

Should 26-45 aged women be vaccinated against HPV? Justifica-se a vacinação contra o HPV nas mulheres entre os 26-45 anos?

Berta Lopez¹, Vera Veiga¹, Daniel Pereira da Silva²
Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil
Instituto Médico de Coimbra e Hospital CUF Coimbra

Abstract

Since 2008 HPV vaccine is part of the National Vaccination Program, starting at 10 year old girls. The rationale for the use of this vaccine in women over 26 years old, is due to the fact that it maintains the effectiveness in the development of antibodies, proven security and efficacy in the prevention of infection and development of HPV-related benign lesions or pre-invasive or cancer. The vaccination beyond 26 years old must be discussed individually, taking into account all the risk factors. Therefore the universal vaccination till 45 years old is not recommended by any national or international society.

Keywords: HPV; Vaccine; Immunogenicity.

Resumo

Desde 2008 que a vacina contra HPV faz parte do Programa Nacional de Vacinação, sendo oferecido a meninas a partir dos 10 anos. Teoricamente a utilização desta vacina em mulheres com mais de 26 anos deve-se ao fato desta manter a eficácia no desenvolvimento de anticorpos e por ter segurança e eficácia comprovadas na prevenção da infecção e no desenvolvimento de lesões benignas, pré-invasivas e cancro relacionados com HPV. A vacinação para além dos 26 anos deve ser discutida individualmente, tendo em conta todos os fatores de risco. Assim a vacinação universal até aos 45 anos não está recomendada por nenhuma sociedade nacional ou internacional.

Palavras-chave: HPV; Vacina; Imunogenicidade.

A infecção pelo vírus papiloma humano (HPV) é a infecção de transmissão sexual mais frequente a nível mundial, sendo responsável pelo desenvolvimento de lesões benignas, pré-malignas e malignas, tanto na região anogenital como na orofaríngea.

Trata-se de um vírus DNA e na atualidade conhecem-se mais de 200 genótipos distintos, sendo que entre 30 a 40 têm capacidade de infetar a região anogenital. Os genótipos são classificados em grupo de alto ou baixo risco conforme o seu potencial carcinogénico. Os genótipos de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,

52 e 58) estão relacionados com o desenvolvimento de cancro cervical, vulvar, vaginal, anal e da orofaringe, enquanto os de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44 e 54) estão associados principalmente com o aparecimento de lesões benignas – verrugas/condilomas.

Os genótipos 16 e 18 estão associados a aproximadamente 70% dos casos de cancro do colo do útero, 90% do canal anal e, de forma variável e menos expressiva, com o cancro da vulva, vagina, pénis e orofaringe. Os genótipos HPV 31, 33, 45, 52 e 58 são os agentes etiológicos responsáveis por cerca de 20% dos casos de cancro do colo do útero¹⁻³.

Aproximadamente 70% dos adultos com vida sexual ativa vão apresentar infecção pelo HPV durante a sua

1. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

2. Instituto Médico de Coimbra e Hospital CUF Coimbra.

vida⁴. A maioria das infeções são assintomáticas e desaparecem espontaneamente, mas a persistência da infeção pode progredir para o aparecimento de lesões pré-invasivas (neoplasia cervical intraepitelial – CIN) e posteriormente de cancro.

Como estratégia de prevenção primária foram desenvolvidas várias vacinas contra o HPV que se distinguem entre si principalmente conforme o número de genótipos contra os quais protegem, mas todas cobrem os genótipos de alto risco 16 e 18. Atualmente, em Portugal, encontra-se disponível e comercializada a vacina nonavalente, autorizada na Europa desde o ano de 2015, que cobre adicionalmente os genótipos 6, 11, 31, 33, 45, 52 e 58 e tem uma eficácia estimada de 90% na redução da incidência de cancro associado a HPV⁵⁻⁷.

Mais de 124 países e territórios têm implementado um programa nacional de imunização contra o HPV⁸. Esta decisão tem por base a evidência científica que demonstra a eficácia e segurança da vacinação, mas também questões económicas de política de saúde.

Existe evidência científica que suporta a decisão de alargar a vacinação contra o HPV para além da idade estabelecida no Programa Nacional de Vacinação (PNV)?

