soroconversão [%] e Títulos Médios Geométricos [GMT] de anticorpos) nos estudos que avaliaram a vacina HPV em mulheres com doença inflamatória intestinal (DII)

	Momento da avaliação (DII) soroconversão/ GMT		Momento da sorologia (Grupo comparador) soroconversão/ GMT
	7º mês	12º mês	7º mês
Jacobson D ⁷⁰			
HPV 6	9-15 anos: 100% / 1.188,9 (820,3-1.723,3) 16-26 anos: 100% / 927,3 (509,8- 1.686,8)	NR	9-15 anos: 99,9%/ 926,2 (874,6- 987,3) 16-26 anos: 99,8% / 545,2 (530,3-560,6)
HPV 11	9-15 anos: 100% / 1.730,7 (1.114,8- 2.686,8) 16-26 anos: 100% 1.609 (899,7- 2.878,9)	NR	9-15 anos: 99,9% / 1.304,6 (1.224,7- 1.389,7) 16-26 anos: 99,8% / 749 (726,1- 772,7)
HPV 16	9-15 anos: 100% / 4.155,1 (2.339,5- 7.379,7) 16-26 anos: 100% 3.713,1 (1.638,3- 8.416,7)	NR	9-15 anos: 99,9% / 4.918,5 (4.556,6-5.309,1) 16-26 anos: 99,8% / 2.411,3 (2.311,1- 2.515,9)
HPV 18	9-15 anos : 95% / 1.193,8 (571,1- 2.495,5) 16-26 anos : 92% / 515,5 (195,0- 1.362,8)	NR	9-15 anos : 99,8% / 1.042,6 (967,6- 1.123,3) 16-26 anos: 99,4% / 475,6 (459,2- 492,6)
Rivera-Acosta J. ⁸⁴			
HPV 6	100% / N/A	NR	NR
HPV 11	100% / N/A	NR	NR
HPV 16	100% / N/A	NR	NR
HPV 18	100% / N/A	NR	NR
Tung J ⁸⁶			
HPV 6	NR	100% / CE: 132.7 (5,2- 3.419,8) Mesalazina: 174.6 (29,7- 1.028,0) AZA: 41 anti-TNF: 60.8 (8,2- 452,9) anti-TNF + IMM: 110.4 (75,0-162,6)	NR
HPV 11	NR	100% / CE: 157.4 (2,0- 12.676,5) Mesalazina: 270.4 (30,5- 2.398,8) AZA: 147 anti-TNF: 200.9 (26,8- 1.503,1) anti-TNF + IMM: 51.2 (3,6- 736,2)	NR
HPV 16	NR	100% / CE: 946.2 (418,8- 2.142,9) Mesalazina: 843.3 (514,1- 1.238,8) AZA:1.382 anti-TNF: 707.9 (135,8- 3.689,8) anti-TNF + IMM: 598.4 (24,3- 14.791,0)	NR
HPV 18	NR	84,6% / CE: 67.3 (1,4- 3.334,3) Mesalazina: 66.2 (8,3- 528,4) AZA: 26 anti-TNF: 160.7 (14,1- 1.836,5) anti-TNF + IMM: 27.9 (3,1- 252,3)	NR

CE= corticoide; AZA= azatioprina; IMM= imunomodulador (azatioprina ou metotrexato); NR= não relatado

Jacobson et al.⁷⁰, em estudo prospectivo, avaliaram 33 portadores de doença de Chron, retocolite ulcerativa e colite indeterminada, a maioria (84%) com a doença em

remissão e 51% dos participantes recebiam anti-TNF. A taxa de soroconversão foi de 100% para os tipos de HPV-6, 11, e 16, independentemente da idade, e de 95% e 92% para mulheres de 9-15 anos e 16-26 anos, respectivamente, para o HPV-18. As meninas de 9 a 15 anos, tanto saudáveis como as portadoras de DII, apresentaram GMT mais altos para todos os tipos de HPV que as mulheres de 16 a 26 anos (não foi realizada análise estatística da diferença). Os autores compararam os títulos médios geométricos nas participantes que faziam uso de anti-TNF e nas que usavam apenas imunomodulares, observando GMT mais baixos nas usuárias de anti-TNF, com diferença estatisticamente significativa apenas para o HPV-6 ($p=0,038$). Em um braço retrospectivo do estudo ⁷⁰, os autores recrutaram 15 portadores de DII, que haviam recebido previamente a terceira dose da vacina HPV4v. O teste sorológico foi realizado com intervalo de 0,5 a 27,5 meses após a terceira dose da vacina, e a taxa de positividade foi de 100% para os tipos de HPV-6, 11 e 16, e de 60% para o HPV-18.

Tung et al.⁸⁶ também encontraram 100% de soroconversão para os tipos de HPV-6, 11 e 16 e menor taxa de soroconversão para o HPV-18 (84,6%) em 13 portadoras de DII. Observaram ainda menores títulos médios geométricos nas participantes que faziam uso de anti-TNF ou terapia combinada de anti-TNF e imunomoduladores.

Rivera -Acosta et al.⁸⁴ observaram soroconversão de 100% para os quatro tipos de HPV contidos na vacina HPV4v, porém com um número de participantes extremamente pequeno ($n=4$). Os autores não relataram os títulos de anticorpos.

4.4.1.4. Imunogenicidade da vacina HPV em receptores de transplantes de órgãos sólidos

Cinco artigos estudaram as vacinas HPV em transplantados de órgãos sólidos, principalmente em transplantados renais. Um dos estudos avaliou apenas a segurança da vacina nessa população.⁸² As características dos quatro estudos que avaliaram a imunogenicidade da vacina HPV4v em transplantados de órgãos sólidos estão apresentados na tabela 12. Os estudos recrutaram homens e mulheres de 9 a 35 anos (um deles - Nelson et al.⁸⁰ recrutou somente mulheres). Dois estudos avaliaram a resposta imune de transplantados renais em comparação à portadores de doença renal crônica dialítica e não dialítica.^{77; 80}

TABELA 12: Características dos estudos que avaliaram a imunogenicidade das vacinas HPV em transplantados de órgãos sólidos

Autor, ano	Grupo de intervenção (N recrutados/N avaliados)	Grupo de Comparação (N)	Vacina / Esquema	Metodo laboratorial para sorologia	Momento da avaliação
Kumar D. 2013 ⁶⁷	Transplante de órgão sólido (47)	N/A	HPV4v / 0-2-6 meses	cLIA ELISA	0, 1, 2, 7 e 12 meses
Gomez-Lobo V. 2014 ⁷⁰	Transplante Renal (7) Transplante hepático (1)	Coorte Histórica	HPV4v / 0-2-6 meses	cLIA	0,3 e 7 meses
Nelson D. 2016 ⁷⁹	Transplante renal (22)	grupo 1: pacientes com doença renal crônica não dialíticos (18) Grupo 2: dialíticos (9)	HPV4v / 0-2-6 meses	cLIA	0,7-12. 12-35 meses
Nailescu C. 2020 ⁷⁶	Transplante renal (29)	grupo 1: pacientes com doença renal crônica não dialíticos (18) Grupo 2: dialíticos (18)	HPV2v / 0-2-6 meses	cLIA	0 e 7 meses

Nelson D. et al. relataram a imunogenicidade para o intervalo entre 7 a 18 meses

Quatro estudos avaliaram a imunogenicidade da vacina HPV4v no sétimo mês após o recrutamento como mostra a Tabela 13. Um estudo que envolveu transplantados renais avaliou a imunogenicidade da vacina entre 7-18 meses e entre 18-35 meses após o recrutamento.⁸⁰

TABELA 13: Taxas de Soroconversão (%) e Títulos Médios Geométricos (GMT) nos estudos que avaliaram vacinas HPV em Transplantados de órgãos sólidos

Autor, ano	Soroconversão / GMT (7 meses) dos casos				Soroconversão / GMT (7 meses) do grupo comparador				p- value 6/11/16/18
	6	11	16	18	6	11	16	18	
Kumar D, 2013 ⁶⁸	cLIA: 23,1% / 14,7 ELISA: NR	cLIA: 66,7% / 32,6 ELISA: 68,4%	cLIA: 51,9% / 36,4 ELISA: NR	cLIA: 14,8% / 11,3 ELISA: 52,6%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Gomez-Lobo V, 2014 ⁷¹	100% / Rim: 1056 Fígado: 158	100% / Rim: 1303 Fígado: 1882	100% / Rim: 6872 Fígado: 824	100% / Rim: 1619 Fígado: 1616	100% / 1001	100% / 1269	100% / 5168	100% / 1064	N/A
Nelson D, 2016 ⁸⁰	9-15 anos: 88% / 154 16-21 anos: 50% / 52	9-15 anos: 75% / 222 16-21 anos: 57% / 72	9-15 anos: 100% / 409 16-21 anos: 100% / 137	9-15 anos: 88% / 61 16-21 anos: 64% / 36	Grupo 1: 9-15 anos: 100% / 236 16-21 anos: 100% / 452 Grupo 2: 9-15 anos: 100% / 877 16-21 anos: 100% / 103	Grupo 1: 9-15 anos: 100% / 572 16-21 anos: 100% / 1000 Grupo 2: 9-15 anos: 100% / 1226 16-21 anos: 100% / 337	Grupo 1: 9-15 anos: 100% / 2093 16-21 anos: 100% / 2871 Grupo 2: 9-15 anos: 100% / 5916 16-21 anos: 100% / 1340	Grupo 1: 9-15 anos: 100% / 317 16-21 anos: 100% / 429 Grupo 2: 9-15 anos: 100% / 1032 16-21 anos: 100% / 199	Soroconversão: 9-15 anos: 0,35/ 0,11/ NA / 0,35 16-21 anos: 0,02/ 0,05/ NA/ 0,09
Nailescu C, 2020 ⁷⁷	72.4% / 115 (12-590)	69% / 83 (13-675)	89.7% / 436 (74- 4.316)	62.1% / 52 (9- 497)	Grupo 1: 100% / 869 (128- 1.739) Grupo 2: 93.8% / 217.5 (137-326)	Grupo 1: 100% / 1.694.5 (622- 2.740) Grupo 2: 88.9% / 431.5 (180-976)	Grupo 1: 100% / 5.639.5 (934- 9.189) Grupo 2: 89.7% / 1.581.5 (436- 3.404)	Grupo 1: 94.4% / 1.406.5 (150- 5.121) Grupo 2: 83.3% / 331.5 (69-622)	Soroconversão: 0.017 / 0.010 / 0.570 / 0.032 GMT: 0.016 / 0.001 / 0.011 / 0.004

*Nelson D et al. apresentaram resultados de um período de 7 a 18 meses após recrutamento

** Nelson D et al e Nailescu C et al.: Grupo 1 = pacientes com doença renal crônica não dialíticos; Grupo 2= dialíticos

Kumar et al.⁶⁸ recrutaram 46 transplantados de órgãos sólidos, a maioria transplantados renais, que receberam a vacina HPV4v, porém somente 32 deles foram avaliados para imunogenicidade. Não foi incluído grupo comparador. A melhor resposta encontrada foi nos transplantados renais com taxa de soroconversão de 83,3%, porém o artigo não deixa claro para qual tipo de HPV, ou se é para pelo menos um tipo contido na vacina. Em pacientes que tiveram ambos os ensaios cLIA e ELISA realizados (n=27), os níveis de anticorpos, no mês sete, tenderam a ser significativamente correlacionados entre si (Correlação de Spearman > 0,9, $p < 0,001$ para todos os tipos vacinais); no entanto, a soropositividade foi maior com ELISA em comparação com cLIA, principalmente para o HPV-18 (52,6% e 14,8%).

No estudo de Kumar et al.⁶⁸, foram exploradas possíveis associações entre variáveis clínicas e menor resposta vacinal, que foi estatisticamente associada a: tempo de transplante menor que um ano, transplante de pulmão e níveis séricos de tacrolimus mais altos.

Gomez-Lobo et al.⁷¹ incluíram pequeno número de participantes em ensaio clínico aberto, sendo que dos 17 participantes (14 transplantados renais e três transplantados hepáticos) recrutados para receber a vacina HPV4v, somente oito (sete transplantados renais e um transplantado hepático) completaram o esquema vacinal com três doses e tiveram amostras de sangue para testes sorológicos coletadas um mês após o término do esquema. Os títulos médios geométricos dos anticorpos, foram comparados com GMT de crianças saudáveis, anteriormente publicados.⁸⁹ Os transplantados renais apresentaram GMTs mais altos que os controles históricos saudáveis, para os quatro tipos de HPV, o que não foi visto no transplantado hepático que tinha títulos de anticorpos muito mais baixos para os HPV-6 e 16.

Nelson et al.⁸⁰ recrutou 23 transplantados renais, dos quais 22 coletaram amostra de sangue para sorologia 7-18 meses após término do esquema vacinal e somente oito coletaram amostra 18 a 35 meses após. Este estudo possui dois outros grupos de comparação, um de renais crônicos dialíticos e o outro de renais crônicos não dialíticos. Os autores compararam a resposta vacinal dos três grupos, 7-18 meses após recrutamento, e tanto o grupo dos renais crônicos não dialíticos quanto os em diálise apresentaram melhores taxas de soroconversão do que os transplantados, contudo a diferença foi estatisticamente significativa para três tipos de HPV (6, 11 e 18) somente na faixa etária de 16-21 anos. Na avaliação de 18-35 meses, foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de soropositividade, para os quatro tipos de HPV, entre os renais crônicos não dialíticos, dialíticos e transplantados, nas duas faixas etárias estudadas (9-15 anos e 16-21 anos). Os autores compararam os títulos de anticorpos encontrados no estudo com os dados de uma coorte histórica de pessoas saudáveis²⁹, e observaram títulos mais baixos no grupo dos transplantados que nos saudáveis, com diferença estatisticamente significativa para ambas as faixas etárias estudadas, no período de 7-18 meses após a última dose da vacina, porém o estudo não informa se foram avaliados os quatro tipos de HPV. Na amostra coletada 18-35 meses após a vacinação, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de transplantados e a coorte histórica.

