

Consenso Nacional

sobre

VACINAS CONTRA HPV



SPG

SOCIEDADE
PORTUGUESA DE
GINECOLOGIA

Secção Portuguesa
de Colposcopia e Patologia
do Trato Genital Inferior

Consenso Nacional

sobre

VACINAS CONTRA HPV

Apoio à impressão



SOCIEDADE
PORTUGUESA DE
GINECOLOGIA

Secção Portuguesa
de Colposcopia e Patologia
do Trato Genital Inferior

Consenso Nacional

sobre **VACINAS CONTRA HPV**

Organização

Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior (SPCPTGI)
Sociedade Portuguesa de Ginecologia

Participantes

Adelaide Vitorino	José Maria Moutinho
Amália Pacheco	Jorge Borrego
Amélia Pedro	Luís Varandas
Ângela Pista	Maria Clara Bicho
Ana Matos	Margarida Barros
Ana Quintas	Pedro Vieira Baptista
Cláudia Marques	Rita Sousa
Daniel Pereira da Silva	Rui Medeiros
Fernanda Águas	Rui Nogueira
Fernanda Rodrigues	Teresa Fraga
José Alberto Moutinho	Virgínia Monteiro

Colaboração

Sociedade Portuguesa de Pediatria
Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral
Sociedade Portuguesa do Papiloma Vírus Humano
Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia

PREFÁCIO

O cancro do colo do útero é a segunda causa de morte em Portugal nas mulheres jovens, em idade fértil. O Vírus do papiloma humano, é o agente carcinogénico para as lesões pré-malignas do trato genital inferior e cancro invasivo do colo, vagina, vulva e ânus.

A descoberta da vacina contra o HPV veio introduzir novos horizontes na prevenção dos cancros causados por este vírus.

Em Portugal, as vacinas contra infeções por vírus do papiloma humano, foram comercializadas em 2006 e 2007.

Em 2008, a vacina foi introduzida no Plano Nacional de Vacinação.

Foram redigidos dois Consensos sobre a Vacina do HPV, respetivamente em 2007 e 2010. Os estudos e ensaios clínicos que decorreram desde então foram decisivos para obrigatoriedade de uma revisão dos consensos anteriores.

Em janeiro de 2017, a introdução de uma nova vacina no Plano Nacional de Vacinação veio alterar paradigmas anteriores, o que reforçou a intenção de alterar os consensos prévios.

Este documento reflete os avanços clínicos e científicos emergentes à data da sua publicação, e pretende uniformizar normas de atuação baseadas na evidência científica. São recomendações e orientações para a prática clínica, não devendo ser interpretados como normas rígidas de conduta do clínico para com o seu doente.

Agradeço a todos os Colegas que com a sua disponibilidade, esforço e dedicação participaram na elaboração deste documento.

Virgínia Monteiro

Presidente da Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior
da Sociedade Portuguesa de Ginecologia

“Harald zur Hausen, went against current dogma and postulated that oncogenic human papilloma virus (HPV) caused cervical cancer, the second most common cancer among women. He realized that HPV-DNA could exist in a non-productive state in the tumours, and should be detectable by specific searches for viral DNA. He found HPV to be a heterogeneous family of viruses. Only some HPV types cause cancer. His discovery has led to characterization of the natural history of HPV infection, an understanding of mechanisms of HPV-induced carcinogenesis and the development of prophylactic vaccines against HPV acquisition.”

Comité do Prémio Nobel da Fisiologia ou Medicina de 2008

ÍNDICE

- 07 **A. Introdução**
- 08 **B. Papiloma Vírus Humano, carcinogénese e lesões associadas**
- 10 **C. Vacinas profiláticas contra o HPV**
 - 1. Bases imunológicas e imunogenicidade das vacinas
 - 2. Eficácia das vacinas
 - 3. Indicações, contraindicações e recomendações gerais
 - 4. Segurança das vacinas e efeitos secundários
- 17 **D. Efeitos na substituição dos génotipos de HPV**
- 18 **E. Impacto da vacina no rastreio do cancro do colo do útero**
- 19 **F. Recomendações da vacinação para além do PNV**
 - 1. Mulheres não vacinadas no PNV
 - 2. Mulheres com lesões cervicais pré-invasivas
 - 3. Vacinação em rapazes e homens
- 24 **G. Recomendações em situações especiais**
 - 1. Vacinação em doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
 - 2. Vacinação em doentes em tratamento imunossupressor e/ou biológico
 - 2.1. Vacinação em doentes com Lúpus eritematoso sistémico
 - 2.2. Vacinação em doentes com doença inflamatória intestinal
 - 2.3. Vacinação em doentes transplantados
 - 3. Vacinação em doentes com síndrome de insuficiência medular congénita e em doentes com imunodeficiência primária
 - 4. Vacinação em doentes sobreviventes de cancro
 - 5. Vacinação em doentes com papilomatose respiratória recorrente (PRR)
- 33 **H. Resumo das recomendações**
- 38 **I. Referências**
- 47 **J. Anexos**

ABREVIATURAS

- AGC - Atipia das células glandulares
- AIN - Neoplasia intraepitelial do ânus
- AIS - Adenocarcinoma *in situ*
- ASC-US - Atipia das células escamosas de significado indeterminado
- CCU - Carcinoma do colo do útero
- CDC - *Centers of Disease Control and Prevention*
- CIN - Neoplasia intraepitelial do colo do útero
- CIN 1 - Neoplasia intraepitelial do colo do útero grau 1
- CIN 2 - Neoplasia intraepitelial do colo do útero grau 2
- CIN 2+ - Neoplasia intraepitelial do colo do útero grau 2 ou mais grave
- CIN 3 - Neoplasia intraepitelial do colo do útero grau 3
- CIN 3+ - Neoplasia intraepitelial do colo do útero grau 3 ou mais grave
- DII - Doenças inflamatórias intestinais
- EMA - *European Medicines Agency*
- FDA - *Food and Drug Administration*
- GACVS - *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*
- HPV - Vírus do Papiloma Humano
- HPV-AR - Vírus do Papiloma Humano de alto risco
- HPV-BR - Vírus do Papiloma Humano de baixo risco
- HSIL - Lesão escamosa intraepitelial de alto grau
- IARC - *International Agency for Research on Cancer*
- IMC - Insuficiência medular congênita
- LSIL - Lesão escamosa intraepitelial de baixo grau
- MSM - *Men who have sex with man* (homens que têm sexo com homens)
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- PAIN - Neoplasia intraepitelial perianal
- PEIN - Neoplasia intraepitelial perineal
- PIB - Produto interno bruto
- PIN - Neoplasia intraepitelial do pênis
- PNV - Programa Nacional de Vacinação
- PRR - Papilomatose respiratória recorrente
- Post-hoc - Análise não prevista no protocolo
- RCM - Resumo das características do medicamento
- SOE - Sem outra especificação
- VLP - Partículas semelhantes ao vírus
- VAERS - *Vaccine Adverse Events Reporting System*
- VPP - Valor preditivo positivo
- VPN - Valor preditivo negativo

A. Introdução

O Vírus do Papiloma Humano (HPV) é considerado um carcinogéneo humano, de acordo com os critérios da International Agency for Research on Cancer (IARC). É responsável por quase todos os casos de cancro do colo do útero,^{1,2} das lesões pré-invasivas e invasivas anogenitais, da cabeça e pescoço, assim como de condilomas anogenitais e da papilomatose respiratória recorrente.²

Anualmente são diagnosticados, a nível mundial, cerca de 527.600 casos de cancro do colo do útero, morrendo perto de 265.700 mulheres em consequência dos mesmos.³ Cerca de 97.215 casos de cancro não cervical são atribuídos à infeção por HPV, distribuídos da seguinte forma: 50.780 em homens (26.775 na orofaringe, 13.485 no ânus e 520 no pénis) e 46.435 em mulheres (25.600 na vulva/vagina, 6.048 na orofaringe e 14.787 no ânus).⁴

Na Europa, calcula-se que o vírus é responsável por 44.000 novos casos de cancro e 284.000 a 540.000 novas lesões pré-cancerosas anogenitais. Os tipos de HPV 16/18/31/33/45/52/58 estão relacionados com 90% dos cancros e com 82% das lesões escamosas intraepiteliais de alto grau (HSIL). Em mais de 750.000 novos casos de condilomas genitais, os tipos 6/11 estão presentes em 90%.⁵

O cancro invasivo do colo do útero constitui a segunda causa de morte em mulheres com menos de 44 anos. Em Portugal, a sua incidência padronizada, segundo o Registo Oncológico Nacional de 2010, é de 8,9/100.000.⁶

A vacinação tem demonstrado ser uma das armas mais eficazes e custo-efetivas em termos de Saúde Pública. Há mais de 200 anos, Edward Jenner demonstrou pela primeira vez que a vacinação oferecia proteção contra a varíola. Em todo o mundo, estima-se que os programas de imunização previnam cerca de 2,5 milhões de mortes por ano. A declaração da erradicação global da varíola, em 1980, e a redução global de outras doenças passíveis de prevenção por vacinação são exemplos modelo de controle de doenças através da imunização.

A aprovação das vacinas contra os HPV 16 e 18 disponibilizou um meio eficaz de prevenção primária, possibilitando uma redução deste problema de saúde pública, assim como reduzir o impacto emocional e os custos financeiros inerentes às lesões relacionadas com o HPV.^{7:8,9} Os tipos HPV 31, 33,45, 52 e 58 são responsáveis por um acréscimo de 16 a 20% dos casos de carcinoma do colo do útero (CCU), sendo o conjunto dos sete tipos (16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) responsável por cerca de 90% de casos de CCU, a nível mundial.¹⁰

Em 2008, Portugal incluiu a vacina contra o HPV no Plano Nacional de Vacinação (PNV), para todas as jovens com 13 anos de idade, tendo tal constituído um avanço considerável numa perspetiva de saúde pública. Entre 2009 e 2011 foi feita, no âmbito do PNV, a repescagem de todas as jovens até aos 17 anos. A vacina nonavalente foi incluída no PNV em janeiro de 2017.

B. Papiloma Vírus Humano, carcinogénese e lesões associadas

O HPV é um vírus de ADN sem invólucro, com cerca de 8.000 pares de bases e uma cápside viral composta por dois tipos de proteínas: L1 e L2.⁹

Estão descritos mais de 200 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 infetam preferencialmente o trato anogenital. O HPV é um vírus que infeta as camadas basais dos epitélios, às quais tem acesso através de microtraumatismos, nomeadamente durante o ato sexual. O seu ciclo de vida decorre nas células da pele e das mucosas, durante o processo de diferenciação que estas sofrem até atingirem as camadas superficiais do epitélio. Estão descritos dois tipos de infeção: **a produtiva**, em que o ciclo de vida do HPV termina na morte da célula superficial com libertação de inúmeras partículas virais infetantes; e **a não-produtiva**, com a integração do DNA no genoma da célula hospedeira e com a consequente interrupção do ciclo de vida viral, sem possibilidade de formação de novos viriões, adquirindo as células infetadas a capacidade de transformação neoplásica.

Os vários genótipos de HPV têm diferentes potenciais de transformação maligna. Em termos moleculares, um genótipo diferencia-se do outro pelo facto de os nucleótidos estruturais do gene que codifica a proteína L1 da sua cápside apresentarem uma diferença sequencial superior a 10%.⁹

A IARC classifica os HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66 como Vírus do Papiloma Humano de alto risco (HPV-AR) e os HPV 6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 como Vírus do Papiloma Humano de baixo risco (HPV-BR). Alguns genótipos têm um potencial oncogénico incerto. Os genótipos 16 e 18 são responsáveis, para além do cancro do colo do útero, por uma fração variável de cancro de vulva, vagina, pénis, ânus e orofaringe. Os genótipos 6 e 11 causam, principalmente, lesões cervicais, vulvares e vaginais de baixo grau, sendo responsáveis por 90% das verrugas anogenitais ou condilomas acuminados.¹¹

Em Portugal, o estudo CLEOPATRE evidenciou, na população feminina, uma prevalência da infeção por HPV de 19,4%, sendo que em 76,5% dos casos estavam envolvidos vírus de alto risco oncogénico (HPV-AR).¹² Como a maioria das infeções sexualmente transmissíveis, o seu pico de incidência ocorre no adulto jovem, sendo mais rara depois dos 30 anos. A partir dos 50-55 anos, observa-se um aumento na prevalência, que poderá ser explicado por novos contactos sexuais ou imunossenescência, o que permite a expressão de infeções latentes, até então indetetáveis.¹³ A nível mundial, estima-se que 80% da população tenha tido um episódio de infeção por HPV durante a sua vida.¹⁴ A resolução espontânea da infeção é comum. As infeções associadas aos genótipos de alto risco têm menor probabilidade de regressão.^{15,16} Um estudo de 1998, efetuado em jovens universitárias, demonstrou que 70% das novas infeções por HPV se resolveram espontaneamente aos 12 meses e 91% aos 24.¹⁵

A carcinogénese induzida pelo HPV tem sido mais estudada relativamente ao colo do útero. Foram definidos três mecanismos de defesa que influenciam a ação carcinogénica do HPV:

o primeiro é o **sistema imunológico** (em cerca de 10% da população considerada saudável, este sistema é incapaz de combater eficazmente a infecção pelo HPV, ficando assim criadas as condições para a sua persistência);⁹ o segundo, que depende em parte da **hereditariedade**, é a inibição da expressão dos genes do HPV na célula (a proteína E6 promove a degradação da p53 e a proteína E7 promove a degradação da pRb celular, conduzindo a um descontrolo da proliferação celular e dos mecanismos de reparação do DNA);¹⁷ o terceiro é a **capacidade da célula em “silenciar”** os transcritos virais através da ação de citocinas, metilação ou efeitos epigenéticos, o que é influenciado por fatores ambientais, tais como a contraceção hormonal, o tabagismo e a alimentação.¹⁸ A persistência da infecção por um HPV-AR é causa necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento do carcinoma do colo do útero (CCU).¹⁹ A carcinogénese do colo do útero é um processo multifatorial associado à infecção persistente pelo HPV-AR, com uma evolução relativamente lenta (15 a 25 anos, desde a infecção), proporcionando oportunidades de intervenção na prevenção.

