

**Karina Takesaki Miyaji**

**Avaliação da resposta imune primária e segurança da vacina de HPV  
quadrivalente em mulheres transplantadas de órgãos sólidos**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutora em  
Ciência

Programa de Doenças Infecciosas e  
Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Ana Marli  
Christovam Sartori

São Paulo

2022

**Karina Takesaki Miyaji**

**Avaliação da resposta imune primária e segurança da vacina de HPV  
quadrivalente em mulheres transplantadas de órgãos sólidos**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutora em  
Ciência

Programa de Doenças Infecciosas e  
Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Ana Marli  
Christovam Sartori

São Paulo  
2022

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Miyaji, Karina Takesaki  
Avaliação da resposta imune primária e segurança  
da vacina de HPV quadrivalente em mulheres  
transplantadas de órgãos sólidos / Karina Takesaki  
Miyaji. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.  
Orientadora: Ana Marli Christovam Sartori.

Descritores: 1.Vacinas contra papillomavirus  
2.Imunogenicidade da vacina 3.Segurança  
4.Imunossupressão 5.Transplante de órgão sólido  
6.Transplante de rim 7.Transplante hepático  
8.Transplante cardíaco 9.Transplante de pulmão

USP/FM/DBD-006/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **Agradecimentos:**

- Ana Marli Christovam Sartori por ser minha orientadora e colaborar em todos os processos do estudo: elaboração, execução, análise e interpretação dos resultados;
- Vanessa Infante pela colaboração na elaboração e execução do protocolo;
- Camila de Melo Picone, Paula Keiko Sato, Amanda Nazareth e Lyca Suzuki Kawakami pela colaboração na execução do protocolo;
- Maricy Tacla e Cristina Paula Castanheira – Clínica de Ginecologia (HC-FMUSP) pela colaboração na elaboração, execução do protocolo e interpretação dos resultados;
- José Eduardo Levi, Ana Carolina Soares de Oliveira e Toni Ricardo Martins, do Laboratório de Investigação Médica – Virologia (LIM-52), pela realização dos exames de PCR para HPV;
- Joakim Dillner, Hanna Kann e Carina Eklun, do Instituto Karolinska, pela realização dos exames de sorologia de HPV;
- Diane Dede Cohen e equipe da Fundação Oncocentro de São Paulo, pela realização dos exames de colpocitologia oncótica;
- Carla Magda Allan Santos Domingues (Programa Nacional de Imunizações) e Helena Keiko Sato (Divisão de Imunizações da Secretaria Estadual de Saúde) pela disponibilização das vacinas de HPV;
- Prof. Claudio Sergio Panutti por ceder amostras de soro de crianças brasileiras para determinação do cut off da sorologia de HPV;
- Philippe Mayaud pelo auxílio na elaboração do protocolo, análise e interpretação dos resultados;
- Carmen Diva Saldiva André, Lúcia Pereira Barroso, Bruna Satie Umino e Raul Ossada, do Instituto de Matemática e Estatística da USP, pelo auxílio na análise dos dados;
- Marta Heloisa Lopes (CRIE HCFMUSP), Edson Abdala (DMIP – FMUSP), Ligia Camera Pierrotti (DMIP – FMUSP), Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque (Serviço de Transplante de Fígado, HCFMUSP), Willian Carlos Nahas (Serviço de Transplante de Rim, HCFMUSP), Fernando Bacal (Serviço de Transplante de Coração, HCFMUSP), Tânia Mara Varejão Strabelli (CCIH – InCor), Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira (Serviço de Transplante de Pulmão, HCFMUSP), Silvia Vidal Campos (Serviço de Transplante de Pulmão, HCFMUSP).

## SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS, FIGURAS, ILUSTRAÇÕES, EQUAÇÕES E TABELAS .....	7
RESUMO .....	9
ABSTRACT .....	11
1. INTRODUÇÃO .....	13
1.1 Papiloma Vírus Humano .....	13
1.2 HPV e câncer .....	13
1.3 HPV em imunodeprimidos .....	14
1.4 Vacinas de HPV .....	15
1.4.1 Composição .....	15
1.4.2 Imunogenicidade .....	16
1.4.3 Eficácia / Efetividade .....	17
1.4.4 Impacto na Saúde Pública .....	17
1.4.5 Segurança .....	19
1.4.6 Uso da vacina de HPV em imunodeprimidos .....	19
1.4.7 Uso da vacina no Brasil .....	21
1.5 Justificativa para realização do estudo .....	22
1.5.1 Objetivos .....	22
2. MATERIAIS E MÉTODOS .....	23
2.1 Desenho do estudo .....	23
2.2 População do estudo .....	24
2.2.1 Critérios de inclusão .....	24
2.2.2 Critérios de exclusão .....	24
2.2.3 População fonte do estudo e área de recrutamento .....	25
2.3 Desfechos do estudo .....	25
2.3.1 Desfecho primário de imunogenicidade .....	25
2.3.2 Desfecho primário de segurança .....	25
2.3.3 Desfechos secundários .....	28
2.3.4 Variáveis de interesse .....	30
2.3 Procedimentos para realização do estudo .....	30
2.4 Critérios de retirada do estudo .....	30
2.6 Metodologia laboratorial .....	31
2.6.1 Detecção e dosagem de anticorpos contra HPV .....	31
2.6.2. Detecção e genotipagem de HPV .....	32
2.6.3 Colpocitologia oncótica .....	32
2.7. Cálculo do tamanho da amostra .....	33
2.8 Análise estatística .....	35

2.8.1. Análise de imunogenicidade .....	35
2.9 Questões éticas .....	36
2.10 Financiamento e outros apoios .....	36
3. RESULTADOS .....	37
3.1 Características da população do estudo .....	38
3.2. Resultados da citologia em meio líquido, prevalência de HPV na amostra cervical e soroprevalência de HPV no momento da inclusão .....	44
3.3. Resposta imune humoral após a vacinação .....	50
3.4. Segurança da vacina HPV4V .....	55
4. DISCUSSÃO.....	63
5. CONCLUSÕES .....	70
6. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS .....	72
BIBLIOGRAFIA.....	73

## LISTA DE QUADROS, FIGURAS, ILUSTRAÇÕES, EQUAÇÕES E TABELAS

**Quadro 1:** Vacinas de HPV atualmente disponíveis comercialmente.

**Quadro 2:** Classificação dos eventos adversos locais e sistêmicos, conforme intensidade (adaptado de FDA, 2007).

**Quadro 3:** Classificação dos eventos adversos de acordo com a associação com a vacinação.

**Quadro 4:** Tamanho amostral calculado para cada tipo de HPV em mulheres transplantadas.

**Figura 1:** Candidatas triadas, participantes incluídas, perdas de participantes segundo motivo e participantes que completaram o estudo.

**Tabela 1:** Características demográficas e clínicas das participantes transplantadas de órgãos sólidos e imunocompetentes, no momento de inclusão ao estudo.

**Tabela 2:** Características das participantes transplantadas: tempo de diagnóstico da doença de base, tempo decorrido entre o transplante e a inclusão no estudo, número de transplantes e doença de base que levou à necessidade de transplante.

**Tabela 3:** Medicamentos imunossupressores e combinações dos mesmos utilizados pelas transplantadas de órgãos sólidos.

**Tabela 4:** Resultados de colpocitologia nos dois grupos, transplantadas e imunocompetentes, no momento de inclusão ao estudo.

**Tabela 5:** Frequência de detecção de HPV por método de PCR, em amostras cervicais em ambos os grupos (transplantadas e imunocompetentes), no momento de inclusão ao estudo.

**Tabela 6:** Resultados de sorologia anti-HPV nas participantes transplantadas e imunocompetentes, no momento de inclusão ao estudo.

**Tabela 7:** Número de perdas de seguimento por grupo de participantes e por motivo.

**Tabela 8:** Soroconversão para oito tipos de HPV após a vacinação com vacina de HPV4V, de acordo com o grupo do estudo.

**Tabela 9:** Títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos pós-vacinação, conforme o grupo de estudo.

**Tabela 10:** Estimativas e valores-p dos coeficientes das variáveis explicativas do modelo final de regressão logística da análise de fatores associados à soroconversão pós-vacinação.

**Tabela 11:** eventos adversos solicitados e não solicitados identificados após 30 minutos da aplicação da vacina.

**Tabela 12:** Eventos adversos locais e sistêmicos ocorridos após cada dose de vacina nos grupos de transplantadas de órgão sólido e imunocompetentes.

**Tabela 13:** Eventos adversos locais solicitados, nos grupos de transplantadas e imunocompetentes, após cada dose de vacina, segundo grau de intensidade.

**Tabela 14:** Eventos adversos sistêmicos solicitados, nos grupos de transplantadas e imunocompetentes, após cada dose de vacina, segundo grau de intensidade.

**Tabela 15:** Eventos adversos não solicitados reportados, após cada dose de vacina, nos dois grupos do estudo.

**Tabela 16:** Taxas de soropositividade antes da vacinação e de soroconversão para os tipos contidos na vacina HPV4V, em diferentes estudos envolvendo transplantados de órgãos sólidos.



## RESUMO

Miyaji KT. *Imunogenicidade e segurança da vacina HPV quadrivalente em mulheres transplantadas de órgãos sólidos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: Pessoas imunocomprometidas apresentam alto risco de infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e de cânceres associados. A melhor estratégia de prevenção é a vacinação de suscetíveis. Poucos estudos avaliaram a imunogenicidade e a segurança das vacinas de HPV em pessoas imunocomprometidas. Objetivos Primários: avaliar imunogenicidade e segurança da vacina HPV quadrivalente (HPV4V) em transplantadas de órgãos sólidos, em comparação a mulheres imunocompetentes da mesma faixa etária. Objetivos Secundários: avaliar a prevalência de HPV e de alterações citológicas associadas ao HPV em amostra cervical, e a soroprevalência de HPV nas mulheres transplantadas e nas imunocompetentes, no momento de inclusão. Métodos: Ensaio clínico aberto, em que foram incluídas mulheres de 18 a 45 anos transplantadas de órgãos sólidos e imunocompetentes. No momento da inclusão, foram coletadas amostra de sangue para sorologia de HPV e esfregaço cervical para citologia oncológica em meio líquido e detecção de HPV por PCR. Todas as participantes receberam três doses da vacina quadrivalente (HPV4V, aos 0, 2 e 6 meses). Foi coletada segunda amostra de sangue um mês após a terceira dose da vacina para avaliação da resposta imune à vacinação, avaliada pela frequência de soroconversão e títulos médios geométricos [GMT] de anticorpos anti-HPV. Foi realizado ensaio de anticorpos neutralizantes baseado em pseudovírus (*multiplexed pseudovirion-based serological assay* [PsV-Luminex]). Eventos adversos (EA) solicitados, locais e sistêmicos, foram avaliados desde o momento da vacinação até sete dias após. EA graves não solicitados foram avaliados durante todo o período do estudo. Resultados: Foram incluídas 125 transplantadas de órgãos sólidos (69 rim, 4 rim e pâncreas, 28 fígado, 17 pulmão e 8 coração) e 132 mulheres imunocompetentes, das quais 105 transplantadas e 119 imunocompetentes completaram o estudo. No momento de inclusão, a frequência de alterações colpocitológicas relacionadas ao HPV (lesão intraepitelial de baixo grau [LSIL] e lesão intraepitelial escamosa de alto grau [HSIL]) foi significativamente maior nas transplantadas que nas

imunocompetentes (15% vs. 2,4%, respectivamente,  $p=0,001$ ). A detecção de HPV por PCR foi semelhante nos dois grupos, porém a detecção de tipos de HPV de alto risco foi mais frequente nas transplantadas (19,4% vs. 7,9%,  $p=0,014$ ). Não houve diferença significativa entre os dois grupos na soropositividade para HPV antes da vacinação. Após a vacinação com HPV4V, houve diferença estatisticamente significativa na soroconversão entre os dois grupos: entre as transplantadas soronegativas na inclusão, a soroconversão variou conforme o tipo de HPV, 57% (HPV18), 69% (HPV6 e HPV16) e 72% (HPV11), enquanto 100% das imunocompetentes apresentaram soroconversão para os quatro tipos de HPV vacinais. Os GMT de anticorpos tipo-específicos também foram significativamente maiores nas imunocompetentes, para todos os tipos de HPV incluídos na vacina HPV4V. A frequência de eventos adversos após a vacinação foi semelhante nos dois grupos, com exceção de dor no local, mais frequente nas imunocompetentes, e náuseas após a 2ª dose, mais frequente nas transplantadas. Conclusões: a vacina HPV4V é segura nas mulheres transplantadas de órgãos sólidos, porém a resposta imune ao esquema primário com três doses foi significativamente inferior quando comparada a mulheres imunocompetentes da mesma faixa etária.

**Descritores:** Vacinas contra papilomavírus; Imunogenicidade da vacina; Segurança; Imunossupressão; Transplante de órgão sólido; Transplante de rim; Transplante de fígado; Transplante de coração; Transplante de pulmão.

## ABSTRACT

Miyaji KT. *Immunogenicity and safety of quadrivalent HPV vaccine in solid organ transplanted women* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introduction: Immunocompromised people are at high risk of persistent Human Papilloma Virus (HPV) infection and associated cancers. Vaccination is the best preventive strategy. Few studies have evaluated the immunogenicity and safety of HPV vaccines in immunocompromised people. Primary Objectives: To evaluate the immunogenicity and safety of the quadrivalent HPV vaccine (HPV4V) in solid organ transplant (SOT) recipients, compared to immunocompetent women of the same age group. Secondary Objectives: to assess the prevalence of HPV and HPV-associated cytological lesions in cervical sample, and the HPV seroprevalence in SOT and immunocompetent women at the baseline. Methods: Open clinical trial, which included SOT recipients and immunocompetent women aged 18 to 45 years. At the time of inclusion, blood samples were collected for HPV serology and a cervical smear for liquid oncotoc cytology and PCR for HPV detection. All participants received three doses of the quadrivalent HPV vaccine (HPV4V, at 0, 2 and 6 months). A second blood sample was collected one month after the third vaccine dose, to assess the immune response to vaccination, evaluated by seroconversion rates and geometric mean titers [GMT] of anti-HPV antibodies. A pseudovirion-based neutralizing antibody assay (multiplexed pseudovirion-based serological assay [PsV-Luminex]) was performed. Local and systemic solicited adverse events (AEs) were evaluated from the time of vaccination until seven days later. Unsolicited severe AEs were evaluated throughout the study period.

Results: 125 SOT recipients (69 kidney, 4 kidney and pancreas, 28 liver, 17 lung and 8 heart) and 132 immunocompetent women were included in the study, of which 105 SOT and 119 immunocompetent women completed the study. The frequency of HPV-related colposcycytological lesions (low-grade squamous intraepithelial lesion [LSIL] and high-grade squamous intraepithelial lesion [HSIL]) was significantly higher in SOT recipients than in immunocompetent women (15% vs. 2.4%, respectively,  $p= 0.001$ ). Detection of HPV by PCR was

similar in both groups, but detection of high-risk HPV types was more frequent in SOT recipients (19.4% vs 7.9%,  $p=0.014$ ). HPV seropositivity before vaccination was not significantly different between the two groups. After HPV4V vaccination, there was a statistically significant difference in seroconversion rates between the two groups: among seronegative SOT recipients at inclusion, seroconversion varied according to HPV type, 57% (HPV18), 69% (HPV6 and HPV16) and 72% (HPV11), whereas 100% of the immunocompetent women seroconverted to all four HPV vaccine types. Type-specific antibody GMTs were also significantly higher in immunocompetent women for all HPV types included in the HPV4V vaccine. The frequency of adverse events following immunization was similar in both groups, with the exception of pain at the injection site, more frequent in immunocompetent participants, and nausea after the 2<sup>nd</sup> dose, more frequent in transplant recipients. Conclusions: HPV4V vaccine is safe in SOT recipients, but the immune response to the primary 3-dose schedule was significantly lower as compared to immunocompetent women of the same age.

**Descriptors:** Papillomavirus vaccines; Immunogenicity, vaccine; Safety; Immunosuppression; Solid organ transplant; Kidney transplant; Liver transplantation; Heart transplantation; Lung transplantation.

# 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. A região não codificadora contribui para o controle da replicação do DNA e a produção das proteínas E1 a E7, L1 e L2. A proteína E5 está localizada na membrana celular e regula a transformação do receptor de fator de crescimento da epiderme, contribuindo para a oncogenicidade do HPV. As proteínas E6 e E7 dos HPVs oncogênicos apresentam capacidade de transformação através da ligação a receptores celulares e proteínas supressoras de tumores, além de inibirem a apoptose celular. O capsídeo viral é composto por duas proteínas, L1 e L2. Tipos distintos de HPV compartilham menos de 90% de semelhança na sequência de DNA que codifica L1<sup>1</sup>.

Há mais de 100 tipos de HPV reconhecidos até o momento, sendo cada tipo relacionado a processos histopatológicos distintos. Os tipos de HPV são divididos em dois grupos: HPV de baixo risco, não oncogênicos, associados às verrugas cutâneas e genitais e à 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<sup>1</sup>.

A infecção por HPV é a mais comum das doenças de transmissão sexual e é geralmente adquirido logo após o início da vida sexual.