O estudo de Nailescu et al.⁷⁷, com 72 participantes, foi o que incluiu a maior amostra, porém 65 participantes completaram o estudo. Esse estudo incluiu transplantados renais (n=29), portadores de doença renal crônica (DRC) em diálise (n=18) e portadores de DRC em estágios 3, 4 ou 5, não dialíticos (n=18). Não incluiu grupo comparador saudável. As taxas de soroconversão mais altas foram observadas no grupo DRC não dialítica (100%, 100%, 100% e 94,4%, respectivamente para HPV-6, 11, 16 e 18), seguido dos dialíticos (93,8%, 88,9%, 89,7 e 83,3%, respectivamente) e as menores

taxas nos transplantados renais (72,4%, 69%, 89,7% e 62,1%, respectivamente), com diferença estatisticamente significativa entre os três grupos, exceto para o HPV-16. No grupo dos transplantados, não houve associação entre tempo de transplante e resposta vacinal. Em relação aos títulos de anticorpos foram encontrados GMT mais altos nos renais crônicos não dialíticos, seguido dos dialíticos e os GMT mais baixos nos transplantados, para os quatro tipos de HPV vacinais, sendo que a diferença foi estatisticamente significativa.

4.4.1.4.1. Metanálise das taxas de soroconversão nos estudos que avaliaram as vacinas HPV em transplantados de órgãos sólidos

Para realizar a metanálise, selecionamos os quatro artigos que relataram os resultados de soroconversão para cada tipo de HPV contido na vacina HPV4v. Utilizamos como métrica “Untransformed proportion (DEFAULT)” com apenas o grupo de transplantados.

- HPV-6

Realizada metanálise com quatro artigos que relataram as taxas de soroconversão para o HPV-6, foi encontrada alta heterogenicidade (95%), estatisticamente significativa ($p < 0.001$). A taxa de soroconversão encontrada foi de 54,6% (0,246-0,846).

FIGURA 6: Metanálise da taxa de soroconversão para HPV-6 em transplantados de órgãos sólido

- HPV-11

Realizada metanálise com quatro artigos que relataram as taxas de soroconversão para o HPV-11, foi encontrada heterogenicidade média (68,25%), estatisticamente significativa ($p=0.024$). A taxa de soroconversão encontrada foi de 73,8% (0,587-0,889).

FIGURA 7: Metanálise das taxas de soroconversão para HPV-11 em transplantados de órgãos sólidos

- HPV-16

Realizada metanálise com quatro artigos que relataram as taxas de soroconversão para o HPV-16, foi encontrada alta heterogenicidade (87,12%), estatisticamente significativa ($p < 0.001$). A taxa de soroconversão encontrada foi de 85,1% (0,692-1,010).

FIGURA 8: Metanálise da taxa de soroconversão para HPV-16 em transplantados de órgãos sólidos

- HPV-18

Realizada metanálise com quatro artigos que relataram as taxas de soroconversão para o HPV-18, foi encontrada alta heterogenicidade (95,61%), estatisticamente significativa ($p < 0.001$). A taxa de soroconversão encontrada foi de 61% (0,236-0,985).

FIGURA 9: Metanálise da taxa de soroconversão para HPV-18 em transplantados de órgãos sólidos

4.4.2. Imunogenicidade das vacinas HPV em outros grupos de imunodeprimidos

Outros sete artigos avaliaram as vacinas HPV em portadores de dermatomiosite juvenil (DMJ, 2 artigos); transplantados de células tronco hematopoiéticas (TCTH, 2 artigos), síndrome WHIM (1) e indivíduos submetidos a imunossupressão por diferentes doenças de base, sem separar os resultados por patologia (2). As características dos estudos estão apresentadas na tabela 14.

TABELA 14: Características dos estudos que avaliaram a vacina de HPV em diversas populações de imunocomprometidos

Autor, ano	Grupo de intervenção (N)	Grupo de Comparação (N)	Vacina	Metodo laboratorial para sorologia	Momento da avaliação
Handisurya A, 2010 ⁶⁷	Síndrome de WHIM (1)	Mulheres saudáveis média de idade 37 anos (6)	HPV4v	ELISA Anticorpo Neutralizante Resposta celular	0,1,3,8 meses
Heijstek MW, 2013 ³⁵	JDM (6)	Indivíduos saudáveis de escolas secundárias (49/49)	HPV2v	MIA	0-3-7-12 meses
Pileggi G, 2018 ^{85*}	JDM (48)	Indivíduos saudáveis (41)	HPV4v	MIA	7 meses
Mehta PA, 2017 ⁷⁸	Transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH)(14)	Anemia de Fanconi sem TMO (10)	HPV4v e HPV2v	ELISA Anticorpo Neutralizante	3 anos (1-5)
Stratton P, 2020 ⁸¹	TCTH com imunossupressão (23) TCTH sem imunossupressão (n=21)	Indivíduos saudáveis (20)	HPV4v	ELISA	0,6 e 12 meses
MacIntyre CR, 2016 ⁷³	Transplante renal (9) Transplante hepático (9) TCTH (18) AIJ (6) DII (3)	artigos publicados com população saudável e imunocomprometida	HPV4v	cLIA Elisa IgG	0,7,24 meses
MacIntyre CR, 2019 ⁷⁵	Transplante renal (6) Transplante hepático (8) TCTH (15) AIJ (5) DII (3)	NR	HPV4v	cLIA Elisa IgG	5 anos

TCTH: Transplante de células tronco hematopoiética; AIJ= Artrite Idiopática Juvenil; DII= Doença inflamatória intestinal; DMJ= dermatomiosite juvenil

4.4.2.1. Dermatomiosite Juvenil (DMJ)

Foram encontrados dois artigos que avaliaram as vacinas HPV em portadores de DMJ^{35 85}. Um artigo³⁵ avaliou a vacina HPV2v em seis meninas portadoras de DMJ com idade média de 15 anos. Todas responderam à vacinação, porém com GMT mais baixos que as participantes saudáveis. Uma participante com DMJ, que não utilizava imunossupressor, e que tinha anticorpos detectados para HPV-16 e 18 na coleta de 3 meses apresentou diminuição dos títulos de anticorpos para o HPV-16 e negativou para o HPV-18, após a terceira dose. (Tabela 15)

Pileggi et al.⁸⁵ avaliaram 48 mulheres com DMJ, porém os resultados são apresentados agrupados com portadoras de lúpus, sendo que 11% (26/236) das vacinadas não responderam à vacina.

TABELA 15: Taxa de Soroconversão (%) e Títulos Médios Geométricos (GMT) nos estudos que avaliaram vacinas HPV em portadores de dermatomiosite juvenil

	Momento da avaliação (DMJ) soroconversão/ GMT		Momento da sorologia (Grupo comparador) soroconversão/ GMT	
	7º mês	12º mês	7º mês	12º mês
Heijstek MW ³⁵				
HPV 6	NR	NR	NR	NR
HPV 11	NR	NR	NR	NR
HPV 16	100% / 5000- 10000	NR / 5000- 10000	100%/ 15000-20000	NR / 5000- 10000
HPV 18	100% / 2000-4000	NR / 2000-4000	100%/ 6000-8000	NR / 0-2000

DMJ= Dermatomiosite juvenil; NR=não relatado

4.4.2.2. Transplantados de células tronco hematopoiéticas (TCTH)

Os dados de imunogenicidade deste grupo estão apresentados na tabela 16. Mehta et al.⁷⁸ realizaram um estudo transversal com portadores de anemia de Fanconi, com média de idade de 15 anos, porém não relata se foram recrutados ambos os gêneros ou apenas mulheres. Foram avaliados 14 transplantados de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e 10 portadores de anemia de Fanconi não submetidos a TCTH, que receberam as vacinas HPV2v ou HPV4v. A vacinação dos transplantados foi realizada em média cinco anos após o TCTH, e a amostra para o teste sorológico foi coletada em média três anos após a vacinação. Os autores relataram apenas os títulos médios geométricos de anticorpos, que foram mais baixos no grupo dos transplantados em comparação aos não transplantados, porém a diferença foi estatisticamente significativa apenas para os HPV-11 e 16. Não foi feita comparação com grupo saudável vacinado.

Stratton et al.⁸¹ compararam três grupos de mulheres: receptoras de TCTH em uso de imunossupressores (n=23), receptoras de TCTH sem imunossupressão (n=21) e voluntárias saudáveis (n=20), com média de idade de 34, 32 e 32 anos, respectivamente. Os autores encontraram menor resposta para os HPV-6 e 11 nas participantes mais velhas independente do grupo. O tempo de transplante no momento da vacinação não interferiu na resposta vacinal para os quatro tipos de HPV⁸¹. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos com relação aos títulos de anticorpos no sétimo mês ou no 12º mês após o recrutamento, contudo os GMT foram mais baixos nas receptoras de TCTH em uso de imunossupressores. Os autores observaram que receptoras de TCTH com contagem de CD19 mais baixa tinham menor resposta à vacina, independentemente do uso ou não de imunossupressores⁸¹. Nesse estudo, além do método cLIA, foi também

realizado ELISA, tendo sido observada alta correlação dos títulos de anticorpos entre os dois testes no sétimo mês de análise (Spearman $\rho=0.92$; $p<.001$).

TABELA 16: Taxa de Soroconversão (%) e Títulos Médios Geométricos (GMT) nos estudos que avaliaram vacinas HPV em transplantados de células tronco-hematopoiéticas (TCTH)

	Momento da avaliação (TCTH) soroconversão/ GMT			Momento da sorologia (Grupo comparador) soroconversão/ GMT		
	7º mês	12º mês	3 anos	7º mês	12º mês	3 anos
Mehta PA ⁷⁸						
HPV 6	NR	NR	NR/ 27.0	NR	NR	NR / 179.5
HPV 11	NR	NR	NR/ 27.8	NR	NR	NR / 262.6
HPV 16	NR	NR	NR / 100.3	NR	NR	NR/ 683.2
HPV 18	NR	NR	NR / 26.2	NR	NR	NR/ 198.5
Stratton P ⁸¹						
HPV 6	NR / grupo 1: 28,8 grupo 2: 60,3	NR / grupo 1: 9,3 grupo 2: 26,4	NR	NR / 104,0	NR / 31	NR
HPV 11	NR / grupo 1: 60,3 grupo 2: 172,0	NR / grupo 1: 20,6 grupo 2: 45,9	NR	NR / 181,1	NR / 46,9	NR
HPV 16	NR / grupo 1: 120,1 grupo 2: 409,8	NR / grupo 1: 39,4 grupo 2: 118,9	NR	NR / 218,0	NR / 58,3	NR
HPV 18	NR / grupo 1: 34,7 grupo 2: 108,7	NR / grupo 1: 11,5 grupo 2: 35,5	NR	NR / 50,2	NR / 12,1	NR

TCTH= Transplante de células tronco hematopoiéticas; NR= não relatado

Grupo 1: após transplante recebendo imunossupressor; Grupo 2: após transplante sem receber imunossupressor

4.4.2.3. Síndrome WHIM

A síndrome WHIM é uma imunodeficiência primária caracterizada por verrugas associadas ao HPV, hipogamaglobulinemia, infecções bacterianas recorrentes e mielocatexia (sequestro de neutrófilos na medula óssea). Um estudo⁶⁷ avaliou a resposta imune de uma menina de 12 anos com síndrome WHIM que recebeu a vacina HPV4v e comparou com três pessoas saudáveis não vacinadas e outras três vacinadas. O autor encontrou resposta para os quatro tipos de HPV, porém com títulos médios geométricos de anticorpos muito menores em comparação às saudáveis vacinadas. (Tabela 17)

TABELA 17: Resultados de Imunogenicidade (Taxas de Soroconversão [%] e Títulos Médios Geométricos [GMT] de anticorpos) do artigo que estudou a Síndrome WHIM

	Momento da avaliação soroconversão (Sd WHIM)/ GMT	Momento da sorologia (Grupo comparador) soroconversão/ GMT
	7º mês	7º mês
Handsurya A ⁶⁷		
HPV 6	Sim / 50	NR / 1600-25600
HPV 11	Sim / 400	NR / 1600-6400
HPV 16	Sim / 200	NR / 1600-6400
HPV 18	Não / 20	NR / 1600

4.4.2.4. Diversas populações imunossuprimidas com resultados de imunogenicidade agrupados

Neste estudo de MacIntyre et al. que possui dois artigos publicados,^{73; 75} foram avaliados receptores de TCTH, transplantados de rim e fígado, portadores de artrite idiopática juvenil (AIJ) e de doença inflamatória intestinal (DII), que receberam a vacina HPV4v. Os resultados são apresentados para o conjunto de todos os participantes, e são comparados aos dados de coorte histórica (indivíduos saudáveis de artigos publicados). No 7º mês, os títulos de anticorpos para os quatro tipos vacinais foram significativamente mais baixos nas mulheres que nos homens (Tabela 18). Aos 24 meses, os títulos de anticorpos para HPV-16 e 18 também foram significativamente menores nas mulheres. Os títulos de anticorpos para os quatro tipos vacinais foram mais baixos nos participantes em uso de drogas imunossupressoras, nos dois momentos avaliados (7 e 24 meses) embora com sobreposição dos intervalos de confiança. Não houve diferença nos títulos de anticorpos de acordo com a idade (menores e maiores de 12 anos). Os títulos de anticorpos dos imunocomprometidos deste estudo foram menores quando comparados a crianças saudáveis da mesma faixa etária de outros estudos, especialmente nas meninas.

Na avaliação de longo termo, os GMTs para os HPV-6 e 18 foram mais altos aos 60 meses que aos 24 meses, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Na avaliação de 24 meses e 60 meses, foram realizados os testes de cLIA e ELISA. Aos 24 meses, as taxas de soropositividade foram maiores pelo método de ELISA para todos os quatro tipos de HPV vacinais (HPV-6, 97,3% no ELISA X 82,2% no cLIA; HPV-11, 100% X 91,1% no cLIA; HPV-16, 97,3% X 91,1% no cLIA e HPV-18, 100% X 68,9% no cLIA). Na avaliação de 60 meses, a taxa de soropositividade avaliada por ELISA foi maior só para o HPV-16 (94,6% no ELISA x 89,2% no cLIA), para os

demais tipos de HPV vacinais, as taxas de soropositividade foram maiores pelo método cLIA (HPV-6 86,5% X 83,8% no ELISA; HPV-11 89,2% X 83,8% no ELISA; HPV-18 91,9% X 78,4% no ELISA).