MATERIAL E MÉTODOS

Foi consultada a literatura publicada na plataforma PubMed desde a sua criação até à presente data de elaboração desta revisão. Foram consultados artigos escritos em Inglês e Português que continham os termos “HPV”, “cancer and HPV”, “non-cancerous lesions and HPV”, “vaccination HPV”. Para além desta fonte bibliográfica foi consultado o PNV e a plataforma de informação Globocan. Os estudos incluídos neste artigo incluíram revisões sistemáticas, meta análises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO EM PORTUGAL

O PNV, implementado em 1965, é um programa universal, gratuito e acessível a todas as pessoas residentes em Portugal. É um programa proposto por um gru-

po de especialistas (Comissão Técnica de Vacinação) atendendo a aspetos epidemiológicos de diversas doenças e à disponibilidade de vacinas no mercado, sendo regularmente revisto e atualizado pela Direção Geral de Saúde (DGS).

O PNV foi atualizado em setembro de 2020 com a publicação da Norma n.º 018/2020 de 27/09/2020, e entrou em vigor a 1 de outubro de 2020⁹.

Desde o ano de 2008 a vacina contra o HPV faz parte do PNV. A vacina nonavalente administrada aos 10 anos de idade no sexo feminino, em esquema de duas doses, substituiu a quadrivalente em Portugal desde o ano 2017.

Desde a última atualização em setembro de 2020 e após recomendações de várias sociedades científicas nacionais e internacionais, este esquema de vacinação foi alargado ao sexo masculino a partir dos 10 anos de idade, com coorte nos nascidos a partir do ano 2009.

PREVALÊNCIA DA INFEÇÃO PELO HPV POR GRUPOS DE IDADE

O estudo “CLEOPATRE” realizado em Portugal e publicado em 2011 é o maior estudo epidemiológico de prevalência da infeção pelo HPV a nível nacional e incluiu um total de 2326 mulheres entre os 18 e os 64 anos¹⁰. A prevalência de infeção pelo HPV na amostra foi de 19.4%, com a maior taxa no grupo entre os 18 e os 24 anos, traduzindo-se numa prevalência estimada da infeção na população feminina portuguesa de 12.7% (11.2-14.4%; 95% IC)

Os genótipos de alto risco foram responsáveis por 76.5% das infeções por HPV, o mais frequentemente encontrado foi o genótipo 16, sendo que em 36.6% dos casos se documentou infeção múltipla concomitante por mais de um tipo de genótipo. Em 32,5% das infeções foi detetado um dos genótipos 6,11,16 ou 18.

INCIDÊNCIA DE LESÕES NÃO MALIGNAS E MALIGNAS PROVOCADAS PELO HPV

Em Portugal, o estudo CLEOPATRE II¹¹, estudou a prevalência da infeção HPV em amostras com evidência

histológica de lesões CIN2, CIN3 e carcinoma. Das 582 amostras estudadas a prevalência da infecção por HPV foi de 97.9%, com maior expressão dos genótipos de alto risco, em particular o HPV 16. A infecção por múltiplos genótipos foi encontrada em 11.2% dos casos. A prevalência da infecção por HPV distribuída por tipo de lesão foi a seguinte: 95.5% em CIN 2, 99.4% em CIN 3 e 96.9% em carcinoma.

A proporção de casos de cancro associados à infecção por HPV não é homogênea na população mundial, estando dependente de fatores tais como a disponibilidade e acessibilidade a programas de vacinação, acesso a cuidados de saúde e universalidade dos programas de rastreio do cancro do colo do útero¹².

Para a população dos EUA, estima-se que o HPV seja o responsável por 79% dos casos de cancros anogenitais ou orofaríngeos, sendo que no caso específico do colo do útero pode representar 91% dos casos¹³⁻¹⁴.

Um estudo multicêntrico que incluiu dados de 32 países europeus, estimou o número anual de novos casos de cancro atribuíveis à infecção por HPV cujos genótipos são cobertos pela vacina nonavalente¹⁵. Dos 53013 novos casos de cancro relacionados com HPV (inclui todos os genótipos), cerca de 90% são atribuíveis a genótipos para os quais a vacina nonavalente confere proteção (81% em mulheres e 19% em homens). Dos tipos de tumor estudados, o cancro do colo útero representa a maioria dos casos (58.7%) seguido dos tumores da cabeça e pescoço (12.8%), canal anal (11.6%), vulva (2.8%), vagina (2.6%) e pênis (2.1%) O número de novos casos de cancro relacionados com os genótipos contra os quais a vacina nonavalente confere proteção é substancial, tanto na população feminina como na masculina.