## 1.2 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 associado ao HPV<sup>2</sup>. 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 anatômicos<sup>3</sup>. Os HPV não oncogênicos, principalmente os tipos 6 e 11, são associados a verrugas genitais e à papilomatose laríngea recorrente

A Organização Mundial de Saúde estima que, em 2020, ocorreram cerca de 604 mil novos casos e mais de 341 mil mortes de mulheres por câncer cervical em todo mundo. Mais de 85% das mortes por câncer cervical ocorrem em países de renda baixa ou média, onde muitas mulheres não têm acesso aos programas de rastreamento<sup>4</sup>. 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 pulmão<sup>5</sup>. No Brasil, em 2020, ocorreram 16.710 novos casos de câncer cervical, com taxa de incidência ajustada de 15,38 casos por 100.000 mulheres, sendo o terceiro câncer mais frequente em mulheres (atrás do câncer de mama e cólon e reto), excluindo-se as neoplasias de pele<sup>6</sup>. Em relação à mortalidade, ocorreram 6.596 óbitos por câncer de colo de útero em nosso país, em 2019<sup>7</sup>.

### **1.3 HPV em imunodeprimidos**

Pessoas vivendo com HIV/aids, assim como transplantados de órgãos e outros imunocomprometidos apresentam maior risco de infecção persistente e doença associada ao HPV<sup>8</sup>. Mulheres vivendo com HIV/aids têm risco de desenvolvimento de câncer cervical aumentado em 2-22 vezes em comparação a mulheres HIV negativas<sup>8</sup>. A prevalência de lesões precursoras de câncer cervical é também aumentada em transplantadas, mulheres com lúpus em uso de terapia imunossupressora, e outras doenças graves como insuficiência renal em diálise<sup>8</sup>.

A imunodepressão é também associada ao desenvolvimento de câncer vulvar invasivo. Comparado 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 últimas<sup>8</sup>. 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 vezes<sup>8</sup>. 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 geral.

Em indivíduos imunodeprimidos, os cânceres tendem a ser mais agressivos que em pacientes imunocompetentes e são importante 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 transplante<sup>8</sup>. Verrugas associadas ao HPV são também problema frequente em transplantados de órgãos<sup>9; 10</sup>.

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 outras causas de imunossupressão. Há três estudos que envolvendo mulheres com doenças reumatológicas em uso de tratamento imunossupressor. Dois estudos encontraram maior prevalência de infecção pelo HPV em mulheres com lúpus e um estudo encontrou maior prevalência de condiloma vulvar também em mulheres com lúpus<sup>11; 12; 13</sup>. Há poucos estudos avaliando a prevalência de infecção por HPV em transplantadas de órgão sólidos. Um estudo na Dinamarca encontrou prevalência de infecção por HPV oncogênicos de alto risco de 15% em mulheres transplantadas de rim e medula óssea<sup>14</sup>.

## **1.4 Vacinas de HPV**

### **1.4.1 Composição**

As vacinas de HPV licenciadas 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 nonovalente (HPV9V), que contém os HPV 6, 11, 16 e 18, e mais os tipos oncogênicos 31, 33, 45, 52 e 58 (Quadro 1)<sup>3; 15</sup>. Esses cinco tipos de

HPV adicionais na vacina HPV9V são responsáveis por cerca 18% dos cânceres cervicais, aumentando a cobertura da vacina para cerca de 90% dos cânceres cervicais. As vacinas não contêm timerosal, antibióticos ou outros preservativos<sup>16</sup>.

Quadro 1: Vacinas de HPV atualmente disponíveis comercialmente.

Vacina	Bivalente (HPV2V)	Quadrivalente (HPV4V)	Nonoalente (HPV9V)
<b>Nome, Produtor</b>	Cervarix®, GSK	Gardasil®, Merck	Gardasil-9®, Merck
<b>Tipos HPV</b>	16 e 18 (oncogênicos)	16, 18 (oncogênicos) 6 e 11 (não oncogênicos)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (oncogênicos)
<b>Dose proteína L1</b>	20 / 20 µg	20 µg (HPV 6 e 18) e 40 µg (HPV 11 e 16)	30µg/40µg/60µg/40µg/ 20µg/20µg/ 20µg/20µg/20µg (HPV 6/11/16/18 /31/33/45/52/58 respectivamente)
<b>Célula produtora</b>	<i>Trichoplusia ni</i> (Hi 5), linhagem celular de inseto infectada com baculovírus com L1 recombinante	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>Adjuvante</b>	500µg AS04 (monofosforil lipídio A + Hidróxido Alumínio)	225µg Sulfato Alumínio	500µg Sulfato Alumínio
<b>Esquema vacinal</b>	3 doses: 0, 1 e 6 meses, ou 2 doses: 0 e 6 meses, para adolescentes de 9 a 14 anos	3 doses: 0, 2 e 6 meses, ou 2 doses: 0 e 6 meses, para adolescentes de 9 a 14 anos	3 doses: 0, 2 e 6 meses, ou 2 doses: 0 e 6 meses, para adolescentes de 9 a 14 anos

#### 1.4.2 Imunogenicidade

As vacinas de 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 infecção natural. Há evidências de que os anticorpos séricos neutralizantes são responsáveis pela proteção



induzida pela vacina<sup>15</sup>. IgG é o anticorpo predominante nas secreções vaginais e o mecanismo proposto de proteção é por transudação de IgG pelo epitélio vaginal<sup>15</sup>. Correlatos de proteção, isto é, a concentração mínima de anticorpos que esteja correlacionada com proteção clínica, não foram estabelecidos<sup>3</sup>. 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 estudo<sup>2</sup>.

### **1.4.3 Eficácia / Efetividade**

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<sup>2; 3; 17</sup>.

Proteção cruzada parcial contra lesões precursoras por tipos de HPV não incluídos nas vacinas (31 e 45) foi relatada, principalmente após a vacina HPV2V<sup>18</sup>.

A vacina HPV4V teve também alta eficácia (>95%) na proteção de verrugas genitais pelos tipos vacinais<sup>19</sup>.

A duração da proteção induzida pela vacina e a necessidade de doses de reforço ainda não são bem conhecidas. Em mulheres imunocompetentes, foi demonstrada persistência de anticorpos e eficácia por até oito anos após a vacinação<sup>3;17</sup>. Resposta de anticorpos tipo *booster* à dose de reforço administrada cinco anos após a vacinação básica foi demonstrada para a vacina HPV4V<sup>3; 17</sup>.

### **1.4.4 Impacto na Saúde Pública**

A introdução das vacinas de HPV em programas nacionais iniciou-se em 2006 e os primeiros países a adotarem a vacinação foram Austrália, Reino Unido, Estados Unidos da América (EUA) e Canadá<sup>20</sup>. Atualmente cerca de 99 países introduziram uma das vacinas de HPV no programa de imunizações.

Países que implementaram o programa de vacinação há cinco anos ou mais já têm evidências do impacto da vacinação de HPV na saúde pública, com redução da prevalência dos tipos de HPV vacinais e de proteção cruzada, bem como na prevalência de verrugas genitais e de lesões precursoras de câncer cervical. Uma revisão sistemática com meta-análise avaliou o impacto da introdução das vacinas de HPV na imunização de rotina de adolescentes <sup>21</sup>. Foram incluídos 65 estudos em 14 diferentes países de alta renda. Após cinco a oito anos da introdução da vacina de HPV, a prevalência dos tipos de HPV 16 e 18 diminuiu 83% (RR=0,17, IC 95% - 0,11-0,25) nas meninas de 13 a 19 anos, 66% nas mulheres de 20 a 24 anos (RR=0,34, IC 95% - 0,23-0,49) e 37% nas mulheres de 25 a 29 anos (RR=0,63, IC 95% - 0,41-0,97). Nas meninas de 13 a 19 anos, foi observada também diminuição significativa da prevalência dos tipos de HPV 31, 33 e 45, de 54% (RR=0,46, IC 95% - 0,33-0,66), após cinco a oito anos do início da vacinação. Apenas dois estudos avaliaram a população masculina e não foi observada redução nesta população. Quatro anos após a introdução da vacina HPV4V no calendário de vacinação das meninas, houve redução significativa na prevalência de verrugas anogenitais, nas mulheres de 15 a 19 anos (67%; RR=0,33, IC 95% - 0,24-0,46), 20 a 24 anos (54%; RR=0,46, IC 95% - 0,36-0,60) e 25 a 29 anos (31%; RR=0,69, IC 95% - 0,53-0,89). Após cinco a oito anos de acompanhamento, a redução foi observada também nos homens de 15 a 19 anos (48%; RR=0,52, IC 95% - 0,37-0,75) e de 20 a 24 anos (32%; RR=0,68, IC 95% - 0,47-0,98). Nesta revisão, foi avaliada também a detecção de NIC-2, com redução nas meninas de 15 a 19 anos nos primeiros quatro anos de introdução da vacina. Cinco a nove anos após o início da vacinação, foi observada também redução de NIC-2 na faixa etária de 20 a 24 anos. Na população majoritariamente não vacinada, de 25 a 39 anos, houve um aumento do número de casos de 19% a 23%. O impacto da vacinação de HPV foi maior nos países que vacinaram coortes de várias idades e que tiveram alta cobertura vacinal ( $\geq 50\%$ ).

### **1.4.5 Segurança**

As três vacinas apresentam excelente perfil de segurança. Reações no local de aplicação são relatados com as vacinas em frequência semelhante: dor, eritema e edema foram relatados, respectivamente, em até 80%, 25% e 25% dos vacinados, porém são de curta duração e resolvem espontaneamente. Eventos adversos sistêmicos também foram relatados, principalmente cefaleia e síncope imediatamente após a vacinação, atribuída a síndrome vasovagal<sup>19</sup>. Como precaução, adolescentes vacinadas devem permanecer sentadas, em observação, por 15 minutos após a vacinação.

Até o final de 2013, mais de 144 milhões de doses da vacina HPV4V e 41 milhões de doses da vacina HPV2V haviam sido distribuídas no mundo todo. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram reações no local de aplicação, cefaleia e tonturas. Síncope após a vacinação é um dos eventos adversos mais relatados<sup>3</sup>.

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)<sup>3</sup>.

### **1.4.6 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. Uma revisão dos estudos publicados concluiu que ambas as vacinas são seguras e imunogênicas, com altas taxas de soroconversão nesta população (crianças, adolescentes e adultos, de ambos os sexos, vivendo com HIV). Entretanto, os títulos de anticorpos são, em geral, mais baixos que os de pessoas HIV negativas (particularmente para o HPV 18)<sup>17</sup>. Não foram publicados estudos de seguimento a longo prazo das coortes de pessoas vivendo com HIV vacinadas e, portanto, a duração da resposta de anticorpos não é conhecida nesta população<sup>17</sup>.

Poucos estudos avaliaram a imunogenicidade e segurança das vacinas HPV em outros imunodeprimidos.

Um estudo avaliou a vacina HPV4V, em esquema de três doses (0, 2 e 6 meses) em um pequeno grupo de transplantados renais (n=14) e hepáticos (n=3), de ambos os sexos, de 9 a 17 anos<sup>22</sup>. Todos os transplantados renais e dois transplantados hepáticos eram negativos para os quatro tipos de HPV contidos na vacina. Nove participantes (sete transplantados renais e dois transplantados hepáticos) completaram o esquema vacinal, porém uma transplantada hepática foi excluída da análise por apresentar sorologia positiva antes da vacinação, apesar de negar ter recebido a vacina anteriormente. Um mês após a terceira dose da vacina, todos os oito apresentaram soroconversão para os quatro tipos de HPV vacinais. Eventos adversos foram leves e incluíram dor e edema no local da vacinação, febre, cefaleia, tosse, pneumonia e diarreia.

Um estudo canadense avaliou a vacina HPV4V em 47 homens e mulheres transplantados de órgãos sólidos (rim, pulmão, fígado ou coração), de 18 a 35 anos, que receberam esquema de três doses (0, 2 e 6 meses). A imunogenicidade foi avaliada por teste de ELISA, realizado quatro semanas após a terceira dose. Anticorpos específicos para os HPV 6, 11, 16 e 18 foram detectados em, respectivamente, 63,2%, 64,8%, 63,2% e 52,6% dos participantes. Houve significativa redução dos títulos de anticorpos aos 12 meses após a vacinação. A vacina foi bem tolerada; dor no local da vacinação, febre subjetiva, tonturas e cefaleia foram observadas após a primeira dose, com poucos eventos adversos relatados nas doses subsequentes<sup>23</sup>.

Uma revisão sistemática encontrou cinco estudos em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas: três estudos avaliaram as vacinas de HPV em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (n=83); dois estudos avaliaram pacientes com artrite juvenil (n=74); e um estudo avaliou pacientes com doença inflamatória intestinal (n=37), totalizando 194 sujeitos<sup>24</sup>. Em dois estudos, que avaliaram a vacina HPV4V em pacientes com lúpus, a frequência de soroconversão após a vacinação foi semelhante à dos controles saudáveis<sup>25</sup>. Entretanto, os títulos de anticorpos foram mais baixos nos participantes com lúpus em uso de terapia imunossupressora<sup>25; 26</sup>. Os dois estudos que avaliaram pessoas com artrite juvenil relataram soroconversão após a terceira dose da vacina em todos os sujeitos, porém com títulos de anticorpos mais baixos que nos controles saudáveis<sup>26; 27</sup>. Um estudo incluiu 37 indivíduos de 9 a 26 anos com doença inflamatória intestinal (doença de Crohn, retocolite ulcerativa ou

colite indeterminada) imunossuprimidas<sup>25</sup>. Após três doses da vacina HPV4V, todos soroconverteram para os HPV 6, 11 e 16; dois pacientes não soroconverteram para HPV 18. As vacinas de HPV foram bem toleradas em todos estes estudos. Aumento da atividade da doença de base após a vacinação não foi observado em dois estudos, que incluíram pacientes com lúpus e com artrite juvenil<sup>26; 27</sup>. No estudo que avaliou pacientes com doença inflamatória intestinal, ocorreram duas hospitalizações por exacerbação da doença de base; entretanto o estudo não tinha controles não vacinados, o que impede qualquer conclusão<sup>25</sup>.

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<sup>28; 29; 30</sup>. Por outro lado, pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos ou portadoras de doenças imunomediadas podem necessitar de uso prolongado de imunossuppressores, muitas vezes por toda a vida, com maior impacto na resposta à vacinação.

#### **1.4.7 Uso da vacina no Brasil**

No Brasil, as vacinas HPV2V e HPV4V são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso em mulheres de 9 a 45 anos e em homens de 9 a 26 anos<sup>31</sup>. A vacina HPV9V foi aprovada, em 26/12/2017, para uso em homens e mulheres de 9 a 26 anos, mas ainda não está comercializada no Brasil.

A vacina HPV4V foi introduzida no calendário de vacinação de adolescentes do Programa Nacional de Imunizações (PNI), em esquema de duas doses (0 e 6 meses). No primeiro ano do programa (2014), foram vacinadas meninas de 11 a 13 anos, no segundo ano (2015), meninas de 9 a 13 anos, e, a partir de 2016, são vacinadas meninas de 9 anos a menores de 15 anos. Em 2017, o PNI passou a recomendar a vacina HPV4V também para meninos de 12 a 13 anos de idade. A faixa etária foi sendo ampliada, gradativamente, até inclusão dos meninos com 9 anos até 14 anos de idade. Desde março de 2015, a vacina de HPV4V é disponível também para mulheres vivendo com HIV/aids de até 26 anos, em esquema de três doses (0, 2 e 6 meses)<sup>32</sup>. Em 2017, a vacinação foi estendida para os homens vivendo com HV/aids de até 26 anos,

indivíduos submetidos a transplantes de órgãos sólidos, transplantes de células tronco hematopoiéticas (TCTH) ou pacientes oncológicos, de ambos os sexos, de 9 a 26 anos de idade, que também devem receber esquema de três doses (0, 2 e 6 meses)<sup>33</sup>. Em 2021, a vacinação foi ampliada para mulheres com imunossupressão (vivendo com HIV/aids, transplantadas de órgãos sólidos, TCTH, e portadoras de cânceres) de até 45 anos<sup>34</sup>.

A cobertura vacinal da segunda dose da vacina em meninas de 11 a 13 anos foi de 85%, nos dois primeiros anos do programa de vacinação<sup>35</sup>. Um estudo, publicado em 2021, avaliou a cobertura vacinal em três coortes de meninas brasileiras, com idade de 14, 15 e 16 anos em 2017, e encontrou cobertura vacinal média de >100% (coortes de 14 e 15 anos) e 96,8% (16 anos), para a primeira dose e de 75,6%, 79,7% e 65,9%, respectivamente para 14, 15 e 16 anos, para a segunda dose. Entretanto, as coberturas vacinais variaram amplamente nos estados, com as coberturas mais baixas para as coortes de 15 e 16 anos, no Amazonas (1ª dose 21,5% e 11,3%, respectivamente; 2ª dose 18,6% e 8,9%) e no Distrito Federal (1ª dose 14% e 10,7%; 2ª dose 10,6% e 7%)<sup>36</sup>.

## **1.5 Justificativa para realização do estudo**

Embora já em uso rotineiro no Programa Nacional de Imunização no Brasil e em muitos outros países, há vários aspectos das vacinas de HPV que merecem novos estudos. Na literatura, há evidências da segurança, imunogenicidade, eficácia e efetividade das vacinas HPV em homens e mulheres imunocompetentes de 9 a 45 anos<sup>19</sup>. Poucos estudos avaliaram a segurança e imunogenicidade da vacina em imunodeprimidos, em particular na população de transplantados de órgãos sólidos.