TABELA 18: Resultados de Imunogenicidade (Taxas de Soroconversão [%] e Títulos Médios Geométricos [GMT] de anticorpos) nos estudos que avaliaram diversas populações de imunocomprometidos

	Momento da avaliação (população imunodeprimida diversa) soroconversão/ GMT			Momento da sorologia (Grupo comparador) soroconversão/ GMT	
	7º mês	2 anos	5 anos	7º mês	12º mês
MacIntyre CR ^{73,75}					
HPV 6	93.3% / 473	88,2% / 137	86,5% / 149	Meninos: NR/ 963-1042 Meninas: NR/ 808-959	NR
HPV 11	100% / 834	94,1% / 156	89,2% / 118	Meninos: NR/ 1318-1371 Meninas: NR/ 1187-1357	NR
HPV 16	100% / 3066	94,1% / 543	89,2% / 373	Meninos: NR/ 5638-6316 Meninas: NR/ 4490-4992	NR
HPV 18	88,9% / 472	79,4% / 88	91,9% / 141	Meninos: NR/ 1212-1581 Meninas: NR/ 916-1131	NR

NR= Não relatado

Resultados para o grupo de saudáveis foi retirado do artigo de Block et al.⁸⁹

4.4.3. Segurança das vacinas HPV em imunocomprometidos nos estudos incluídos nessa revisão

Dezessete artigos foram incluídos na avaliação de segurança das vacinas HPV. A Tabela 19 mostra os eventos adversos após vacinação (EAPV) mais frequentemente encontrados nestes estudos.

TABELA 19: Resultados dos estudos de segurança das vacinas HPV em imunodeprimidos não-HIV incluídos nessa revisão

Autor	Doença de Base (N avaliados)	% EA locais (N)	EA mais comum local	% EA sistêmicos	EA Sistêmico mais comum	% EA Grave (N)	Agravamento da doença de base (%)
Mok CC, 2013 ³²	LES (50)	6% (3/50)	dor/eritema	NR	Rash/Nausea/ Cefaleia/ Irregularidade menstrual / IVAS	0% (0/50)	1 leve a moderado - 0-2 meses (2) 2 leve a moderado - 3-6 meses (4) 6 leve a moderado - 7-12 meses (12) 2 grave - 7-12 meses (4)
Soybilgic A, 2013 ³³	LES (20)	0%	NR	0	NR	0	10 exacerbações (37)
Heijstek MW, 2013 ³⁵	LES (6) DMJ (6)	NR	NR	NR	NR	NR	LES: 1 leve a moderado no 7 mês (16,6) DMJ: 0 (0)
Dhar JP, 2017 ⁷⁴	LES (34)	62% (NR)	dor	97% (NR)	Sintomas Musculoesquelético	NR (9)	0 (0)
Grein I, 2020 ⁷⁹	LES (234)	NR	dor	NR	cefaleia	NR	NR

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMJ= Dermatomiosite Juvenil; IVAS= Infecção de via aérea alta; NR= não relatado

(continua)

TABELA 19: Resultados dos estudos de segurança das vacinas de HPV em imunodeprimidos não-HIV (CONTINUAÇÃO)

Autor	Doença de Base (N avaliados)	% EA locais (N)	EA mais comum local	% EA sistêmicos	EA Sistêmico mais comum	% EA Grave (N)	Agravamento da doença de base (%)
Heijstek MW, 2014 ^{69*}	AIJ (54)	NR	dor	NR	Fadiga	20,5% (14/68)	0 (0)
Esposito S, 2014 ⁷²	AIJ (21)	1 dose: 42,9% (9/21) 2 dose: 42,8% (9/21) 3 dose: 28,6% (6/21)	1 dose: dor 2 dose: dor 3 dose: inchaço	1 dose: 14,3% (3/21) 2 dose: 4,8% (1/21) 3 dose: 4,8% (1/21)	1 dose: mal estar 2 dose: mal estar 3 dose: mal estar	NR	0 (0)
Singer NG, 2014 ^{83**}	AIJ (38)	2,6% (1/38)	dor	NR	IVAS/ Sinusite	0% (0/38)	2 exacerbações
Jacobson DL, 2013 ^{70***}	DII (35)	1 dose: 49% (17/35) 2 dose: NR 3 dose: NR	1 dose: dor 2 dose: dor 3 dose: dor	NR	1 dose: cefaleia 2 dose: cefaleia/ fadiga 3 dose: nausea	NR (5)	1 dose: 2 exacerbações (6) 2 dose: 3 exacerbações (9) 3 dose: 1 exacerbação (3)

*Os Eventos adversos graves relatados são: 2 cirurgias pré-planejadas; 1 apendicite; 1 perfuração de tímpano; 1 correção de mal formação arteriovenosa cerebral; 3 internações para realização de EDA por sintomas intestinais; 1 dor em coluna sacro-lombar; 1 laserterapia para uveíte pre-planejada; 1 reação alérgica a anti-TNF; 1 crise convulsiva por mal formação arteriovenosa cerebral; 1 faringite grave. No artigo não relata qual foi o 14º evento.

**Artigo não relata quanto tempo após vacinação foi vista a exacerbação nas participantes

*** Eventos Adversos avaliados apenas no braço prospectivo

AIJ= Artrite Idiopática Juvenil; DII=Doença Inflamatória Intestinal; NR= não relatado

(continua)

TABELA 19: Resultados dos estudos de segurança das vacinas de HPV em imunodeprimidos não-HIV (CONTINUAÇÃO)

Autor	Doença de Base (N avaliados)	% EA locais (N)	EA mais comum local	% EA sistêmicos	EA Sistêmico mais comum	% EA Grave (N)	Agravamento da doença de base (%)
Lepage AK, 2011 ⁸²	Transplante de rim (16)	6,2% (1/16)	NR	0% (0/16)	NR	NR	1 rejeição aguda
Kumar D, 2013 ⁶⁸	Transplantados de orgão sólido (45)	1 dose: 22.2% (10/45) 2 dose: 2.2% (1/45) 3 dose: 0% (0/45)	ficou sensível o local da aplicação	1 dose: NR 2 dose: 2,2% (1/45) 3 dose: 0% (0/45)	1 dose: Fadiga 2 dose: febre	NR	2 rejeições agudas (4,44)
Gomez-Lobo V, 2014 ⁷¹	TX rim (14) / TX fígado (3)	NR (3)	dor/inchaço	NR	Febre	0% (0)	6 Tx renal com rejeição aguda (43)
Nelson D, 2016 ⁸⁰	Renais Crônicos não dialíticos (25) Renais Crônicos Dialíticos (9) Transplantados Renais (23)	NR	dor	3,5% (2/57)	cefaleia	NR	2 rejeições agudas (8,7)
Nailescu C, 2020 ⁷⁷	Renais Crônicos não dialíticos (18) Renais Crônicos Dialíticos (18) Transplantados Renais (29)	NR	NR	NR	NR	NR	2(6,9)

TX= transplante; NR= não relatado

(continua)

TABELA 19: Resultados dos estudos de segurança das vacinas de HPV em imunodeprimidos não-HIV (CONTINUAÇÃO)

Autor	Doença de Base (N avaliados)	% EA locais (N)	EA mais comum local	% EA sistêmicos	EA Sistêmico mais comum	% EA Grave (N)	Agravamento da doença de base (%)
Handisurya A, 2010 ⁶⁷	Síndrome de WHIM (1)	0% (0/1)	NA	0% (0/1)	NA	0% (0/1)	NA
MacIntyre CR, 2016 ⁷³	Transplante de rim (9) Transplante de fígado (10) TCTH (17) AIJ(6) DII(3)	1 dose: 28% (16/57) 2 dose: 18,2% (10/55) 3 dose: 15,4% (8/52)	dor e edema	1 dose: 15,8% (9/57) 2 dose: 12,7% (7/55) 3 dose: 5,8% (3/52)	cefaleia/ distúrbio gastrointestinal / fadiga	NR	1 exacerbação da DII 1 exacerbação da AIJ 1 rejeição aguda em TX renal

TCTH= transplante de células tronco hematopoiéticas; AIJ= artrite idiopática juvenil; DII= doença inflamatória intestinal; NR= não relatado; NA= não aplicável

Oito artigos não relataram como foram avaliados os eventos adversos.^{32; 33; 67; 71; 80; 83; 85} Dos artigos que relataram, a maioria entregou diário para ser preenchido pelo participante durante 14 dias, apenas Nailescu et al.⁷⁷ relataram diário por 15 dias para cada dose. MacIntyre et al.⁷³ relataram que foi entregue o diário, porém não refere quantos dias de avaliação. Dhar et al.⁷⁴ refere que os eventos adversos foram avaliados por telefone, a cada visita e ao longo do estudo, porém não relata a periodicidade das ligações. Kumar et al.⁶⁸ fizeram avaliação de segurança com contato com o participante após 48hs e após 7 dias de cada dose. Jacobson et al.⁷⁰ orientaram os participantes a fazer contacto em caso de qualquer EAPV nas primeiras 48hs após cada dose da vacina e a qualquer momento do estudo, além disso os pesquisadores contactaram os participantes 48hs após cada dose. Esposito et al.⁷² e Soybilgic et al.³³ relataram que todos os participantes foram observados por 30 minutos, para avaliar eventos adversos imediatos como reação alérgica.

Apenas dois artigos informaram que avaliaram tanto EAPV solicitados como não solicitados.^{72; 74} Contudo todos os artigos relataram EAPV não solicitados, como Kumar et al.⁶⁸ que relatou um caso de viremia por citomegalovírus e uma colite por citomegalovírus.

Alguns artigos separam os eventos adversos por dose, outros não. Dois estudos não encontraram eventos adversos locais ou sistêmicos.^{33; 67}

Nailescu et al.⁷⁷ relataram que só foram observados eventos adversos locais e que foram mínimos e leves.

4.4.3.1. Eventos Adversos Locais

Na maioria dos estudos, dor foi o evento adverso local mais comum, seguido de edema e eritema. Três estudos não observaram diferenças estatísticas nos EAPV entre os grupos estudados e o comparador.^{32; 67; 72} No estudo de Dhar et al.⁷⁴ a taxa de eventos adversos locais para as mulheres com LES (62%) foi menor que a encontrada nos estudos para liberação da vacina HPV4v (83,9%)²⁹. Uma menor taxa de eventos adversos locais também foi encontrada nas pacientes com AIJ em relação aos controles (eritema e equimose) e a diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,001$)

Os artigos que avaliaram os eventos adversos por dose observaram que os EAPV locais diminuíram nas doses subsequentes^{68; 72; 73}. Alguns estudos não relataram a incidência de eventos locais por participantes^{69; 70; 71; 77; 79; 80}, contudo relataram o número de eventos observados.

4.4.3.2. Eventos Adversos Sistêmicos

Os sintomas sistêmicos foram menos comuns e mais diversos que os locais, como mostrado na tabela 16.

Três estudos não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos dos imunocomprometidos e saudáveis.^{32; 67; 72} Heijestek et al.⁶⁹ não viram diferença estatisticamente significativa na frequência dos eventos adversos, mas sim na duração dos EAPV nas participantes com AIJ, nos seguintes eventos: artralgia ($p<0,001$), fadiga ($p=0,01$) e cefaleia ($p=0,01$). Grein et al.⁷⁹ encontraram que o grupo saudável teve menor frequência de eventos adversos, e a diferença foi estatisticamente significativa

($p=0,021$). Dhar et al.⁷⁴ não relataram se teve diferença nos eventos adversos sistêmicos nas mulheres com LES e no grupo de saudáveis da coorte histórica.

Kumar et al.⁶⁸ relataram maior frequência de eventos adversos sistêmicos após a primeira dose, com nenhum EAPV após a terceira dose. Fadiga (8,9%), seguida de cefaleia (2,2%), tontura (2,2%), e sensação de febre (2,2%) foram os eventos adversos mais frequentes após a primeira dose. Apenas febre (2,2%) foi observada após a segunda dose. Jacobson et al.⁷⁰ relataram náusea em um participante após a primeira dose e em três participantes após a terceira dose, e uma participante apresentou prurido após a terceira dose.

Singer et al.⁸³ relataram 23 diferentes eventos adversos sistêmicos, muitos deles relatados por apenas um participante, o mais frequente foi sinusite e infecção de vias aéreas superiores (N=8), seguido de náuseas, vômitos e diarreia (N=5).

Nelson et al.⁸⁰ descreveram os eventos adversos compilados nos três grupos estudados, renais crônicos dialíticos não dialíticos e transplantados renais, e encontraram apenas dois participantes que apresentaram cefaleia. Heijstek et al.³⁵ não relataram a ocorrência de eventos adversos. Nailescu et al.⁷⁷ e Handisurya et al.⁶⁷ relataram que não encontraram eventos adversos sistêmicos.

4.4.3.3. Eventos Adversos Graves

Eventos adversos graves foram raros. Mok et al.³² relataram que nenhum evento adverso grave foi relatado pelas participantes que saíram do estudo. Alguns estudos não relataram se encontraram eventos adversos graves.^{71; 72; 77; 79; 80} Singer et al.⁸³ relataram que não houve nenhum evento adverso grave relacionado.

Kumar et al.⁶⁸ observaram sete eventos adversos graves entre os 45 participantes. Foram observados cinco casos de viremia por citomegalovírus (todos após a primeira dose); uma colite por CMV após segunda dose, um linfoma e um aborto. O autor não classifica a relação causal dos eventos encontrados. Jacobson et al.⁷⁰ relataram três eventos adversos graves não relacionados à doença de base: pneumonia, torção ovariana e sinusite aguda, esta última resultando em visita ao Pronto Socorro. Estes eventos graves foram classificados como não relacionados ou improvável.

Heijestek et al.⁶⁹ relataram 14 eventos adversos graves, a maioria desses eventos graves foram admissões hospitalares devido queixas pré-existentes ou eventos adversos associados ao tratamento da AIJ e foram portanto, considerados não relacionados à vacinação de HPV.