Nos homens, os dados sobre a prevalência e a história natural da infecção por HPV indicam que a incidência média acumulada em heterossexuais entre os 18 e os 44 anos oscila entre os 56 e 65%, dos quais 26 a 50% são causados por HPV-AR. Os genótipos mais prevalentes são o 16, o 31, o 51 e o 84. O epitélio do pénis (sem zona de transformação, contrariamente ao colo uterino) é menos recetivo à infecção. A infecção múltipla e a localização no sulco balano-prepucial são fatores associados à persistência de infecção.²⁰

C. Vacinas profiláticas contra o HPV

Estão atualmente disponíveis três vacinas em Portugal. Todas elas são geradas por tecnologia recombinante e compostas por partículas semelhantes aos vírus-VLP (*virus like particles*). As VLPs são produzidas através da clonagem do principal gene da cápside viral (L1) de diferentes genótipos de HPV e expressas em vetores (baculovirus, no caso da vacina bivalente, e leveduras, nas vacinas quadrivalente e nonavalente). Estas VLPs têm grande semelhança com os viriões do HPV, mas não contêm material genético, pelo que não são infecciosas nem oncogénicas. Induzem níveis elevados de anticorpos neutralizantes quando administradas por via intramuscular.

Além das VLPs, que estimulam a resposta dos anticorpos, as vacinas contêm adjuvantes que aumentam a imunogenicidade das VLPs – o que permite prolongar a imunidade com menor dose de antígeno e ter uma resposta imune 60 a 100 vezes superior à induzida pela infeção natural.²¹

	Bivalente (Cervarix®)	Quadrivalente (Gardasil®)	Nonavalente (Gardasil® 9)
Laboratório	GlaxoSmithKline	MSD	MSD
Tipos de VLP	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18 31, 33, 45, 52, 58
Dose de proteínas	20/20 µg	20/40/40/20 µg	30/40/60/40 20/20/20/20/20 µg
Células Produtoras	<i>Baculovirus com células H1-5 do Trichoplusia ni</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adjuvante	AS04: 500 µg hidróxido de alumínio e 50 µg de lípido A 3-O-desacilo-4'-monofosforilo	AAHS: 225 µg de amorfo de sulfato de hidroxofosfato de alumínio	AAHS: 500 µg de amorfo de sulfato de hidroxofosfato de alumínio

O principal objetivo da vacinação consiste na prevenção, a longo prazo, do CCU.²¹ A **médio prazo**, é a prevenção das lesões precursoras do CCU, Neoplasia intraepitelial do colo do útero grau 3 (CIN3) e Adenocarcinoma *in situ* (AIS). A **curto prazo**, é uma redução significativa dos resultados citológicos cervicais anómalos e respetivos procedimentos diagnósticos e terapêuticos.²¹ Os objetivos associados são a prevenção de outros cancros relacionados com o HPV. As vacinas também previnem as neoplasias precursoras da vulva e vagina.^{7;8}

As vacinas quadrivalente e nonavalente oferecem também proteção contra as verrugas genitais e, provavelmente, contra a papilomatose respiratória recorrente (PRR), causada pelos tipos HPV 6 e 11.²²

1. Bases imunológicas e imunogenicidade das vacinas

Na maior parte dos indivíduos, a infeção natural por HPV desencadeia fraca resposta da imunidade celular, uma vez que não ocorre citólise ou necrose. Durante o ciclo de vida do HPV, não ocorre virémia, mas apenas uma ligeira exposição ao sistema imunológico. Os anticorpos anti-L1 produzidos em resposta à infeção natural aparecem tardiamente e em baixas concentrações. Estima-se que só em 50% dos casos haja produção de anticorpos.²³

A resposta serológica de anticorpos é mais forte após vacinação, devido à elevada imunogenicidade das VLPs, aos adjuvantes específicos e à via de administração – as vacinas são administradas por via intramuscular, resultando num rápido acesso aos gânglios linfáticos, pelo que são altamente imunogénicas, devido à sua capacidade de ativar tanto a imunidade natural, como a adquirida.²¹

Não foi identificado o nível mínimo de anticorpos associado à proteção conferida para as lesões relacionadas com os genótipos de HPV incluídos em qualquer das vacinas.^{7,8;23}

Globalmente, ocorre seroconversão em 97 a 100% da população vacinada.

2. Eficácia das vacinas

As vacinas contra o HPV têm eficácia profilática, pois impedem a infeção pelos respetivos genótipos, mas não apresentam eficácia terapêutica, sendo que o potencial preventivo é maior quando aplicado a indivíduos não expostos. Foi demonstrada proteção cruzada significativa contra os genótipos de HPV 31, 33 e 45, na vacina bivalente, e para o tipo HPV 31, na vacina quadrivalente.^{7,8}

Para o desenvolvimento clínico das vacinas, as lesões de alto grau cervicais e anais foram consideradas como as lesões precursoras do carcinoma invasivo, sendo marcadores clínicos indiretos na avaliação da eficácia da vacinação contra o cancro do colo do útero e cancro do ânus por organismos internacionais credenciados como a *Food and Drug Administration (FDA)*, *European Medicines Agency (EMA)* e a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Os resultados dos ensaios clínicos de fase II e III com as vacinas bivalente e quadrivalente demonstraram elevada segurança, imunogenicidade e eficácia na prevenção de infeções por HPV e lesões pré-cancerígenas cervicais associadas, especialmente se administradas em jovens antes da sua primeira relação sexual. Ensaios clínicos com a vacina nonavalente apresentam elevada segurança, imunogenicidade e eficácia na prevenção de infeção e neoplasias cervicais relacionadas com os genótipos presentes na vacina, sugerindo que esta tem alto potencial para reduzir significativamente a carga da doença associada ao HPV.^{22; 24; 25}

Apesar de as vacinas não terem eficácia terapêutica, demonstraram eficácia na prevenção da reativação e reinfeção pelos genótipos presentes na vacina. Nos ensaios clínicos em que foram avaliadas mulheres previamente infetadas por um ou mais dos genótipos incluídos na vacina, a sua eficácia foi de 100% na prevenção de CIN2+, na avaliação aos 3 anos.²⁶ Foi avaliado um grupo de mulheres que no passado tiveram uma infeção por um ou mais tipo de vírus da vacina

quadrivalente, ou seja, seropositivas e DNA negativas. Foi demonstrada eficácia da vacina quadrivalente contra nova doença cervical e anogenital externa relacionada com o mesmo tipo de HPV da vacina que tinha sido previamente eliminado. Ficou demonstrada a tolerância da vacina nesta população.²⁷

Os condilomas anogenitais são das doenças sexualmente transmissíveis mais frequentes a nível mundial – 90% estão relacionados com o HPV 6 e 11, embora estejam associados a múltiplos genótipos, incluindo alguns de alto risco. De acordo com o estudo HERCOLES, a vacinação contra o HPV 6, 11 e 16 tem um papel importante na prevenção dos condilomas anogenitais em mulheres e homens.²⁸

A vacinação contra os genótipos 6 e 11 (quadrivalente e nonavalente) é o método mais eficaz na prevenção primária de condilomas acuminados, obtendo-se a máxima eficácia se administradas antes do início da actividade sexual. Alguns modelos, com base em dados extraídos de ensaios clínicos e nos custos associados ao diagnóstico e tratamento de condilomas para os sistemas de saúde, prevêem que a vacina é custo-efetiva.²⁹

A proteção contra doença associada aos genótipos 31, 33, 45, 52 e 58 foi avaliada no ensaio principal do programa de estudo da vacina nonavalente, que envolveu 14.214 mulheres dos 16 aos 26 anos (7.099 no ramo de Gardasil® 9 e 7.105 no de Gardasil®). Neste ensaio clínico, a vacina nonavalente demonstrou eficácia na prevenção de doença cervical, vulvar e vaginal e de infeção persistente associada a HPV 31,33,45,52 e 58. No caso dos HPV 6,11,16 e 18, a resposta dos anticorpos não foi inferior nos indivíduos que fizeram a Gardasil® 9, quando comparados com os que fizeram Gardasil®.²²

Nos homens, a eficácia da vacina quadrivalente foi avaliada num ensaio clínico randomizado e com dupla ocultação, incidindo sobre indivíduos dos 16 aos 26 anos de idade, na proteção contra condilomas genitais, neoplasia intraepitelial do pénis (PIN), neoplasia intraepitelial perineal (PEIN), neoplasia intraepitelial perianal (PAIN), neoplasia intraepitelial do ânus (AIN) e também na infeção persistente pelos HPV 6, 11, 16 e 18. Verificou-se proteção significativa contra lesões genitais externas (condilomas genitais, PIN, PAIN ou PEIN – 90,6%; 70,1%; 98,2% e 95%, respetivamente. A eficácia contra AIN de qualquer grau não foi demonstrada, dada a escassez de casos (0 no grupo da vacina e 4 no grupo placebo).

A eficácia contra infeção anal persistente, AIN e cancro do ânus foi avaliada no subgrupo de 598 homens que referiram ter sexo anal. Na avaliação de seguimento, a prevenção contra AIN 2/3 associada aos genótipos 6, 11, 16 e 18 foi de 79,4% (8,8 a 95,4% - IC95%); considerando apenas os genótipos 16 e 18 do HPV foi de 86,6% (0,0 a 99,7% - IC de 95%). A duração da proteção contra o cancro do ânus é atualmente desconhecida.³⁰

Múltiplos estudos pós-comercialização das vacinas, em países que implementaram programas de imunização sistemática com alta taxa de cobertura, sugerem uma efetividade muito alta ao nível da população, com reduções de mais de 80% na prevalência de infeção pelos genótipos presen-

tes nas vacinas, bem como na incidência de verrugas genitais e lesões cervicais de alto grau.²⁵

Portugal tem atualmente a maior taxa de cobertura vacinal na Europa, rondando os 94%. Desde a introdução da vacina, verificaram-se valores de cobertura vacinal superiores a 85% para as várias coortes abrangidas (mesmo para a terceira dose do esquema vacinal) e, embora ainda não existam estudos sobre a efetividade da vacina, será expectável uma redução significativa na incidência de infeção pelos quatro tipos de HPV vacinais e de condilomas genitais associados aos tipos 6 e 11. A coorte que completou 14 anos em 2015 (nascidos em 2001) apresentou uma cobertura de 91%, para 2 doses, e 72%, para 3 doses. Após a mudança do esquema recomendado para a vacina HPV (2 doses no período compreendido entre os 10 e os 13 anos), observa-se que em dezembro de 2016 a coorte de nascidas em 2002 atingiu 86% (2.ª dose) e nas coortes de nascidas em 2003, 2004 e 2005 os valores para a 2.ª dose variam entre 71% e 78%.^{31,32}

3. Indicações, contraindicações e recomendações gerais

A vacina bivalente está indicada para a prevenção de lesões pré-cancerosas anogenitais (colo do útero, vulva, vagina e ânus) e do cancro do colo do útero e do ânus, causalmente relacionados com os HPV 16 e 18.⁷

A vacina quadrivalente está indicada para a prevenção de lesões genitais pré-cancerosas (colo do útero, vulva e vagina), lesões anais pré-cancerosas, cancro do colo do útero, cancro do ânus e condiloma acuminado causalmente relacionados com os HPV 6,11,16 e 18.⁸

A vacina nonavalente está indicada para a prevenção de lesões pré-cancerosas e cancros do colo do útero, da vulva, da vagina, do ânus e condiloma acuminado, causados pelos tipos de HPV 6,11,16,18,31,33,45,52 e 58.⁷⁷

A administração é intramuscular para todas as vacinas, de acordo com o seguinte esquema:

Vacina	Idade de início	Esquema de imunização
Cervarix®	9 aos 14 anos	Duas doses – 2ª dose entre os 5 e 13 meses, após 1ª dose*
	15 anos em diante	Três doses – aos 0, 1 e 6 meses**
Gardasil®	9 aos 13 anos	Duas doses – 2ª dose 6 meses, após 1ª dose****
	≥14 anos	Três doses – aos 0, 2 e 6 meses***
Gardasil® 9	9 aos 14 anos	Duas doses – 2ª dose entre os 5 e os 13 meses, após a 1ª dose*
	≥15 anos	Três doses – aos 0, 2 e 6 meses***

*Se a 2ª dose for administrada antes do 5º mês após a 1ª dose, deve ser administrada uma 3ª dose;

** Se necessário, a 2ª dose pode ser administrada entre 1 e 2,5 meses e a 3ª entre 5 e 12 meses, após a 1ª dose;

***Se necessário a 2ª dose pode ser administrada no 1 mês após a 1ª e a 3ª dose 3 meses após a 2ª dose;

****Se a segunda dose da vacina for administrada menos de 6 meses após a primeira dose, deverá ser sempre administrada uma terceira dose.