Também não encontramos nenhum estudo conduzido no Brasil sobre a soroprevalência ou prevalência de infecção por HPV em mulheres transplantadas de órgãos sólidos.

### **1.5.1 Objetivos**

Objetivos Primários

- Avaliar a resposta imune humoral primária e a segurança da vacina HPV4V em mulheres de 18 a 45 anos imunossuprimidas, transplantadas de órgãos sólidos, sem história prévia de doença associada ao HPV (verrugas genitais, câncer ou lesões precursoras – NIC-2, NIC-3, AIS);
- Comparar a resposta imune humoral primária e a segurança da vacina HPV4V em mulheres de 18 a 45 anos transplantadas de órgãos sólidos e em mulheres imunocompetentes da mesma faixa etária.

#### Objetivos Secundários

- Avaliar a soroprevalência e prevalência de HPV em amostra cervical, assim como a frequência dos diferentes tipos de HPV e de lesões cervicais associadas ao HPV, em mulheres de 18 a 45 anos em uso de terapia imunossupressora devido transplante de órgãos sólidos no momento de inclusão ao estudo;
- Comparar a soroprevalência e prevalência de HPV e de lesões cervicais associadas ao HPV, em mulheres de 18 a 45 anos transplantadas de órgãos sólidos e em mulheres imunocompetentes da mesma faixa etária.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 Desenho do estudo**

Ensaio clínico aberto, não controlado, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina HPV 4V em mulheres de 18 a 45 anos em uso de terapia imunossupressora devido a transplante de órgão sólido em comparação a mulheres saudáveis da mesma faixa etária.

Todas as participantes deveriam receber três doses de vacina HPV4V (esquema vacinal – 0, 2 meses e 6 meses) e serem acompanhadas por um período de sete meses (até um mês após a terceira dose da vacina). Foram avaliados e comparados os desfechos de segurança e imunogenicidade nos dois grupos.

## **2.2 População do estudo**

Foram incluídas mulheres de 18 a 45 anos, que demonstraram interesse em participar e que estariam disponíveis para participar durante todo o período do estudo.

### **2.2.1 Critérios de inclusão**

#### Critérios de inclusão no grupo de transplantadas:

- Ter decorrido pelo menos seis meses do transplante de órgão sólido (rim, fígado, coração e pulmão);
- Estar em uso de droga imunossupressora.

#### Critérios de inclusão no grupo de mulheres imunocompetentes (grupo comparador):

- Não ter doenças imunodepressoras e não fazer uso de corticosteroides ou quaisquer outras drogas imunossupressoras.

### **2.2.2 Critérios de exclusão**

As participantes em potencial que preencheram qualquer um dos critérios abaixo foram excluídas do estudo:

- Gestação;
- Amamentação;
- Outras doenças com comprometimento imunológico: HIV/Aids, neoplasias ou imunodeficiências congênitas;
- Quimioterapia ou radioterapia (para tratamento de câncer) nos seis meses anteriores à inclusão ao estudo;
- Uso de terapia contendo imunobiológico;
- Doença ativa grave com comprometimento neurológico, cardíaco, pulmonar, hepático ou renal;
- Doença comportamental, cognitiva ou psiquiátrica que, na opinião dos investigadores afete a capacidade de entender e colaborar com as exigências do protocolo de pesquisa;
- Dependência de álcool ou drogas;



- Doença aguda ou febre no momento da inclusão;
- História de vacinação de HPV;
- História de verruga genital ou qualquer lesão cervical, vulvar, vaginal, ou anal associada ao HPV;
- História de alergia a qualquer componente da vacina.

### **2.2.3 População fonte do estudo e área de recrutamento**

As participantes transplantadas foram recrutadas nos ambulatórios dos transplantes renal, hepático, cardíaco e pulmonar do HC-FMUSP e entre mulheres que procuraram o Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais do HCFMUSP para atualização vacinal. As mulheres imunocompetentes foram recrutadas no complexo HC-FMUSP, por divulgação do estudo dentro da instituição.

## **2.3 Desfechos do estudo**

### **2.3.1 Desfecho primário de imunogenicidade**

A resposta humoral primária à vacinação foi avaliada aproximadamente um mês após a terceira dose da vacina (M7) por:

- Frequência de soroconversão, para os tipos de HPV incluídos na vacina HPV4V (6, 11, 16 e 18);
- Título médio geométrico (GMT) de anticorpos para os tipos de HPV incluídos na vacina.

### **2.3.2 Desfecho primário de segurança**

Foram avaliados os eventos adversos locais e sistêmicos, solicitados e não solicitados após a vacinação, de todos as participantes do momento imediatamente após a vacinação até 7 dias depois:

- Todos as participantes deveriam permanecer no serviço por 30 minutos após cada dose de vacina, para avaliação de eventos adversos imediatos;

- Foi solicitado que todas as participantes anotassem detalhadamente, em um diário, sinais, sintomas e medicações utilizadas no período de 7 dias após a vacinação. Foi solicitado a todas as participantes que trouxessem o diário preenchido na visita seguinte para que qualquer informação adicional fosse adequadamente adicionada;
- Foi fornecido um termômetro para cada participante sendo solicitado que anotassem a temperatura uma vez ao dia, ou se tivesse febre, registrando o resultado no diário da participante;
- Foi orientado a todas as participantes que retornassem ao CRIE HCFMUSP em caso de sintoma grave;
- Rejeição ao órgão transplantado foi monitorada durante todo o estudo, conforme rotina de cada serviço (aumento de creatinina nas transplantadas renais, aumento de enzimas hepáticas nas transplantadas de fígado, diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo nas transplantadas cardíacas, deterioração no exame de função pulmonar nas transplantadas de pulmão e biópsia, se necessária).

Os eventos adversos solicitados foram:

- Locais: dor, edema e eritema;
- Sistêmicos: febre, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos, mal-estar, diarreia, exantema, sibilância, angioedema, sonolência e tontura.

Os eventos adversos solicitados e não solicitados foram avaliados em relação a:

- Gravidade e intensidade;
- Relação causal com a vacina;
- Medidas tomadas;
- Evolução do quadro.

A classificação da intensidade dos eventos adversos solicitados e não solicitados foi feita de acordo com a escala de graduação de toxicidade utilizada em ensaios clínicos do *Food and Drug Administration*<sup>37</sup> (quadro 2).

A classificação dos eventos adversos de acordo com a associação com a vacinação foi feita com base no “*Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI)*” da Organização Mundial da Saúde<sup>38</sup> (quadro 3).

Quadro 2: Classificação dos eventos adversos locais e sistêmicos, conforme intensidade (adaptado de FDA, 2007)<sup>37</sup>.

<b>Eventos adversos locais</b>				
	<b>Leve (grau 1)</b>	<b>Moderado (grau 2)</b>	<b>Grave (grau 3)</b>	<b>Com potencial de ameaça a vida (grau 4)</b>
<b>Dor</b>	Não interfere na atividade diária	Uso repetido de analgésico não narcótico por >24 horas ou interfere pouco na atividade diária	Uso de analgésico narcótico ou impede a atividade diária	Visita ao pronto socorro ou hospitalização
<b>Sensibilidade</b>	Leve desconforto ao toque	Desconforto com movimentação	Desconforto significativo em repouso	Visita ao pronto socorro ou hospitalização
<b>Eritema</b>	2,5 a 5,0cm	5,1 a 10m	>10cm	Necrose ou dermatite esfoliativa
<b>Enduração/edema</b>	2,5 a 5,0 cm e não interfere nas atividades diárias	5,1 a 10 cm e interfere nas atividades diárias	>10 cm ou impede atividades diárias	Necrose
<b>Eventos adversos sistêmicos</b>				
<b>Febre</b>	38,0 a 38,4°C	38,5 a 38,9°C	39,0 a 40,0°C	>40°C
<b>Náuseas/vômitos</b>	Não interfere nas atividades ou ≤2 episódios/24 horas	Alguma interferência nas atividades ou >2 episódios/24 horas	Impede atividades diárias e necessita de hidratação endovenosa	Visita ao pronto socorro ou hospitalização por hipotensão
<b>Diarreia</b>	2 a 3 evacuações ou <400g/24 horas	4 a 5 evacuações ou 400g a 800/24 horas	≥6 evacuações ou >800g/24 horas ou necessita de	Visita ao pronto socorro ou hospitalização por hipotensão

			hidratação endovenosa	
<b>Cefaleia</b>	Não interfere com as atividades diárias	Uso repedido de analgésico não narcótico por >24 horas ou alguma interferência na atividade diária	Uso de analgésico narcótico ou impede a atividade diária	Visita ao pronto socorro ou hospitalização
<b>Outros eventos adversos</b>	Não interfere com as atividades diárias; causa desconforto leve, é bem tolerado e desaparece espontaneamente	Alguma interferência na atividade diária	Impede a atividade diária	Potencialmente fatal. Visita ao pronto socorro ou hospitalização

Quadro 3: Classificação dos eventos adversos de acordo com a associação com a vacinação<sup>38</sup>.

	<b>Consistente</b>	<b>Indeterminada</b>	<b>Inconsistente/Coincidente</b>
<b>Informação adequada disponível</b>	A1: reações inerentes ao produto, conforme literatura	B1: relação temporal, mas sem evidências na literatura para de estabelecer relação causal	C1: condições preexistentes ou emergentes
	A2: reações inerentes à qualidade do produto	B2: os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade	C2: condições causadas por outros fatores e não por vacinas
	A3: erros de imunização A4: reações de ansiedade relacionadas à imunização		
<b>Informação adequada indisponível</b>		Especificar informações adicionais relacionadas à imunização	D: inclassificável

### 2.3.3 Desfechos secundários

### **2.3.3.1 Soroprevalência de HPV (infecção prévia)**

Foi avaliada por ensaio de anticorpos neutralizantes baseado em pseudovírião (*PsV-Luminex*). O teste foi realizado para detecção de anticorpos contra os seguintes tipos de HPV: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52 e 58. Foi coletada amostra de sangue de todas as participantes no momento da inclusão ao estudo.

### **2.3.3.2 Prevalência de infecção cervical por HPV no momento da inclusão**

Foi avaliada por teste de detecção / genotipagem de HPV por técnica de Reação de Polimerase em Cadeia (PCR). As amostras cervicais coletadas no momento da inclusão (M0) foram testadas para HPV e genotipagem pelo teste PapilloCheck®, que detecta 24 genótipos de HPV, incluindo os sorotipos incluídos na vacina HPV4V (6, 11, 16, 18), os sorotipos incluídos apenas na vacina HPV9V (31, 33, 45, 52 e 58) e os seguintes sorotipos não vacinais 35, 39, 40, 42, 43, 44, 51, 53, 56, 59, 66, 68, 70, 73 e 82 <sup>41</sup>.

### **2.3.3.3 Prevalência de lesões cervicais associadas ao HPV no momento da inclusão**

Foi avaliada por esfregaço cervicovaginal pelo método de citologia em base líquida, que foi realizada no momento de inclusão ao estudo (M0), de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde para rastreamento de câncer de colo de útero, segundo as quais o teste de Papanicolaou deve ser realizado a partir do início da atividade sexual<sup>39</sup>.

Mulheres que não iniciaram a vida sexual foram incluídas ao estudo, porém não foi feito exame ginecológico ou coleta de material cervical para citologia e detecção/ genotipagem de HPV.

Nos casos em que foi detectada alteração do exame colpocitológico, as participantes foram encaminhadas ao serviço de ginecologia do HCFMUSP para manejo clínico de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde<sup>39</sup>.

### **2.3.4 Variáveis de interesse**

Foi feita entrevista com as participantes no momento de inclusão e consulta aos prontuários médicos para coleta de dados demográficos (idade, etnia, escolaridade, estado civil), hábitos (tabagismo; etilismo, uso de drogas ilícitas); práticas sexuais (idade de início da vida sexual; parceria atual, número de parceiros em toda vida), saúde reprodutiva (uso de anticoncepcional oral, dispositivo intrauterino (DIU) e preservativo; número de gestações, partos e abortos); e dados clínicos referentes à doença de base e/ou transplante, comorbidades e drogas imunossupressoras em uso.

## **2.3 Procedimentos para realização do estudo**

As participantes em potencial foram atendidas no CRIE HCFMUSP ou no ambulatório de Ginecologia do HCFMUSP pela equipe de pesquisadores.

No momento da inclusão, foi assinado o TCLE, verificados os critérios de inclusão e exclusão, realizados os testes de HIV (rápido, de sangue ou saliva) e  $\beta$ hCG na urina, coletado material cervical para citologia em base líquida e detecção/genotipagem de HPV das participantes que haviam iniciado atividade sexual e coletado sangue para realização de sorologia de HPV. Após estes procedimentos, foi realizada vacinação de HPV e observação por 30, além da entrega de diário para registro de eventos adversos. A segunda visita, agendada para dois meses após a inclusão consistiu na avaliação clínica, recolhimento do diário de eventos adversos e repetição dos procedimentos de vacinação. Os procedimentos da terceira visita, agendada para quatro meses após a segunda, eram os mesmos da segunda visita. Na visita quatro, agendada para um mês após a terceira dose de vacina, foi realizada avaliação clínica, recolhimento do diário e coleta da segunda amostra de sangue para realização da sorologia de HPV pós vacinação.

## **2.4 Critérios de retirada do estudo**

As participantes foram retiradas do estudo, pelos investigadores, por qualquer uma das circunstâncias abaixo:

- Gestação;

- Retirada do consentimento pelo participante;
- Contraindicação da segunda ou terceira dose da vacina de HPV;
- Reação adversa grave;
- Óbito;
- Erro de seleção: da perspectiva de análise, “erro de seleção” é qualquer participante que foi incluída no estudo, porém retirada antes da vacinação por violação do protocolo (critérios de inclusão/exclusão).

## **2.6 Metodologia laboratorial**

### **2.6.1 Detecção e dosagem de anticorpos contra HPV**

A dosagem sérica de anticorpos anti-HPV foi realizada por ensaio de anticorpos neutralizantes, que usa pseudovírions como antígeno (*multiplexed pseudovirion-based serological assay, PsV-Luminex*) e detecta anticorpos IgG neutralizantes tipo-específicos<sup>40</sup>.

Inicialmente, foi proposta a realização de dosagem de anticorpos neutralizantes contra nove tipos de HPV, entre os quais os tipos de HPV contidos na vacina HPV4V (6, 11, 16 e 18) e os tipos incluídos apenas na vacina HPV9V (31, 33, 45, 52 e 58), com o objetivo de avaliar potencial benefício desta vacina para esta população. Porém, devido a falha no controle de qualidade, não foi possível realizar a sorologia para o HPV 45.

A dosagem de anticorpos foi realizada antes da vacinação (D0) e um mês após a terceira dose da vacina (M7). O sangue coletado foi centrifugado para separação do soro, que foi armazenado a -20°C no Laboratório de Investigação Médica de Imunologia (LIM-48) até o transporte para o laboratório que realizou o teste sorológico, o Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institute, na Suécia. Todas as amostras foram analisadas concomitantemente.

Os valores de corte para definir soropositividade nesta população foram calculados independentemente para cada tipo de HPV, pela análise da média dos valores de unidade de intensidade de fluorescência (MFI) obtidos em soros de crianças brasileiras, de 2 a 7 anos de idade. As amostras de soro de 99 crianças brasileiras foram obtidas do banco de amostras do protocolo de pesquisa “Estudo da incidência de Dengue no Brasil em municípios de alta e

média endemicidade: Goiânia-GO e Araraquara-SP” (Pesquisador Responsável: Prof. Claudio Sérgio Pannuti). Foi utilizado algoritmo para o cut-off como recomendado pelo Global HPV LabNet: valor médio MFI de um painel de soros controles negativos mais 3 desvios-padrão<sup>41</sup>. Quando este valor de cut-off foi excessivamente baixo (<400 MFI), foi utilizado 400 MFI como cut-off para ter sensibilidade e especificidade semelhantes ao ELISA clássico<sup>42</sup>.

### **2.6.2. Detecção e genotipagem de HPV**

As amostras cervicais foram coletadas em meio líquido de citologia (BD SurePath™, TriPath, Burlington, NC, USA) e encaminhadas para o Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da USP (IMT-USP). As amostras foram centrifugadas e a extração de DNA realizada a partir do pellet de células ressuspensas no próprio meio de transporte utilizando QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Gaithersburg, USA), de acordo com as instruções do fabricante. Para cada reação, 5 µl da solução do DNA foi utilizado para detecção e genotipagem de HPV com o PapilloCheck®, que é baseado na amplificação por PCR de um fragmento de aproximadamente 350bp da região E1 do genoma do HPV<sup>43</sup>. O teste detecta 24 genótipos de HPV, incluindo os sorotipos incluídos na vacina HPV4V (6, 11, 16, 18), os sorotipos incluídos apenas na vacina HPV9V (31, 33, 45, 52 e 58) e os seguintes sorotipos não vacinais 35, 39, 40, 42, 43, 44, 51, 53.56, 59, 66, 68, 70, 73 e 82<sup>43</sup>. O exame foi realizado no Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical (LIM-52).