MacIntyre et al.⁷³ relataram apenas dois eventos adversos graves não relacionados, uma nefropatia por poliomavirus (BK vírus) em um transplantado renal que ocorreu um mês após o término da vacinação; e um câncer de célula escamosa em cavidade oral em um transplantado de células tronco-hematopoiéticas. Lepage et al.⁸² também encontraram um caso de nefropatia por BK vírus. Dhar et al.⁷⁴ relataram nove eventos adversos graves não relacionados à vacinação, contudo não os descrevem.

4.4.3.4. Agravamento da doença de Base

4.4.3.4.1. Estudos com pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

Dos cinco estudos que avaliaram as vacinas HPV em mulheres com LES, somente um não relatou agravamento da doença de base (flare)⁷⁴.

Mok et al.³² não viram diferenças nos marcadores laboratoriais de atividade de doença (anti-dsDNA, anti-C1q, C3, C4) com dois, seis e doze meses após a inclusão no

estudo. Também não foram vistas alterações significativas no escore SLEDAI, que mede atividade da doença. Contudo, foram observados um caso de “flare” leve a moderado 0-2 meses do início do estudo; dois casos de “flare” leve a moderado com 3-6 meses; e oito casos de “flare” com 7-12 meses, sendo seis leve/moderado e dois grave. Os autores consideraram como incerta a relação causal, já que não foi visto agravamento da doença nas mulheres com LES que não receberam a vacina no mesmo período.

Soybilgic et al.³³ encontraram taxa de 33,3% de agravamento do lúpus, de leve a moderado, durante o período do estudo, uma participante teve “flare” cutâneo grave após a segunda dose da vacina. Todos os participantes que tiveram “flare” já tinham apresentado sintomas semelhantes antes da vacinação. E duas participantes que já tinham história de nefrite lúpica evoluíram com insuficiência renal, 18 meses após o término do estudo. Heijstek et al.³⁵ observaram um caso de “flare” leve/moderado no sétimo mês do estudo. Contudo, foi visto redução do escore SLEDAI em duas participantes.

Grein et al.⁷⁹ relataram estabilidade da doença em 76% das participantes que tomaram apenas duas doses da vacina e em 82% das que tomaram três doses. Melhora do escore SLEDAI entre a segunda e terceira dose foi observada em 12% das participantes. Por outro lado, 9% dos participantes tiveram aumento do SLEDAI (leve/moderado) depois da segunda dose e 5% mantiveram o aumento do SLEDAI após terceira dose.

Metanálise da taxa de agravamento do LES (flare)

Para realizar a metanálise, foram selecionados cinco artigos que avaliaram a taxa de “flare” nas mulheres com LES durante o período do estudo (12 meses). Foi utilizado como métrica “Untransformed proportion (DEFAULT)” com o grupo de mulheres com LES. Foi encontrada alta heterogenicidade (83,5%), estatisticamente significativa ($p < 0.001$). A taxa de “flare” encontrada foi de 12,6% (0,041-0,212).

weights

```
study names  weights
Soybilgic A: 12.993%
Heijstek M :  6.505%
Mok C       : 20.230%
Dhar J      : 29.935%
Grein I     : 30.336%
```

Summary

Binary Random-Effects Model

Metric: Proportion

Model Results

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Value
0.126	0.041	0.212	0.043	0.004

Heterogeneity

tau^2	Q(df=4)	Het. p-Value	I^2
0.006	24.215	< 0.001	83.481

Forest Plot

FIGURA 10: Metanálise da taxa de “flare” nas mulheres com lúpus eritematoso sistêmico durante o período do estudo.

4.4.3.4.2. Estudos com portadores de Artrite Idiopática Juvenil

Quatro estudos avaliaram agravamento da Artrite Idiopática Juvenil após a vacinação de HPV. Três artigos não observaram piora da doença nas participantes com AIJ vacinados, avaliado pelo escore JADAS-27, utilizado para medir atividade da AIJ.^{69; 72; 83}. Heijestek et al.⁶⁹ observaram melhora do score. MacIntyre et al.⁷³ observaram um indivíduo com piora da artrite após a primeira dose da vacina.

4.4.3.4.3. Estudos com portadores de Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Dois estudos avaliaram a atividade da DII após a vacinação. Jacobson et al.⁷⁰ observaram exacerbação da colite em cinco participantes ao longo do estudo, dois deles necessitaram internação, porém os dois já tinham evidência de atividade de doença antes do início do estudo. MacIntyre et al.⁷³ encontraram um caso de agravamento da colite leve/moderado nos participantes com DII vacinados.

4.4.3.4.4. Estudos com portadores de Dermatomiosite Juvenil

Dos dois artigos que avaliaram esta população, um não observou piora da doença após vacinação³⁵ e o outro artigo relatou que a doença ficou estável em 82% dos participantes.

4.4.3.1. Rejeição aguda em transplantados

Todos os artigos que avaliaram transplantados de órgãos sólidos relataram rejeição aguda em transplantados renais. Não foi observado rejeição em transplantados de outros órgãos como pulmão e fígado, contudo eles eram em menor número. Nelson et al.⁸⁰ relataram um caso de rejeição aguda um mês após completar a vacinação. Contudo a taxa de perda de filtração glomerular não se modificou após vacinação. Nailescu et al.⁷⁷ relataram dois casos de rejeição aguda seis meses após a última dose da vacina, que foi considerada secundária à má adesão medicamentosa.

O artigo que observou maior taxa de rejeição aguda foi de Gomez-Lobo et al.⁷¹, que relataram rejeição em 42,8% (6/14) dos participantes. O intervalo de tempo médio entre a vacinação e a rejeição foi de 3,6-3,4 meses. O Comitê Externo de Segurança recomendou a interrupção do estudo, não devido a questões de segurança, mas porque consideraram que o objetivo original havia sido alcançado⁷¹.

Metanálise das taxas de rejeição aguda do enxerto nos transplantados renais

Para realizar a metanálise, foram selecionados os seis artigos que relataram a frequência de rejeição aguda do enxerto durante o período do estudo. Foi utilizado como métrica “Untransformed proportion (DEFAULT)” com o grupo de transplantados renais.

Foi observada heterogenicidade média (39,72%), não estatisticamente significativa ($p=0,141$). A taxa de rejeição aguda do transplante renal foi de 8,4% (IC95%, 0,023-0,145).

weights

```
study names  weights
Lepage A    : 16.686%
Kumar D     : 31.453%
Gomez-Lobo  :  4.924%
MacIntyre C:  7.374%
Nelson D    : 17.314%
Nailescu C  : 22.250%
```

Summary

Binary Random-Effects Model

Metric: Proportion

Model Results

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Value
0.084	0.023	0.145	0.031	0.007

Heterogeneity

tau^2	Q(df=5)	Het. p-Value	I^2
0.002	8.295	0.141	39.724

Forest Plot

FIGURA 11: Metanálise das taxas de rejeição aguda do enxerto em transplantados renais durante o período do estudo.

5. DISCUSSÃO

Esta revisão encontrou 23 artigos que abordaram a imunogenicidade e/ou segurança das vacinas de HPV em populações imunodeprimidas não HIV. A grande maioria dos estudos incluíram mulheres entre 9 e 26 anos de idade. Todos os estudos possuíam amostras pequenas, com exceção do estudo de Grein et al.⁷⁹, que incluiu 256 participantes. A maioria dos estudos revisados foram ensaios clínicos abertos, não controlados por placebo, que compararam a imunogenicidade e a segurança da vacina de HPV em alguma população imunodeprimida a um grupo de pessoas saudáveis da mesma faixa etária, um desenho apropriado para avaliar vacinas em pessoas imunossuprimidas, que geralmente são excluídas de estudos controlados randomizados de fase 2 e 3, pré-licenciamento,^{90; 91; 92; 93; 94} apesar deste tipo de estudo receber pontuação mais baixas na análise de qualidade. Em relação a segurança, as vacinas se mostraram seguras em diversas populações imunodeprimidas, não havendo nenhum evento adverso grave relacionado. A dor no local da aplicação foi o evento mais frequente nos estudos. No geral, as taxas de exacerbação da doença de base autoimune não foram altas e em muitos estudos a doença se manteve estável na maioria dos participantes, contudo, muitos estudos não compararam esta taxa com pessoas com a mesma doença autoimune que não tomaram a vacina, exceto Mok et al.³² que não viram diferença estatisticamente significativa nas taxas de flare entre as lúpicas vacinadas e as não vacinadas ($p=0,81$). Na metanálise realizada, a taxa de exacerbação do LES foi de 12,6% (IC 95% 0,041-0,212), que parece não ser superior ao observado em lúpicas não vacinadas. Uma característica do LES é sua evolução com remissões e recorrências. Um estudo coletou dados prospectivos para estabelecer a incidência de “flare” (definido como aumento do SLEDAI ≥ 4 em relação à visita anterior) em uma coorte de pessoas com lúpus em Toronto, no

Canadá, em 2004 e 2005. Mulheres constituíram a maioria da coorte, a média de idade foi 43 anos e a média de duração da doença, 14 anos. Em 2004 e 2005, respectivamente 35,3% (147/417) e 28% (128/458) tiveram ≥ 1 episódios de flare.⁹⁵

Nos transplantados de órgãos sólidos, a taxa de rejeição aguda do enxerto foi de 8,4%. (IC 0,023-0,145). Todos os autores relataram que as rejeições observadas não estavam relacionadas a vacinação. Até mesmo no estudo de Gomez-lobo et al., que foi interrompido, foi relatado que a interrupção não foi relacionada à taxa de rejeição encontrada e sim, porque definiram que o objetivo do estudo foi alcançado. Nesta revisão, muitos estudos usaram a metodologia laboratorial cLIA para analisar a imunogenicidade vacinal, porém também foi utilizado o método MIA e ELISA, e alguns estudos fizeram mais de um método como ELISA e cLIA. Os estudos que realizaram as duas metodologias viram uma correlação boa entre os métodos laboratoriais, como Stratton et al.⁸¹

Na população de portadores de doenças inflamatórias imuno-mediadas, foram encontradas taxas de soroconversão semelhantes às observadas em pessoas saudáveis. Quando comparados com grupo comparador interno constituído de pessoas saudáveis, as mulheres lúpicas tiveram títulos geométricos médios de anticorpos mais baixos, o que não foi visto nem na população de portadores de doença inflamatória intestinal e nem na população com artrite idiopática juvenil, que tiveram até títulos mais altos, quando comparados com coortes históricas. Os transplantados de órgãos sólidos foram os imunossuprimidos que tiveram as menores taxas de soroconversão e menores GMT para todos os quatro tipos de HPV, o que pode estar associado à imunossupressão mais intensa utilizada pelos transplantados em comparação aos portadores de doenças inflamatórias imunomediadas. Os estudos que compararam a resposta vacinal dos transplantados renais com doentes renais crônicos dialíticos ou não dialíticos encontraram as menores taxas de soroconversão e GMT nos transplantados.^{77; 80}

Outra preocupação é a duração da resposta imune em pessoas imunocomprometidas. Os títulos de anticorpos podem ser importantes para a proteção de longo prazo. Encontramos apenas dois estudos que avaliaram a resposta em 5 anos^{75; 76}, e um estudo avaliou a resposta vacinal entre 12 e 35 meses.⁸⁰ Mok et al.⁷⁶ encontraram taxas de positividade semelhantes em mulheres com LES e saudáveis para todos os quatro tipos vacinais em 5 anos, contudo os as mulheres com LES apresentaram menores GMT e a diferença foi estatisticamente significativa para dois tipos de HPV (6, 16). Outro estudo, também demonstrou persistência de anticorpos cinco anos após a última dose da vacina de HPV em crianças e adolescentes imunocomprometidos (transplantados de órgãos sólidos, transplante de células tronco hematopoiéticas, doença inflamatória intestinal e artrite idiopática juvenil)⁷⁵

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática com metanálise que avaliou as vacinas de HPV em diversas populações imunossuprimidas não HIV. Uma revisão anterior analisou os efeitos das vacinas de HPV em um grupo de pessoas com diferentes doenças autoimunes (doença inflamatória intestinal, artrite idiopática juvenil e lúpus eritematoso sistêmico) e concluiu que a vacina é eficaz e segura nesta população, porém não realizou metanálise.⁹⁶ Contudo apesar das doenças avaliadas serem todas imunomediadas, cada doença tem sua peculiaridade e diferentes esquemas de tratamento imunossupressor, o qual pode interferir na resposta vacinal. Outra revisão sistemática, que avaliou transplantados de órgãos sólidos, incluiu apenas três artigos, os quais também estão incluídos nesta revisão, e considerou que os resultados foram inconclusivos devido ao número amostral pequeno com resultados divergentes.⁹⁷

Duas revisões sistemáticas avaliaram a vacina de HPV em pessoas vivendo com HIV/aids. Zhan et al.⁴⁴ incluíram estudos que compararam pessoas com HIV que tomaram vacina de HPV ou placebo e estudos que compararam pessoas saudáveis com pessoas

com HIV, ambos os grupos vacinados. Quando analisou os resultados dos participantes com HIV que tomaram vacina de HPV com os que tomaram placebo viram uma taxa de soroconversão alta com um aumento expressivo de anticorpos ($p<0,05$). Na metanálise, os autores encontraram taxa de soroconversão em pessoas com HIV equivalente à dos saudáveis, exceto para o HPV-18 que teve menor taxa de soroconversão nos participantes com HIV ($p<0,001$). A outra revisão sistemática, conduzida por Mavundza et al.⁴⁹, só incluiu ensaios clínicos controlados, que participantes com HIV que receberam vacina de HPV ou placebo, ou estudos que compararam a vacina bivalente com a quadrivalente em pessoas vivendo com HIV. A conclusão desta revisão foi que os estudos não incluíram adolescentes e que novos estudos com alta qualidade são necessários para se tirar conclusões⁴⁹.