No geral, cerca de 90% dos cancros relacionados com HPV, 80% das lesões pré-malignas e 90% das verrugas genitais são atribuíveis aos genótipos para os quais a vacina nonavalente oferece proteção. Uma vez que estes dados se referem a um período (2003-2007) anterior à introdução da vacina na Europa, onde o rastreio do cancro do colo útero era a única forma disponível e generalizada de prevenção da doença oncológica relacionada com HPV, é plausível que os mesmos reflitam o potencial impacto da generalização da vacinação na prevenção de novos casos de cancro relacionados com o HPV.

EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS VACINAS EM MULHERES ENTRE OS 26 E 45 ANOS

A eficácia e segurança das diferentes vacinas contra a infecção pelo HPV foi reforçada pelo CDC no mais recente (2019) documento de consenso e recomendações para a criação de uma política de vacinação¹⁶.

A avaliação da eficácia de vacina contra a infecção pelo HPV tem em conta distintos aspetos: imunogenicidade da vacina e a marcadores clínicos indiretos da eficácia da mesma.

Relativamente ao primeiro aspeto – *imunogenicidade* – existem vários estudos realizados em adultos entre os 27 e 45 anos que revelam que a taxa de seroconversão para os genótipos incluídos em qualquer uma das vacinas após três doses é de 93.6-100%¹⁷⁻²⁸, apesar de não se conhecer qual o nível mínimo de títulos de anticorpos necessários para conferir uma proteção eficaz²⁹.

Relativamente ao segundo aspeto da avaliação da eficácia – marcadores clínicos – existem diversos ensaios clínicos randomizados em adultos entre os 27 e 45 anos que mostram que as vacinas protegem contra a persistência da infecção e contra o desenvolvimento de lesões benignas e pre-malignas ano-genitais^{26,30-32}.

Castellsagué *et al.*²⁶ realizaram um estudo aleatorizado com 3819 mulheres, dos 24-45 anos, com uma média de período de seguimento de 4 anos. Comparando o grupo de mulheres que recebeu a vacina quadrivalente vs grupo placebo a eficácia combinada foi de 87.7% para as vacinadas (eficácia de 88.8% na prevenção da persistência da infecção; de 100% na prevenção de condilomas genitais; e de 93.7% e 79.8% na prevenção de CIN1 e CIN2+ respectivamente).

No estudo aleatorizado de Wheeler *et al.*³¹, foram incluídas 4407 mulheres com mais de 26 anos e foi estudada a eficácia da vacina bivalente, sendo a média do período de seguimento de 7 anos. A eficácia combinada foi 90.5% (90% na prevenção da persistência da infecção; 83.7% na prevenção de CIN1 e CIN2+).

Wei *et al.*³² descrevem num estudo aleatorizado com 3006 mulheres, dos 20-45 anos (1166 mulheres entre 26-45anos), para um período de seguimento de 6 anos, comparando o grupo de mulheres vacinadas com a vacina quadrivalente vs grupo controlo, a eficácia combinada foi de 90.6% (90% na prevenção da persistên-

cia da infecção; 100% na prevenção de CIN1 e CIN2+).

Neste três estudos não foram relatadas mortes relacionadas diretamente com a toma da vacina.

Mais recentemente foi publicado um estudo prospectivo de base populacional que demonstrou a eficácia da vacina na diminuição da incidência de cancro do colo do útero³³. Neste estudo foram seguidas durante onze anos uma população de 1 672 983 mulheres entre os 10 e os 30 anos de idade. A vacina quadrivalente reduziu de forma significativa a incidência cumulativa de cancro do colo do útero: 47 casos/100,000 no grupo de mulheres vacinadas em comparação com 94/100,000 no grupo não vacinado (taxa de incidência 0.51 [95% CI], 0.32- 0.82). A redução do risco foi mais acentuada nas mulheres vacinadas antes dos 17 anos de idade.

DISCUSSÃO

A evidência científica disponível sobre a eficácia e segurança da vacinação contra a infecção pelo HPV determinou que organizações nacionais (DGS) e internacionais (CDC, OMS) recomendem a vacinação universal em programas nacionais de vacinação.

A autorização para a comercialização e utilização das vacinas quadrivalente e nonavalente em mulheres acima dos 26 anos advém destas manterem a sua eficácia no desenvolvimento de anticorpos (taxas de seroconversão > 99%) e na prevenção da infecção e desenvolvimento de lesões benignas, pré-invasivas ou cancro associadas ao HPV.