### **2.6.3 Colpocitologia oncótica**

As amostras cervicais foram coletadas por com *cytobrush* e colocadas em meio de citologia em base líquida (BD SurePath™, TriPath, Burlington, NC, USA) e transportadas diariamente, em temperatura ambiente, para o laboratório. As amostras foram turbilhonadas por 20 segundos e processadas em sistema totalmente automatizado (BD Totalys®), composto por um multiprocessador que integra o processamento inicial da amostra com o teste molecular. Utilizando 9mL de meio líquido SurePath®, ocorre o “enriquecimento celular”, que é a remoção de possíveis interferências e a formação de *pellets* de células epiteliais no equipamento SlidePrep™. Em seguida, o material pré-processado para



citologia oncótica foi colocado em aparelho automatizado BD Totalys SlidePrep™, para preparação e coloração da lâmina.

A leitura da citologia foi realizada no laboratório da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), centro público de referência em citopatologia. Todos os casos foram analisados por citotécnicos. Em caso de suspeita de anormalidades, eles foram revisados por citologistas e anatomopatologistas experientes.

Os resultados foram descritos de acordo com o Sistema de Bethesda<sup>44</sup> para citologia cervical:

- Negativo para lesão epitelial ou malignidade;
- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US);
- Células escamosas atípicas, não se pode excluir lesões intraepiteliais de alto grau (ASC-H);
- Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) (abrangendo HPV/displasia leve/NIC1);
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) (abrangendo displasia moderada a grave/NIC2/NIC3);
- Células glandulares atípicas que favorecem neoplasia ou adenocarcinoma endocervical *in situ*.

## 2.7. Cálculo do tamanho da amostra

Foi calculado o tamanho de amostra para avaliação da proporção de soroconversão para cada tipo de HPV contido na vacina, no grupo de mulheres transplantadas em comparação ao grupo controle. O cálculo da amostra considerou a comparação de duas proporções, com proporção de 1:1 entre o grupo controle e o grupo de transplantadas, poder do estudo de 80% e 90%, e erro tipo 1 ( $\alpha$ ) de 5%. Foram consideradas como referência para soroconversão, em mulheres transplantadas, os valores encontrados por Kumar e cols<sup>23</sup>. Os cálculos foram feitos no site <http://powerandsamplesize.com/Calculators/Compare-2-Proportions/2-Sample-Equality>, que utiliza a seguinte fórmula para o cálculo de tamanho amostral:

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left( \frac{p_A(1 - p_A)}{\kappa} + p_B(1 - p_B) \right) \left( \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{p_A - p_B} \right)^2$$

Onde:

$\kappa = n_A / n_B$  a proporção entre os dois grupos

$\Phi$  é a função de distribuição normal padrão

$\Phi^{-1}$  é a função do quantil normal padrão

$\alpha$  é o erro tipo I

$\beta$  é o erro tipo II, sendo o poder  $1 - \beta$

O quadro 4 mostra o tamanho da amostra encontrada para cada grupo, conforme soroconversão observada para os diferentes tipos de HPV.

Quadro 4: Tamanho amostral calculado para cada tipo de HPV em mulheres transplantadas.

		Tipo de HPV				
		6	11	16	18	
Proporção (%) de soroconversão após vacinação	Transplantadas <sup>23</sup>	63	68	63	52	88*
	Saudáveis	95	95	95	80	98*
Nº de participantes em cada grupo	(1- $\beta$ = 80%)	22	29	22	41	99
	(1- $\beta$ = 90%)	29	39	29	55	132

\* Valores teóricos assumidos considerando -10% como diferença clinicamente significativa e 98% de soroconversão como referência para mulheres imunocompetetes.

As taxas de soroconversão em transplantadas observadas no estudo de Kumar e cols. foram bem baixas, e este estudo não tem controle interno<sup>23</sup>. Além disso, em outro estudo que avaliou pequeno número de mulheres transplantadas, a taxa de soroconversão foi de 100%<sup>22</sup>. Então, usamos taxas teóricas de soroconversão em mulheres transplantadas e saudáveis para as estimativas. Estimamos a amostra capaz de detectar uma diferença de 10% na taxa de soroconversão, tendo como referência para o grupo saudável, 98% de soroconversão. O cálculo da amostra resultou em 99 e 132 participantes em cada grupo, para poder de estudo de 80% e 90%, respectivamente. Considerando perdas de 15%, precisaríamos de pelo menos 113 mulheres em cada grupo.

## 2.8 Análise estatística

Os dados coletados foram inseridos em banco de dados eletrônico construído no REDCap (Research Electronic Data Capture) [<https://redcap.vanderbilt.edu/>].

### 2.8.1. Análise de imunogenicidade

A resposta primária à vacinação foi avaliada pela proporção de participantes que apresentaram soroconversão para cada tipo de HPV vacinal (6, 11, 16 e 18) e pelo título médio geométrico (GMT) de anticorpos contra os quatro tipos vacinais de HPV (6, 11, 16 e 18), aproximadamente quatro semanas após a terceira dose de vacina. Cada tipo de HPV foi analisado separadamente.

Participantes com PCR positivo ou soropositivos no momento da inclusão foram excluídas da análise para o tipo específico, porém foram incluídas na análise dos demais tipos virais para as quais eram negativas. Este procedimento já foi adotado em outros estudos de imunogenicidade da vacina de HPV<sup>17; 22</sup>.

A proporção de soroconversão e o respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram comparados usando o teste Chi-quadrado ( $\chi^2$ ). O GMT foi calculado com IC de 95% e inicialmente foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para verificar se a distribuição era Normal. Como a hipótese de normalidade não se confirmou, foi utilizado o teste não paramétrico U de Mann-Whiney para comparar os títulos dos dois grupos do estudo.

Foram incluídas na análise todas as participantes que receberam as três doses de vacina e coletaram amostra de sangue para sorologia, independente do tempo decorrido entre as doses da vacina e entre a terceira dose e a coleta de sangue para sorologia pós-vacinação. A análise foi feita para o grupo de transplantadas de órgãos sólidos como um todo, procedimento adotado anteriormente por outros autores<sup>22</sup>.

Para identificar variáveis de interesse possivelmente associadas à soroconversão, incluindo características demográficas, o tipo de drogas imunossupressoras em uso e o tipo de transplante, foi utilizada regressão logística. Para análise bivariada, foi realizado teste de Wilcoxon para as variáveis

contínuas e o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. Para o modelo de regressão logística foram selecionadas apenas as variáveis com nível de significância  $\leq 0,20$  na análise bivariada.

### **2.8.2. Análise de segurança**

Eventos adversos solicitados, locais e sistêmicos, foram listados, individualmente para cada participante, no dia da vacinação (D1) e nos sete dias subsequentes (D2 a D7) e resumidos de acordo com a frequência e intensidade, por grupo de tratamento. A comparação de sujeitos que apresentaram evento adverso solicitado após cada dose de vacina em cada grupo de tratamento foi realizada pelo teste chi-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, de acordo com o mais apropriado.

Eventos adversos não solicitados foram listados individualmente para cada participante. Foram apresentados resumos com números e tipos de eventos e número de participantes que experimentaram eventos adversos não solicitados durante todo o estudo. A análise dos eventos adversos não solicitados foi apenas descritiva.

A população de segurança incluiu todos as participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina para os quais houver informações.

## **2.9 Questões éticas**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq - CAAE 66795817.9.0000.0068) em 20 de junho de 2017.

## **2.10 Financiamento e outros apoios**

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Processo nº 2016/06942-6).

O Programa Nacional de Imunizações / Ministério da Saúde apoiou o estudo por meio de fornecimento da vacina de HPV4V para todas as participantes.

### **3. RESULTADOS**

A inclusão das participantes ao estudo teve início em 14/07/2017 e foi encerrada em 16/10/2018. Neste período, 230 mulheres transplantadas candidatas a participar do estudo foram triadas, 94 delas foram excluídas (52 por história de HPV prévio ou atual, 31 recusas, 4 por diagnóstico de câncer, 3 por perda do transplante, 1 por doença descompensada, 1 gestante, 1 com vacinação prévia, 1 por motivo ignorado). Foram incluídas 126 mulheres transplantadas de órgãos sólidos (69 transplantadas de rim, 4 transplantadas de rim e pâncreas, 28 transplantadas de fígado, 17 transplantadas de pulmão e 8 transplantadas de coração) e 132 mulheres saudáveis. Uma transplantada de rim foi posteriormente excluída por erro de inclusão (após a assinatura do TCLE e coleta dos exames, informou que estava fazendo hemodiálise por perda do enxerto e estava em lista de espera para um novo transplante; a participante recebeu a vacina, mas foi excluída do estudo). Assim, foram incluídas nas análises: 125 transplantadas e 132 mulheres imunocompetentes (Figura 1).

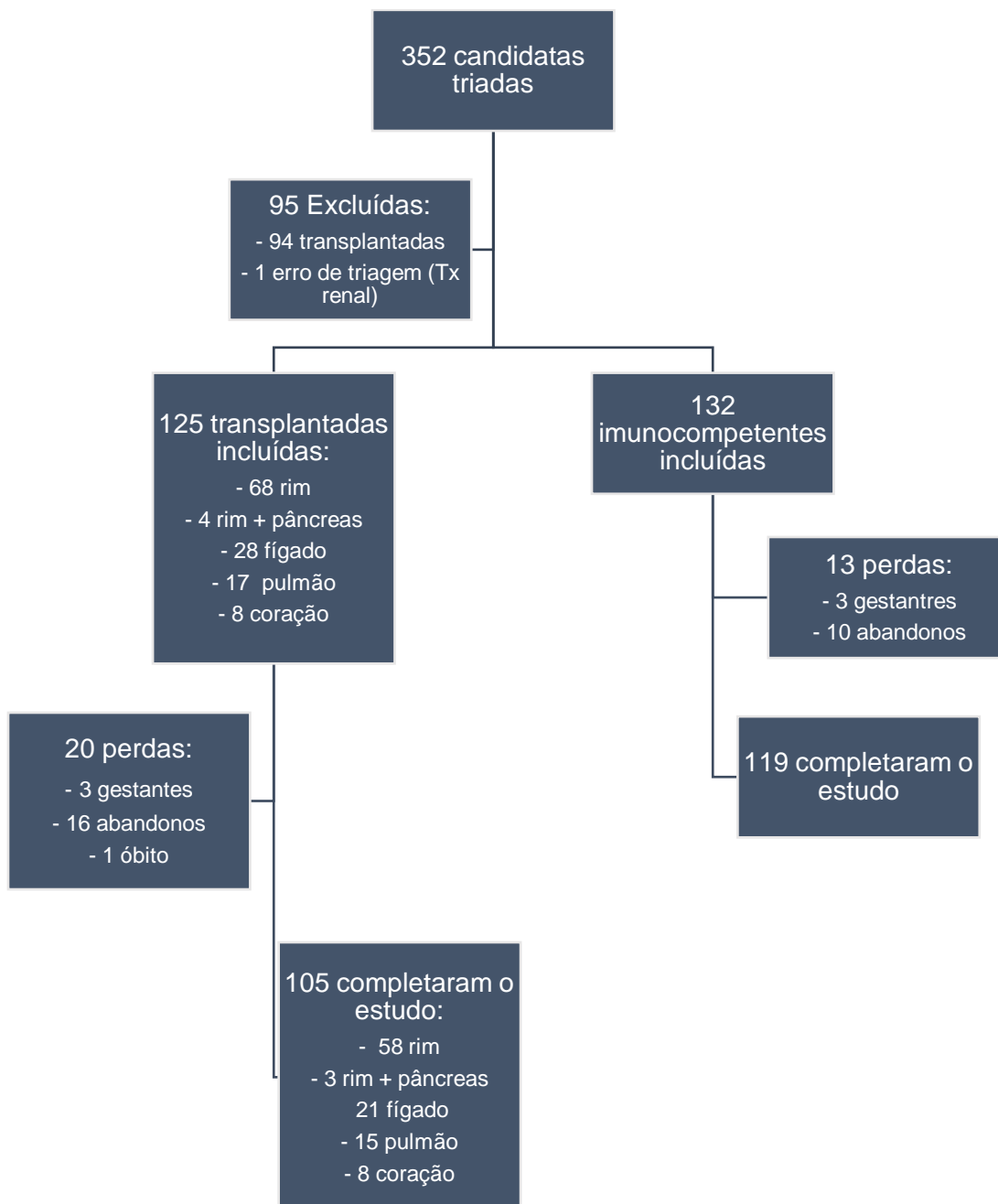


Figura 1: Candidatas triadas, participantes incluídas, perdas de participantes segundo motivo e participantes que completaram o estudo, conforme grupo de transplantadas e imunocompetentes.

### 3.1 Características da população do estudo

A tabela 1 mostra as características demográficas das participantes do estudo no momento da inclusão.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas das participantes transplantadas de órgãos sólidos e imunocompetentes, no momento de inclusão ao estudo.

	<b>Transplantadas (N= 125)</b>	<b>Imunocompetentes (N= 132)</b>	<b>p</b>
<b>Idade</b>			
Média (desvio padrão)	35,0 (6,8)	32,5 (6,3)	<b>0,002</b>
Mediana	37	33	
Mínimo – máximo	18,5 – 45,3	18,1 – 45,6	
<b>Cor</b>			
Branca	64 (51,2)	74 (56,1)	0,394
Negra/Parda	58 (46,4)	52 (39,4)	
Amarela	3 (2,4)	6 (4,5)	
<b>Nº de anos de estudo</b>			
Média (desvio padrão)	10,8 (3,6)	14,3 (3,0)	<b>&lt;0,001</b>
Mediana	11,0	15,0	
Mínimo – máximo	0 - 17	3 - 22	
<b>Tabagismo, n (%)</b>			
Sim	2 (1,6)	8 (6,1)	0,181
Não	115 (92,0)	116 (87,9)	
Ex-tabagista	8 (6,4)	8 (6,1)	
<b>Comorbidades, n (%)</b>			
Hipertensão arterial	49 (39,2)	5 (3,8)	<b>&lt;0,001*</b>
Diabetes	17 (13,6)	1 (0,8)	
Hipotireoidismo	8 (6,4)	5 (3,8)	
Dislipidemia	10 (8,0)	1 (0,8)	
Outro	41 (32,8)	47 (35,6)	
Nenhum	38 (30,4)	88 (66,7)	
<b>Idade na menarca</b>			
Média (desvio padrão)	12,7 (1,9)	12,5 (1,6)	0,306
Mediana	13	12	
Mínimo – máximo	8 - 18	9 - 18	
<b>Idade na sexarca</b>			
Média (desvio padrão)	18,2 (3,8)	18,5 (3,1)	0,443
Mediana	18	18	
Mínimo – máximo	12 - 33	12 - 30	

<b>Número de parceiros sexuais durante a vida</b>			
0	13 (10,4)	5 (3,8)	
1 - 2	51 (40,8)	43 (32,6)	0,949
3 - 5	46 (36,8)	59 (44,7)	
≥6	15 (13,0)	24 (18,1)	
Ignorado	0	1 (0,8)	
<b>Parceria sexual atual</b>			
Heterossexual	93 (75,0)	100 (76,3)	0,364
Homossexual	1 (0,8)	4 (3,1)	
Nenhum	30 (24,2)	27 (20,6)	
<b>Número de gestações</b>			
0	67 (54,9)	79 (60,3)	
1	26 (21,3)	30 (22,9)	0,358
2	13 (10,7)	14 (10,7)	
≥3	16 (13,1)	8 (6,2)	
<b>Uso de anticoncepção</b>			
Nenhum	91 (72,8)	72 (54,5)	
Hormonal	30 (24,0)	51 (38,6)	0,002*
Dispositivo intrauterino (DIU)	3 (2,4)	0	
Hormonal e DIU	1 (0,8)	9 (6,8)	
<b>Infecção sexualmente transmissível prévia</b>			
Nenhuma	121 (96,0)	128 (97,0)	0,697*
Hepatite B	1 (0,8)	0	
Herpes Genital	1 (0,8)	2 (1,5)	
Ignorado	2 (1,6)	2 (1,5)	
<b>Índice de massa corpórea</b>			
Média (desvio padrão)			
Mediana	25,7 (4,8)	25,3 (4,8)	0,526
Mínimo – máximo	25,6	25,0	
	15,1 – 39,2	17,2 – 39,9	

\*Comparação entre os grupos baseada em resposta categórica Sim/Não.

As mulheres transplantadas tinham idade discretamente maior que as imunocompetentes (média de 35,0 e 32,5, respectivamente) com diferença



estatisticamente significativas. O número de anos de estudo foi maior no grupo de imunocompetentes (média de 10,8 no grupo de transplantadas e 14,3 nas imunocompetentes); uso de anticoncepcional também foi mais frequente nas imunocompetentes; enquanto a presença de comorbidades foi maior no grupo de transplantadas e todas essas diferenças foram estatisticamente significativas. As demais variáveis (cor, tabagismo, idade da menarca e da sexarca, número de parcerias sexuais ao longo da vida, tipo de parceria sexual atual, número de gestações prévias, antecedente de infecção sexualmente transmissível e índice de massa corpórea) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. A tabela 2 mostra as características das participantes transplantadas quanto à doença de base que levou ao transplante e o tempo de diagnóstico (em relação à data de inclusão no estudo); tempo decorrido desde o transplante e número de transplantes a que foi submetida.

Tabela 2: Características das participantes transplantadas: tempo de diagnóstico da doença de base, tempo decorrido entre o transplante e a inclusão no estudo, número de transplantes e doença de base que levou à necessidade de transplante.