Em uma revisão sistemática da vacinação de influenza em pessoas com LES, as taxas gerais de soroconversão foram semelhantes às de indivíduos saudáveis⁹⁸, mas taxas de soroconversão mais baixas foram observadas em usuários de corticosteroides e azatioprina. Outros estudos, mostraram que o tipo de imunossupressor pode influenciar a resposta às vacinas. Pacientes em uso de rituximabe, micofenolato e corticosteroides tiveram menor resposta à vacina pneumocócica em comparação com indivíduos saudáveis.⁹⁹ Nossa revisão encontrou apenas dois estudos que avaliaram os imunossupressores e a resposta vacinal. Mok et al.³² encontraram uma associação entre o uso de micofenolato e menores GMT anti-HPV16 no sétimo e décimo segundo mês do início do estudo, e menores GMT anti-HPV18 aos 12 meses. Grein et al.⁷⁹ ressaltam que único fator que pode ter contribuído para a menor soroconversão para o HPV-18 nas participantes lúpicas foi o uso de ciclofosfamida ($p=0,013$). É sabido que a taxa de soroconversão para o HPV-18 é menor, mesmo em indivíduos saudáveis, e com maior queda de anticorpo ao longo do tempo.¹⁰⁰ Nos portadores de AIJ, quando avaliada a

resposta vacinal estratificada por imunossupressor, não foi visto diferença na resposta vacinal com uso de imunobiológicos.^{101; 102} Kantsø et al¹⁰³ avaliaram a resposta à vacina pneumocócica polissacarídica 23v e conjugada pneumocócica 13v em portadores de doença inflamatória intestinal com esquema imunossupressores diferentes, e encontraram melhor resposta naqueles participantes que não faziam uso de drogas imunossupressores, seguido dos que faziam uso de drogas imunossupressoras sem associação com anti-TNF, e os piores respondedores foram os participantes que utilizavam drogas imunossupressoras em associação com imunobiológicos. Nossa revisão não pôde avaliar o efeito dos imunossupressores, pois apenas um estudo realizou essa análise. Tung et al.⁸⁶ encontraram uma possível associação entre uso de imunobiológicos ou em combinação com outro imunossupressor com menores títulos de anticorpos anti-HPV16, no 12º mês do início do estudo.

As limitações desta revisão incluem um pequeno número de estudos originais para cada doença de base, com um pequeno tamanho de amostra. Nem todos os estudos tiveram desenho de estudo de intervenção apropriado, com grupo comparador interno. Além disso, pouquíssimos estudos realizaram análise para avaliar resposta vacinal de acordo com o tipo de imunossupressor usado. Finalmente, nenhum estudo avaliou a eficácia / efetividade clínica da vacina de HPV em pessoas imunossuprimidas não HIV.

6. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática com metanálise incluiu 23 artigos sobre vacinação de HPV em imunodeprimidos não HIV. A grande maioria (22) dos estudos avaliou a frequência de soroconversão após vacinação de HPV. Os portadores de doenças inflamatórias imunomediadas apresentaram taxas de soroconversão semelhantes à população saudável. Os transplantados de órgãos sólidos tiveram as menores taxas de soroconversão.

As metanálises das taxas de soroconversão em mulheres com lúpus incluíram cinco estudos. Foi encontrada soroconversão de 89,3% para o HPV-6; 92,4% para HPV-11; 96,4% para HPV-16 e 91,8% para HPV-18 (com média heterogeneidade, estatisticamente significativa para os HPV-6, 11 e 18; e baixa heterogeneidade para o HPV-16).

As metanálises das taxas de soroconversão em transplantados de órgãos sólidos incluíram quatro estudos e encontraram soroconversão de 54,6% para o HPV-6; 73,8% para o HPV-11; 85,1% para HPV-16; e 61% para o HPV-18 (com alta [HPV-6, 16 e 18] ou média [HPV-11] heterogeneidade, estatisticamente significativa).

Os Títulos Médios Geométricos (GMT) de anticorpos, avaliados um mês após completar o esquema vacinal, foram geralmente mais baixos na população imunodeprimida, quando comparados com a população saudável da mesma faixa etária. Não é possível concluir sobre a resposta a longo prazo, já que poucos estudos avaliaram a persistência de anticorpos a mais longo prazo.

As vacinas de HPV se mostraram seguras nessas populações, sendo que o evento adverso mais comum foi dor no local da aplicação. A frequência de eventos adversos após

a vacinação foi semelhante à observada na população saudável. Nenhum evento adverso grave relacionado à vacina foi relatado.

Em mulheres com lúpus, a metanálise encontrou taxa de exacerbação da doença de base (flare) após vacinação de HPV de 12,6%.

Nos transplantados de órgãos sólidos, a metanálise encontrou taxa de rejeição aguda do enxerto após vacinação de HPV de 8,4%.

Com isto podemos concluir que as vacinas de HPV na população de imunodeprimidos não HIV parecem ser seguras e imunogênicas. Sendo uma população de alto risco para infecção persistente e doença associada ao HPV, a vacinação destes indivíduos pode ser uma boa estratégia de prevenção primária.

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1: Estratégia de Busca nas bases eletrônicas

Base de Dados	Pesquisa
<p>MEDLINE</p>	<p>(((((("papillomavirus vaccines"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "papillomavirus vaccines"[All Fields] OR ("hpv"[All Fields] AND "vaccine"[All Fields]) OR "hpv vaccine"[All Fields]) OR ("papillomavirus vaccines"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "papillomavirus vaccines"[All Fields] OR ("hpv"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "hpv vaccines"[All Fields])) OR (hpv[All Fields] AND ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]))) OR ("papillomavirus vaccines"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "papillomavirus vaccines"[All Fields])) OR ((("papillomaviridae"[MeSH Terms] OR "papillomaviridae"[All Fields] OR "papillomavirus"[All Fields]) AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]))) OR ((("papillomaviridae"[MeSH Terms] OR "papillomaviridae"[All Fields] OR "papillomavirus"[All Fields]) AND ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields])))</p> <p>AND</p> <p>((((((((((("autoimmune diseases"[MeSH Terms] OR ("autoimmune"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "autoimmune diseases"[All Fields] OR ("autoimmune"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "autoimmune disease"[All Fields]) OR ("autoimmune diseases"[MeSH Terms] OR ("autoimmune"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "autoimmune diseases"[All Fields])) OR ("transplant recipients"[MeSH Terms] OR ("transplant"[All Fields] AND "recipients"[All Fields]) OR "transplant recipients"[All Fields])) OR ("transplantation"[Subheading] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Terms])) OR ("transplants"[MeSH Terms] OR "transplants"[All Fields])) OR ((((((("immunocompromised host"[MeSH Terms] OR ("immunocompromised"[All Fields] AND "host"[All Fields]) OR "immunocompromised host"[All Fields] OR ("immunocompromised"[All Fields] AND "patients"[All Fields]) OR "immunocompromised patients"[All Fields]) OR ("immunocompromised host"[MeSH Terms] OR ("immunocompromised"[All Fields] AND "host"[All Fields]) OR "immunocompromised host"[All Fields]) OR ("immunocompromised host"[MeSH Terms] OR ("immunocompromised"[All Fields] AND "host"[All Fields]) OR "immunocompromised host"[All Fields] OR ("immunosuppressed"[All Fields] AND "host"[All Fields]) OR "immunosuppressed host"[All Fields]) OR ("immunocompromised host"[MeSH Terms] OR ("immunocompromised"[All Fields] AND "host"[All Fields]) OR "immunocompromised host"[All Fields] OR ("immunosuppressed"[All Fields] AND "patients"[All Fields]) OR "immunosuppressed patients"[All Fields]) OR ("immunocompromised host"[MeSH Terms] OR ("immunocompromised"[All Fields] AND "host"[All Fields]) OR "immunocompromised host"[All Fields] OR ("immunosuppressed"[All Fields] AND "patient"[All Fields]) OR "immunosuppressed patient"[All Fields])) OR ("immunosuppression"[MeSH Terms] OR</p>

	<p>"immunosuppression"[All Fields] OR "immune tolerance"[MeSH Terms] OR ("immune"[All Fields] AND "tolerance"[All Fields]) OR "immune tolerance"[All Fields])) OR ((("immunologic deficiency syndromes"[MeSH Terms] OR ("immunologic"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "immunologic deficiency syndromes"[All Fields] OR ("immunologic"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "immunologic deficiency syndrome"[All Fields]) OR ("immunologic deficiency syndromes"[MeSH Terms] OR ("immunologic"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "immunologic deficiency syndromes"[All Fields])) OR ((("adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroid"[All Fields]) OR ("adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields])) OR ((("rheumatic diseases"[MeSH Terms] OR ("rheumatic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "rheumatic diseases"[All Fields] OR ("rheumatic"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "rheumatic disease"[All Fields]) OR ("rheumatic diseases"[MeSH Terms] OR ("rheumatic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "rheumatic diseases"[All Fields])) OR ((("inflammatory bowel diseases"[MeSH Terms] OR ("inflammatory"[All Fields] AND "bowel"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "inflammatory bowel diseases"[All Fields] OR ("inflammatory"[All Fields] AND "bowel"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "inflammatory bowel disease"[All Fields]) OR ("inflammatory bowel diseases"[MeSH Terms] OR ("inflammatory"[All Fields] AND "bowel"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "inflammatory bowel diseases"[All Fields])) OR ((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "arthritis rheumatoid"[All Fields]) OR ((("arthritis"[MeSH Terms] OR "arthritis"[All Fields]) AND juvenile[All Fields]))</p>
EMBASE	<p>' 'papillomavirus vaccines' OR (papillomavirus AND vaccines) OR 'papillomavirus vaccine' OR (papillomavirus AND vaccine) OR (hvp AND vaccine) OR 'hvp vaccines' OR 'hvp vaccine' OR (hvp AND vaccination) OR 'hvp vaccination' OR 'papillomaviridae vaccine' OR (papillomaviridae AND vaccine) OR 'papillomaviridae vaccines' OR (papillomaviridae AND vaccines) OR 'papillomavirus vaccination' OR (papillomavirus AND vaccination) AND 'autoimmune diseases' OR (autoimmune AND diseases) OR 'autoimmune disease' OR ('autoimmune' AND 'disease') OR 'transplant recipients' OR ('transplant' AND 'recipients') OR 'transplantation' OR 'transplants' OR 'immunocompromised host' OR ('immunocompromised' AND 'host') OR ('immunocompromised' AND 'patients') OR 'immunocompromised patients' OR ('immunosuppressed' AND 'host') OR 'immunosuppressed host' OR ('immunosuppressed' AND 'patients') OR 'immunosuppressed patient' OR 'immunosuppression' OR 'immune tolerance' OR ('immune' AND 'tolerance') OR 'immunologic deficiency syndromes' OR ('immunologic' AND 'deficiency' AND 'syndromes') OR ('immunologic deficiency' AND syndrome) OR (immunologic AND 'deficiency syndromes') OR 'corticosteroid' OR 'rheumatic diseases' OR ('rheumatic' AND 'diseases') OR ('rheumatic' AND 'disease') OR 'rheumatic disease' OR 'inflammatory bowel diseases' OR ('inflammatory' AND 'bowel' AND 'diseases') OR ('inflammatory' AND 'bowel' AND 'disease') OR 'inflammatory bowel disease' OR</p>

	(arthritis AND rheumatoid) OR 'arthritis rheumatoid' OR 'rheumatoid arthritis' OR ('arthritis' AND 'rheumatoid') OR ('arthritis' AND rheumatoid AND juvenile) OR 'arthritis rheumatoid juvenile'
SCOPUS	((TITLE-ABS-KEY (papillomavirus AND vaccines)) OR (TITLE-ABS-KEY (hpv AND vaccine*)) OR (TITLE-ABS-KEY (hpv AND vaccination)) OR (TITLE-ABS-KEY (papillomavirus AND vaccination))) AND (((TITLE-ABS-KEY (autoimmune AND disease*)) OR (TITLE-ABS-KEY (transplant AND recipient*)) OR (TITLE-ABS-KEY (transplantation)) OR (TITLE-ABS-KEY (immunocompromised AND host)) OR (TITLE-ABS-KEY (immunocompromised AND patient*)) OR (TITLE-ABS-KEY (immunosuppressed AND host)) OR (TITLE-ABS-KEY (immunosuppressed AND patient*)) OR (TITLE-ABS-KEY (immunosuppression)) OR (TITLE-ABS-KEY (immune AND tolerance)) OR (TITLE-ABS-KEY (immunologic AND deficiency AND syndrome*)) OR (TITLE-ABS-KEY (corticosteroid*)) OR ((TITLE-ABS-KEY (rheumatic AND disease*)) OR (TITLE-ABS-KEY (inflammatory AND bowel AND disease*)) OR (TITLE-ABS-KEY (arthritis AND rheumatoid)) OR (TITLE-ABS-KEY (arthritis AND juvenile))))
WHO International Clinical Trials Registry Platform	papillomavirus vaccines OR hpv vaccine OR hpv vaccination OR papillomaviridae vaccine AND autoimmune diseases OR transplant recipients OR transplantation OR immunocompromised host OR immune tolerance OR immunologic deficiency syndromes OR corticosteroids OR rheumatic diseases OR inflammatory bowel diseases OR arthritis, rheumatoid
LILACS	((((("papillomavirus vaccines" OR ("papillomavirus" AND "vaccines") OR "papillomavirus vaccines" OR ("hpv" AND "vaccine") OR "hpv vaccine") OR ("papillomavirus vaccines" OR ("papillomavirus" AND "vaccines") OR "papillomavirus vaccines" OR ("hpv" AND "vaccines") OR "hpv vaccines")) OR (hpv AND ("vaccination" OR "vaccination")) OR ("papillomavirus vaccines" OR ("papillomavirus" AND "vaccines") OR "papillomavirus vaccines")) OR ((("papillomaviridae" OR "papillomaviridae" OR "papillomavirus") AND ("vaccines" OR "vaccines" OR "vaccine")) OR ((("papillomaviridae" OR "papillomaviridae" OR "papillomavirus") AND ("vaccination" OR "vaccination")))) AND "autoimmune diseases" OR "transplant recipients" OR transplantation OR "immunocompromised host" OR "immune tolerance" OR "immunologic deficiency syndromes" OR "corticosteroids" OR "rheumatic diseases" OR "inflammatory bowel diseases" OR "arthritis, rheumatoid"
Clinical Trials of the US National Institutes of Health	papillomavirus vaccines OR hpv vaccine OR hpv vaccination OR papillomaviridae vaccine AND autoimmune diseases OR transplant recipients OR transplantation OR immunocompromised host OR immune tolerance OR immunologic deficiency syndromes OR corticosteroids OR rheumatic diseases OR inflammatory bowel diseases OR arthritis, rheumatoid
Open Grey	HPV AND Vaccine

Web of Science	TS= (papillomavirus vaccines OR hpv vaccine OR hpv vaccination OR papillomaviridae vaccine) AND (autoimmune diseases OR transplant recipients OR transplantation OR immunocompromised host OR immune tolerance OR immunologic deficiency syndromes OR corticosteroids OR rheumatic diseases OR inflammatory bowel diseases OR arthritis, rheumatoid)
-----------------------	--

7.2. Anexo 2: Ferramenta Downs e Black⁶² traduzida

REPORTING

1. *A hipótese/objetivo do estudo está claramente descrita?*

Sim 1

Não 0

2. *Os desfechos a serem medidos estão claramente descritos na introdução ou na seção de métodos?*

Se os principais desfechos são mencionados pela primeira vez nos Resultados, a questão deve ser respondida como “não”.