As 3 doses devem ser administradas no período de 1 ano

O local de administração recomendado é a região deltoide ou a anterolateral superior da coxa.^{7,8} Não podem ser administradas por via endovenosa, subcutânea ou intradérmica. Recomenda-se que os indivíduos vacinados permaneçam em observação durante 15 minutos após a administração da vacina, atendendo a que podem ocorrer episódios de síncope. Estes são comuns a todas as vacinas e mais frequentes nos adolescentes e adultos jovens. Os casos de síncope vaso-vagal foram os efeitos adversos mais frequentemente reportados, aumentando quando há coadministração de outras vacinas, sobretudo entre adolescentes. Não se conhecem estudos que avaliem as implicações da passagem da vacina bivalente para qualquer das outras.^{7,8}

Os indivíduos a quem foi previamente administrada a vacina quadrivalente, com qualquer número de doses, inclusive o esquema recomendado de 3 doses, podem receber 3 doses de Gardasil® 9.³³ Segundo as recomendações do CDC, em raparigas que iniciaram esquema de vacinação com a vacina bivalente ou quadrivalente, o esquema pode ser terminado com a vacina nonavalente sem que haja evidência de proteção adicional.^{34,33} A vacina nonavalente também pode ser administrada em mulheres previamente vacinadas, desde que respeitado o intervalo de 12 meses após a última dose, sendo bem tolerada e altamente imunogénica nestes casos.³⁵ Esta proteção adicional é benéfica apenas nas mulheres.³⁴

Está demonstrado que estas vacinas podem ser administradas de forma concomitante, desde que inoculadas em local diferente, com a da hepatite B (recombinante) e com o reforço combinada contra a difteria, tétano e tosse convulsa, com ou sem poliomielite inativada.^{7,8}

As vacinas contra o HPV não são vacinas vivas. Podem potencialmente ser administradas em simultâneo ou em qualquer altura, antes ou após vacinas vivas ou inativadas.^{7,8}

Não são necessários testes serológicos para pesquisa de HPV antes ou após vacinação.³⁶

O uso de contraceptivos hormonais não teve influência na resposta imunológica para nenhuma das vacinas, conforme demonstrado em ensaios clínicos.^{7,8}

As vacinas não estão recomendadas na gravidez. No entanto, não é necessária a sua exclusão antes de iniciar a vacinação. Ainda assim, os estudos disponíveis à data (Gardasil®) não mostram aumento do número de desfechos adversos ou complicações em grávidas expostas à vacina.

As vacinas quadrivalente e nonavalente podem ser administradas durante a amamentação.^{7,8}

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença aguda grave que curse com febre. No entanto, a presença de infeção ligeira não é uma contra-indicação para a imunização.^{7,8}

As vacinas estão contra-indicadas quando há hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.^{7,8}

Os indivíduos que desenvolvam sintomas indicativos de hipersensibilidade à vacina não devem receber doses adicionais.^{7,8}

Para qualquer das vacinas, é importante garantir a aplicação dos protocolos de conservação (cadeia de frio), de administração (zona anatómica, via e técnica) e de prevenção de reações adversas (anamnese prévia e vigilância pós-vacinal).^{7,8} É importante garantir o registo e favore-

cer cumprimento de programa de vacinação completo.

A vacinação não substitui o rastreio do cancro do colo do útero, conforme as recomendações aprovadas, atendendo ao facto de as vacinas não serem 100% eficazes, não protegerem contra as lesões associadas a genótipos não cobertos pela vacina e existirem coortes de mulheres mais velhas maioritariamente não vacinadas.

4. Segurança das vacinas e efeitos secundários

Estas vacinas não contêm material genético, tendo por isso um perfil de segurança bem definido. Os dados de segurança das 3 vacinas são tranquilizadores. De acordo com o VAERS (*Vaccine Adverse Events Reporting System*), foram distribuídas 60 milhões de doses nos Estados Unidos e não há dados sugerindo efeitos adversos severos relacionados com a vacina.^{36,37}

Os efeitos adversos mais frequentes com a **vacina bivalente** foram dor, fadiga, rubor, edema febre, sintomas gastrointestinais (diarreia, náuseas e vômitos), cefaleias, mialgia e artralguas.³⁸ No estudo VIVIANE, quer na análise interina aos 4 anos, quer no seguimento aos 7 anos, verificou-se que os efeitos adversos locais foram mais frequentes no grupo vacinado do que no grupo de controlo (dor, rubor e edema no local da injeção).^{39,40}

A **vacina quadrivalente** foi descrita como segura em múltiplas revisões, incluindo estudos pré e pós-aprovação para uso clínico.⁴¹

No ensaio clínico randomizado FUTURE II, a percentagem de mulheres que relatou efeitos adversos no local da injeção foi maior no grupo vacinado do que no grupo placebo, sendo o mais comum a dor no local da injeção. A percentagem de efeitos adversos graves reportados foi igual nos 2 grupos.⁴²

Globalmente, os efeitos adversos reportados foram consistentes com os descritos nos ensaios clínicos pré-aprovação e com os publicados em 2009; os mais frequentes consistiram em: síncope, dor no local da injeção, tonturas, náusea, cefaleias, reações de hipersensibilidade, urticária.

Não existe evidência que permita associar a vacina contra o HPV com encefalomielite disseminada aguda, mielite transversa, neuromielite ótica, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia crónica desmielinizante, neurite braquial, esclerose lateral amiotrófica, artralgia transitória, pancreatite, fenómenos tromboembólicos ou estados de hipercoagulação.⁴³

As doenças autoimunes manifestam-se muitas vezes em adolescentes e adultos jovens, altura em que a maioria das vacinas são administradas. Dadas as várias questões de segurança que se têm levantado, têm sido realizados vários estudos pós-comercialização no sentido de esclarecer esta situação.

Num estudo observacional que incluiu 186.629 mulheres, com idades entre os 9 e 26 anos, que receberam pelo menos uma dose de vacina, foi avaliado o aparecimento de doenças autoimunes tais como: trombocitopenia autoimune, anemia hemolítica autoimune, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide, diabetes tipo I, doença de Hashimoto, doença de Graves, esclerose

rose múltipla, encefalomielite aguda disseminada e outras doenças desmielinizantes. Não foi encontrada qualquer relação entre o aparecimento da doença e a idade, altura da vacinação ou dose.⁴⁴

Outro estudo prospetivo, caso-controlo, com 6,5 anos de seguimento, revelou que a administração da vacina não aumenta o risco de esclerose múltipla, doenças do tecido conjuntivo, diabetes tipo I, tiroidite autoimune e púrpura trombocitopénica idiopática.⁴⁵ Um estudo coorte conduzido na Dinamarca e Suécia incluiu 3.983.824 adolescentes e mulheres entre os 10 e 44 anos. Foram vacinadas 789.082 e administradas 1.927.581 doses, não se tendo verificado aumento de risco de esclerose múltipla ou outra doença desmielinizante.⁴⁶

A análise combinada do perfil de segurança da **vacina nonavalente** incluiu 7 estudos de fase 3, num total de 12.583 raparigas e 3.193 rapazes dos 9 aos 26 anos.^{22;47;48;49;50;51} Concluiu-se que a vacina foi bem tolerada e que tem um perfil de efeitos adversos semelhante ao da vacina quadrivalente. Os efeitos adversos mais comuns foram no local da injeção e mais frequentes do que com a vacina quadrivalente. A incidência de efeitos adversos não variou com a idade (9-15 anos *versus* 16-26 anos), mas foi mais frequente nas raparigas do que nos rapazes.

É indispensável manter os estudos de farmacovigilância e de análise de segurança pós comercialização, sendo expectável, com base nos estudos já efetuados, que a vacina nonavalente seja globalmente segura.⁵²

D. Efeitos na substituição dos génotipos de HPV

A substituição dos génotipos de HPV por outros atualmente menos prevalentes é altamente improvável. O HPV é um vírus muito estável, com alterações da sequência genómica extremamente infrequentes. A substituição implicaria competição entre tipos oncogénicos para a coinfeção de uma mesma célula, facto para o qual não existem hoje dados científicos que o sustentem. A avaliação pós comercialização de controlo e vigilância epidemiológica das coortes vacinadas vai clarificar esta possibilidade.^{9,23,53}

E. Impacto da vacina no rastreio do cancro do colo do útero

A estratégia otimizada de prevenção do CCU deve associar à **prevenção primária**, com taxas de vacinação superior a 70% e à **prevenção secundária** através do rastreio, com igual taxa de participação.³

Com a implementação da vacinação, impõe-se a reorganização dos programas de rastreio relativamente à idade de início, intervalos do rastreio e adoção do teste HPV como método de rastreio primário.⁵⁴

A vacinação já demonstrou ter impacto ao nível da redução de citologias anormais, lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) e de alto grau (HSIL) do colo, para além de outras infeções e lesões associadas ao HPV.^{55,56} A redução das citologias anormais resulta numa redução da referenciação para as unidades de colposcopia e tratamento de 40-50%, com inerente redução de custos e morbilidade.^{57,58}

A diminuição da prevalência dos genótipos com maior potencial oncogénico na era pós-vacinal (HPV 16 e 18) tem como consequência a diminuição do valor preditivo positivo (VPP) dos testes de rastreio para CIN3+.⁵⁹ Por outro lado, os cancros associados ao HPV 16 e 18 ocorrem em idades mais jovens do que os associados aos outros tipos de alto risco oncogénico, os quais têm um tempo de progressão mais lento.^{59,60}

A citologia em mulheres vacinadas tem menor sensibilidade e uma diminuição importante do VPP para CIN2+ (de 50-70% para 10-20%).^{57,61} A interpretação correta da citologia e da histologia é mais difícil devido à alteração da distribuição dos tipos de HPV (não vacinais) com diferentes formas de apresentação citológica e histológica.⁶¹

O teste de HPV no rastreio primário, tem sido amplamente estudado em ensaios randomizados, os quais demonstraram elevada sensibilidade para a deteção de CIN2+ , CIN3+ e o cancro invasivo (60-70% superior à da citologia). O valor preditivo negativo (VPN), próximo de 100%, permite alargar os intervalos de rastreio para cinco anos.^{62,63} Na população vacinada, o seu desempenho (sensibilidade, especificidade e VPP) não sofre alterações significativas, apesar da redução da prevalência das lesões de HSIL e cancro invasivo.⁶⁴

A especificidade do teste de HPV é ligeiramente menor que a da citologia (92% vs. 97%), resultando numa maior referenciação para colposcopia, pelo que devem ser utilizados outros testes nestas mulheres. A triagem dos testes positivos pode ser efetuada com citologia reflexa e eventualmente com recurso a biomarcadores específicos.^{57,59,65}

Em conclusão, **o teste HPV é o teste de rastreio preferencial na população vacinada**, sendo a idade de início de rastreio recomendada os 25 anos, com uma periodicidade mínima de 5 anos para os testes negativos.^{59,60,65}

F. Recomendações da vacinação para além do PNV

Durante os primeiros 10 anos de utilização das vacinas contra o HPV, o interesse maior centrou-se numa perspetiva de saúde pública, sobre o potencial preventivo e na implementação de programas de vacinação de adolescentes e mulheres jovens, objetivo alcançado com a inclusão da vacina no PNV.

Nos últimos anos, vários estudos têm também demonstrado a eficácia vacinal em mulheres mais velhas e naquelas com história de infeção ou lesão prévia ao HPV, bem como em rapazes e homens.