<b>Variável</b>	<b>TX Renal</b>	<b>TX Hepático</b>	<b>TX Pulmonar</b>	<b>TX Cardíaco</b>	<b>Total</b>
<b>Tempo de diagnóstico</b>					
Média (DP)	12 (6,1)	13 (10,6)	18,9 (10,9)	16,6 (9,5)	13,5 (8,5)
Mediana	11	9,7	17,2	13	11,4
Mín. - máx.	2,3 - 28,5	0,9 - 32,9	4,7 - 40,1	6,7 - 35,8	0,9 - 40,1
<b>Tempo de transplante (em anos)</b>					
Média (DP)	5,3 (4)	6,7 (6,8)	5,2 (3,3)	4,9 (8,2)	5,55
Mediana	4	4,7	4,1	1,6	(4,98)
Mín. - máx.	0,5 - 15,8	0,6 - 27,7	0,8 - 11,1	1,1 - 25,1	4,02
					0,52:27,72

<b>Número de transplantes (%)</b>					
Um	63	24	17	8	112
Dois	4	3	0	0	7
Ignorado	5	1	0	0	6
<b>Tipo de transplante</b>	<b>Doença de base</b>		<b>Número (%)</b>		
<b>Renal (n=72)</b>	Diabetes		6 (8,3)		
	Secundária a infecção		2 (2,8)		
	Doença policística		2 (2,8)		
	Glomerulonefrite		14 (19,4)		
	Lúpus eritematoso sistêmico		9 (12,5)		
	Hipertensão arterial sistêmica		14 (19,4)		
	Idiopática		5 (6,9)		
	Nefropatia por IgA		2 (2,8)		
	Outra		8 (11,1)		
	Ignorado		10 (13,9)		
<b>Fígado (n=28)</b>	Cirrose biliar primária		1 (3,6)		
	Hepatite aguda fulminante		4 (14,3)		
	Hepatite autoimune		12 (42,9)		
	Hepatite C crônica		2 (7,1)		
	Hepatite B crônica		1 (3,6)		
	Atresia de vias biliares		2 (7,1)		
	Idiopática		2 (7,1)		
	Outras		4 (14,3)		
<b>Pulmão (n=17)</b>	Fibrose cística		7 (41,2)		
	Bronquiectasia		(23,5)		
	Linfangioleiomiomatose		2 (11,8)		
	Outras		4 (23,5)		
<b>Coração (n=8)</b>	Insuficiência cardíaca congestiva secundária a doença de Chagas		4 (50)		
	Miocardiopatia		3 (37,5)		
	Mal formação (ventrículo único)		1 (12,5)		

Em relação ao doador, no grupo de transplantadas renais, 36 (50%) foram cadáveres, 22 (31%) foram doadores vivos aparentados e 10 (14%) não aparentados, para 4 (6%) não há informação sobre o doador. No grupo de transplantadas hepáticas, todos os doadores foram cadáveres.

A tabela 3 mostra os imunossupressores utilizados pelas 125 transplantadas e as combinações de medicamentos. As drogas mais frequentemente utilizadas foram o tacrolimus (88%) e os corticosteroides (84%); e o esquema imunossupressor mais frequente foi micofenolato de mofetila (MMF) em combinação com corticosteroides e tacrolimus, usado por 52% de todas as transplantadas. Porém, avaliando cada grupo de transplantadas, há diferença entre os esquemas mais utilizados: nas transplantadas de rim e coração, o esquema mais utilizado foi o de MMF combinado com corticosteroide e tacrolimus (65,3% e 62,5%, respectivamente). Nas transplantadas de fígado, o uso isolado de tacrolimus foi o mais frequente (32,1%) e nas de pulmão, o esquema mais frequente foi ciclosporina combinada com MMF e corticosteroide (35,3%).

Tabela 3: Medicamentos imunossupressores e combinações dos mesmos utilizados pelas transplantadas de órgãos sólidos.

<b>Imunossupressor</b>	<b>Total (%)</b>
Tacrolimus	110 (88,0)
Corticosteroides	105 (84,0)
Micofenolato mofetila (MMF)	83 (66,4)
Azatioprina	18 (14,4)
Ciclosporina	13 (10,4)
Everolimus	6 (4,8)
Sirolimus	4 (3,2)
Cloroquina	1 (0,8)
Leflunomida	1 (0,8)
<b>Esquemas imunossupressores</b>	<b>Total (%)</b>
MMF + Corticosteroides + Tacrolimus	65 (52,0)
Corticosteroides + Azatioprina + Tacrolimus	14 (11,2)
Corticosteroides + Ciclosporina + MMF	10 (8,0)
Tacrolimus	9 (7,2)

MMF + Tacrolimus	6 (4,8)
Corticosteroides + Tacrolimus	4 (3,2)
Azatioprina + Tacrolimus	3 (2,4)
Corticosteroides + Sirolimus + Tacrolimus	3 (2,4)
Corticosteroides + Tacrolimus + Everolimus	3 (2,4)
Corticosteroides + Ciclosporina	1 (0,8)
Corticosteroides + Ciclosporina + Azatioprina	1 (0,8)
Corticosteroides + MMF + Everolimus	1 (0,8)
Corticosteroides + Everolimus + Leflunomida	1 (0,8)
Ciclosporina	1 (0,8)
Corticosteroides + Ciclosporine + Tacrolimus	1 (0,8)
Tacrolimus + Everolimus	1 (0,8)
Corticosteroides + Sirolimus + Tacrolimus + MMF	1 (0,8)

---

### **3.2. Resultados da citologia em meio líquido, prevalência de HPV na amostra cervical e soroprevalência de HPV no momento da inclusão**

No momento de inclusão ao estudo, foram coletadas amostras cervicais de 113 transplantadas e 127 mulheres do grupo controle para realização de citologia oncológica e PCR de HPV. Não foi coletada amostra cervical de 12 participantes transplantadas e cinco imunocompetentes que não haviam iniciado atividade sexual. A tabela 4 mostra as alterações no exame de colpocitologia nos dois grupos do estudo. As transplantadas de órgão sólido apresentaram maior prevalência de lesões cervicais relacionadas ao HPV quando comparadas às imunocompetentes, quando comparados LSIL+HSIL versus citologia normal/alterações celulares benignas, e a diferença foi estatisticamente significativa (15% versus 2,4%,  $p=0.001$ ).

Tabela 4: Resultados de colpocitologia nos dois grupos, transplantadas e imunocompetentes, no momento de inclusão ao estudo.

Citologia	Transplantadas	Imunocompetentes	p
	(n=113) n(%)	(n=127) n(%)	
Normal/Alterações celulares benignas	82 (72,6)	107 (85,6)	
ASC-US*	11 (9,7)	7 (5,6)	
ASC-H*	1 (0,9)	8 (6,4)	0,001**
LSIL*	11 (9,7)	2 (1,6)	
HSIL*	6 (5,3)	1 (0,8)	
Ignorados	2 (1,8)	2 (1,6)	

\*ASC-US=células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H= células escamosas atípicas não se pode excluir lesão escamosa intraepitelial de alto grau; LSIL=Lesão escamosa intraepitelial de baixo grau; HSIL= lesão escamosa intraepitelial de alto grau.

\*\*Análise estatística utilizando teste de Chi-quadrado comparou LSIL+HSIL versus citologia normal/alterações celulares benignas nos dois grupos.

A tabela 5 mostra a frequência de detecção de HPV por PCR, nas amostras cervicais, nos dois grupos do estudo. Não houve diferença significativa na frequência de resultados positivos nos dois grupos ( $p=0,122$ ). Porém, a detecção de um ou mais HPV de alto risco (oncogênico) foi significativamente mais frequente nas transplantadas ( $p=0,014$ ). Considerando os tipos de HPV contidos na vacina HPV4V (6, 11, 16 e 18), pelo menos um desses tipos foi detectado em 8 (8,1%) transplantadas e 2 (1,8%) imunocompetentes. Quanto aos tipos contidos na HPV9V (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), pelo menos um dos tipos foi detectado em 12 (12,1%) transplantadas e 5 (4,4%) imunocompetentes, respectivamente.

Tabela 5: Frequência de detecção de HPV, por método de PCR, em amostras cervicais em ambos os grupos (transplantadas e imunocompetentes), no momento de inclusão ao estudo.

	<b>Transplantadas</b>	<b>Imunocompetentes</b>	<b>p<sup>s</sup></b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>DNA de HPV em amostra cervical</b>	<b>n=99</b>	<b>n=114</b>	
Negativo	70 (70,7)	91 (79,8)	0,122
Positivo	29 (29,6)	23 (20,2)	
≥1 genótipo de AR*	19 (19,4)	9 (7,9)	<b>0,014</b>
Múltiplos genótipos de AR*	3 (3,1)	1 (0,9)	0,434
≥ 1 genótipo de BR**	10 (10,2)	10 (8,8)	0,772
Múltiplos genótipos AR* e BR	8 (8,1)	3 (2,6)	
Tipo de HPV ignorado <sup>#</sup>	0	4 (3,5)	
<b>Tipos de HPV detectados</b>	<b>n= 29 (%)</b>	<b>n=23 (%)</b>	
51	4 (13,8)	5 (21,7)	
16	4 (13,8)	2 (8,7)	
68	3 (10,3)	1 (4,3)	
39	1 (3,4)	2 (8,7)	
53	0	3 (13,0)	
42	2 (6,9)	0	
44/55 <sup>#</sup>	0	2 (8,7)	
56	1 (3,4)	1 (4,3)	
18, 52, 53	1 (3,4)	0	
33	1 (3,4)	0	
33, 42, 51, 52	1 (3,4)	0	
11, 39, 42, 44/55 <sup>#</sup>	1 (3,4)	0	
39/42	0	1 (4,3)	
45, 58	0	1 (4,3)	
31, 45	1 (3,4)	0	
40, 44/55 <sup>#</sup> , 51	1 (3,4)	0	
52/53 <sup>#</sup>	0	1 (4,3)	
52/56/59 <sup>#</sup>	0	1 (4,3)	

53, 59	0	1 (4,3)
35, 53, 66	1 (3,4)	0
11, 44/55 <sup>#</sup> , 56	1 (3,4)	0
51, 56	0	1 (4,3)
58	1 (3,4)	0
59	1 (3,4)	0
42/53/59 <sup>#</sup>	0	1 (4,3)
6	1 (3,4)	0
53, 68	1 (3,4)	0
70	1 (3,4)	0
73	1 (3,4)	0

---

<sup>1</sup> Amostras cervicais sem resultado de PCR: 15 (13,3%) das transplantadas e 13 (10,5%) nas imunocompetentes.

\*AR= tipos de HPV de alto risco detectados por PCR: tipos alpha9 (16, 31, 33, 35, 52, 58, 68) e tipos alpha7 (18, 39, 45, 56, 59).

\*\*BR= tipos de HPV de baixo risco detectados por PCR: 6, 11, 40, 41, 42, 43, 44/55, 53, 66, 68, 70, 73 e 82.

# O teste de PCR não diferenciou os tipos de HPV.

§ Análise utilizando teste de Chi-quadrado comparando os dois grupos.

Foi realizada análise dos fatores de risco para infecção por HPV. Para esta análise, foi adotada como variável de desfecho, a positividade para um ou mais tipos de HPV na amostra cervical. As variáveis consideradas para esta análise foram: idade no momento da inclusão no estudo, cor, escolaridade, sexarca, número de parceiros sexuais durante a vida, uso de anticoncepcional, índice de massa corpórea (IMC), tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e infecção sexualmente transmissível prévia e o grupo ao qual a participante pertencia (transplantada ou imunocompetente). No modelo de regressão logística foram incluídas as variáveis com nível de significância  $\leq 0,20$  na análise bivariada, que foram: escolaridade ( $p=0,016$ ), tabagismo ( $p=0,070$ ) e IMC ( $p=0,020$ ). No modelo final, somente IMC e escolaridade foram estatisticamente significativas ( $p<0,05$ ). Nos dois casos, um aumento de uma unidade no IMC ou de um ano de escolaridade está associado a diminuição de 10% da chance da participante apresentar PCR positivo para HPV. Ser transplantada não foi identificado como fator de risco para PCR positivo para HPV ( $p=0,993$ ).

A sorologia de HPV foi realizada somente para as participantes que completaram o estudo, portanto, que tinham amostra de soro pré e pós vacinação (3 doses). Foram incluídas nesta análise 105 transplantadas e 119 imunocompetentes. A tabela 6 mostra os resultados da sorologia dos dois grupos no momento da inclusão (pré-vacinação). Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de soropositividade entre os dois grupos, assim como da positividade para tipos de HPV de alto risco ou de baixo risco. Também não foi encontrada diferença significativa de soropositividade, entre os dois grupos, para os tipos de HPV contidos nas três vacinas existentes (HPV2V, HPV4V e HPV9V).

Tabela 6: Resultados de sorologia de HPV nas participantes transplantadas e imunocompetentes, no momento de inclusão ao estudo.

Sorologia de HPV	Transplantadas	Imunocompetentes	p <sup>s</sup>
	n=105	n=119	
Negativa	38 (36,2)	48 (40,3)	0,524
Positiva	67 (63,8)	71 (59,7)	
≥1 genótipo AR	59 (56,2)	64 (53,8)	0,718
Múltiplos genótipos AR	25 (23,8)	31 (26,1)	0,699
≥1 genótipo BR**	30 (28,6)	33 (27,7)	0,889
Contidos na HPV2V&	34 (32,4)	43 (36,1)	0,555
Contidos na HPV4V&	49 (46,7)	59 (49,6)	0,663
Contidos na HPV9V&	67 (63,8)	71 (59,7)	0,925

Sorologia por tipo de HPV	Tranplantadas	Imunocompetentes
	(n=105)	(n=119)
	n (%)	n (%)
6	19 (18,1)	28 (23,5)
11	27 (25,7)	11 (9,2)
16	28 (26,7)	32 (26,9)
18	16 (15,2)	24 (20,2)
31	9 (8,6)	13 (10,9)
33	11 (10,5)	12 (10,1)
52	24 (22,9)	23 (19,3)
58	17 (16,2)	15 (12,6)
Negativo	38 (36,2)	48 (40,3)



\*AR= tipos de HPV oncogênicos de alto risco. Sorologia realizada para: tipos alpha9 (16, 31, 33, 52 e 58) e tipo alpha7 (18).

\*\*BR= tipos de HPV de baixo risco oncogênico. Sorologia realizada para os tipos 6 e 11.

§HPV2V = vacina de HPV bivalente, HPV4V = vacina de HPV quadrivalente e HPV9V = vacina de HPV nonavalente.

§ Análise utilizando teste de Chi-quadrado comparando os dois grupos.

Das 257 mulheres (125 transplantadas e 132 imunocompetentes) incluídas, 224 (105 transplantadas e 119 imunocompetentes) completaram o estudo, isto é, receberam as três doses da vacina HPV4V e coletaram amostra de sangue para sorologia anti-HPV cerca de um mês após a terceira dose. Aquelas que atrasaram qualquer visita, seja para vacinação ou coleta de amostra para sorologia pós-vacinação, foram incluídas, pois consideramos como situações reais do programa de vacinação. Atrasos na tomada das doses foram frequentes e devidos, principalmente, a esquecimento, dificuldades de deslocamento (falta de recursos financeiros, distância do hospital e não dispensa do trabalho). Intercorrências clínicas como motivo de atraso não foram frequentes neste grupo de transplantadas.

Trinta e quatro participantes (20 transplantadas e 13 imunocompetentes) não completaram o estudo. A tabela 7 mostra o número de perdas de seguimento por grupo do estudo e o motivo. Uma paciente transplantada de pulmão faleceu e a causa do óbito não foi informada, porém, a mesma já apresentava complicações pulmonares por rejeição crônica devido à falta de adesão ao tratamento imunossupressor. Esse óbito foi considerado como não relacionado à vacina de HPV devido à temporalidade inconsistente, pois o óbito ocorreu mais de sete meses após a data da vacinação (recebeu apenas a primeira dose).

Tabela 7: Número de perdas de seguimento por grupo de participantes e por motivo.

Perdas	Transplante renal (n=72)* n (%)	Transplante hepático (n=28)* n (%)	Transplante pulmonar (n=17)* n (%)	Transplante cardíaco (n=8)* n (%)	Controles (n=132)* n (%)
Gestação	0	3 (10,7)	0	0	3 (2,3)
Abandono	11 (15,3)	4 (14,3)	1 (0,6)	0	10 (7,5)
Óbito	0	0	1 (0,6)	0	0
Total de perdas	11 (15,3)	7 (25)	2 (1,2)	0	13 (9,8)

\*Número de participantes incluídas no estudo.

Todas as 11 transplantadas de rim que abandonaram o estudo não informaram o motivo, sendo que seis delas receberam as três doses e não retornaram para coleta da sorologia pós-vacinal e as outras cinco receberam duas doses de vacina.

No grupo de transplantadas de fígado, entre as 4 que abandonaram o estudo, uma apresentou quadro de rejeição e foi aconselhada pelo médico do grupo de transplante a interromper a vacinação (recebeu apenas a primeira dose), duas receberam as três doses e não retornaram para a coleta da sorologia pós-vacinação e uma não retornou para a terceira dose e não há informação sobre o motivo.

A transplantada de pulmão que abandonou o estudo recebeu duas doses da vacina e mudou-se para outro país.

No grupo controle, entre as 10 que abandonaram o estudo, quatro receberam as três doses de vacina e não retornaram para a coleta da sorologia pós-vacinal, duas abandonaram após relato de alteração de ciclo menstrual após a 1ª dose de vacina e quatro não informaram o motivo do abandono. Das 13 perdas no grupo controle, quatro receberam as três doses de vacina de HPV, quatro receberam duas doses e cinco receberam apenas uma dose.