Sim 1

Não 0

3. *As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas?*

Em estudos de coorte e ensaios, os critérios de inclusão e/ou exclusão devem ser apresentados. Em estudos de caso-controle, a definição de caso e a fonte dos controles devem ser apresentadas.

Sim 1

Não 0

4. *As intervenções de interesse estão claramente descritas?*

Tratamentos e placebos (quando pertinente) que serão comparados devem ser claramente descritos.

Sim 1

Não 0

5. *A distribuição dos principais fatores de confusão em cada grupo de indivíduos a serem comparados está claramente descrita?*

Uma lista dos principais fatores de confusão é apresentada.

Sim 2

Parcialmente 1

Não 0

6. *Os principais achados do estudo são claramente descritos?*

Simples dados do desfecho (incluindo denominadores e numeradores) devem ser apresentados para os principais achados de modo que o leitor possa checar as principais análises e conclusões. (Esta pergunta não cobre testes estatísticos, que devem ser considerados abaixo)

Sim 1

Não 0

7. *O estudo proporciona estimativas da variabilidade aleatória dos dados dos principais achados?*

Em dados não normalmente distribuídos, o intervalo interquartil dos resultados deve ser apresentado. Em dados com distribuição normal o erro padrão, desvio padrão ou intervalo de confiança deve ser reportado. Se a distribuição dos dados não é apresentada, deve-se assumir que as estimativas usadas eram apropriadas e a questão deve ser respondida como “sim”.

Sim 1

Não 0

8. *Todos os principais efeitos adversos que podem ser uma consequência da intervenção foram relatados?*

Esta deve ser respondida como “sim” se o estudo demonstra que houve uma tentativa abrangente de medir os efeitos adversos. (A lista de possíveis eventos adversos é apresentada).

Sim 1

Não 0

9. *As características dos participantes perdidos foram descritas?*

Esta deve ser respondida como “sim” quando não houver perdas ou quando as perdas no follow-up forem tão pequenas que os achados não seriam afetados pela sua inclusão. Deve responder “não” quando o estudo não apresenta o número de pacientes perdidos no follow-up.

Sim 1

Não 0

10. *Os intervalos de confiança de 95% e/ou valores de p foram relatados para os principais desfechos, exceto quando o valor p foi menor que 0,001?*

Sim 1

Não 0

VALIDADE EXTERNA

Todos os critérios a seguir têm a intenção de abordar a representatividade dos achados do estudo e se eles podem ser generalizados para a população de onde derivaram os sujeitos do estudo.

11. *Os sujeitos chamados para participar do estudo foram representativos de toda a população de onde foram recrutados?*

O estudo deve identificar a origem da população dos pacientes e descrever como os pacientes foram selecionados. Os pacientes seriam representativos de uma população se fossem compostos por toda a população de origem, ou por uma amostra não selecionada de pacientes consecutivos, ou por uma amostra aleatória. Amostragem aleatória só é possível quando há uma lista com todos os membros da população. Quando um estudo não apresenta a proporção da população de origem da qual os pacientes derivam, a questão deve ser respondida como “incapaz de determinar”.

Sim 1
 Não 0
 Incapaz de determinar 0

12. Os sujeitos que foram preparados para participar foram representativos da população inteira de onde foram recrutados?

A proporção daqueles que concordaram deve ser apresentada. Validação de que a amostra era representativa deveria ser incluída, demonstrando que a distribuição dos principais fatores de confusão eram os mesmos da amostra do estudo e da população de origem

Sim 1
 Não 0
 Incapaz de determinar 0

13. A equipe, os lugares e as instalações onde os pacientes foram tratados, eram representativos do tratamento que a maioria dos pacientes recebe?

Para que se responda “sim” o estudo deve demonstrar que a intervenção era representativa da utilizada na população de origem. A resposta deve ser “não” se, por exemplo, a intervenção foi realizada em um centro especializado que não represente os hospitais onde a maioria da população de origem compareceria.

Sim 1
 Não 0
 Incapaz de determinar 0

VALIDADE INTERNA: VIES

14. Houve tentativa de que os participantes fossem cegados em relação ao tipo de intervenção que receberam?

Nos estudos em que os pacientes não teriam nenhuma maneira de saber qual intervenção receberiam, a resposta é “sim”.

Sim 1
 Não 0
 Incapaz de determinar 0

15. Houve tentativa de cegar os mensuradores dos desfechos a respeito da intervenção?

Sim 1
 Não 0
 Incapaz de determinar 0

16. Se algum dos resultados do estudo foi baseado em “dragagem de dados”, isto foi feito com clareza?

Qualquer análise que não tenha sido planejada no início do estudo deve ser claramente indicada. Se nenhuma análise retrospectiva de subgrupo não planejada foi relatada, responda que sim.

Sim 1

Não 0
Incapaz de determinar 0

17. *Em ensaios e estudos de coorte, as análises se ajustam para diferentes tempos de acompanhamento, ou nos estudos de caso-controle, o tempo que transcorre entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para casos e controles?*

Quando o *follow-up* for o mesmo para todos os pacientes do estudo a resposta deve ser “sim”. Se diferentes comprimentos de *follow-up* forem ajustados para, por exemplo, análise de sobrevivência, a resposta deve ser “sim”. Estudos em que diferenças no *follow-up* são ignoradas a resposta deve ser “não”.

Sim 1
Não 0
Incapaz de determinar 0

18. *Os testes estatísticos utilizados para avaliar os principais desfechos foram apropriados?*

As técnicas estatísticas utilizadas devem ser adequadas aos dados. Por exemplo, métodos não-paramétricos devem ser utilizados para amostras pequenas. Quando é realizada pouca análise estatística, mas não há nenhuma evidência de viés, a questão deve ser respondida sim. Se a distribuição dos dados (normal ou não) não é descrita deve considerar-se que as estimativas utilizadas foram adequadas ea questão deve ser respondida sim.

Sim 1
Não 0
Incapaz de determinar 0

19. *A adesão das intervenções foi confiável?*

Quando não houver adesão ao tratamento alocado ou houve contaminação de um grupo, a questão deve ser respondida com “nao”. Nos estudos onde o efeito de qualquer erro de classificação era susceptível de viés de associação para o nulo, a questão deve ser respondida “sim”.

Sim 1
Não 0
Incapaz de determinar 0

20. *As medidas dos principais desfechos foram acuradas (validas e confiáveis)?*

Para estudos onde as medidas do desfecho estão claramente descritas, a pergunta deve ser respondida com um sim. Para estudos que referem a outro trabalho ou que demonstram que as medidas do desfecho são acuradas/precisas, a questão deve ser respondida como sim.

Sim 1
Não 0
Incapaz de determinar 0

VALIDADE INTERNA – CONFUNDIMENTO (VIÉS DE SELEÇÃO)

21. *Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados da mesma população?*

Por ex, pacientes para todos os grupos de comparação devem ser selecionados do mesmo hospital. A pergunta deve ser respondida “incapaz de determinar” para estudos de coorte e estudos caso-controle onde não há nenhuma informação sobre a origem dos pacientes incluídos no estudo.

Sim 1

Não 0
Incapaz de determinar 0

22. *Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados no mesmo período?*

Para estudos que não especificam o tempo em que os pacientes foram recrutados, a resposta deve ser “incapaz de determinar”.

Sim 1
Não 0
Incapaz de determinar 0

23. *Os sujeitos do estudo foram randomizados para os grupos de intervenção?*

Estudos que indicam que os indivíduos foram randomizados a resposta deve ser “sim”, exceto quando este método de randomização não garantir a alocação aleatória. Por exemplo alocação alternativa seria “não”, porque não é previsível.

Sim 1
Não 0
Incapaz de determinar 0

24. *A intervenção randomizada foi oculta para os pacientes e para a equipe até que o recrutamento estivesse completo e irrevogável?*

Para todos os estudos não-randomizados a resposta deve ser não. Se o cegamento foi para os pacientes, mas não para a equipe, a resposta deve ser não.

Sim 1
Não 0
Incapaz de determinar 0

25. *Houve um ajuste adequado dos fatores de confusão nas análises a partir das quais os principais achados foram tirados?*

Esta pergunta deve ser respondida “não” para os ensaios se: as principais conclusões do estudo foram baseadas em análises do tratamento ao invés de intenção de tratamento, a distribuição de fatores de confusão conhecido em diferentes grupos de tratamento não foi descrito, ou a distribuição de fatores de confusão conhecidos diferiu entre os grupos de tratamento, mas não foi levado em consideração nas análises. Em estudos não randomizados, se o efeito dos principais fatores de confusão não foi investigado ou o fator de confusão foi demonstrado, mas nenhum ajuste foi feito na análise final, a questão deve ser respondida “não”.

Sim 1
Não 0
Incapaz de determinar 0

26. *As perdas dos pacientes no andamento foram levadas em conta?*

Se o número de pacientes perdidos no andamento não é relatado, a questão deve ser respondida como “incapaz de determinar”. Se a proporção de perda no andamento foi pequena demais para afetar as principais conclusões, a questão deve ser respondida “sim”.

Sim 1
Não 0
Incapaz de determinar 0

27. O estudo tem poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante quando o valor de p (“probability value”) para uma diferença que é devida ao acaso é inferior a 5%?

Os tamanhos de amostra foram calculados para detectar uma diferença de x% e% y.

Tamanho do menor grupo da intervenção

A	<n1	0
B	n1–n2	1
C	n3–n4	2
D	n5–n6	3
E	n7–n8	4
F	n8+	5

Neste item, modificamos para se amostra foi calculada ou não.

7.3. Anexo 3: Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta Downs e Black⁶²

	Mok, C.	Soybilgic, A.	Heijstek, M.	Dhar, P.	Grein, I.	Heijstek, M.	Esposito, S.
REPORTING							
A hipótese/objetivo do estudo esta claramente descrita	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os desfechos a serem medidos estão claramente descritos na introdução ou na seção de métodos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
As intervenções de interesse estão claramente descritas	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A distribuição dos principais fatores de confusão em cada grupo de indivíduos a serem comparados esta claramente descrita	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Os principais achados do estudo são claramente descritos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O estudo proporciona estimativas da variabilidade aleatória dos dados dos principais achados	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Todos os principais efeitos adversos que podem ser uma consequência da intervenção foram relatados	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
As características dos participantes perdidos foram descritas	Não	Não	ICD	Não	Não	Sim	Sim
Os intervalos de confiança de 95% e/ou valores de p foram relatados para os principais desfechos, exceto quando o valor p foi menor que 0,001	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
VALIDADE EXTERNA							
Os sujeitos chamados para participar do estudo foram representativos de toda a população de onde foram recrutados	ICD	Não	ICD	Não	ICD	ICD	ICD
Os sujeitos que foram preparados para participar foram representativos da população inteira de onde foram recrutados	ICD	Não	ICD	Não	ICD	ICD	ICD
A equipe, os lugares e as instalações onde os pacientes foram tratados, eram representativos do tratamento que a maioria dos pacientes recebe	ICD	ICD	ICD	ICD	ICD	ICD	ICD

ICD= incapaz de determinar

continua

Anexo 3: Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta Downs e Black⁶²

(CONTINUAÇÃO)

	Mok, C.	Soybilgic, A.	Heijstek, M.	Dhar, P.	Grein, I.	Heijstek, M.	Esposito, S.
VALIDADE INTERNA: VIES							
Houve tentativa de que os participantes fossem cegados em relação ao tipo de intervenção que receberam	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Houve tentativa de cegar os mensuradores dos desfechos a respeito da intervenção	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Se algum dos resultados do estudo foi baseado em “dragagem de dados”, isto foi feito com clareza	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Em ensaios e estudos de coorte, as análises se ajustam para diferentes tempos de acompanhamento, ou nos estudos de caso-controle, o tempo que transcorre entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para casos e controles	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os testes estatísticos utilizados para avaliar os principais desfechos foram apropriados	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim
A adesão das intervenções foi confiável	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
As medidas dos principais desfechos foram acuradas (validas e confiáveis)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim

ICD= incapaz de determinar

continua

Anexo 3: Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta Downs e Black⁶²

(CONTINUAÇÃO)

	Mok, C.	Soybilgic, A.	Heijstek, M.	Dhar, P.	Grein, I.	Heijstek, M.	Esposito, S.
VALIDADE INTERNA – CONFUNDIMENTO (VIÉS DE SELECÇÃO)							
Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados da mesma população	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados no mesmo período de tempo	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Os sujeitos do estudo foram randomizados para os grupos de intervenção	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
A intervenção randomizada foi oculta para os pacientes e para a equipe até que o recrutamento estivesse completo e irrevogável	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Houve um ajuste adequado dos fatores de confusão nas análises a partir das quais os principais achados foram tirados	Não	ICD	ICD	ICD	Não	Sim	Sim
As perdas dos pacientes no andamento foram levadas em conta	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
PODER							
O estudo tem poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante quando o valor de p (“probability value”) para uma diferença que é devida ao acaso é inferior a 5%	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Soma	16	12	9	12	18	21	21

ICD= incapaz de determinar

continua

Anexo 3: Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta Downs e Black⁶²
(CONTINUAÇÃO)