1. Mulheres não vacinadas no PNV

A infeção por HPV tem a sua máxima prevalência nos primeiros anos após o início da atividade sexual, com pico aos 25 anos.^{66,67} No entanto, o risco de adquirir novas infeções por HPV permanece elevado, 75% das quais por HPV de alto risco oncogénico.⁶⁸ O risco cumulativo de infeção por HPV aos 5 anos varia de 42,5%, aos 15-19 anos, para 12,4%, em mulheres de mais de 45 anos.⁶⁹ Os genótipos mais prevalentes são o HPV 16 e 18, com um risco cumulativo anual de 6,1%, seguidos pelo HPV 52 (3,9%).⁶⁷

Em Portugal, foi observada uma prevalência global de infeção por HPV de 19,4% na população feminina entre os 18 a 64 anos, com uma distribuição da prevalência da infeção de 21,8%, 12,5% e 9,9% para os grupos etários dos 25-29 anos, 30-39 anos e 40-49 anos, respetivamente.¹² A prevalência dos tipos de HPV nas lesões cervicais foi avaliada no estudo CLEOPATRE II, tendo-se identificado HPV 16 e 18 em 54,4% das lesões CIN2, 62,9% das lesões HSIL (CIN3) e em 77,4% dos casos de cancro invasivo; o conjunto dos genótipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 foi identificado em 89,3%, 97,1% e 96,8% dos casos, respetivamente.⁷⁰

A incidência significativamente elevada de infeção por HPV em mulheres com mais de 45 anos pode ser explicada pela existência de fatores de risco para infeção (ex. número de parceiros sexuais, novos parceiros), fatores de ordem imunitária (imunossenescência) ou hormonal e reativação viral.^{66,71} A persistência de infeção aumenta com a idade, bem como o risco de progressão para lesões pré-invasivas ou invasivas.⁷¹

A infeção prévia por HPV não confere uma resposta imunitária suficiente para futuras infeções.⁷² Para além disso, a imunidade natural não protege completamente contra a reinfeção.⁷³ Estudos em mulheres com infeção prévia a um tipo de HPV apresentam um risco equivalente de infeção subsequente pelo mesmo genótipo de HPV ao das mulheres seronegativas.^{68,73}

Tanto a vacina bivalente como a quadrivalente demonstraram elevada eficácia na prevenção de lesões pré-cancerosas provocadas pelos tipos vacinais em mulheres com mais de 26 anos, com imunogenicidade e eficácia mantidas, por tempo indeterminado e elevado perfil de segurança e tolerabilidade.^{39,74;75;76} Não existem ainda dados de eficácia relativos à vacina nonavalente em mulheres com mais de 26 anos de idade. É esperada a sua eficácia para os 4 tipos originais em

mulheres dos 26 aos 45 anos de idade, tendo por base a eficácia da vacina quadrivalente em mulheres nesta faixa etária.^{70;77}

Em síntese, verifica-se que mulheres com idade superior a 26 anos beneficiam com a vacinação profilática, pois mantêm um risco significativo de novas infecções, reativações ou reinfeções por HPV, numa faixa etária em que o risco de persistência é superior. As vacinas mantêm uma elevada eficácia com bom perfil de segurança nesta faixa etária, pelo que devem ser recomendadas nestas mulheres.^{66;78}

Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
Moderada	Recomenda-se a vacinação contra o HPV em mulheres com idade > 26 anos	Forte a favor
	Está indicada a administração de 3 doses de qualquer das vacinas disponíveis, embora a vacina nonavalente deva merecer preferência	

2. Mulheres com lesões cervicais pré-invasivas

O risco de recorrência nos primeiros 2 anos após o tratamento de lesões cervicais pré-invasivas é de cerca de 15% (5-25%) e o desenvolvimento de carcinoma invasivo do colo e vagina é 5 a 10 vezes superior ao da população em geral (48-56/100.000), permanecendo elevado por 10-20 anos.^{73;79;80;81} Por outro lado, estas mulheres apresentam também um risco elevado de desenvolverem novas lesões primárias do colo, vagina e vulva.⁷⁹

A eliminação da infeção pelo HPV após o tratamento é variável (variando de algumas semanas até 2 anos, segundo as séries), ocorrendo em mais de 2/3 dos casos ao fim de um ano.⁸² A persistência de infeção é o principal fator de risco de recorrência de CIN após o tratamento.⁸¹ A infeção prévia por HPV não confere uma resposta imunitária suficiente para futuras infeções.^{72;73;83;84;85} Por outro lado, a imunidade natural não protege totalmente face a uma reativação ou reinfeção pelo mesmo tipo viral.^{73;83;85}

As vacinas não têm efeito terapêutico, não reduzindo a progressão para lesões intraepiteliais cervicais em mulheres com infeção persistente, nem favorecendo a regressão de lesões ou a eliminação vírica. No entanto, existem dados que sustentam um potencial benefício da vacinação em mulheres com lesões cervicais, na prevenção de infeção/ reinfeção pelos tipos vacinais, bem como na diminuição da recorrência das lesões.^{73;86}

O impacto da vacina quadrivalente, após tratamento de lesões do colo uterino, foi demonstrado em mulheres com idades dos 15 aos 26 anos, tendo-se observado uma redução significativa de risco de doença subsequente associada ao HPV, no colo, vulva e vagina, independentemente do genótipo infetante (46,2%). Esse efeito foi mais marcado quando se avaliou apenas a doença relacionada com os tipos vacinais (79,1%); o risco de lesões cervicais diminuiu em 48% (64% se se

considerar apenas HSIL) e os condilomas genitais em 89%.⁸⁶ A eficácia da vacinação após tratamento por HSIL foi avaliada em mulheres dos 20 aos 45 anos, tendo-se observado uma redução de taxa de recorrência aos 2 anos de 65%, independente do tipo de HPV, (2,5% nas mulheres vacinadas vs 7,2% nas mulheres não vacinadas, $p < 0,01$), tendo a análise multivariada revelado que a não vacinação constituía um fator de risco independente de recorrência de HSIL.⁸⁷

A vacina bivalente mostrou uma redução de risco de novas lesões de HSIL (CIN2+) em mulheres tratadas por lesões cervicais, embora sejam necessários mais estudos para demonstrar este benefício.^{88,89}

Ainda não foram realizados estudos sobre o impacto após tratamento de lesões por HPV para a vacina nonavalente, embora se possa inferir uma eficácia comparável à da vacina quadrivalente.

Relativamente a mulheres portadoras de lesões cervicais sem indicação para tratamento, não existem estudos específicos sobre a eficácia das vacinas. Mulheres com infeções persistentes ou lesões cervicais em vigilância não têm qualquer benefício com a vacinação, quer na eliminação da infeção quer na progressão da doença.⁸⁹ No entanto, as vacinas são seguras e previnem novas infeções e lesões associadas, podendo ser ponderada a sua administração.

Apesar de a recomendação da vacinação pós tratamento não ser consensual, sendo necessários mais estudos para consolidar esta recomendação, os dados atuais mostram uma redução do risco de novas lesões em mulheres vacinadas.^{73,90} A vacina pode ser administrada antes, durante ou após o tratamento.⁷³ A eficácia das vacinas persiste por mais de 10 anos, pelo que se prevê uma redução do risco de longa duração.⁸⁶

Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
Moderada	Recomenda-se a vacinação contra o HPV em mulheres tratadas de lesões cervicais pré-malignas	Forte a favor
Baixa	As doentes com lesões intraepiteliais não suscetíveis de tratamento poderão beneficiar da vacina contra o HPV	Forte a favor
	A vacina pode ser administrada antes, durante ou após o tratamento	
	Está indicado o uso de 3 doses de qualquer das vacinas disponíveis, embora a vacina nonavalente deva merecer preferência	

3. Vacinação em rapazes e homens

A elevada taxa de infeções silenciosas dificulta a avaliação da prevalência da infeção por HPV nos homens.⁹¹ Estima-se uma prevalência de 42,2%, sendo de 12,5% nos jovens (dos 14 aos 19 anos) e atingindo os 48,5% a partir dos 25-28 anos, permanecendo então inalterada ao longo da vida, contrariamente ao que acontece nas mulheres, nas quais baixa consideravelmente a

partir dos 30 anos. Esta prevalência elevada deve-se à baixa resposta imune à infecção natural, com taxas de seroconversão significativamente mais baixas do que nas mulheres (7,9% vs. 17,9%) mas, principalmente, ao número de novos parceiros sexuais ao longo da vida,^{30;91;93} este é significativamente mais elevado em homens que têm sexo com outros homens (MSM).^{94;95} O tempo médio de eliminação da infecção é de cerca de seis meses, sendo igual para os HPV de alto e de baixo risco e ocorrendo, em 75% dos casos, ao fim de 12 meses.^{92;94} Embora a maioria das infecções por HPV, tal como na mulher, seja assintomática e transitória, a persistência de infecção por tipos de alto risco oncogénico é causa de cancro e lesões pré-cancerosas do ânus, orofaringe e pênis, além de condilomas anogenitais.^{5;93} São frequentes as infecções múltiplas.⁹⁶

Observou-se, nos últimos anos, um aumento significativo da incidência dos cancros relacionados com o HPV na orofaringe e no ânus. O cancro da orofaringe representa 78,2% dos cancros relacionados com infecção por HPV no homem, sendo o HPV 16 o tipo dominante.^{97;98} Na Europa, o HPV é responsável anualmente por 87,6% de novos casos de cancro do ânus, 95,3% de lesões de AIN e por mais de 375.000 novos casos de condilomas genitais.⁵ Estima-se uma contribuição relativa dos HPV 16 e 18 em 87,1% e 75,4% no cancro do ânus e lesões de AIN, respetivamente, e de 89,8% e 81,5% se se considerarem os tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58.⁵ Os HPV 6 e 11 são responsáveis por 90% dos condilomas genitais, embora sejam também detetados em lesões de AIN e carcinomas anais.^{5;95;99} Os MSM, comparativamente aos homens heterossexuais, apresentam uma prevalência mais elevada de infecção anal (47,2% vs. 12,2%), lesões de AIN (26,73%) e cancro do ânus (40/100.000 vs. 1-2/100.000 nos homens heterossexuais).¹⁰⁰

O cancro do pênis é raro nos países desenvolvidos, mas representa 10% dos casos de cancro no sexo masculino nos países em desenvolvimento, sendo o HPV responsável por 47% dos casos.^{92;101} Os HPV 16 e 18 são os tipos mais comuns (60,2% e 13,3%, respetivamente), seguidos dos HPV 6 e 11 (em 8%).^{92;101} As lesões de PIN estão associadas ao HPV em mais de 60% dos casos, sendo os tipos de HPV mais frequentes o HPV 16 (40,7-60%) seguido dos HPV 6 e 11 (26-33%) e do HPV 52 (14,8%).^{96;101}

Há uma evidência crescente a favor da utilização das vacinas, tanto na prevenção de lesões benignas (condilomas), como na de pré-invasivas e invasivas associadas à infecção pelo HPV, em ambos os sexos.⁹²

Em países com taxas de cobertura elevadas na população feminina, observou-se uma redução importante da infecção e condilomas genitais nos parceiros sexuais das raparigas vacinadas, o que confirma a existência de imunidade de grupo.^{102;103} Na era de globalização, a circulação frequente entre países para zonas de baixa cobertura vacinal, associada à mudança de comportamentos, nomeadamente da esfera sexual, pode colocar em risco os indivíduos não vacinados.¹⁰³ Os MSM não beneficiam da imunidade de grupo.¹⁰⁴

A vacina quadrivalente demonstrou elevada eficácia na redução da incidência de infecção anogenital e lesões genitais externas relacionadas com os tipos 6, 11, 16 e 18, em rapazes e homens dos 16 aos 26 anos, sendo este efeito mais marcado na redução do aparecimento de condilomas.^{30;105} Foi também demonstrada uma diminuição da taxa de neoplasia intraepitelial

anal nos MSM.^{92;106} Apresentou um bom perfil de segurança e tolerabilidade.^{30;106}

A eficácia contra as lesões PIN e cancro do pénis ainda não foi demonstrada, devido ao reduzido número de casos, que limitou a significância estatística.⁷⁷ No entanto, prevê-se uma proteção contra mais de 80% dos casos relacionados com a infeção por HPV.