### 3.3. Resposta imune humoral após a vacinação

No grupo que completou o estudo, o intervalo de tempo entre a primeira e a terceira doses da vacina HPV4V variou de seis a 22,4 meses (média=6,9, Desvio Padrão=1,7, mediana=6,5) e o intervalo entre a terceira dose e a coleta de sangue para a sorologia variou de 16 a 153 dias (média=39,1; Desvio Padrão=16,2, mediana=34).

A tabela 8 apresenta as taxas de soroconversão detectadas na sorologia realizada pós vacinação, para oito tipos de HPV incluídos na vacina HPV9V. Na análise, foram incluídas apenas as participantes soronegativas no momento da inclusão para o tipo de HPV em análise.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa nas taxas de soroconversão para todos os tipos de HPV contidos na vacina HPV4V, que foram inferiores no grupo de transplantadas. Todas as participantes do grupo de imunocompetentes apresentaram soroconversão para os quatro tipos de HPV vacinais (6, 11, 16 e 18), enquanto que no grupo de transplantadas a soroconversão variou de 57% (HPV18) a 72% (HPV11). Importante apontar para as taxas de soroconversão para os tipos de HPV não contidos na vacina HPV4V (31, 33, 52 e 58). As taxas de soroconversão para os tipos de HPV 31, 33 e 58, também foram significativamente superiores no grupo de imunocompetentes. Apenas a taxa de soroconversão para o HPV52 não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos.

Tabela 8: Soroconversão para oito tipos de HPV após a vacinação com vacina de HPV4V, de acordo com o grupo do estudo.

Tipo de HPV	Transplantadas (n=105)		Imunocompetentes (n=119)		p*
	Negativas pré-vacinação	Positivas pós-vacinação n(%)	Negativas pré-vacinação	Positivas pós-vacinação n(%)	
<b>6</b>	86	59 (69)	91	91 (100)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>11</b>	78	56 (72)	108	108 (100)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>16</b>	77	53 (69)	87	87 (100)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>18</b>	89	51 (57)	95	95 (100)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>31</b>	96	11 (11)	106	49 (46)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>33</b>	95	18 (19)	107	67 (63)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>52</b>	81	12 (15)	96	17 (18)	0,6857
<b>58</b>	88	12 (14)	104	39 (38)	<b>0,0003</b>

\* Análise utilizando teste de Chi-quadrado.

A tabela 9 mostra o título médio geométrico (GMT) de anticorpos para cada tipo de HPV, nos dois grupos do estudo. Foram consideradas apenas as participantes soronegativas, no momento de inclusão, para o tipo de HPV em análise. Houve diferença estatisticamente significativa de GMT nos dois grupos, para os tipos incluídos na vacina HPV4V (6, 11, 16 e 18), sendo os títulos de anticorpos das transplantadas muito inferiores aos das imunocompetentes. Para os tipos de HPV não incluídos na vacina HPV4V, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa.

Tabela 9: Títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos pós-vacinação, conforme o grupo de estudo\*

Tipo de HPV	Transplantadas		Imunocompetentes		p*
	n	GMT (IC95%)	n	GMT (IC95%)	
6	59	7,18 (3,97 - 12,96)	91	82,71 (62,05 - 110,26)	<0,001
11	56	3,18 (1,78 - 5,68)	108	45,11 (36,18 - 56,24)	<0,001
16	53	44,19 (21,24 - 91,96)	87	401,16 (315,6 - 509,85)	<0,001
18	51	14,76 (7,00 - 31,12)	95	116,81 (87,47 - 155,97)	<0,001
31	11	1,49 (0,74 - 3,00)	49	1,19 (0,76 - 1,87)	0,473
33	18	0,31 (0,15 - 0,63)	67	0,25 (0,18 - 0,35)	0,461
52	12	0,72 (0,42 - 1,25)	17	1,91 (0,91 - 4,02)	0,117
58	12	0,21 (0,12 - 0,36)	39	0,27 (0,16 - 0,43)	0,921

\* Incluídas apenas as participantes soronegativas para o tipo de HPV em análise, no momento de inclusão, utilizando o teste estatístico Chi-quadrado.

Foi realizada análise de fatores associados à soroconversão nas participantes transplantadas, sendo incluídas somente as transplantadas que apresentavam sorologia negativa para todos os tipos de HPV incluídos na vacina HPV4V antes da vacinação (n=38) e, como variável desfecho, a soroconversão para três ou quatro tipos de HPV incluídos na vacina. As variáveis explicativas consideradas foram previamente selecionadas: idade na inclusão do estudo, etnia, escolaridade, tabagismo, etilismo, número de parceiros, órgão transplantado, tempo de transplante, comorbidades (HAS, hipotireoidismo, hipertireoidismo, dislipidemia, osteoporose, enxaqueca, ansiedade, depressão, dispepsia, diabetes, outra), drogas imunossupressoras atuais, índice de massa corpórea (IMC), leucopenia e linfopenia. Com relação às drogas imunossupressoras foram considerados os seguintes esquemas: a utilização do esquema de drogas MMF + corticoide + tacrolimus ou não, a utilização de 1 ou 2 drogas imunossupressoras ou a utilização de 3 ou 4 drogas imunossupressoras, o uso da droga MMF ou não, o uso de ciclosporina e/ou tacrolimus ou não e o uso de sirolimus e/ou everolimus ou não. Na análise

bivariada, foram selecionadas as variáveis: órgão transplantado, uso de MMF + corticoide + tacrolimus ou não, uso de MMF ou não, utilização de 1 ou 2 drogas imunossupressoras ou a utilização de 3 ou 4 drogas imunossupressoras, dislipidemia e leucopenia. No modelo final, foram fatores associados à soroconversão pós-vacinação, o órgão transplantado, com categoria de referência o fígado, e o uso do esquema de drogas MMF + corticoesteróide + tacrolimus, com categoria de referência sendo “não”. Neste modelo, considerando o mesmo esquema imunossupressor, comparando a chance de soroconversão em relação às transplantadas de fígado, temos que a chance de soroconversão para as transplantadas de coração é 0,08 vezes, de rim é 0,11 vezes e das transplantadas de pulmão não foi estatisticamente diferente das transplantadas de fígado. A análise também mostrou que, as transplantadas que utilizavam o esquema imunossupressor com MMF + corticoide + tacrolimus apresentaram menor chance de soroconversão após a vacinação (OR=0,22, IC95% - 0,06-0,77;  $p=0,021$ ) em relação às que não usaram este esquema. A tabela 10 mostra as estimativas e valores-p dos coeficientes das variáveis explicativas do modelo final de regressão logística da análise de fatores associados à soroconversão pós-vacinação.

Tabela 10: Modelo final de regressão logística da análise de fatores associados à soroconversão pós-vacinação: estimativas e valores-p dos coeficientes das variáveis explicativas.

Variável	Estimativa	Erro padrão	z	P	Razão de chances	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite inferior	Limite Superior
Órgão transplantado: Coração*	-2,56	1,42	-1,81	0,070	0,08	0,00	0,98
Órgão transplantado: Pulmão*	-1,17	1,32	-0,89	0,374	0,31	0,01	3,52
Órgão transplantado: Rim*	-2,20	1,15	-1,91	0,056	0,11	0,01	0,78
Uso de MMF + corticoides + tacrolimus	-1,51	0,65	-2,30	<b>0,021</b>	0,22	0,06	0,77

\* Referência: transplantadas de fígado.

### 3.4. Segurança da vacina HPV4V

Foram avaliados os eventos adversos solicitados e não solicitados após 30 minutos da aplicação da vacina e nos primeiros 7 dias (anotados no diário da participante).

Na avaliação de 30 minutos após a vacinação, o evento mais frequente foi dor no local da aplicação, após cada uma das três doses, presente em até 12% das transplantadas e 22% das imunocompetentes. As frequências de dor no local da aplicação foram: 1ª dose: 13,3% e 22,7%, 2ª dose: 11,4% e 21,2% e 3ª dose: 7,1% e 19,3%, nas transplantadas e imunocompetentes respectivamente. A frequência de demais eventos adversos após 30 minutos da vacinação, tanto solicitados quanto não solicitados, foi muito baixa e todos foram considerados leves a moderados. Nenhum necessitou de atendimento médico ou medicação. A tabela 11 mostra a frequência dos eventos adversos imediatos.

Tabela 11: Eventos adversos solicitados e não solicitados identificados após 30 minutos da aplicação da vacina.

<b>Evento adverso</b>	<b>Transplantadas*</b>	<b>Imunocompetentes*</b>
Dor no local da aplicação	35	81
Enduração no local da aplicação	1	1
Cefaleia	1	1
Lipotimia	2	1
Tontura	2	0
Dor torácica	1	0
Epigastralgia	0	1
Sangramento no local da aplicação	0	1
Sensação de frio	0	1
Parestesia em membro superior (vacina)	0	1
Sensação de peso em membro superior (vacina)	0	1

\* Somadas todas as participantes que apresentaram o evento em qualquer dose de vacina.

A tabela 12 mostra a frequência de eventos locais, sistêmicos e de ambos, nos primeiros sete dias após cada dose, nos dois grupos. A frequência de

eventos adversos locais após a 2ª dose de vacina foi significativamente maior nas imunocompetentes. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em relação à presença de outros eventos locais, sistêmicos ou ambos para as outras doses.

As tabelas 13 e 14 mostram os eventos adversos solicitados locais e sistêmicos, em cada grupo de participantes (transplantadas e imunocompetentes), de acordo com a dose da vacina e a intensidade dos sintomas. No presente estudo, a grande maioria dos eventos adversos identificados após a vacinação foi de intensidade leve a moderada (graus 1 e 2). O evento mais frequente foi dor no local da aplicação da vacina nos dois grupos, principalmente após a primeira dose, mas também após doses subsequentes. Comparando os dois grupos do estudo, dor no local da aplicação da vacina foi mais frequente nas imunocompetentes, com diferença significativa, após cada uma das três doses. Não foi identificado nenhum evento adverso local solicitado grave. Entre os eventos solicitados sistêmicos considerados graves (dois casos de mialgia, três de cefaleia e um vômito), todos ocorreram em transplantadas e foram classificados com tal intensidade devido à necessidade de atendimento médico relatado pelas participantes, nenhum necessitou de internação. Entre os eventos adversos sistêmicos solicitados, náusea foi mais frequente nas transplantadas, somente após a 2ª dose, com significância estatística. Os demais eventos adversos solicitados, tanto locais quanto sistêmicos, foram semelhantes nos dois grupos. Como já mencionado, foi identificado um óbito (transplantada de pulmão), sete meses após a 1ª dose de vacina, e este foi considerado não relacionado à vacinação, à temporalidade muito longa entre o evento e a vacinação, tendo sido atribuído à falta de adesão ao tratamento imunossupressor.

Outros eventos adversos não solicitados foram identificados no estudo. A tabela 15 mostra a frequência destes eventos após cada dose de vacina HPV4V, em ambos os grupos. Entre os eventos não solicitados, diarreia foi o evento mais frequente nos dois grupos, porém todos foram considerados leves. Alguns eventos descritos no diário como possíveis reações alérgicas (edema de pálpebras e sibilância), potencialmente mais graves, não puderam ser confirmados, porém nenhuma retornou para atendimento médico nem foi relatada visita a pronto socorro. Ocorreram três casos de lipotímia no período de 30 minutos após a vacinação, duas após a 1ª dose (uma transplantada e uma



imunocompetente) e uma após a 2ª dose (uma transplantada). Todos esses casos se resolveram espontaneamente e foram atribuídos à ansiedade e dor no momento da administração da vacina. Alteração menstrual foi relatada por quatro transplantadas e cinco imunocompetentes, sendo que duas destas últimas abandonaram o estudo devido a esta alteração, ambas recusaram avaliação das ginecologistas que faziam parte da equipe do protocolo.

Tabela 12: Eventos adversos locais e sistêmicos ocorridos nos primeiros sete dias após cada dose de vacina, nos grupos de transplantadas de órgão sólido e imunocompetentes.

Eventos adversos	1ªdose			2ªdose			3ªdose		
	Transplantada	Imunocompetente	<i>p</i> *	Transplantada	Imunocompetente	<i>p</i> *	Transplantada	Imunocompetente	<i>p</i> *
	(n=120) n (%)	(n=129) n (%)		(104) n (%)	(n=117) n (%)		(n=88) n (%)	(n=96) n (%)	
<b>Local</b>	19 (15,2)	30 (22,7)	0,141	9 (7,4)	31 (24,4)	<b>0,001</b>	16 (14,2)	23 (18,5)	0,338
<b>Sistêmico</b>	27 (21,6)	23 (17,4)	0,358	15 (12,4)	14 (11,0)	0,590	11 (9,7)	7 (5,6)	0,235
<b>Local + Sistêmico</b>	23 (18,4)	34 (25,8)	0,177	17 (14,0)	17 (13,4)	0,709	10 (8,8)	16 (12,9)	0,302
<b>Não teve</b>	56 (44,8)	45 (34,1)	0,058	80 (66,1)	65 (51,2)	<b>0,001</b>	76 (67,3)	78 (62,9)	0,348

\*Análise utilizando teste de Chi-quadrado.

Tabela 13: Eventos adversos locais solicitados, ocorridos nos primeiros sete dias após cada dose de vacina, segundo grau de intensidade, nos grupos de transplantadas e imunocompetentes.

Eventos adversos locais solicitados	Transplantadas						Imunocompetentes						p*
	Grau 1 n (%)	Grau 2 n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)	Não n (%)	Ignorado n (%)	Grau 1 n (%)	Grau 2 n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)	Não n (%)	Ignorado n (%)	
<b>Dor</b>													
1ª dose	34 (27,2)	3 (2,4)	2 (1,6)	0	81 (64,8)	5 (4,0)	51 (38,6)	6 (4,7)	1 (0,8)	0	71 (53,8)	3 (2,3)	<b>0,044</b>
2ª dose	24 (19,8)	1 (0,8)	0	0	79 (63,2)	17 (14,0)	36 (27,3)	10 (7,9)	0	0	71 (55,9)	10 (7,9)	<b>0,015</b>
3ª dose	21 (18,6)	3 (2,4)	0	0	72 (57,6)	17 (15,0)	34 (27,4)	4 (3,2)	0	0	50 (10,3)	36 (29,0)	<b>0,009</b>
<b>Eritema</b>													
1ª dose	3 (2,4)	2 (1,6)	0	0	115 (92,0)	5 (4,0)	7 (5,3)	3 (2,3)	0	0	119 (90,2)	3 (2,3)	0,235
2ª dose	7 (5,8)	0	0	0	97 (80,2)	17 (14,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0	0	115 (90,6)	10 (7,9)	0,059
3ª dose	5 (4,4)	0	0	0	91 (80,5)	17 (15,0)	5 (4,0)	1 (0,8)	0	0	82 (66,1)	36 (29,0)	0,645
<b>Edema</b>													
1ª dose	4 (3,2)	2 (1,6)	0	0	114 (91,2)	5 (4,0)	10 (7,6)	2 (1,5)	0	0	117 (88,6)	3 (2,3)	0,190
2ª dose	5 (4,1)	1 (0,8)	0	0	98 (81,0)	17 (14,0)	3 (2,4)	2 (1,6)	0	0	112 (88,2)	10 (7,9)	0,610
3ª dose	4 (3,5)	1 (0,9)	0	0	91 (80,5)	17 (15,0)	5 (4,0)	5 (4,0)	0	0	82 (66,1)	36 (29,0)	0,152

\*Análise estatística utilizando teste de Chi-quadrado, comparando os dois grupos considerando se teve ou não evento adverso.

Tabela 14: Eventos adversos sistêmicos solicitados ocorridos nos primeiros sete dias após cada dose de vacina, segundo grau de intensidade, nos grupos de transplantadas e imunocompetentes.