	Jacobson, D.	Gomez- Lobo, V.	Kumar, D.	Nelson, D.	Nailescu, C.	Mehta, P.
REPORTING						
A hipótese/objetivo do estudo esta claramente descrita	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os desfechos a serem medidos estão claramente descritos na introdução ou na seção de métodos	Sim	Sim	sim	Sim	Sim	Sim
As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas	Sim	Sim	sim	Sim	Sim	Sim
As intervenções de interesse estão claramente descritas	Sim	Sim	sim	Sim	Sim	Sim
A distribuição dos principais fatores de confusão em cada grupo de indivíduos a serem comparados esta claramente descrita	Sim	Não	sim	sim	Sim	Não
Os principais achados do estudo são claramente descritos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O estudo proporciona estimativas da variabilidade aleatória dos dados dos principais achados	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Todos os principais efeitos adversos que podem ser uma consequência da intervenção foram relatados	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
As características dos participantes perdidos foram descritas	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
Os intervalos de confiança de 95% e/ou valores de p foram relatados para os principais desfechos, exceto quando o valor p foi menor que 0,001	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
VALIDADE EXTERNA						
Os sujeitos chamados para participar do estudo foram representativos de toda a população de onde foram recrutados	ICD	ICD	ICD	Sim	Sim	Sim
Os sujeitos que foram preparados para participar foram representativos da população inteira de onde foram recrutados	ICD	ICD	ICD	Sim	Sim	ICD
A equipe, os lugares e as instalações onde os pacientes foram tratados, eram representativos do tratamento que a maioria dos pacientes recebe	ICD	ICD	ICD	ICD	ICD	ICD

ICD= incapaz de determinar

continua

Anexo 3: Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta Downs e Black⁶² (CONTINUAÇÃO)

	Jacobson, D.	Gomez- Lobo, V.	Kumar, D.	Nelson, D.	Nailescu, C.	Mehta, P.	Handisurya, A.
VALIDADE INTERNA: VIES							
Houve tentativa de que os participantes fossem cegados em relação ao tipo de intervenção que receberam	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Houve tentativa de cegar os mensuradores dos desfechos a respeito da intervenção	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Se algum dos resultados do estudo foi baseado em “dragagem de dados”, isto foi feito com clareza	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Em ensaios e estudos de coorte, as análises se ajustam para diferentes tempos de acompanhamento, ou nos estudos de caso-controle, o tempo que transcorre entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para casos e controles	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os testes estatísticos utilizados para avaliar os principais desfechos foram apropriados	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A adesão das intervenções foi confiável	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ICD	Sim
As medidas dos principais desfechos foram acuradas (validas e confiáveis)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	ICD

ICD= incapaz de determinar

continua

Anexo 3: Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta Downs e Black⁶² (CONTINUAÇÃO)

	Jacobson, D.	Gomez- Lobo, V.	Kumar, D.	Nelson, D.	Nailescu, C.	Mehta, P.
<u>VALIDADE INTERNA – CONFUNDIMENTO (VIÉS DE SELECÇÃO)</u>						
Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados da mesma população	Sim	Não	ICD	Sim	Sim	Sim
Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados no mesmo período de tempo	Sim	Não	ICD	Sim	Sim	Sim
Os sujeitos do estudo foram randomizados para os grupos de intervenção	Não	Não	Não	Não	Não	Não
A intervenção randomizada foi oculta para os pacientes e para a equipe até que o recrutamento estivesse completo e irrevogável	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Houve um ajuste adequado dos fatores de confusão nas análises a partir das quais os principais achados foram tirados	Não	Não	Não	Não	Não	Não
As perdas dos pacientes no andamento foram levadas em conta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
<u>PODER</u>						
O estudo tem poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante quando o valor de p (“probability value”) para uma diferença que é devida ao acaso é inferior a 5%	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
Soma	20	14	15	21	20	16

ICD= incapaz de determinar

continua

Anexo 3: Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta Downs e Black⁶² (CONTINUAÇÃO)

	Handisurya, A.	MacIntyre, C.	Statton, P
<u>REPORTING</u>			
A hipótese/objetivo do estudo esta claramente descrita	Sim	Sim	Sim
Os desfechos a serem medidos estão claramente descritos na introdução ou na seção de métodos	Sim	sim	Sim
As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas	Sim	sim	Sim
As intervenções de interesse estão claramente descritas	Sim	sim	Sim
A distribuição dos principais fatores de confusão em cada grupo de indivíduos a serem comparados esta claramente descrita	Não	não	Sim
Os principais achados do estudo são claramente descritos	Sim	Sim	Sim
O estudo proporciona estimativas da variabilidade aleatória dos dados dos principais achados	Não	Sim	Sim
Todos os principais efeitos adversos que podem ser uma consequência da intervenção foram relatados	Sim	Sim	Sim
As características dos participantes perdidos foram descritas	Sim	Não	Sim
Os intervalos de confiança de 95% e/ou valores de p foram relatados para os principais desfechos, exceto quando o valor p foi menor que 0,001	Não	Sim	Sim
<u>VALIDADE EXTERNA</u>			
Os sujeitos chamados para participar do estudo foram representativos de toda a população de onde foram recrutados	Não	ICD	ICD
Os sujeitos que foram preparados para participar foram representativos da população inteira de onde foram recrutados	Não	ICD	ICD
A equipe, os lugares e as instalações onde os pacientes foram tratados, eram representativos do tratamento que a maioria dos pacientes recebe	Não	ICD	ICD

ICD= incapaz de determinar

continua

Anexo 3: Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta Downs e Black⁶² (CONTINUAÇÃO)

	Handisurya, A.	MacIntyre, C.	Statton, P
<u>VALIDADE INTERNA: VIES</u>			
Houve tentativa de que os participantes fossem cegados em relação ao tipo de intervenção que receberam	Não	Não	Não
Houve tentativa de cegar os mensuradores dos desfechos a respeito da intervenção	Não	Não	Não
Se algum dos resultados do estudo foi baseado em “dragagem de dados”, isto foi feito com clareza	Sim	Não	Sim
Em ensaios e estudos de coorte, as análises se ajustam para diferentes tempos de acompanhamento, ou nos estudos de caso-controle, o tempo que transcorre entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para casos e controles	Sim	Sim	Sim
Os testes estatísticos utilizados para avaliar os principais desfechos foram apropriados	Sim	Sim	Sim
A adesão das intervenções foi confiável	Sim	Sim	Sim
As medidas dos principais desfechos foram acuradas (validas e confiáveis)	ICD	Sim	Sim

ICD= incapaz de determinar

continua

Anexo 3: Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta Downs e Black⁶² (CONTINUAÇÃO)

	Handisurya, A.	MacIntyre, C.	Statton, P
<u>VALIDADE INTERNA – CONFUNDIMENTO (VIÉS DE SELEÇÃO)</u>			
Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados da mesma população	Sim	não	Sim
Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados no mesmo período de tempo	Sim	sim	Sim
Os sujeitos do estudo foram randomizados para os grupos de intervenção	Não	Não	Não
A intervenção randomizada foi oculta para os pacientes e para a equipe até que o recrutamento estivesse completo e irrevogável	Não	Não	Não
Houve um ajuste adequado dos fatores de confusão nas análises a partir das quais os principais achados foram tirados	Não	Não	Sim
As perdas dos pacientes no andamento foram levadas em conta	Sim	Não	Sim
<u>PODER</u>			
O estudo tem poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante quando o valor de p (“probability value”) para uma diferença que é devida ao acaso é inferior a 5%	Não	Não	Sim
Soma	14	13	21

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ BONNEZ, W.; REICHMAN, R. C. **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 7. ELSEVIER, 2010.
- ² MUÑOZ, N. et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v. 24 Suppl 3, p. S3/1-10, Aug 2006. ISSN 0264-410X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949995> >.
- ³ DE SANJOSÉ, S.; BROTONS, M.; PAVÓN, M. A. The natural history of human papillomavirus infection. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 47, p. 2-13, Feb 2018. ISSN 1532-1932. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28964706> >.
- ⁴ RAPAPORT, D. HPV Livro: 2. Biologia do HPV. Disponível em: < <http://hpvinfo.com.br/hpv-livro-2-biologia-do-hpv/> >. Acesso em: 18/03/2018.
- ⁵ GREIN, I. H. R. et al. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know. **Pediatr Rheumatol Online J**, v. 14, n. 1, p. 12-12, 2016/03 2016. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782298/?tool=pubmed> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0072-x> >.
- ⁶ SERRANO, B. et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 47, p. 14-26, Feb 2018. ISSN 1532-1932. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29037457> >.
- ⁷ GIULIANO, A. R. et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. **Gynecol Oncol**, v. 154, n. 1, p. 110-117, 07 2019. ISSN 1095-6859. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982556> >.
- ⁸ L, B. et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the world. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). 2019. Disponível em: < <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> >. Acesso em: 22/02/2020.
- ⁹ MONTALDO, C. et al. Detection and genotyping of human papillomavirus DNA in samples from healthy Sardinian patients: a preliminary study. **J Oral Pathol Med**, v. 36, n. 8, p. 482-7, Sep 2007. ISSN 0904-2512. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17686007> >.
- ¹⁰ LOWY, D. R. et al. Primary endpoints for future prophylactic human papillomavirus vaccine trials: towards infection and immunobridging. **Lancet Oncol**, v. 16, n. 5, p. e226-33, May 2015. ISSN 1474-5488. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25943067> >.
- ¹¹ HERRERO, R.; GONZÁLEZ, P.; MARKOWITZ, L. E. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. **Lancet Oncol**, v. 16, n. 5, p.

- e206-16, May 2015. ISSN 1474-5488. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25943065> >.
- 12 Human papilloma virus (HPV) and cervical cancer. 2020. Disponível em: < www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/ >. Acesso em: 22/02/2020.
 - 13 CAPOTE NEGRIN, L. G. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. **Ecancermedicalsecience**, v. 9, p. 577, 2015. ISSN 1754-6605. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26557875> >.
 - 14 Ações de controle do Câncer do Colo do Útero no Brasil: avanços e desafios. 2018. Disponível em: < <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/acoes-de-controle-do-cancer-do-colo-do-utero-no-brasil-avancos-e-desafios> >. Acesso em: 31/10/2020.
 - 15 INCA. Controle de Cancer de Colo do Útero. Disponível em: < http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_utero/conceito_magnitude >. Acesso em: 23/02/2020.
 - 16 PALEFSKY, J. M.; GILLISON, M. L.; STRICKLER, H. D. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. **Vaccine**, v. 24 Suppl 3, p. S3/140-6, Aug 2006. ISSN 0264-410X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950001> >.
 - 17 REUSSER, N. M. et al. HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. **J Clin Med**, v. 4, n. 2, p. 260-81, 2015. ISSN 2077-0383. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26239127> >.
 - 18 HINTEN, F. et al. HPV-related (pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 84, n. 2, p. 161-80, Nov 2012. ISSN 1879-0461. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425015> >.
 - 19 WIELAND, U.; KREUTER, A.; PFISTER, H. Human papillomavirus and immunosuppression. **Curr Probl Dermatol**, v. 45, p. 154-65, 2014. ISSN 1662-2944. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24643184> >.
 - 20 GORMLEY, R. H.; KOVARIK, C. L. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part I. **J Am Acad Dermatol**, v. 66, n. 6, p. 867.e1-14; quiz 881-2, Jun 2012. ISSN 1097-6787. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22583720> >.
 - 21 WAISBERG, M. G. et al. Human papillomavirus and chlamydia trachomatis infections in rheumatoid arthritis under anti-TNF therapy: an observational study. **Rheumatol Int**, v. 35, n. 3, p. 459-63, Mar 2015. ISSN 1437-160X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25348220> >.
 - 22 LYRIO, L. D. et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. **Rheumatol Int**, v. 33, n. 2, p. 335-40, Feb 2013. ISSN 1437-160X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451033> >.

- 23 KLUMB, E. M. et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? **Lupus**, v. 19, n. 13, p. 1485-91, Nov 2010. ISSN 1477-0962. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605875> >.
- 24 COSTAPINTO, L. et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis endocervical infection in systemic lupus erythematosus patients and evaluation of the risk for HPV-induced lesions. **Rheumatol Int**, v. 33, n. 3, p. 631-6, Mar 2013. ISSN 1437-160X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22484838> >.
- 25 JOURA, E. A. et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. **N Engl J Med**, v. 372, n. 8, p. 711-23, Feb 2015. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693011> >.
- 26 Registrada vacina do HPV contra 9 subtipos do vírus. ANVISA, 2017. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/registrada-vacina-do-hpv-contr-9-subtipos-do-virus/219201?inheritRedirect=false >. Acesso em: 23/02/2020.
- 27 Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 89, n. 43, p. 465-91, Oct 2014. ISSN 0049-8114. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25346960> >.
- 28 DAY, P. M. et al. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. **Cell Host Microbe**, v. 8, n. 3, p. 260-70, Sep 2010. ISSN 1934-6069. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20833377> >.
- 29 **GARDASIL Package Insert - FDA**. US Food and Drug Administration: MERCK 2006.
- 30 OPALKA, D. et al. Multiplexed serologic assay for nine anogenital human papillomavirus types. **Clin Vaccine Immunol**, v. 17, n. 5, p. 818-27, May 2010. ISSN 1556-679X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20237197> >.
- 31 _____. Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 by a multiplexed luminex assay. **Clin Diagn Lab Immunol**, v. 10, n. 1, p. 108-15, Jan 2003. ISSN 1071-412X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12522048> >.
- 32 MOK, C. C. et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. **Ann Rheum Dis**, v. 72, n. 5, p. 659-64, May 2013. ISSN 1468-2060. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22589375> >.
- 33 SOYBILGIC, A. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. **Pediatr Rheumatol Online J**, v. 11, p. 29, 2013. ISSN 1546-0096. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23924237> >.
- 34 SCHERPENISSE, M. et al. Seroprevalence of seven high-risk HPV types in The Netherlands. **Vaccine**, v. 30, n. 47, p. 6686-93, Oct 2012. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959981> >.