Foram isolados anticorpos específicos contra os HPV 16 e 18 em amostras da cavidade oral em homens dos 27 aos 45 anos, após vacinação com a vacina quadrivalente, e, recentemente, foi apresentado um estudo que demonstrou uma redução de 88% na prevalência de infeção oral pelo HPV 6, 11, 16 e 18 em 2627 adultos vacinados (mulheres e homens, dos 18-33 anos), sendo esta redução significativa em homens vacinados (vs não vacinados: 0,0% vs. 2,13%; P= 0.007).^{98;107}

A vacina nonavalente demonstrou imunogenicidade elevada, com respostas de anticorpos não inferiores à vacina quadrivalente para os tipos 6,11,16 e 18 em homens dos 16 aos 26 anos.^{50;108}

Apresentou taxas de seroconversão para os restantes tipos vacinais em mais de 99% dos casos, com elevadas respostas de anticorpos, sendo estas semelhantes em homens heterossexuais e MSM.⁵⁰ O perfil de segurança e tolerabilidade foi equivalente ao da vacina quadrivalente.^{50;108}

A eficácia clínica da vacina nonavalente ainda não foi demonstrada nos homens. No entanto, a demonstração de imunogenicidade não inferior à da vacina quadrivalente para os tipos 6, 11, 16 e 18 permite inferir uma eficácia comparável à da vacina quadrivalente, associada ao benefício adicional da proteção contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58, os quais são responsáveis por um acréscimo de 8% dos cancros do ânus e 15% dos cancros do pénis associados ao HPV.^{50;108}

Face ao exposto, constata-se que a **carga de doença associada à infeção por HPV, nos homens, é relevante, não havendo rastreio implementado neste grupo.** A imunidade de grupo acarreta um benefício baixo, devido à circulação entre países e zonas com baixas taxas de cobertura vacinal, sendo inexistente nos MSM. Com a existência de vacinas que já demonstraram eficácia na redução de condilomas genitais e de lesões precursoras de cancros genitais em ambos os sexos, está indicada a vacinação contra o HPV em rapazes e homens até aos 26 anos.^{37;92;103;109;110} Faltam dados em homens com mais de 26 anos, pelo que a vacina ainda não está recomendada nestas idades.⁹²

Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
Moderada	Rapazes entre os 9 e os 14 anos: recomenda-se a vacina quadrivalente ou nonavalente - 2 doses	Forte a favor
Moderada	Rapazes com \geq 15 anos e adultos até aos 26 anos* recomenda-se vacina quadrivalente ou nonavalente - 3 doses	Forte a favor

*Para os homens com mais de 26 anos deve-se ponderar a vacinação a título individual

G. Recomendações em situações especiais

1. Vacinação em doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Os doentes infetados pelo HIV apresentam elevada prevalência e incidência de infeção pelo HPV, sobretudo dos genótipos de alto risco oncogénico, sendo frequentes as infeções múltiplas. A persistência das infeções é elevada, havendo maior risco de HSIL e cancro invasivo em relação aos indivíduos imunocompetentes, além da elevada prevalência de condilomas anogenitais.¹¹¹ Apresentam também maior risco de HSIL provocadas por vírus de baixo risco oncogénico.^{99;111}

Consideram-se 3 grupos distintos:

Mulheres com infeção por HIV

Neste grupo, há elevada prevalência de lesões de HSIL cervicais, vulvares e anais (especialmente se tiverem contagens baixas de CD4). O risco de carcinoma anal e de cancro do colo do útero é 10 e 6 vezes superior ao das mulheres HIV negativas, respetivamente.^{111;112}

Homens heterossexuais com infeção por HIV

Neste grupo, a incidência de infeção por HPV anal é muito elevada, sendo os genótipos mais frequentes o HPV 6, 16 e 18, embora também sejam prevalentes outros.^{33;39;51;52;58;59} A elevada prevalência de condilomas anais (cerca de 15%), associa-se com frequência a lesões de HSIL anais.¹¹³ O risco de cancro anal é 26,7 vezes superior ao dos homens não infetados, com uma incidência de 46/100.000 ano (vs. 2/100.000 ano em homens HIV negativos).¹¹²

Homens com relações sexuais com homens (MSM) com infeção por HIV

Existe, neste grupo, uma prevalência mais elevada de infeção por HPV de alto risco no canal anal (73%), no pénis (32%) e na cavidade oral (24,8%), sendo os genótipos mais frequentes o HPV 16, seguido do 18, 31, 51 e 52.^{114;115;116} Apresentam taxas elevadas de condilomas anais (28%) e uma prevalência de HSIL anal de 65%.^{113;114} O risco de cancro anal nos MSM é 80,3 vezes superior em relação aos homens sem HIV, com uma incidência de 131/100.000 ano.^{112;117} Trata-se do quarto cancro mais frequente em doentes HIV positivos nos EUA (precedido pelo linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi e cancro do pulmão).¹¹⁷

O elevado risco de infeção por HPV e doenças associadas em indivíduos HIV positivos determina a adoção de medidas de prevenção secundária e primária nesta população, quer através dos rastreios, quer pela vacinação.^{111;112}

Existem dados sobre eficácia, imunogenicidade e segurança das vacinas bivalente e quadrivalente contra o HPV em doentes HIV positivos, com elevadas taxas de seroconversão, embora com títulos de anticorpos mais baixos que os observados nos controlos HIV negativos.^{111;118-124} Ambas as vacinas apresentaram um bom perfil de segurança e tolerabilidade, semelhante ao observado nos controlos HIV negativos, e não foram observados efeitos significativos sobre os títulos de CD4 ou sobre a carga viral.^{111;118-124}

A terapêutica antirretroviral parece aumentar a resposta imune para níveis semelhantes aos dos indivíduos não infetados.¹¹⁹ Por outro lado, contagens de CD4 \leq 200 cels/ μ L estão associadas a taxas mais baixas de seroconversão.¹²¹

A vacina nonavalente ainda não foi avaliada em indivíduos HIV positivos. No entanto, esta apresenta taxas de imunogenicidade comparáveis às da vacina quadrivalente para os quatro tipos comuns com perfil de segurança e tolerabilidade semelhantes.⁷⁷ A adição dos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 confere um acréscimo de proteção significativo, atendendo à prevalência dos tipos de HPV infetantes nesta população.¹²⁵

Atendendo à elevada prevalência de condilomas e lesões provocadas por HPV de baixo risco oncogénico (6 e 11), está recomendada a vacina quadrivalente/nonavalente nesta população,^{110;126} embora os dados de eficácia, imunogenicidade e segurança sejam equivalentes. Devido ao compromisso imunitário, o esquema posológico recomendado para todas as vacinas é de três doses, independentemente da idade.¹¹¹

Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
Moderada	Recomenda-se a vacinação de doentes infetados com HIV até aos 26 anos	Forte a favor
Baixa	Doentes com mais de 26 anos, também podem beneficiar da vacinação contra o HPV	Fraca a favor
	Recomenda-se a administração da vacina quadrivalente ou nonavalente - 3 doses	

2. Vacinação em doentes em tratamento imunossupressor e/ou biológico

Um sistema imunitário competente é fundamental para evitar a persistência da infeção pelo HPV e/ou a progressão das lesões induzidas por este vírus. Os doentes imunodeprimidos apresentam um risco aumentado de infeção persistente por HPV, condilomas anogenitais e HSIL e cancro (do colo, vulva, vagina, ânus e orofaringe), quando comparados com indivíduos imunocompetentes.^{111;127}

Existem dados sobre eficácia, imunogenicidade e segurança das vacinas bivalente e quadrivalente em doentes sob tratamento imunossupressor, embora com títulos de anticorpos mais baixos do que os observados nos controlos.¹¹¹ Esses títulos variam conforme o tipo de tratamento. Em todos os estudos, as vacinas revelaram um bom perfil de segurança e tolerabilidade, semelhante ao observado nos controlos, e não houve impacto no curso clínico das doenças.¹¹¹ A vacinação deve seguir as recomendações segundo as faixas etárias, idealmente antes do estabelecimento de imunodepressão, em indivíduos com imunossupressão não previamente vacinados.¹¹⁰ Devem ser administrados esquemas de três doses.^{90;111}

Acima dos 26 anos, não há estudos comprovativos da eficácia da vacina, podendo ser equacio-

nada em indivíduos não previamente vacinados.

As recomendações da vacinação em doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES), doentes com doença inflamatória intestinal e doentes transplantados são detalhadas de seguida.

2.1. Vacinação em doentes com lúpus eritematoso sistémico

O lúpus eritematoso sistémico (LES) afeta tipicamente mulheres em idade reprodutiva, sendo igualmente este o grupo etário de maior incidência de infeção pelo HPV.¹²⁸ Estas mulheres têm elevado risco de infeções, quer por desregulação do sistema imunitário, quer pelo uso de terapêutica imunomoduladora ou imunossupressora.^{128;129}

As mulheres com LES apresentam elevadas taxas de incidência e infeção persistente por HPV com elevadas cargas virais, facto que poderá estar relacionado com uma resposta imune inadequada.^{130;131} A prevalência de lesões HSIL cervicais é 9 vezes superior à da população em geral, sendo esta mais elevada em mulheres sob terapêutica imunossupressora. Curiosamente, a incidência de CCU é semelhante à da população sem doença.^{106;123;125} Contudo, os dados do impacto da terapêutica imunossupressora nas lesões do colo uterino são limitados.¹³⁰⁻¹³³

A vacinação neste grupo é importante, não apenas pelas altas taxas de infeção por HPV, mas também pelo elevado risco de lesões HSIL cervicais.¹³²

Vários estudos com as vacinas bivalente e quadrivalente demonstraram que estas são imunogénicas, seguras e bem toleradas em doentes com LES.¹³³ Apresentaram taxas elevadas de seroconversão (embora inferiores aos controlos saudáveis) e não se observaram efeitos adversos graves relacionados com a vacinação, nem exacerbações da doença após sua administração.^{111;132-136} A vacina nonavalente, devido à maior cobertura, proporciona maior proteção, o que poderá constituir um maior benefício nestas doentes.¹³⁶

Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
Baixa	Está recomendada a vacinação contra o HPV em doentes com lúpus eritematoso sistémico até aos 26 anos	Forte a favor
Muito baixa	Doentes com mais de 26 anos também podem beneficiar da vacinação contra o HPV	Fraca a favor
	Está indicada a administração de 3 doses de qualquer das vacinas disponíveis, embora o maior benefício seja obtido com a administração da vacina nonavalente A vacina deve administrar-se preferencialmente antes do estabelecimento da imunossupressão	

2.2. Vacinação em doentes com doença inflamatória intestinal

A doença de Crohn e a colite ulcerosa, doenças inflamatórias intestinais (DII), apresentam-se tipicamente na adolescência e na juventude. O seu tratamento inclui fármacos imunossuppressores/imunomoduladores e agentes biológicos - que aumentam o risco de infeções bacterianas, fúngicas e virais.¹³⁷⁻¹³⁹ Os níveis de imunossupressão dependem da gravidade da doença, das doses e do tipo de fármaco administrado, sendo os imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato) e os agentes biológicos (anticorpos antifator de necrose tumoral-TNF) responsáveis por níveis mais elevados de imunossupressão.¹³⁹⁻¹⁴¹

No entanto, o impacto da infeção por HPV em doentes com DII tem apresentado resultados controversos. Vários estudos publicados mostraram não haver aumento da prevalência de infeções por HPV nem do risco de HSIL cervical/cancro do colo em doentes com DII, em relação à população em geral.¹⁴²⁻¹⁴⁵ Foi observado um aumento de citologias do colo alteradas em mulheres sob terapêutica imunossupressora¹⁴⁶ e uma meta-análise recente mostrou uma tendência para ligeiro aumento do risco de lesões cervicais nestas mulheres (OR=1.45; 95% CI: 0.74-2.84).¹⁴⁰

Apesar da evidência clínica escassa, a terapêutica imunossupressora é indissociável do risco aumentado de infeções e lesões de HSIL/cancro invasivo associado ao HPV, pelo que a vacinação contra o HPV é recomendada nestes doentes.^{110;135}

A imunogenicidade e a tolerância da vacina quadrivalente em doentes com DII foram avaliadas num estudo em raparigas e mulheres com idades compreendidas entre os 9 e os 26 anos de idade, sob terapêutica imunomoduladora/agentes biológicos.¹⁴⁷ A vacina foi bem tolerada e mostrou uma imunogenicidade elevada, com taxas de seroconversão, ao fim das três doses, de 100%, para os génotipos 6, 11 e 16, e de 96%, para o 18. A resposta imunitária foi semelhante à observada em controlos saudáveis.¹⁴⁷

A vacinação contra o HPV em doentes com DII está recomendada independentemente de haver história de condilomas, citologia alterada ou teste HPV positivo, até aos 26 anos.^{110;111;141}

Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
Baixa	Está recomendada a vacinação contra o HPV em doentes com doenças inflamatórias intestinais até aos 26 anos	Forte a favor
Muito baixa	Doentes com mais de 26 anos, também podem beneficiar da vacinação contra o HPV	Fraca a favor
	Está indicada a administração de 3 doses de qualquer das vacinas disponíveis, embora o maior benefício seja obtido com a administração da vacina nonavalente A vacina deve administrar-se preferencialmente antes do estabelecimento da imunossupressão	

2.3. Vacinação em doentes transplantados

Os doentes transplantados são submetidos a terapêutica imunossupressora de longa duração, apresentando um risco elevado de desenvolver vários cancros, incluindo os relacionados com a infeção por HPV.^{127;148}

A incidência de infeção por HPV nestes doentes é variável (22 a 63%), frequentemente multifocal e, em cerca de 60% dos casos, provocada por tipos de alto risco oncogénico.^{148;149}

A imunossupressão diminui a capacidade de erradicar estas infeções e aumenta a probabilidade de surgimento e a velocidade de progressão de lesões pré-invasivas e malignas.^{148;150;151} São igualmente mais comuns as reativações de infeções pré-existentes.^{149;151} Quando comparados com a população em geral, doentes transplantados com infeções anogenitais por HPV têm um risco 14, 50 e 100 vezes superior de desenvolver lesões HSIL cervicais, cancro da vulva e cancro do ânus, respetivamente.^{148;152} Apresentam também elevada prevalência de condilomas anogenitais, frequentemente extensos e refratários aos tratamentos.^{152;153}

Nos doentes recetores de transplantes alogénicos hematopoiéticos, as doenças relacionadas com o HPV são uma complicação tardia frequente, afetando mais de 1/3 dos longos sobreviventes sob tratamentos prolongados com imunossupressores, por doença do enxerto contra o hospedeiro crónica.¹⁵⁴ Estes doentes têm uma incidência elevada de segundos cancros, em especial carcinomas espinocelulares (orofaringe, anogenitais e cutâneos).¹⁴⁹