Em contraste, os estudos epidemiológicos também mostram que a eficácia das vacinas é maior quando administradas previamente à exposição ao HPV, ou seja, idealmente antes do início da atividade sexual. No entanto, mesmo para quem já tem uma vida sexual ativa e tenha sido exposto a infecção por algum genótipo de HPV, a infecção natural confere uma baixa proteção contra a reinfeção e pode não ter sido infetado pelos genótipos incluídos na vacinação.

O benefício da extensão da vacinação universal acima dos 26 anos parece ter um impacto mínimo a nível populacional: o NNT (número necessário para tratar) para prevenir 1 caso de lesão pré-maligna ou cancro passa de 22 e 202 para 800 e 6500, respetivamente,

conforme se trate de mulheres até aos 26 anos ou incluindo mulheres 27-45 anos.

Apesar disso, existe benefício clínico a nível individual associado à vacinação neste grupo etário, devendo a decisão ter em conta outros fatores de risco associados à infecção. A principal dificuldade prende-se na subjetividade dos critérios para a indicação para vacinar que permitam a identificação, à priori, dos indivíduos que têm maior benefício, sobretudo porque não existe um teste serológico que determine se um indivíduo é imune ou suscetível a infecção por determinado genótipo do HPV. As vacinas têm um intuito profilático contra a infecção por HPV, mas não impedem progressão da infecção até doença, não diminuem o tempo de eliminação do vírus e não tratam a doença relacionada com HPV.

Em linha com as recomendações do CDC, a vacinação contra o HPV em mulheres acima dos 26 anos deve ser discutida individualmente com cada mulher e tendo em linha de conta fatores de risco passados (número de parceiros sexuais p.e), presentes (status imunitário p.e.) e futuros (expectativas da doente e a sua presunção sobre a eficácia na prevenção de cancro). A recomendação para a vacinação universal de todas as mulheres até aos 45 anos não está implementada, nem recomendada por nenhuma organização nacional ou internacional.

A análise do custo e efetividade da integração da vacinação contra HPV até aos 45 anos no PNV deve ter em linha outros aspetos tais como: o grau de acesso, cumprimento e implementação do rastreio; custos e disponibilidade das vacinas; história natural de outros cancros relacionado com HPV para além do colo do útero e em última instância, da própria finitude dos recursos financeiros e medidas de utilidade tais como *Quality Adjusted Life Years* (QALYs) eventualmente ganho com esta medida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019.
2. de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. *Acta Cytol.* 2019;63(2):159-168
3. Medeiros R, Vaz S, Rebelo T, Figueiredo-Dias M. Prevention of Human Papillomavirus Infection. Beyond Cervical Cancer: A Brief Review. *Acta Med Port* 2020;33(3):198-201