- 35 HEIJSTEK, M. W. et al. Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis. **J Rheumatol**, v. 40, n. 9, p. 1626-7, Sep 2013. ISSN 0315-162X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997002> >.
- 36 SCHILLER, J. T.; CASTELLSAGUÉ, X.; GARLAND, S. M. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. **Vaccine**, v. 30 Suppl 5, p. F123-38, Nov 2012. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199956> >.
- 37 TJALMA, W. A. There are two prophylactic human papillomavirus vaccines against cancer, and they are different. **J Clin Oncol**, v. 33, n. 8, p. 964-5, Mar 2015. ISSN 1527-7755. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667272> >.
- 38 GUEVARA, A. et al. Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine. **Vaccine**, v. 35, n. 37, p. 5050-5057, 09 2017. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28789851> >.
- 39 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, Oct 2009. ISSN 1554-8619. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19684472> >.
- 40 BRUNI, L. et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. **Lancet Glob Health**, v. 4, n. 7, p. e453-63, 07 2016. ISSN 2214-109X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27340003> >.
- 41 MUGO, N. R. et al. Quadrivalent HPV vaccine in HIV-1-infected early adolescent girls and boys in Kenya: Month 7 and 12 post vaccine immunogenicity and correlation with immune status. **Vaccine**, v. 36, n. 46, p. 7025-7032, 11 2018. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30297124> >.
- 42 ZUREK MUNK-MADSEN, M. et al. Cellular immunogenicity of human papillomavirus vaccines Cervarix and Gardasil in adults with HIV infection. **Hum Vaccin Immunother**, v. 14, n. 4, p. 909-916, 04 2018. ISSN 2164-554X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29172992> >.
- 43 DENNY, L. et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomised placebo-controlled study. **Vaccine**, v. 31, n. 48, p. 5745-53, Nov 2013. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091311> >.
- 44 ZHAN, Y. et al. Safety and efficacy of human papillomavirus vaccination for people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. **Int J STD AIDS**, v. 30, n. 11, p. 1105-1115, 10 2019. ISSN 1758-1052. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31551002> >.
- 45 CESPEDES, M. S. et al. Anogenital human papillomavirus virus DNA and sustained response to the quadrivalent HPV vaccine in women living with HIV-1. **Papillomavirus**

- Res, v. 6, p. 15-21, 12 2018. ISSN 2405-8521. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30118852> >.
- 46 WILKIN, T. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. **J Infect Dis**, v. 202, n. 8, p. 1246-53, Oct 2010. ISSN 1537-6613. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812850> >.
- 47 GIACOMET, V. et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. **Vaccine**, v. 32, n. 43, p. 5657-61, Sep 2014. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149430> >.
- 48 KAHN, J. A. et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. **Clin Infect Dis**, v. 57, n. 5, p. 735-44, Sep 2013. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23667266> >.
- 49 MAVUNDZA, E. J. et al. A systematic review of immunogenicity, clinical efficacy and safety of human papillomavirus vaccines in people living with the human immunodeficiency virus. **Hum Vaccin Immunother**, v. 16, n. 2, p. 426-435, 2020. ISSN 2164-554X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31448991> >.
- 50 MERCADO, U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? **J Rheumatol**, v. 33, n. 8, p. 1469-71, Aug 2006. ISSN 0315-162X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881104> >.
- 51 TOUSSIROT, É.; BEREAU, M. Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. **Inflamm Allergy Drug Targets**, v. 14, n. 2, p. 94-8, 2015. ISSN 2212-4055. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26728772> >.
- 52 GRABAR, S. et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. **Vaccine**, v. 35, n. 37, p. 4877-4885, 09 2017. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784280> >.
- 53 HERSH, A. O. et al. Systemic Lupus Erythematosus: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. **Vaccine**, v. 34, n. 51, p. 6572-6581, 12 2016. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27816371> >.
- 54 LIAO, Z. et al. Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccination in Systemic Lupus Erythematosus Patients Compared with Healthy Controls: A Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0147856, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26845680> >.
- 55 SIDDAWAY, A. P.; WOOD, A. M.; HEDGES, L. V. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. **Annu Rev Psychol**, v. 70, p. 747-770, 01 2019. ISSN 1545-2085. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089228> >.
- 56 JPT, H. et al. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0**. The Cochrane Collaboration 2019.

- 57 GUPTA, S. et al. Systematic Review of the Literature: Best Practices. **Acad Radiol**, v. 25, n. 11, p. 1481-1490, 11 2018. ISSN 1878-4046. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30442379> >.
- 58 GUYATT, G. H. et al. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. **JAMA**, v. 274, n. 22, p. 1800-4, Dec 1995. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500513> >.
- 59 WALKER, E.; HERNANDEZ, A. V.; KATTAN, M. W. Meta-analysis: Its strengths and limitations. **Cleve Clin J Med**, v. 75, n. 6, p. 431-9, Jun 2008. ISSN 0891-1150. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18595551> >.
- 60 LEE, Y. H. An overview of meta-analysis for clinicians. **Korean J Intern Med**, v. 33, n. 2, p. 277-283, 03 2018. ISSN 2005-6648. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29277096> >.
- 61 **Diretrizes Metodológicas elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília/ DF: Ministério da Saúde 2012.
- 62 DOWNS, S. H.; BLACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. **J Epidemiol Community Health**, v. 52, n. 6, p. 377-84, Jun 1998. ISSN 0143-005X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9764259> >.
- 63 WRIGHT, A. A. et al. Exercise prescription for overhead athletes with shoulder pathology: a systematic review with best evidence synthesis. **Br J Sports Med**, v. 52, n. 4, p. 231-237, Feb 2018. ISSN 1473-0480. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28404557> >.
- 64 HOOPER, P. et al. Age-related macular degeneration and low-vision rehabilitation: a systematic review. **Can J Ophthalmol**, v. 43, n. 2, p. 180-7, Apr 2008. ISSN 0008-4182. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18347620> >.
- 65 LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159-74, Mar 1977. ISSN 0006-341X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843571> >.
- 66 WALLACE, B. C. et al. Meta-Analyst: software for meta-analysis of binary, continuous and diagnostic data. **BMC Med Res Methodol**, v. 9, p. 80, Dec 2009. ISSN 1471-2288. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19961608> >.
- 67 HANDISURYA, A. et al. A quadrivalent HPV vaccine induces humoral and cellular immune responses in WHIM immunodeficiency syndrome. **Vaccine**, v. 28, n. 30, p. 4837-41, Jul 2010. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472031> >.
- 68 KUMAR, D. et al. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. **Am J Transplant**, v. 13, n. 9, p. 2411-7, Sep 2013. ISSN 1600-6143. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23837399> >.

- 69 HEIJSTEK, M. W. et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. **Ann Rheum Dis**, v. 73, n. 8, p. 1500-7, Aug 2014. ISSN 1468-2060. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723319> >.
- 70 JACOBSON, D. L. et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 19, n. 7, p. 1441-9, Jun 2013. ISSN 1536-4844. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567780> >.
- 71 GOMEZ-LOBO, V. et al. Immunogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescent transplant recipients. **Pediatr Transplant**, v. 18, n. 3, p. 310-5, May 2014. ISSN 1399-3046. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484551> >.
- 72 ESPOSITO, S. et al. Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. **Expert Rev Vaccines**, v. 13, n. 11, p. 1387-93, Nov 2014. ISSN 1744-8395. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066387> >.
- 73 MACINTYRE, C. R. et al. Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. **Vaccine**, v. 34, n. 36, p. 4343-50, 08 2016. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27406936> >.
- 74 DHAR, J. P. et al. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. **Vaccine**, v. 35, n. 20, p. 2642-2646, 05 2017. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28404357> >.
- 75 MACINTYRE, C. R. et al. Long term follow up of persistence of immunity following quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. **Vaccine**, v. 37, n. 37, p. 5630-5636, Sep 2019. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31402238> >.
- 76 MOK, C. C.; HO, L. Y.; TO, C. H. Long-term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. **Vaccine**, v. 36, n. 23, p. 3301-3307, 2018. ISSN 1873-2518
0264-410X. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2000701260> >.Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.056> >.
- 77 NAILESCU, C. et al. Human Papillomavirus Vaccination in Male and Female Adolescents Before and After Kidney Transplantation: A Pediatric Nephrology Research Consortium Study. **Front Pediatr**, v. 8, p. 46, 2020. ISSN 2296-2360. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32154194> >.
- 78 MEHTA, P. A. et al. Antibody response to human papillomavirus vaccination and natural exposure in individuals with Fanconi Anemia. **Vaccine**, v. 35, n. 48, p. 6712-6719, 2017. ISSN 1873-2518

0264-410X. Disponível em: <

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618787323> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.015> >.

- 79 ROTSTEIN GREIN, I. H. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with childhood systemic lupus erythematosus: a real-world interventional multi-centre study. **Lupus**, v. 29, n. 8, p. 934-942, Jul 2020. ISSN 1477-0962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32501172> >.
- 80 NELSON, D. et al. Immunogenicity of human papillomavirus recombinant vaccine in children with CKD. **Pediatric Nephrology**, v. 31, n. 10, p. 1747-1748, 2016. ISSN 1432-198X. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612479416> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-016-3466-6> >.
- 81 STRATTON, P. et al. Immune Response Following Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination in Women After Hematopoietic Allogeneic Stem Cell Transplant: A Nonrandomized Clinical Trial. **JAMA Oncol**, Feb 2020. ISSN 2374-2445. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105293> >.
- 82 LEPAGE, A. K. et al. Safety and reactogenicity of the human papilloma virus vaccine in kidney transplant patients. **Immunology and Cell Biology**, v. 89, n. 7, p. A22, 2011. ISSN 0818-9641. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70655993> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/icb.2011.68> >.
- 83 SINGER, N. et al. Immunization with quadrivalent HPV vaccine (GARDASIL®) appears safe and induces antibody response in JIA: An interim analysis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, 2014. ISSN 0003-4967. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71552248> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.3050> >.
- 84 RIVERA-ACOSTA, J. et al. Immune response to human papilloma virus vaccine (HPV) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) receiving immunosuppressors: A pilot project. **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, p. S525, 2013. ISSN 0002-9270. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71222034> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.269> >.
- 85 PILEGGI, G. S. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in girls with juvenile systemic lupus erythematosus and dermatomyositis. **Advances in Rheumatology**, v. 58, 2018. ISSN 2523-3106. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L624570798> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-018-0019-7> >.
- 86 TUNG, J. et al. Hepatitis B vaccine in IBD. **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 4, p. 620-621, 2013. ISSN 0002-9270

1572-0241. Disponível em: <

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368683691> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.31> >.

- 87 RIVERA MEDINA, D. M. et al. Safety and Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized, Controlled Trial in Adolescent Girls. **Journal of Adolescent Health**, v. 46, n. 5, p. 414-421, 2010. ISSN 1054-139X. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L358627414> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2010.02.006> >.
- 88 MOK, C. C. et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 72, n. 5, p. 659-664, 2013. Disponível em: < <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00969413/full> >.
- 89 BLOCK, S. L. et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. **Pediatrics**, v. 118, n. 5, p. 2135-45, Nov 2006. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079588> >.
- 90 BHORAT, A. E. et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. **AIDS**, v. 29, n. 11, p. 1345-54, Jul 2015. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25888646> >.
- 91 SPETH, F. et al. Varicella-zoster-virus vaccination in immunosuppressed children with rheumatic diseases using a pre-vaccination check list. **Pediatr Rheumatol Online J**, v. 16, n. 1, p. 15, Mar 2018. ISSN 1546-0096. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29499726> >.
- 92 JANUSZKIEWICZ-LEWANDOWSKA, D. et al. Vaccine-Derived Immunity in Children With Cancer-Analysis of Anti-Tetanus and Anti-Diphtheria Antibodies Changes after Completion of Antineoplastic Therapy. **Pediatr Blood Cancer**, v. 62, n. 12, p. 2108-13, Dec 2015. ISSN 1545-5017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26226936> >.
- 93 WYPLOSZ, B. et al. Low immunogenicity of quadrivalent meningococcal vaccines in solid organ transplant recipients. **Transpl Infect Dis**, v. 17, n. 2, p. 322-7, Apr 2015. ISSN 1399-3062. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645691> >.
- 94 WARSHAW, M. G. et al. Immunogenicity of a Booster Dose of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Previously Immunized HIV-Infected Children and Youth. **J Pediatric Infect Dis Soc**, v. 6, n. 3, p. e69-e74, Sep 2017. ISSN 2048-7207. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28339668> >.
- 95 NIKPOUR, M. et al. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 61, n. 9, p. 1152-8, Sep 2009. ISSN 0004-3591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714602> >.
- 96 PELLEGRINO, P.; RADICE, S.; CLEMENTI, E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. **Vaccine**, v. 33, n. 30, p. 3444-3449, 2015. ISSN 1873-2518

0264-410X. Disponível em: <

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604711699> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.041> >.

- 97 VINKENES, E.; NIELSEN, M. A.; BLAAKAER, J. Is there evidence for efficacy of human papillomavirus vaccination in solid organ transplant recipients? **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X**, v. 4, p. 100015, Oct 2019. ISSN 2590-1613. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31673683> >.
- 98 HUANG, Y. et al. Is Systemic Lupus Erythematosus Associated With a Declined Immunogenicity and Poor Safety of Influenza Vaccination?: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 19, p. e3637, May 2016. ISSN 1536-5964. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27175678> >.
- 99 ADAWI, M. et al. Immunogenicity, safety and tolerability of anti-pneumococcal vaccination in systemic lupus erythematosus patients: An evidence-informed and PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. **Autoimmun Rev**, v. 18, n. 1, p. 73-92, Jan 2019. ISSN 1873-0183. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30408581> >.
- 100 KJAER, S. K. et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. **EClinicalMedicine**, v. 23, p. 100401, Jun 2020. ISSN 2589-5370. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32637895> >.
- 101 CAMACHO-LOVILLO, M. S. et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis on biological therapy using the microneutralization assay. **Pediatr Rheumatol Online J**, v. 15, n. 1, p. 62, Aug 2017. ISSN 1546-0096. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784185> >.
- 102 AIKAWA, N. E. et al. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. **Vaccine**, v. 33, n. 5, p. 604-9, Jan 2015. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25554240> >.
- 103 KANTSØ, B. et al. Persistence of antibodies to pneumococcal conjugate vaccine compared to polysaccharide vaccine in patients with Crohn's disease - one year follow up. **Infect Dis (Lond)**, v. 51, n. 9, p. 651-658, 09 2019. ISSN 2374-4243. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31290715> >.