Atendendo ao impacto da infeção por HPV em doentes transplantados, além da vigilância ginecológica e rastreios regulares, está recomendada a vacinação contra o HPV.^{110;149}

Existem dados sobre imunogenicidade e segurança da vacina quadrivalente contra o HPV em doentes com transplantes de órgão sólidos, sob tratamento imunossupressor, embora com uma resposta subótima e títulos de anticorpos mais baixos do que os observados nos controlos.^{111;155} Nos estudos efetuados, as vacinas revelaram um bom perfil de segurança e tolerabilidade, semelhante ao observado nos controlos. Não houve evidência de maior número de episódios de rejeição de transplante.^{111;156;157} Nos doentes com transplantes hematogénicos, não há estudos de imunogenicidade, sendo as recomendações para vacinação neste grupo baseadas nos estudos efetuados em doentes imunodeprimidos ou sob imunossupressão.^{110;154;158} Estão em curso estudos para avaliação da imunogenicidade da vacina nonavalente.¹⁵⁹

Os candidatos a transplantes de órgãos sólidos devem ser vacinados previamente, de acordo com as recomendações habituais para a faixa etária.^{152;155} Caso tal não tenha acontecido previamente ao transplante, recomenda-se o início da vacinação ao fim de 3-6 meses, após estabilizar os níveis de imunossupressão.¹⁵⁶

Os doentes submetidos a transplante hematopoético perdem a imunidade adquirida previamente ao transplante (humoral e mediada por células), devendo ser vacinados ou revacinados 3 a 12 meses após a sua realização.^{154;158}

Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
Baixa	Está recomendada a vacinação contra o HPV em indivíduos com transplantes de órgãos sólidos e com transplantes hematogénicos até aos 26 anos	Forte a favor
Muito baixa	Doentes com mais de 26 anos, também podem beneficiar da vacinação contra o HPV	Fraca a favor
Transplante de órgão sólido		
	A vacina deve ser administrada preferencialmente antes do transplante Caso não tenham sido previamente vacinados, deve ser iniciada a administração da vacina 3 a 6 meses após estabilizar os níveis de imunossupressão	
Transplante hematopoético		
	A vacina deve ser administrada 3 a 12 meses após a realização do transplante, mesmo em indivíduos previamente vacinados	

Está indicada a administração de 3 doses de qualquer das vacinas disponíveis, embora o maior benefício seja obtido com a administração da vacina nonavalente

3. Vacinação em doentes com síndrome de insuficiência medular congénita e em doentes com imunodeficiência primária

A síndrome de insuficiência medular congénita (IMC) constitui um grupo heterogéneo de doenças genéticas raras (anemia de Fanconi e disqueratose congénita, entre outras), caracterizado por instabilidade genética, insuficiência medular (que pode envolver todas as linhas celulares ou apenas uma), anomalias somáticas e elevada predisposição para cancro, nomeadamente ginecológico e da cabeça e pescoço.^{160;161} A anemia de Fanconi é a mais frequente, com uma incidência mundial estimada de 0,28:100.000 nascimentos.¹⁶²

Devido aos defeitos de reparação do DNA, a infeção por HPV de alto risco nestes doentes tem uma progressão mais rápida para carcinoma, com risco elevado de carcinoma do trato anogenital e da cabeça e pescoço.¹⁶³

Vários estudos têm tentado determinar o papel do HPV nos carcinomas de doentes com IMC, com resultados contraditórios.¹⁶¹ A maioria dos estudos mostra que o HPV não desempenha um papel *major* no desenvolvimento dos carcinomas espinocelulares anogenitais, nem nos da cabeça e pescoço.^{164; 165} A distribuição anatómica dos tumores não é a mais comum, observando-se uma frequência relativa mais elevada de cancro da vagina/vulva (*vs.* colo) e na cavidade oral (*vs.* orofaringe).^{165;166} No entanto, alguns estudos mostram uma prevalência elevada de HPV na cavidade oral de doentes com anemia de Fanconi, incluindo crianças com menos de 13 anos.^{161;167;168}

A resposta dos doentes com IMC/anemia de Fanconi à vacinação contra o HPV é semelhante à da população geral.^{163;165} Embora o papel do HPV seja controverso na etiologia dos tumores nestes doentes, a vacina está recomendada nos dois sexos até aos 26 anos, segundo as recomendações habituais da vacinação.¹⁶⁶

As imunodeficiências primárias (epidermodisplasia verruciforme, síndrome de hiper-IgE, linfopenia CD4 idiopática, entre outras) caracterizam-se pela presença de verrugas cutâneas extensas, graves, recorrentes e resistentes aos tratamentos.¹⁶⁹ A infeção por HPV é a característica dominante, com numerosas verrugas cutâneas e condilomas genitais, devido à deficiente resposta imunitária, com risco de transformação maligna, requerendo monitorização frequente e múltiplas intervenções terapêuticas.¹⁶⁹

A vacinação contra o HPV está recomendada nestes doentes, devido à elevada prevalência de infeção e elevada morbilidade, conforme as recomendações da imunodeficiência adquirida e imunossupressão.^{110;111;169}

Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
Baixa	Está recomendada a vacinação contra o HPV em indivíduos com insuficiência medular congénita, independentemente da idade ou sexo	Forte a favor
Muito baixa	Está recomendada a vacinação contra o HPV em indivíduos com imunodeficiência primária independentemente da idade e sexo	Fraca a favor
	Está indicada a administração de 3 doses de qualquer das vacinas disponíveis embora o maior benefício seja obtido com a administração da vacina nonavalente	

4. Vacinação em doentes sobreviventes de cancro

Os sobreviventes de cancro apresentam um risco elevado de complicações relacionadas com a infeção por HPV, por efeitos diretos e indiretos dos tratamentos (quimioterapia, radioterapia, cirurgia, corticoterapia e imunossupressão).¹⁷⁰

Estes doentes têm um risco aumentado de segundos cancros, relacionados com o tratamento primário e a predisposição genética, entre outros. Observa-se uma prevalência elevada de cancros relacionados com o HPV em sobreviventes de cancro na infância ou adolescência, quando comparadas com a população geral (40% para as mulheres e 150% para os homens).¹⁷¹ Os sobreviventes com maior risco de HSIL e cancro relacionado com o HPV são os transplantados sob tratamento imunossupressor, com antecedentes de irradiação pélvica ou com linfoma de Hodgkin.¹⁷⁰

As vacinas contra o HPV estão recomendadas em sobreviventes de cancro, devendo seguir as

orientações segundo as faixas etárias.^{126,172} O esquema de vacinação pode ser iniciado 6 meses após conclusão da quimioterapia.¹²⁶

Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
Muito baixa	Está recomendada a vacinação contra o HPV em indivíduos sobreviventes de cancro, até aos 26 anos	Forte a favor
Muito baixa	Doentes com mais de 26 anos também podem beneficiar da vacinação contra o HPV	Fraca a favor
	Está indicada a administração de 3 doses de qualquer das vacinas disponíveis, embora o maior benefício seja obtido com a administração da vacina nonavalente O esquema de vacinação pode ser iniciado 6 meses após conclusão da quimioterapia	

5. Vacinação em doentes com papilomatose respiratória recorrente (PRR)

A PRR caracteriza-se pela proliferação de múltiplos papilomas na via respiratória, frequentemente na laringe. Embora estas lesões sejam benignas, podem causar sintomas obstructivos e complicações anestésicas, causando uma morbilidade significativa. Existe um risco de transformação maligna de cerca de 1%, nas crianças, e de 3 a 7%, nos adultos.^{173,174} Globalmente, estima-se uma incidência da doença de 4/100.000 em crianças e 2/100.000 em adultos.¹⁷⁴

A causa da PRR é a infeção por HPV, sendo em 90 a 95% dos casos provocada pelos genótipos 6 e 11 e, mais raramente, pelos 16, 18, 31 e 33.^{175,176} O HPV 11 parece estar associado a um curso mais agressivo.^{174,177,178} Alguns estudos sugerem a existência de uma disfunção imunitária nestes doentes, com inibição seletiva da resposta imune inata e adaptativa à infeção pelo HPV 6 e 11, resultando na diminuição da eliminação da infeção, com cronicidade da mesma.¹⁷⁸⁻¹⁸¹

A distribuição etária é bimodal, afetando habitualmente crianças jovens ou adultos jovens, sendo as formas juvenis as mais frequentes.¹⁷⁴ O mecanismo de transmissão da forma juvenil é vertical, no momento do parto.^{173,182,183} Na forma adulta, o principal mecanismo é a transmissão sexual, em especial o sexo oral.^{173,174}

A história natural da doença é muito variável, desde a remissão espontânea a elevados índices de recidiva, com necessidade de múltiplas intervenções, por vezes com intervalos curtos (1-3 meses). As formas juvenis são habitualmente mais graves.^{173,176,184}

Estudos efetuados com a vacina quadrivalente, adjuvante, em doentes com PRR, mostraram uma influência favorável no curso da doença, com redução significativa das recidivas e remissão completa em até 40% dos casos.^{181,185} Apenas um estudo não demonstrou alteração do curso da doença com a vacinação, embora tenha havido redução da gravidade clínica das lesões e tendência para aumento do intervalo de tempo entre as recidivas.¹⁸⁴ A vacina foi bem tolerada, sem efeitos adversos clinicamente relevantes.

A vacina foi administrada com finalidade terapêutica em crianças (entre 2 e 6 anos), tendo apresentado boa resposta clínica, com alteração marcada do curso da doença após vacinação. Foi bem tolerada e apresentou taxas elevadas de seroconversão, após a terceira dose.^{186;187;188} Apesar das vacinas HPV existentes serem profiláticas, em doentes com PRR a vacina quadrivalente parece ser uma opção terapêutica válida promovendo estimulação da resposta imunitária.¹⁸⁹ A vacina nonavalente apresenta taxas de imunogenicidade comparáveis às da vacina quadrivalente, para os quatro tipos comuns, podendo constituir uma opção. São necessários estudos prospectivos, randomizados para validar a indicação das vacinas neste contexto.

Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
Baixa	Está recomendada a vacinação contra o HPV em indivíduos com papilomatose respiratória recorrente, independentemente da idade ou sexo	Forte a favor
Muito baixa	A existência da forma juvenil, considera-se justificado o emprego da vacina em idades abaixo do referido no RCM	Forte a favor
	Está indicada a administração de 3 doses das vacinas quadrivalente ou nonavalente	

H. Resumo das recomendações

As vacinas disponíveis devem ter a mesma comparticipação pelo SNS

1. População alvo para a vacinação
Vacina quadrivalente (Gardasil®) e nonavalente (Gardasil® 9)
• Está aprovada a partir dos 9 anos de idade
• Eficácia demonstrada / presumida em mulheres até aos 45 anos
• Eficácia demonstrada / presumida em homens até aos 26 anos
Vacina bivalente - Cervarix®
• Está aprovada a partir dos 9 anos de idade
• Eficácia demonstrada em mulheres até aos 55 anos
• Eficácia presumida em homens

2. Oportunidade ótima para a vacinação
• Antes do início da atividade sexual
• Todas as mulheres devem ser vacinadas, a título individual
• Recomenda-se a vacinação dos rapazes, a título individual, a partir dos 9 anos

3. Idades e doses recomendadas para a vacinação	
9 aos 14 anos	2 doses (conforme o PNV)
	<ul style="list-style-type: none">• segunda dose entre 5 a 13 meses após a primeira dose.• administrar uma terceira dose, se a segunda dose for administrada antes do quinto mês após a primeira
≥15 anos	3 doses
	Cervarix® 0, 1 e 6 meses
	<ul style="list-style-type: none">• a segunda dose pode ser administrada entre 1 - 2,5 meses da primeira e a terceira dose entre 5 -12 meses da primeira dose
	Gardasil® 9 0, 2 e 6 meses
	<ul style="list-style-type: none">• a segunda dose pode ser administrada entre 1 mês após a primeira e a terceira dose entre 3 meses após a segunda• As três doses devem ser administradas no período de um ano

4. Vacinação para além do PNV		
Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
4.1. Mulheres não vacinadas no PNV*		
Moderada	Recomenda-se a vacinação contra o HPV em mulheres com idade > 26 anos	Forte a favor
4.2. Mulheres com lesões cervicais pré-malignas*		
Moderada	Recomenda-se a vacinação contra o HPV em mulheres tratadas de lesões cervicais pré-malignas	Forte a favor
Baixa	As doentes com lesões intraepiteliais não suscetíveis de tratamento poderão beneficiar da vacina contra o HPV	Forte a favor
	A vacina pode ser administrada antes, durante ou após o tratamento	

*Está indicada a administração de 3 doses de qualquer das vacinas disponíveis, embora a vacina nonavalente deva merecer preferência