Eventos adversos sistêmicos solicitados	Transplantadas						Imunocompetentes						p*
	Grau 1 n (%)	Grau 2 n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)	Não n (%)	Ignorado n (%)	Grau 1 n (%)	Grau 2 n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)	Não n (%)	Ignorado n (%)	
<b>Mialgia</b>													
1ª dose	11 (8,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	106 (84,8)	5 (4,0)	14 (10,6)	1 (0,8)	2 (1,5)	0	112 (84,8)	3 (2,3)	0,718
2ª dose	6 (5,0)	3 (2,5)	1 (0,8)	1 (0,8)	93 (76,9)	17 (14,0)	5 (3,9)	3 (2,4)	0	0	109 (85,8)	10 (7,9)	0,322
3ª dose	4 (3,5)	4 (3,5)	1 (0,9)	0	87 (77,0)	17 (15,0)	5 (4,0)	5 (4,0)	0	0	78 (62,9)	36 (29,0)	0,658
<b>Cefaleia</b>													
1ª dose	22 (17,6)	4 (3,2)	3 (2,4)	1 (0,8)	90 (72,0)	5 (4,0)	20 (15,2)	10 (7,6)	5 (3,8)	0	90 (71,2)	3 (2,3)	0,283
2ª dose	4 (3,3)	8 (6,6)	1 (0,8)	2 (1,7)	89 (73,6)	17 (14,0)	17 (13,4)	5 (3,9)	0	0	95 (74,8)	10 (7,9)	0,384
3ª dose	6 (5,3)	3 (2,7)	3 (2,7)	0	84 (74,3)	17 (15,0)	11 (8,9)	6 (4,8)	2 (1,6)	0	69 (55,6)	36 (29,0)	0,100
<b>Náusea</b>													
1ª dose	10 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	0	108 (86,4)	5 (4,0)	5 (3,8)	3 (2,3)	1 (0,8)	0	120 (90,9)	3 (2,3)	0,391
2ª dose	5 (4,1)	2 (1,7)	0	0	97 (80,2)	17 (14,0)	1 (0,8)	0	0	0	116 (91,3)	10 (7,9)	<b>0,020</b>
3ª dose	4 (3,5)	2 (1,8)	2 (1,8)	0	88 (77,9)	17 (15,0)	1 (0,8)	2 (1,6)	0	0	85 (68,5)	36 (29,0)	0,160
<b>Vômito</b>													
1ª dose	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0	118 (94,4)	5 (4,0)	0	2 (1,5)	1 (0,8)	0	126 (95,5)	3 (2,3)	0,137
2ª dose	2 (1,7)	0	0	1 (0,8)	101 (83,5)	17 (14,0)	0	0	0	0	117 (92,1)	10 (7,9)	0,103
3ª dose	0	0	2 (1,8)	0	94 (83,2)	17 (15,0)	0	1 (0,8)	0	0	87 (70,2)	36 (29,0)	0,612
<b>Mal-estar</b>													
1ª dose	8 (6,4)	0	2 (1,6)	0	110 (88,0)	5 (4,0)	10 (7,6)	4 (3,1)	2 (1,5)	0	112 (85,5)	3 (2,3)	0,284
2ª dose	1 (0,8)	4 (3,3)	0	0	98 (81,0)	17 (14,0)	5 (3,9)	2 (1,6)	1 (0,8)	0	109 (85,8)	10 (7,9)	0,534

3ª dose	1 (0,9)	3 (2,7)	1 (0,9)	0	91 (80,5)	17 (15,0)	3 (2,4)	6 (4,8)	0	0	79 (63,7)	36 (29,0)	0,120
<b>Sonolência</b>													
1ª dose	13 (10,5)	1 (0,8)	1 (0,8)	0	104 (83,9)	6 (4,8)	21 (15,9)	3 (2,3)	2 (1,5)	0	103 (78,0)	3 (2,3)	0,110
2ª dose	4 (3,3)	1 (0,8)	0	0	99 (81,8)	17 (14,0)	10 (7,9)	2 (1,6)	0	0	105 (82,7)	10 (7,9)	0,129
3ª dose	1 (0,9)	0	3 (2,7)	0	91 (81,2)	17 (15,0)	6 (4,8)	5 (4,0)	1 (0,8)	0	76 (61,3)	36 (29,0)	0,800
<b>Tontura</b>													
1ª dose	6 (4,8)	0	0	0	114 (91,2)	5 (4,0)	4 (3,0)	1 (0,8)	2 (1,5)	0	122 (92,4)	3 (2,3)	0,880
2ª dose	2 (1,7)	1 (0,8)	1 (0,8)	0	100 (82,6)	17 (14,0)	0	4 (3,1)	0	0	113 (89,0)	10 (7,9)	0,865
3ª dose	3 (2,7)	0	2 (1,8)	0	91 (80,5)	17 (15,0)	2 (1,6)	0	0	0	86 (69,4)	36 (29,0)	0,300
<b>Febre</b>													
1ª dose <sup>#</sup>	1 (0,8)	1 (0,8)	0	0	117 (93,6)	6 (4,8)	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0	114 (87,0)	15 (11,5)	0,979
2ª dose <sup>**</sup>	2 (1,6)	0	0	0	101 (84,2)	17 (14,2)	2 (1,6)	0	0	0	115 (90,6)	10 (7,9)	0,897
3ª dose	0	0	0	0	96 (85,0)	17 (15,0)	1 (0,8)	0	0	0	87 (70,2)	36 (29,0)	0,478

\*Análise estatística utilizando teste de Chi-quadrado ou teste exato de Fisher, comparando os dois grupos considerando se teve ou não evento adverso.

<sup>#</sup>Uma imunocompetente referiu febre, porém não aferiu.

<sup>\*\*</sup> Uma transplantada referiu febre, porém não aferiu.

Tabela 15: Eventos adversos não solicitados relatados, conforme dose de vacina e grupo do estudo.

Evento adverso não solicitado	1ª dose		2ª dose		3ª dose	
	Transplantada n (%)	Imunocompetente n (%)	Transplantada n (%)	Imunocompetente n (%)	Transplantada n (%)	Imunocompetente n (%)
Alteração menstrual	3 (6,3)	5 (13,9)	1 (5,3)	0	0	0
Edema de lábio ou pálpebra**	2 (4,2)	1 (2,8)	1 (5,3)	1 (5,0)	1 (5,6)	3 (25,0)
Artralgia	1 (2,1)	0	1 (5,3)	0	1 (5,6)	0
Cansaço	1 (2,1)	2 (5,6)	0	0	0	0
Dor abdominal	2 (4,2)	2 (5,6)	3 (15,8)	1 (5,0)	0	0
Cólica menstrual	2 (4,2)	0	0	1 (5,0)	0	0
Diarreia	6 (12,5)	6 (16,7)	3 (15,8)	11 (55,0)	7 (38,9)	3 (25,0)
Equimose	2 (4,2)	1 (2,8)	0	1 (5,0)	1 (5,6)	1 (8,3)
Exantema	2 (4,2)	3 (8,3)	1 (5,3)	1 (5,0)	1 (5,6)	2 (16,7)
IVAS*	10 (20,8)	2 (5,6)	3 (15,8)	1 (5,0)	1 (5,6)	0
Lipotímia	1 (2,1)	1 (2,8)	1 (5,3)	0	0	0
Prurido difuso	1 (2,1)	2 (5,6)	1 (5,3)	0	2 (11,1)	0
Calor local	0	0	0	0	1 (5,6)	0
Prurido não especificado	3 (6,3)	1 (2,8)	1 (5,3)	0	1 (5,6)	0
Sibilância**	1 (2,1)	0	2 (10,5)	0	2 (11,1)	1 (8,3)
Outro	11 (22,9)	10 (27,8)	1 (5,3)	3 (15,0)	0	2 (16,7)
<b>Total</b>	<b>48 (100,0)</b>	<b>36 (100,0)</b>	<b>19 (100,0)</b>	<b>20 (100,0)</b>	<b>18 (100,0)</b>	<b>12 (100,0)</b>

\*IVAS=infecção de vias aéreas superiores. \*\* Eventos descritos no diário da participante, porém não procuraram atendimento médico e não é possível confirmar o diagnóstico de reações de hipersensibilidade.

#### 4. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a imunogenicidade e segurança da vacina HPV4V em mulheres de 18 a 45 anos imunossuprimidas devido a transplante de órgão sólido, em comparação a mulheres imunocompetentes da mesma faixa etária. Foram também avaliados a prevalência de infecção cervical pelo HPV, alterações citológicas cervicais associadas ao HPV e soroprevalência de HPV no momento de inclusão ao estudo, nos dois grupos. Foram incluídas no estudo mulheres que negaram infecção prévia pelo HPV e lesões relacionadas.

No momento da inclusão, foi observada maior prevalência de HPV cervical, por PCR, nas transplantadas (29,6%) em comparação com as imunocompetentes (20,2%), porém esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,12$ ). A prevalência dos tipos de HPV de alto risco (oncogênicos) foi significativamente mais alta nas transplantadas (19,4%) que nas imunocompetentes (7,9%,  $p=0,014$ ). Foi também encontrada prevalência mais elevada de LSIL e HSIL nas transplantadas (15%), quando comparadas com as imunocompetentes (2,4%). A análise da soroprevalência de HPV demonstrou que a maioria das mulheres dos dois grupos havia sido exposta previamente, a pelo menos um dos oito tipos testados (63,8% nas transplantadas e 59,7% nas imunocompetentes), mesmo tendo negado diagnóstico prévio. Estes resultados sugerem uma alta exposição ao HPV, semelhante nos dois grupos, porém com maior frequência de infecção persistente e, conseqüentemente, de lesões cervicais relacionadas ao HPV nas imunossuprimidas transplantadas.

Uma revisão sistemática (RS) com meta-análise da prevalência de HPV no Brasil, que excluiu pessoas vivendo com HIV/Aids, demonstrou prevalência geral de HPV em amostra cervical semelhante à encontrada em nosso estudo<sup>45</sup> (25,4%; 95%IC, 22,7-28,3%, no estudo anterior, vs 24,5%). Porém, em nosso estudo, quando separada por grupo, a prevalência de HPV foi maior nas imunossuprimidas (29,6%). A prevalência de HPV de alto risco encontrada na RS foi maior, quando comparada aos nossos achados nas imunocompetentes (17,6% e 7,9%, respectivamente). A prevalência dos tipos 16 e 18 foi mais baixa em nosso estudo (geral, 2,8% para HPV16 e 0,5% para HPV18) quando comparada à RS (5,3% para HPV16 e 1,9% para HPV18). Porém, as taxas de soropositividade para estes dois tipos no momento da inclusão em nosso estudo

foram altas (HPV16: 26,7% nas transplantadas e 26,9% nas imunocompetentes e HPV18: 15,2% e 20,2%, respectivamente), sugerindo exposição prévia das participantes do nosso estudo a estes dois tipos de HPV. Em nosso estudo, foi encontrada grande diversidade de tipos de HPV (tabela 5), sendo os tipos 51, 53, 16 e 68 os mais frequentes. Coinfecção com dois ou mais tipos de HPV de alto ou baixo risco foi de 8,1% nas transplantadas e 2,6% nas mulheres imunocompetentes.

Um estudo realizado no Brasil avaliou a presença de HPV de alto risco e anormalidades em citologia cervical em transplantadas de rim<sup>46</sup>. A idade das mulheres avaliadas foi de 31 a 70 anos (média=42,6 anos), superior às de nosso estudo (18-45 anos, com média de 35 anos, para as transplantadas). Foi encontrada maior prevalência de ASC-H (3,1%) e LSIL (12,5%) quando comparado com nossos achados (ASC-H 0,9% e LSIL 9,7%). Porém, a frequência de HSIL foi maior em nosso estudo (5,3% versus 0) e houve um caso de carcinomas de células escamosas no estudo anterior, enquanto nós não detectamos nenhum caso. A prevalência de HPV de alto risco foi semelhante nos dois estudos (22,7% versus 20,4% nas transplantadas em nosso estudo). Este estudo prévio não tinha grupo comparador saudável e não avaliou a soroprevalência de HPV.

Outro estudo envolvendo transplantadas (n=43) de rim, realizado na Dinamarca, avaliou alterações de citologia cervical, prevalência de HPV de alto risco e distribuição de genótipos<sup>14</sup>. A prevalência de alterações citológicas no estudo dinamarquês (ASC-US e LSIL, 7%; HSIL e ASC-H, 4,7%) foi inferior ao observado no nosso estudo (ASC-US e LSIL, 19,4%; HSIL e ASC-H, 6,2%), assim como a de HPV de alto risco (9,3% versus 20,4% em nosso estudo). A comparação dos resultados obtidos nos dois trabalhos é difícil, devido às grandes diferenças entre as duas populações, porém, as mulheres participantes do estudo dinamarquês eram mais velhas (mediana de 54 anos) quando comparada à de nosso estudo (mediana de 37 anos) e a cobertura da triagem para câncer cervical é alta na Dinamarca (64,2% em mulheres de 25 a 65 anos em 2018)<sup>47</sup>. Tais diferenças podem explicar em parte os diferentes achados nos dois países.

Na Polônia, população também diferente da brasileira, um estudo avaliou a prevalência de HPV de alto risco em 60 mulheres transplantadas de rim de 20 a



48 anos<sup>48</sup>, faixa etária semelhante à do nosso estudo. Porém neste estudo, foram incluídas somente mulheres com citologia cervical normal nos 12 meses anteriores. Os resultados encontrados divergem dos nossos: a prevalência de HPV foi maior nas imunocompetentes (25%) do que nas transplantadas (18,3%), enquanto em nosso estudo encontramos menor prevalência nas imunocompetentes (7,9% e 19,4%, respectivamente). Como esperado, o número de parcerias sexuais foi fator de risco para presença de HPV de alto risco.

Não foram encontrados trabalhos de soroprevalência de HPV em transplantadas de órgão sólidos na população brasileira. Três estudos avaliaram a soroprevalência de HPV incluídos na vacina HVP4V em mulheres, em geral, no Brasil. Dois estudos incluíram mulheres mais jovens (máximo de 25 anos)<sup>49</sup>; <sup>50</sup>, o que pode explicar a menor soroprevalência encontrada (HPV16, 9% e 14,6%; HPV18, 7% e 15,2%) quando comparadas aos nossos achados (HPV16, 26,7% nas transplantadas e 26,9% nas imunocompetentes; e HPV18, 15,2% e 20,2%, respectivamente). O terceiro estudo<sup>51</sup> avaliou uma população de faixa etária semelhante ao nosso e encontrou soropositividade semelhante para HPV16 (30,8%) e HPV18 (21,7%), porém mais baixas quando comparadas aos nossos achados: HPV6 (10,9% versus 18,1% nas transplantadas e 23,5% nas imunocompetentes do nosso estudo) e HPV11 (3,5% versus 25,7% nas transplantadas e 9,2% nas imunocompetentes).

Com relação à avaliação da imunogenicidade das vacinas HPV em recipientes de transplantes de órgãos sólidos encontramos quatro estudos. Um estudo fase 3, realizado na Bélgica, avaliou a imunogenicidade e segurança da vacina HPV9V em mulheres e homens transplantados de órgãos sólidos<sup>52</sup>. A metodologia laboratorial para detecção de anticorpos foi cLIA. Foram avaliados 171 transplantados de rim, coração ou pulmão, de 18 a 55 anos. A média de idade dos transplantados era maior (46,7 anos) quando comparada ao nosso estudo (35 anos) e a maioria dos participantes era do sexo masculino (69%); 27,5% dos transplantados eram soropositivos para pelo menos um tipo de HPV contido na vacina HPV9V, enquanto em nosso estudo, a soropositividade no momento de inclusão foi mais elevada (63,8%), e foi feita sorologia para apenas oito dos nove tipos de HPV da vacina HPV9V. Considerando cada tipo de HPV, a soropositividade foi mais elevada em nosso estudo para todos os tipos testados. As taxas de soroconversão para os tipos contidos na vacina HPV4V

foram semelhantes aos nossos achados. A tabela 16 mostra a comparação entre os resultados de sorologia positiva pré-vacinação e as taxas de soroconversão, nos transplantados, no estudo de Boey e cols. e em nosso.

Tabela 16: Taxas de soropositividade antes da vacinação e de soroconversão para os tipos contidos na vacina HPV4V, em diferentes estudos envolvendo transplantados de órgãos sólidos.

<b>Tipo de HPV</b>	<b>Presente estudo (%)</b>	<b>Boey e cols. (%)</b>	<b>Nailescu e cols. (%)</b>	<b>Kumar e cols. ELISA/cLIA (%)</b>	<b>Gomez-Lobo e cols. (%)</b>	<b>Nelson e cols. (%)</b>
<b>Sorologia positiva pré-vacinação*</b>						
6	18,1	9,9				
11	25,7	4,1				
16	26,2	5,8	NR	NR	NR	NR
18	15,2	8,2				
31	8,6	2,9				
33	10,5	3,5				
52	22,9	5,8				
58	16,2	4,1				
<b>Soroconversão após vacinação</b>						
6	69	64,3	72,4	63,2 / 23,1	100	63,6
11	72	70,7	69	68,4 / 66,7	100	63,7
16	69	69,1	62,1	63,2 / 51,9	100	100
18	57	51,7	89,7	52,6 / 14,8	100	72,7

\* Excluindo o HPV45 para o qual não foi possível realizar a sorologia em nosso estudo.

NR – Não realizado

Outro estudo avaliou a imunogenicidade e tolerabilidade da vacina de HPV4V em 29 transplantados de rim de 9 a 18 anos de idade, de ambos os sexos<sup>53</sup>, em sete centros nos Estados Unidos. As taxas de soroconversão

encontrada após a vacinação foram semelhantes às de nosso estudo para os tipos de HPV6 (72,4%), HPV11 (69%) e HPV18 (62,1%), porém foram mais elevadas para o HPV16 (89,7% versus 69% em nosso estudo). Os GMTs encontrados no estudo norte-americano não são comparáveis aos nossos resultados, devido à metodologia laboratorial distinta (imunoensaio Luminex competitivo [cLIA]).

Foram encontrados mais três estudos que avaliaram a imunogenicidade da vacina de HPV4V em transplantados de órgãos sólidos. O estudo de Kumar D.<sup>23</sup>, realizado no Canadá, incluiu homens e mulheres transplantadas de órgão sólido, de 18 a 35 anos de idade, sem antecedente de doença relacionada ao HPV. Dos 47 incluídos, 38 completaram o estudo. A mediana de idade foi menor que em nosso estudo, 25,9 e 35 anos respectivamente. Este estudo utilizou dois métodos para a realização da sorologia, HPV4-plex ELISA IgG e cLIA, obtendo resultados distintos. As taxas de soroconversão pelo método de ELISA (HPV6 - 63,2%; HPV11 - 68,4%; HPV16 - 63,2% e HPV18 - 52,6%) foram semelhantes aos encontrados em nosso estudo (HPV6 - 69%; HPV11 - 72%; HPV16 - 69% e HPV18 - 57%), enquanto pelo método cLIA, as taxas de soroconversão para HPV11 (66,7%) e HPV16 (51,9%) foram semelhantes, porém para HPV6 (23,1%) e HPV18 (14,8%) foram inferiores aos nossos achados.