4. Braaten KP, Laufer MR. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1(1):2-1.
5. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, Sings HL, Perez G, Haupt RM, Saah AJ, Lievano F, Velicer C, Drury R, Kuter BJ. An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34: 983-91
6. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-23.
7. European Medicines Agency. Annexe I. Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf. Accessed 15 Set 2021
8. Global HPV Vaccine Introduction Overview Projected and current national introductions, demonstration/pilot projects, gender-neutral vaccination programs, and global HPV vaccine introduction maps (2006-2022)
9. Programa Nacional de Vacinação 2020. Norma nº 018/2020 de 27/09/2020. <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx>. Accessed 20 Aug 2021
10. Pista A, Freire de Oliveira C, Cunha MJ, Paixao MT, Real O. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women in Portugal. The CLEOPATRE Portugal Study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 1150-1158.
11. Pista A, Freire de Oliveira C, Lopes C, Cunha MJ on behalf of the CLEOPATRE Portugal Study Group. Human Papillomavirus Type Distribution in Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3 and Cervical Cancer in Portugal A CLEOPATRE II Study. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:500-506.
12. GLOBOCAN. <https://gco.iarc.fr/causes/infections>. Accessed 15 Aug 2021
13. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, Steinau M, Watson M, Wilkinson EJ, Hopenhayn C, Copeland G, Cozen W, Peters ES, Huang Y, Saber MS, Altekruse S, Goodman MT. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *HPV Typing of Cancers Workgroup. J Natl Cancer Inst* 2015;107(6)
14. Human papillomavirus vaccination. ACOG Committee Opinion No. 809. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2020;136:e15-21.
15. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer*. 2017 Apr 11;12:19.
16. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Aug 16;68(32):698-702
17. Luxembourg A. 9vHPV immunogenicity and safety trial in mid-adult females. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA. June 26, 2019
18. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, Clavel C, Luna J, Myers E, Hood S, Bautista O, Bryan J, Taddeo FJ, Esser MT, Vuocolo S, Haupt RM, Barr E, Saah A. Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalente human papillomavirus (types 6, 11,16,18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373:1949-1957
19. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines*. 2009;5:705-19.
20. Huang T, Liu Y, Li Y, Liao Y, Shou Q, Zheng M, Liao X, Li R. Evaluation on the persistence of anti-HPV immune responses to the quadrivalent HPV vaccine in Chinese females and males: Up to 3.5 years of follow-up. *Vaccine* 2018;36:1368-74.
21. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, Quiterio M, Lazcano-Ponce E. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)-The MAM Study. *Vaccine*. 2015;33:5640-6
22. Money DM, Moses E, Blitz S, Vandriel SM, Lipsky N, Walmsley SL, Loutfy M, Trotter S, Smaill F, Yudin MH, Klein M, Harris M, Cohen J, Wobeser W, Bitnun A, Lapointe N, Samson L, Brophy J, Karatzios C, Ogilvie G, Coutlée F, Raboud J. HIV viral suppression results in higher antibody responses in HIV-positive women vaccinated with the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine*. 2016;34:4799-806
23. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, Del Rosario-Raymundo MR, Verheijen RH, Quek SC, da Silva DP, Kitchener H, Fong KL, Bouchard C, Money DM, Ilancheran A, Cruickshank ME, Levin MJ, Chatterjee A, Stapleton JT, Martens M, Quint W, David MP, Meric D, Hardt K, Descamps D, Geeraerts B, Struyf F, Dubin G. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet*. 2014; 384:2213-2227
24. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, Poncelet S, Zahaf T, Hardt K, Descamps D, Dubin G. Immunogenicity and tolerability of na HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine*. 2009;27:581-587
25. Zhu F, Li J, Hu Y, Zhang X, Yang X, Zhao H, Wang J, Yang J, Xia G, Dai Q, Tang H, Suryakiran P, Datta SK, Descamps D, Bi D,

Struyf F. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese girls and women aged 9 to 45 years. *Human vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10:1795-806

26. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallary S, Bautista OM, Bryan J, Vuocolo S, Haupt RM, Saah A. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer* 2011;105:28–37.

27. Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Human vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10:3435-45.

28. Schwarz TF, Galaj A, Spaczynski M, Wysocki J, Kaufmann AM, Poncelet S, Suryakiran PV, Folschweiller N, Thomas F, Lin L, Struyf F. Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18 AS04- adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15-55 years of age. *Cancer Medicine*. 2017;6:2723-31

29. Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haeffliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines. *Vaccine*. 2008; 26 (Suppl 10): K62-K67.

30. Luxembourg A. 9vHPV Vaccine for Mid-Adult Persons (27-45 yo) Results from Clinical Studies. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA, June 20, 2018

31. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, McNeil S, Stapleton JT, Bouchard C, Martens MG, Money DM, Quek SC, Romanowski B, Vallejos CS, Ter Harmsel B, Prilepskaya V, Fong KL, Kitchener H, Minkina G, Lim YKT, Stoney T, Chakhtoura N, Cruickshank ME, Savicheva A, da Silva DP, Ferguson M, Molijn AC, Quint WGV, Hardt K, Descamps D, Suryakiran PV, Karkada N, Geeraerts B, Dubin G, Struyf F. Efficacy, safety, and immunogenicity of the hu-

man papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16:1154-68

32. Wei L, Xie X, Liu J, Zhao Y, Chen W, Zhao C, Wang S, Liao X, Shou Q, Qiu Y, Qiao Y, Saah AJ. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up. *Vaccine*. 2019;37(27):3617-3624

33. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-1348

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Berta López – Conceção e estruturação do trabalho, recolha de dados e pesquisa bibliográfica, seleção dos dados e evidência científica, composição do artigo.

Vera Veiga – correção e revisão crítica do artigo

Daniel Pereira da Silva – orientação e revisão crítica do artigo

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não apresentar qualquer conflito de interesse na produção deste artigo.

O presente artigo surge na sequência da monografia final do Curso de Ginecologia Oncológica organizado pelo Colégio de Ginecologia Oncológica, com o título “Justifica-se a vacinação contra o HPV nas mulheres para além do PNV”.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Berta Lopez

E-mail: bertag_l83@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2500-2152>

RECEBIDO EM: 06/04/2022

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 29/07/2022