Outro estudo, de Gomez-Lobo e cols.<sup>22</sup>, incluiu transplantados de rim ou fígado, de ambos os sexos, de nove a 17 anos de idade. Porém, houve uma interrupção do estudo devido ao possível aumento de casos de rejeição aguda nos transplantados de rim, assim, oito participantes (7 transplantados de rim e um de fígado) completaram o estudo e foram incluídos na análise. Os resultados obtidos neste estudo foram inesperados e diferentes dos nossos achados, com 100% de soroconversão para os quatro tipos de HPV contidos na vacina quadrivalente. Seis (42,8%) participantes desenvolveram rejeição aguda após média de 3,6 meses da vacinação. Em nosso estudo, não foi detectado aumento de episódios de rejeição aguda em nenhum grupo de transplantadas associados à vacinação. Há certa dificuldade de avaliar episódios de rejeição aguda por falta de informações sobre a adesão ao tratamento imunossupressor.

Nelson e cols. avaliou 23 pessoas do sexo feminino, de nove a 21 anos transplantadas de rim, que receberam a vacina HPV4V<sup>54</sup> em comparação com mulheres da mesma faixa etária com doença renal crônica em diferentes

estágios. As amostras para sorologia foram coletadas de um a 12 meses e de 12 a 35 meses após completar o esquema de três doses de vacina e o método laboratorial para dosagem de anticorpos foi cLIA. A soroconversão após a vacinação para HPV6 (63,6%) foi semelhante ao nosso estudo; HPV11 (63,7%) foi um pouco inferior e para os tipos 16 (100%) e 18 (72,7%) foram superiores. No grupo de mulheres com doença renal crônica, a soroconversão foi de 100% para os quatro tipos.

Em relação à segurança das vacinas de HPV nas transplantadas, o estudo da Bélgica<sup>52</sup>, os participantes foram avaliados por 15 dias após a vacinação dor no local da aplicação foi o mais frequente, relatada por 67,7% dos transplantados, como em nosso estudo. O evento adverso sistêmico mais frequente foi cefaleia, também semelhante ao nosso estudo. Não foram encontrados eventos adversos graves relacionados à vacina de HPV. No estudo norte-americano<sup>53</sup>, a vacina de HPV4V foi bem tolerada e os eventos adversos relatados foram restritos a eventos locais leves, diferente de nosso estudo, que identificou eventos locais e sistêmicos nas transplantadas, sendo a maioria também de intensidade leve<sup>53</sup>. No estudo de Kumar e cols.<sup>23</sup>, os eventos adversos encontrados foram leves e mais frequentes após a 1ª dose. Dor leve no local da vacina após a 1ª dose foi também o evento mais comum, porém com pequena diferença de frequência, sendo maior em nosso estudo (22,2% vs 31,3%). No estudo canadense não foram detectados eventos adversos locais ou sistêmicos após a 3ª dose de vacina, diferente de nosso estudo, onde 32,7% das transplantadas tiveram algum sintoma após a 3ª dose de vacina. No estudo de Nelson e cols.<sup>54</sup>, foram identificados poucos eventos adversos pós vacinação (11 casos, considerando todas as participantes, sendo oito dor no local da aplicação). Duas transplantadas apresentaram rejeição aguda após a vacinação, com taxa (8,6%) semelhante à relatada anualmente nos EUA e não sugere risco aumentado nesta coorte.

Alguns pontos positivos de nosso estudo são: o tamanho da amostra, superior ao da maioria dos estudos anteriormente publicados na literatura, a inclusão de mulheres com diferentes tipos de transplante de órgão sólidos (rim, rim e pâncreas, fígado, coração e pulmão), inclusão de um grupo comparador de mulheres imunocompetentes e a realização de sorologia de HPV para avaliar contato prévio com o vírus.

Uma limitação para a avaliação acurada da prevalência de HPV e lesões cervicais associadas no nosso estudo é o número relativamente pequeno da amostra, uma vez que esta foi calculada para avaliar a imunogenicidade da vacina HPV4V nas transplantadas em comparação com as imunocompetentes. Porém, considerando a escassez de dados nesta população de imunossuprimidas em nosso país, os dados obtidos podem fornecer informações relevantes. Outra limitação de nosso estudo é a inclusão de mulheres que negaram verbalmente lesões prévias relacionadas ao HPV, sem necessidade de apresentação de exames anteriores. Esta informação pode ter sido omitida com objetivo de receber a vacina gratuitamente no estudo. Na época da inclusão no estudo, a vacina HPV4V era disponibilizada, no Sistema Único de Saúde (SUS), para transplantadas até 26 anos de idade e pessoas imunocompetentes menores de 15 anos. A análise da prevalência de HPV nos subgrupos de transplantadas de órgãos sólidos não foi possível devido ao reduzido número de mulheres incluídas nos grupos de transplantes de fígado, pulmão e coração.

As perdas em nosso estudo, principalmente por abandono, foram de 16% no grupo de transplantadas e 9,8% no grupo de imunocompetentes. Um dos possíveis motivos para as perdas no grupo de transplantadas foi a dificuldade de deslocamento para comparecer às visitas, uma vez que o protocolo exigia quatro visitas ao centro, com intervalos relativamente curtos entre elas, menor do que os intervalos regulares entre as consultas de seguimento das transplantadas estáveis.

Apesar da alta taxa de participantes com sorologia positiva para pelo menos um tipo dos oito tipos de HPV testados, a vacinação é importante para a proteção dos outros tipos contidos na vacina, principalmente considerando que 53,3% das transplantadas e 50,4% das imunocompetentes apresentavam sorologia negativa para os quatro tipos de HPV contidos na vacina HPV4V.

Além disso, foi observado, em nosso estudo, soroconversão para tipos de HPV de alto risco não contidos na vacina HPV4V: 31, 33 e 58, principalmente no grupo de imunocompetentes. Não é possível excluir contato com esses tipos de HPV durante o estudo, porém alguns estudos demonstraram proteção cruzada das vacinas de HPV. Uma revisão sistemática com meta-análise<sup>55</sup> incluindo ensaios clínicos que avaliaram eficácia vacinal contra HPV não contidos nas vacinas HPV2V e HPV4V, mostrou eficácia da vacina HPV4V contra infecção

persistente e NIC-2 associados ao HPV33, porém não foi encontrada proteção cruzada para HPV52 e HPV58 nos estudos com as vacinas bivalente ou quadrivalente. No seguimento, os títulos de anticorpos contra os tipos não incluídos nas vacinas caíram, podendo sugerir queda da proteção a longo prazo, o que não foi observado para os tipos 16 e 18. Mais estudos são necessários para avaliar a duração da proteção cruzada.

## 5. CONCLUSÕES

- As transplantadas de órgãos sólidos apresentaram taxas de soroconversão após vacinação para os tipos contidos da vacina HPV4V de HPV6 69%, HPV11 72%, HPV16 69% e HPV18 57%.
- Estas taxas de soroconversão foram significativamente inferiores às observadas nas mulheres imunocompetentes, que apresentaram 100% de soroconversão para os quatro tipos contidos na vacina de HPV4V
- A vacina HPV4V mostrou-se segura nesta população, sendo a grande maioria dos eventos adversos identificados de intensidade leve a moderada
- As frequências de eventos adversos foram semelhantes, nos dois grupos, exceto em relação a dor no local de aplicação da vacina, que foi mais frequente, com significância estatística, nas imunocompetentes; e náuseas após a 2ª dose, que foi significativamente mais frequente nas transplantadas.
- No momento de inclusão ao estudo, foi observada alta soroprevalência de HPV nos dois grupos. Entre as transplantadas de órgãos sólidos, 63,8% era soropositiva para pelo menos um tipo de HPV e a soroprevalência de HPV encontrada para os oito tipos testados foi: HPV6=18,1%, 11=27,7%, 16=26,7%, 18=15,2%, 31=8,6%, 33=10,5%, 52=22,9% e 58=16,2%; 36,2% eram negativas para todos os tipos testados.

- Não houve diferença significativa na soroprevalência de HPV antes da vacinação entre os dois grupos ( $p=0,524$ ). Entre as participantes imunocompetentes, 59,7% era soropositiva para pelo menos um tipo de HPV e a soroprevalência para os oito tipos testados foi: HPV6 =23,5%, 11=9,2%, 16=26,9%, 18=20,2%, 31=10,9%, 33=10,1%, 52=19,3% e 58=12,6%; 40,3% eram negativas para todos os tipos testados.
- Ainda no momento da inclusão, 29,6% das transplantadas tiveram algum tipo de HPV detectado, por PCR, na amostra cervical. Não houve diferença estatisticamente significativa na detecção de HPV na amostra cervical, quando comparadas às mulheres imunocompetentes, entre as quais 20,2% foram positivas para algum tipo de HPV ( $p=0,122$ ).
- Genótipos de alto risco foram detectados em 19,4% das mulheres transplantadas e em 7,9% das imunocompetentes, e a diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,014$ ).
- Foram detectados múltiplos genótipos distintos de HPV, sendo o 51 o mais frequente nos dois grupos (20,6% nas transplantadas e 26,8% nas imunocompetentes); os outros tipos mais frequentes nos dois grupos foram: 16 (13,8%), 42 (13,8%) e 68 (13,8%); e, nas imunocompetentes, 53 (17,4%) , 16 (8,7%), 39 (8,7%) e 56 (8,7%).- As lesões cervicais precursoras de câncer, associadas ao HPV, LSIL e HSIL, foram detectadas em 9,7% e 5,3% das transplantadas, respectivamente, e em 1,6% e 0,8%% das mulheres imunocompetentes. As lesões cervicais associadas ao HPV foram significativamente mais frequentes nas mulheres transplantadas, quando comparado LSIL + HSIL versus citologia normal/alterações celulares benignas ( $p=0,001$ ).
- Estes achados sugerem alta exposição ao HPV nos dois grupos, e maior persistência do HPV no grupo de mulheres transplantadas, resultando em maior frequência de lesões precursoras de câncer relacionadas ao HPV.

## **6. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS**

Mais estudos são necessários para avaliar a resposta às vacinas HPV em imunossuprimidos, não só transplantados de órgãos sólidos, mas também pessoas com doenças inflamatórias imunomediadas, imunodeficiências primárias e portadores de cânceres. Além disso, há necessidade de avaliar a persistência de anticorpos a mais longo prazo e a eficácia/efetividade das vacinas na população de imunossuprimidos. Finalmente, são necessários outros estudos para avaliar o efeito de doses adicionais da vacina HPV4V na soroconversão e GMTs em pessoas em uso de imunossupressão.



## BIBLIOGRAFIA

- 1 BONNEZ, W.; REICHMAN, R. C. Papillomaviruses. In: (Ed.). **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 7th: Elsevier, v.2, 2010. cap. 144, p.2035-2049.
- 2 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> >.
- 3 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> >.
- 4 INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Cervix Uteri**: World Health Organization 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
- 5 CAPOTE NEGRIN, L. G. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. **Ecancermedicalscience**, v. 9, p. 577, 2015. ISSN 1754-6605. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26557875> >.
- 6 INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil**. Ministério da Saúde, 2019. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- 7 INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Atlas de Mortalidade por Câncer**. Ministério da Saúde, 2021. <https://www.inca.gov.br/aplicativos/atlas-de-mortalidade-por-cancer>
- 8 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> >.
- 9 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> >.
- 10 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> >.
- 11 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> >.

- 12 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> >.
- 13 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> >.
- 14 ROENSBO, M. T. et al. Cervical HPV prevalence and genotype distribution in immunosuppressed Danish women. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 97, n. 2, p. 142-150, 02 2018. ISSN 1600-0412. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29156081> >.
- 15 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> >.
- 16 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> >.
- 17 TOFT, L. et al. Vaccination against oncogenic human papillomavirus infection in HIV-infected populations: review of current status and future perspectives. **Sex Health**, v. 11, n. 6, p. 511-23, Dec 2014. ISSN 1448-5028. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25218800> >.
- 18 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> >.
- 19 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> >.
- 20 MARKOWITZ, L. E. et al. Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years. **Vaccine**, v. 30 Suppl 5, p. F139-48, Nov 20 2012. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199957> >.
- 21 DROLET, M. et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 394, n. 10197, p. 497-509, 08 10 2019. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31255301> >.
- 22 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: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484551> >.
- 23 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: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23837399> >.

- 24 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. 3444-9, Jul 2015. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26036945> >.
- 25 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: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567780> >.
- 26 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> >.
- 27 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> >.
- 28 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> >.
- 29 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> >.
- 30 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> >.
- 31 **Esclarecimento sobre o registro das vacinas contra HPV**. BIOLÓGICOS, S. D. M. E. P. e MONITORAMENTO, S. D. C. E. Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2015.
- 32 COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES. **Boletim informativo do PNI 2015 - Vacinação contra HPV**. Brazil: Ministério da Saúde 2015.
- 33 **Nota informativa sobre mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017**. PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES. Brasil: Ministério da Saúde 2017.
- 34 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ampliação da faixa etária da vacina HPV para mulheres com imunossupressão até 45 anos**. Brasil: Ministério da Saúde 2021.
- 35 **INFORME TÉCNICO SOBRE A VACINA PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) NA ATENÇÃO BÁSICA**: Ministério da Saúde 2013.
- 36 MOURA, L. L.; CODEÇO, C. T.; LUZ, P. M. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: spatial and age cohort heterogeneity. **Rev Bras Epidemiol**, v. 24, p.

- e210001, 2020. ISSN 1980-5497. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33331411> >.
- 37 SERVICES, U. S. D. O. H. A. H.; ADMINISTRATION, F. A. D.; RESEARCH, C. F. B. E. A. **Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials.** USA 2007.
- 38 WOLRD HEALTH ORGANIZATION. **Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI).** User manual for the revised WHO classification 2019.
- 39 SAÚDE, M. D.; CÂNCER, I. N. D. **Diretrizes Brasileiras para Rastreamento do Câncer de Colo do Útero.** Brazil 2011.
- 40 FAUST, H. et al. Validation of multiplexed human papillomavirus serology using pseudovirions bound to heparin-coated beads. **J Gen Virol**, v. 91, n. Pt 7, p. 1840-8, Jul 2010. ISSN 1465-2099. Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181747> >.
- 41 EKLUND, C. et al. International collaborative proficiency study of Human Papillomavirus type 16 serology. **Vaccine**, v. 30, n. 2, p. 294-9, Jan 2012. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079074> >.
- 42 GRABOWSKA, K. et al. Evaluation of cost-precision ratios of different strategies for ELISA measurement of serum antibody levels. **J Immunol Methods**, v. 271, n. 1-2, p. 1-15, Dec 2002. ISSN 0022-1759. Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445724> >.
- 43 DALSTEIN, V. et al. Analytical evaluation of the PapilloCheck test, a new commercial DNA chip for detection and genotyping of human papillomavirus. **J Virol Methods**, v. 156, n. 1-2, p. 77-83, Mar 2009. ISSN 0166-0934. Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19041893> >.
- 44 NAYAR, R.; WILBUR, D. C. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes.** NAYAR, R. e WILBUR, D. C. 2015.
- 45 COLPANI, V. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 15, n. 2, p. e0229154, 2020. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32084177> >.
- 46 ELEUTÉRIO, J. et al. Prevalence of high-risk HPV and atypia in liquid-based cytology of cervical and intra-anal specimens from kidney-transplanted women. **Diagn Cytopathol**, v. 47, n. 8, p. 783-787, Aug 2019. ISSN 1097-0339. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30897299> >.
- 47 HPV INFORMATION CENTRE. **ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Denmark - Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2018 (2019-06-17):** HPV Information Centre 2019.
- 48 MAZANOWSKA, N. et al. Prevalence of cervical high-risk human papillomavirus infections in kidney graft recipients. **Ann Transplant**, v. 18, p. 656-60, Dec 2013. ISSN 2329-0358. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24300773> >.

- 49 RAMA, C. H. et al. [Serological detection of anti HPV 16/18 and its association with pap smear in adolescents and young women]. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 52, n. 1, p. 43-7, 2006 Jan-Feb 2006. ISSN 0104-4230. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622538> >.
- 50 RAMA, C.H. et al. Seroprevalence of human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 in young primiparous women in Sao Paulo, Brazil. **Int J Gynecol Cancer**, v. 20, n. 8, p. 1405-10, Nov 2010. ISSN 1525-1438. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051985> >.
- 51 NICOL, A. F. et al. Seroprevalence of HPV vaccine types 6, 11, 16 and 18 in HIV-infected and uninfected women from Brazil. **J Clin Virol**, v. 57, n. 2, p. 147-51, Jun 2013. ISSN 1873-5967. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490398> >.
- 52 BOEY, L. et al. Immunogenicity and Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients and Adults Infected With Human Immunodeficiency Virus (HIV). **Clin Infect Dis**, v. 73, n. 3, p. e661-e671, 08 02 2021. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33373429> >.
- 53 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> >.
- 54 NELSON, D. R. et al. Immunogenicity of Human Papillomavirus Recombinant Vaccine in Children with CKD. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 11, n. 5, p. 776-84, 05 06 2016. ISSN 1555-905X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055465> >.
- 55 MALAGÓN, T. et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v. 12, n. 10, p. 781-9, Oct 2012. ISSN 1474-4457. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22920953> >.