4.3. Rapazes e homens		
Moderada	Recomenda-se a vacinação dos rapazes entre os 9 e os 14 anos com a vacina quadrivalente ou nonavalente 2 doses	Forte a favor
Moderada	Recomenda-se a vacinação dos 15 até aos 26 anos com a vacina quadrivalente ou nonavalente 3 doses	Forte a favor
	Em homens com mais de 26 anos ponderar a vacinação a título individual	

5. Recomendações em situações especiais		
Qualidade da evidência	Recomendações	Força da recomendação
5.1. Indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)		
Moderada	Recomenda-se a vacinação de doentes infetados com HIV até aos 26 anos	Forte a favor
Baixa	Doentes com mais de 26 anos, também podem beneficiar da vacinação contra o HPV	Fraca a favor
	Recomenda-se a administração da vacina quadrivalente ou nonavalente - 3 doses	

5.2. Doentes em tratamento imunossupressor e/ou biológico		
5.2.1. Doentes com Lúpus eritematoso sistémico*		
5.2.2. Doentes com doença inflamatória intestinal*		
Baixa	Recomenda-se a vacinação contra o HPV até aos 26 anos, em indivíduos não previamente vacinados	Forte a favor
Muito baixa	Doentes com mais de 26 anos também podem beneficiar da vacinação contra o HPV	Forte a favor
	A vacina deve administrar-se preferencialmente antes do estabelecimento da imunossupressão	
5.2.3. Doentes transplantados*		
Baixa	Recomenda-se a vacinação contra o HPV até aos 26 anos	Forte a favor
Muito baixa	Doentes com mais de 26 anos também podem beneficiar da vacinação contra o HPV	Forte a favor
	<p>Transplante de órgão sólido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A vacina deve ser administrada preferencialmente antes do transplante • Caso não tenham sido previamente vacinados, deve ser iniciada a administração da vacina 3 a 6 meses após estabilizar os níveis de imunossupressão 	
	<p>Transplante hematopoético:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A vacina deve ser administrada 3 a 12 meses após a realização do transplante, mesmo em indivíduos previamente vacinados 	

* Está indicada a administração de 3 doses de qualquer das vacinas disponíveis, embora a vacina nonavalente deva merecer preferência

5.3. Doentes com síndrome de insuficiência medular congénita ou com imunodeficiência primária		
Baixa	<p>Síndrome de insuficiência medular congénita:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomenda-se a vacinação independentemente da idade ou sexo • Está indicada a administração de 3 doses de qualquer das vacinas disponíveis embora o maior benefício seja obtido com a administração da vacina nonavalente. 	Forte a favor
Muito baixa	<p>Imunodeficiência primária:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomenda-se a vacinação independentemente da idade ou sexo • Está indicada a administração de 3 doses das vacinas quadrivalente ou nonavalente 	Fraca a favor

5.4. Doentes sobreviventes de cancro

Muito baixa	Recomenda-se a vacinação contra o HPV em indivíduos sobreviventes de cancro, até aos 26 anos	Forte a favor
Muito baixa	Doentes com mais de 26 anos também podem beneficiar da vacinação contra o HPV	Fraca a favor
	O esquema de vacinação pode ser iniciado 6 meses após conclusão da quimioterapia	

Está indicada a administração de 3 doses de qualquer das vacinas disponíveis embora o maior benefício seja obtido com a administração da vacina nonavalente

5.5. Doentes com papilomatose respiratória recorrente

Baixa	Recomenda-se a vacinação contra o HPV independentemente da idade ou sexo	Forte a favor
Muito baixa	A forma juvenil justifica o emprego da vacina em idades abaixo do referido no RCM	Fraca a favor

Está indicada a administração de 3 doses das vacinas quadrivalente ou nonavalente

6. Avaliação pré e pós-vacinação

- Não são recomendados quaisquer exames ou testes

7. Rastreio do cancro do colo do útero

- O rastreio deve continuar, de preferência com o teste ao HPV

8. Gravidez e aleitamento

- As vacinas podem ser administradas a mulheres que amamentam
- As vacinas não estão indicadas durante a gravidez
- Se a mulher engravidar no decurso da vacinação, deve interromper o esquema e retomar a(s) dose(s) restante(s) depois do parto
- O esquema das 3 doses deve ser idealmente cumprido no período de um ano
- Não foram observados efeitos adversos durante a gravidez, mas os dados não são conclusivos

9. Vacinação com a vacina nonavalente em indivíduos previamente vacinados

9.1. Administração prévia da vacina quadrivalente (qualquer número de doses, inclusive o esquema recomendado de 3 doses)

- Pode ser administrada a vacina nonavalente – 3 doses
- Deve ser respeitado um intervalo de 12 meses após a última dose da vacina quadrivalente
- Esta proteção adicional é benéfica apenas nas mulheres

9.2. Início prévio do esquema vacinal com a vacina bivalente ou quadrivalente

- O esquema pode ser terminado com a vacina nonavalente sem que haja evidência de proteção adicional (para os restantes tipos vacinais)

I. Referências

1. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999, Vol. 189, pp. 12-19.
2. Bonanni P, Bechini A, Donato R, et al. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines.* 2015, Vol. 31(1), pp. 3-12.
3. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016, Vol. 4, pp. e453-63.
4. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, et al. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: Implications for prevention strategies. *Preventive Medicine.* 2011, Vol. 53, pp. S12-S21.
5. Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent 2nd generation HPV vaccine compared to 1st generation HPV vaccine. *Papillomavirus Research.* 2015, Vol. 1, pp. 90-100.
6. RORENO. Registo Oncológico Nacional, 2010. Porto : Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE. 2016.
7. RCM. *Resumo das Características do Medicamento – Cervarix®.* s.l. : Aprovado pelo INFARMED em 20 de Setembro de, 2007.
8. RCM. *Resumo das Características do Medicamento - Gardasil®.* s.l. : Aprovado pelo INFARMED em 20 Setembro de 2006., 2006.
9. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Res Cancer.* 2002, Vol. 2, pp. 342 – 350.
10. Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer.* 2012, Vol. 7(1), p. 38.
11. Bayas JM, Castellsagué CM, Curran A, et al. AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. *Publicaciones AEPCC.* 2016, pp. 1-46.
12. Pista A, de Oliveira CF, Cunha MJ, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women in Portugal: The CLEOPATRE Portugal Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011, Vol. 21, pp. 1150-1158.
13. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué CM, et al. World wide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007, Vol. 7, pp. 453-459.
14. Baseman JG, Koutsky LA. The Epidemiology of Human Papillomavirus Infections. *J Clin Virol.* 2005, Vol. Suppl 1, pp. S16-S24.
15. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998, Vol. 338, pp. 423-428.
16. Schiffman M, Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003, Vol. 31, pp. 14-19.
17. Sekaric P, Shamanin VA, Luo J, et al. hAda3 regulates p14ARF-induced p53 acetylation and senescence. *Oncogene.* 2007, Vol. 26, p. 6261.
18. Li HP, Leu YM, Chang YS. Epigenetics changes in virus-associated human cancers. *Cell Res.* 2005, Vol. 15, pp. 262-271.
19. Castellsagué X, Díaz M, De Sanjosé S, et al. World Wide human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006, Vol. 98, pp. 303 – 315.
20. JM, Partridge. *The Natural History of Genital HPV Infection in Men.* Prague, 1-7. September : s.n., 2006. Communication in the 23rd International Papillomavirus Conference.
21. Harper D. Currently Approved Prophylactic HPV Vaccines. *Expert Opin Biol Ther.* 2010, Vol. 10, pp. 477-487.
22. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med.* 2015, Vol. 372(8), pp. 711-723.
23. Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haeffliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines. *Vaccine.* 2008, Vol. 26 (Suppl 10), pp. K62-K67.
24. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine.* 2015, Vol. 30(5), pp. 1-42.
25. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano . Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015, Vol. 33(5), pp. 342-354.
26. Ferris D for the FUTURE II Study Group., 24. Prophylactic efficacy of a quadrivalent HPV (type 6,11,16,18) vaccine in Women with virologic evidence of HPV infection. *J Infect Disease.* 2007, Vol. 196, pp. 1438-1445.

27. Olsson SE, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Human Vaccines*. 2009, Vol. 5, pp. 694-701.
28. Azevedo J, Pista A, Lisboa C, et al. Epidemiology of human papillomavirus on anogenital warts in Portugal – The HERCOLES study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017, Vol. 31(8), pp. 1342-1348.
29. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, et al. Inclusion of the benefits of enhance cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2013, Vol. 13, p. 75.
30. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone SE, et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *NEJM*. 2011, Vol. 364(5), pp. 609–619.
31. Direção-Geral da Saúde. A Vacinação contra o vírus do papiloma humano (HPV) em Portugal. *Boletim de vacinação nº8*. edição especial, abril de 2014.
32. *Vacinação PNW*. Boletim de vacinação nº11. - Avaliação. 2016.
33. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. *Vaccine*. 2016, Vol. 34, pp. 757-761.
34. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Supplemental information and guidance for vaccination providers regarding use of 9-valent HPV. *National Center for Immunization and Respiratory Diseases*. 2016.
35. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015, Vol. 33, pp. 6855-6864.
36. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2014, Vols. 63(RR-05), pp. 1-30.
37. ACOG Committee Opinion No. 704, Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol*. 2017
38. Angioli R, Lopez S, Aloisi A, et al. Miranda A1, Ten years of HPV vaccines: State of art and controversies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016, Vol. 102, pp. 65-72.
39. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. 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, Vol. 384, pp. 2213-2227.
40. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, et al VIVIANE Study Group. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlles VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016, Vol. 16(10), pp. 1154-1168.
41. Gee J, Weinbaum C, Sukumarana L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2016, Vol. 12(6), pp. 1406–1417.
42. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007, Vol. 356, pp. 1915-1927.
43. Agency for Healthcare Research and Quality. *Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States*. July de 2014.
44. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance. of autoimmune conditions following routine use of quadrivalente human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012, Vol. 271, pp. 193-203.
45. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, et al for the PGRx-AD Study Group. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun*. 2017, Vol. 79, pp. 84-90.
46. Scheller NM, Swanström H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV Vaccination and Risk of Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. *JAMA*. 2015, Vol. 313(1), pp. 54-61.
47. Vesikari T, Brodski N, van Damme P, et al. A randomized, double-blind, phase iii study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus I1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9–15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015, Vol. 34(9), pp. 992-998.
48. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, et al. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11–15 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015, Vol. 34(6), pp. 627-634.
49. Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 2015, Vol. 136(1).
50. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015, Vol. 33, pp. 6892-6901.

51. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015, Vol. 33(48), pp. 6855–6864.
52. Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*. 2016, Vol. 138.
53. Vaccarella S, Franceschi S, Snijders PJF, Herrero R, Meijer CJLM, for the IARC HPV prevalence surveys (IHPS) Study Group. Concurrent infection with multiple HPV types. *Eurogin*. 2010, p. 132.
54. Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, et al. Modeling Preventive Strategies against Human Papillomavirus-Related Disease in Developed Countries. *Vaccine*. 2012, Vol. 30S, pp. F157–F167.
55. Garland SM, Kjaer S, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *CID*. 2016, Vol. 63(4), pp. 519–527.
56. Brotherton JML, Gertig DM, May C, et al. HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. *MJA*. 2016, Vol. 204(5), pp. 184–184.e1.
57. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. *Vaccine*. 2008, Vol. 26S, pp. K29–K41.
58. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *J Natl Cancer Ins*. 2010, Vol. 102, pp. 325–339.
59. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *JGO*. 2016.
60. de Sanjose S, Wheeler CM, Quint WGV, et al. Age-specific occurrence of HPV16- and HPV18-related cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013, Vol. 22(7), pp. 1313–1318.
61. Palmer TJ, McFadden M, Pollock KGJ, et al. HPV immunisation and cervical screening—confirmation of changed performance of cytology as a screening test in immunised women: a retrospective population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2016, Vol. 114, pp. 582–589.
62. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008, Vol. 377, p. a1754.
63. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014, Vol. 383, pp. 524–532.
64. Tota JE, Bentley J, Blake J, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Preventive Medicine*. 2017, Vol. 98, pp. 5–14.
65. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic Oncology*. 2015, Vol. 136, pp. 189–197.
66. Bladé AT, Rodríguez JMB, Piqué XC, et al. Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones. *Prog Obstet Ginecol*. 2012, Vol. 55(1), pp. 10–31.
67. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Incident Detection of High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Cohort of High-Risk Women Aged 25–65 Years. *JID*. 2016, Vol. 214, pp. 665–675.
68. Plotnick M, Craig C. Should HPV Vaccination Be Offered to Mid-adult Women? *J Obstet Gynaecol Can*. 2017, Vol. 39(5), pp. 361–365.
69. Muñoz N, Méndez F, Posso H, et al. Incidence, Duration, and Determinants of Cervical Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Colombian Women with Normal Cytological Results. *J Infect Dis*. 2004, Vol. 190 (12), pp. 2077–2087.
70. Pista A, de Oliveira CF, Lopes C, Cunha MJ, on behalf of the CLEOPATRE Portugal study group. Potential impact of nonavalent HPV vaccine in the prevention of high-grade cervical lesions and cervical cancer in Portugal. *Int J Gynecol Obstet*. 2017, pp. 1–5.
71. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A Prospective Study of Age Trends in Cervical Human Papillomavirus Acquisition and Persistence in Guanacaste, Costa Rica. *JID*. 2005, Vol. 191, pp. 1808–1816.
72. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, et al. Seroreactivity to Human Papillomavirus (HPV) Types 16, 18, or 31 and Risk of Subsequent HPV Infection: Results from a Population-Based Study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004, Vol. 13, pp. 324–327.
73. Torné A, Bayas JM, Castellsagué X, et al. Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones. *Prog Obs Ginecol*. 2012, Vol. 55(Supl 1), pp. 10–31.
74. Schwarz TF, Spanczynski M, A Schneider A, et al. Immunogenicity and tolerability of na HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15–55 years. *Vaccine*. 2009, Vol. 27, pp. 581–587.

75. Muñoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P, et al. 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, Vol. 373, pp. 1949–1957.
76. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. 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, Vol. 105(1).
77. RCM, Gardasil 9 , INN-Human Papillomavirus 9 valent Vaccine (recombinant, adsorbed) . www.ema.europa.eu/docs/pr_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf. [Online]
78. Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/ 18 AS04-adj uvaned vaccine in women aged 15–25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/ 18. *Int J Cancer*. 2011, Vol. 131, pp. 106–116.
79. Soutter WP, Sasieni P, Panoskalis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Cancer*. 2006, Vol. 118, pp. 2048–2055.
80. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. Cervical Intraepithelial Neoplasia Outcomes After Treatment: Long-term Follow-up From the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009, Vol. 101, pp. 721–728.
81. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2011, Vol. 12, pp. 441–450.
82. Venturoli S, Costa S, Barbieri D, et al. Time to viral clearance after successful conservative treatment for high-risk HPV–infected high-grade cervical intraepithelial neoplasia and early invasive squamous cervical carcinoma. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016, Vol. 86(3), pp. 270–272.
83. Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, et al. Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types. *J Infect Dis*. 2000, Vol. 182(4), pp. 1097–1102.
84. Castellsagué X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol*. 2009, Vol. 115(3 Suppl), pp. S15–S23.
85. Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer*. 2010, Vol. 5:19.
86. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012, Vol. 344, pp. e1401– e1401.
87. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecol Oncol*. 2013, Vol. 130(2), pp. 264–268.
88. Garland SM, on behalf of the HPV PATRICIA Study Group. Does the HPV–16/18 AS04- adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? Does the HPV–16/18 AS04- adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? EUROGIN, Lissabon, 2011.
89. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2016, Vol. 215, pp. e1–e15.
90. Arrossi S, Temin S, Garland S, et al. Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline. JGO. 2017.
91. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV Infection among Men: A Systematic Review of the Literature. *J Infect Dis*. 2006, Vol. 194, pp. 1044–1057.
92. Ventimiglia E, Horenblas S, Muneer A, Salonia A. Human Papillomavirus Infection and Vaccination in Males. *Eur Urol Focus*. 2016, Vol. 2, pp. 355–362.
93. Gargano JW, Unger ER, LIU G, et al. Prevalence of Genital Human Papillomavirus in Males, United States, 2013–2014. *J Infect Dis*. 2017, Vol. 2015(7), pp. 1070–1079.
94. Burchell IN, Winer L, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006, Vol. 24(53), pp. S3/S2–S3/S61.
95. Sudenga SL, Nyitray AG, Torres BN, et al. Comparison of anal HPV natural history among men by country of residence: Brazil, Mexico, and the United States. *J Infect*. 2017, Vol. 75, pp. 35–47.
96. Sudenga SL, Ingles DJ, Campbell CMP, et al. Genital HPV infection progression to external genital lesions: The HIM Study. *Eur Urol*. 2016, Vol. 69(1), pp. 166–173.
97. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual report to the Nation on the Status of cancer, 1975–2009, Featuring the Burden and trends in Human Papillomavirus (HPV)–Associated cancers and HPV Vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst*. 2013, Vol. 105, pp. 175–201.
98. Pinto LA, Kemp TJ, Torres BN, et al. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) induces HPV specific antibodies in the oral cavity: results from the mid-adult male vaccine trial. *J Infect Dis*. 2016, Vol. 214, pp. 1276–1283.

99. Cornall AM, Roberts JM, Garland SM, et al. Anal and perianal squamous carcinomas and high-grade intraepithelial lesions exclusively associated with “low-risk” HPV genotypes 6 and 11. *Int J Cancer*. 2013, Vol. 133, pp. 2253-2258.
100. Sadlier C, Sheils O, Bergin C. HPV Infection and Prevention of HPV Infection in Men Who Have Sex with Men (MSM). *Human Papillomavirus - Research in a Global Perspective*. s.l. : InTech, 2016, 3.
101. Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med*. 2011, Vol. 53, pp. S36-S41.
102. Chow EPF, Machalek DA, Tabrizi SN, et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017, Vol. 17, pp. 68-77.
103. Sociedade de Infecçologia Pediátrica, Sociedade Portuguesa de Pediatria. *Recomendações Sobre Vacinas Extra Programa Nacional De Vacinação, Atualização 2017; Comissão de Vacinas da Sociedade de Infecçologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria*
104. Poynten IM, Tabrizi SN, Jin F, et al. Vaccine-preventable anal human papillomavirus in Australian gay and bisexual men. *Papillomavirus Research*. 2017, Vol. 3, pp. 80-84.
105. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus (Type 6/11/16/18) Vaccine in Males 16 to 26 Years Old. *Clin Vaccine Immunol*. 2012, Vol. 19(2), pp. 261-267.
106. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*. 2011, Vol. 365(17), pp. 1576-1585.
107. Gillison ML, Broutian T, Graubard B, et al. Impact of HPV vaccination on oral HPV infections among young adults in the U.S. *2017 ASCO Annual Meeting*. 2017, p. abstract 6003.
108. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine*. 2016, Vol. 34, pp. 4205-4212.
109. Castellsagué X, Ifner T, Roura E, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012, Vol. 84(6), pp. 947-956.
110. Petrosky E, J.A. Bocchini Jr JA, Hariri S, et al. CDC and prevention: use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2015, Vol. 64(11), pp. 300-304.
111. Garland SM, Brotherton JML, Moscicki AB, et al. on behalf of IPVS. HPV vaccination of immunocompromised host. *Papillomavirus Research*. 2017, Vol. 4, pp. 35-38.
112. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. *Clin Infect Dis*. 2012, Vol. 54(7), pp. 1026-1034.
113. Darwich L, Cañadas M, Videla S, et al. Condylomata, cytological abnormalities and human papillomavirus infection in the anal canal in HIV-infected men. *HIV med*. 2012, Vol. 13, pp. 549-557.
114. van Aar F, Mooij SH, van der Sande MAB, et al. Anal and penile high-risk human papillomavirus prevalence in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS*. 2013, Vol. 27(18), pp. 2921-2931.
115. Mooij SH, Boot HJ, Speksnijder AGCL, et al. Oral human papillomavirus infection in HIV-negative and HIV infected MSM. *AIDS*. 2013, Vol. 27(13), pp. 2117-2128.
116. van Rijn VM, Mooij SH, Mollers M, et al. Anal, Penile, and Oral High-Risk HPV Infections and HPV Seropositivity in HIV-Positive and HIV-Negative Men Who Have Sex with Men. *PLOS ONE*. 2014, Vol. 9(3), p. e92208.
117. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011, Vol. 103(9), pp. 753-762.
118. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010, Vol. 55(2), pp. 197-204.
119. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, et al. Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV-Infected Young Women. *Clin Infect Dis*. 2013, Vol. 57(5), pp. 735-744.
120. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine*. 2014, Vol. 32(43), pp. 5657-5661.
121. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis*. 2014, Vol. 59(1), pp. 127-135.
122. Denny L, Hendricks B, Gordon C, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine*. 2013, Vol. 31, pp. 5745-5753.

123. Fontes A, Andreoli MA, Villa LL, et al. High specific immune response to a bivalent anti-HPV vaccine in HIV-1-infected men in São Paulo, Brazil. *Papillomavirus Research*. 2016, Vol. 2, pp. 17–20.
124. Faust H, Toft L, Sehr P, et al. Human Papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *Vaccine*. 2016, Vol. 34, pp. 1559–1565.
125. Kojic EM, Rana AI, Cu-Uvin S. Human Papillomavirus Vaccination in HIV-infected Women: Need for Increased Coverage. *Expert Rev Vaccines*. 2016, Vol. 15(1), pp. 105–117.
126. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014, Vol. 58(3), pp. e44–e100.
127. Reusser N, Downing C, Guidry J, Tyring S. HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. *J Clin Med*. 2015, Vol. 4(2), pp. 260–281.
128. Grein IHR, Groot N, Lacerda MI, et al. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus patients: what we really should know. *Ped Rheumatol*. 2016, Vol. 14:12.
129. Rahier JF, Moutschen M, van Gompel A. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology*. 2010, Vol. 49, pp. 1815–1827.
130. Santana IU, Gomes AN, Lyrio LC, et al. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions - a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2010.
131. Lyrio LDC, Grassi MFR, Santana IU, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012, Vol. 33(2), pp. 335–340.
132. Soybilgic A, Onel KB, Utset T, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol*. 2013, Vol. 11: 29.
133. Zard E, Arnaud L, Mathian A, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014, Vol. 13, pp. 730–735.
134. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, et al. Immunogenicity of the Bivalent Human Papillomavirus Vaccine in Adolescents with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus or Juvenile Dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2013, Vol. 40(9), pp. 1626–1627.
135. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. *Vaccine*. 2015, Vol. 33, pp. 3444–3449.
136. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*. 2017, Vol. 35, pp. 26–46.
137. Ali T, Yun L, Shapiro D, et al. Viral infections in patients with inflammatory bowel disease on immunosuppressants. *Am J Med Sci*. 2012, Vol. 343(3), pp. 227–232.
138. Sinclair JA, Wasan SK, Farraye FA. Health Maintenance in the Inflammatory Bowel Disease Patient. *Gastroenterol Clin N Am*. 2012, Vol. 41, pp. 325–337.
139. Mazzola G, Macaluso FS, Adamoli L, et al. Diagnostic and vaccine strategies to prevent infections in patients with inflammatory bowel disease. *I Inf*. 2017, Vol. 74, pp. 433–441.
140. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with Inflammatory Bowel Disease on Chronic Immunosuppressive Therapy at increased risk of cervical high grade dysplasia/cancer? A Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015, Vol. 21(5), pp. 1089–1097.
141. Reich J, Wasan S, Farraye FA. Vaccinating Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2016, Vol. 12(9), pp. 540–546.
142. Lees CW, Critchley J, Chee N, et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: a large case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009, Vol. 15, pp. 1621–1629.
143. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015, Vol. 74(7), pp. 1360–1367.
144. Dugué PA, Rebolj M, Hallas J, et al. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: Population-based cohort study. *Int. J. Cancer*. 2014, Vol. 136, pp. E711–E719.
145. Handisurya A, Lázár S, Papay P, et al. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition. *Acta Derm Venereol*. 2016, Vol. 96(4), pp. 494–498.
146. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher Incidence of Abnormal Pap Smears in Women With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2008, Vol. 103(3), pp. 631–636.
147. Jacobson DL, Bousvaros A, Ashworth L, et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and

- young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013, Vol. 19(7), pp. 1441–1449.
148. Hinten F, Meeuwis KAP, van Rossum MM, de Hullu JA. HPV-related (pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012, Vol. 84, pp. 161–182.
 149. Savani BN, Goodman S, Barrett AJ. Can routine post-transplant HPV vaccination prevent commonly occurring epithelial cancers after allogeneic stem cell transplantation? *Clin Cancer Res*. 2009, Vol. 15(7).
 150. Tedeschi SK, Savani BN, Engelhardt B, et al. Time to Consider HPV Vaccination after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010, Vol. 16, pp. 1033–1036.
 151. Wang Y, Brinch L, Jebson P, et al. A Clinical Study of Cervical Dysplasia in Long-Term Survivors of Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012, Vol. 18(5), pp. 747–753.
 152. Avery RK, Michaels M. Update on Immunizations in Solid Organ Transplant Recipients: What Clinicians Need to Know. *Am J Transplant*. 2008, Vol. 8, pp. 9–14.
 153. hin-Hong PV, Kwak EJ and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Human Papillomavirus in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013, Vol. 13, pp. 189–200.
 154. Conference report. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: Report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Vaccine*. 2011, Vol. 29, pp. 2825–2833.
 155. Kumar D, Unger ER, Panicker G, et al. Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2013, Vol. 13(9), pp. 2411–2417.
 156. Danziger-Isakov L, Kumar D, and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013, Vol. 13, pp. 311–317.
 157. Gomez-Lobo V, Moudgil A, Whyte T, et al. Immunogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2014, Vol. 18(3), pp. 310–315.
 158. Kennedy LB, Li Z, Savani BN, Ljungman P. Measuring Immune Response to Commonly Used Vaccinations in Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017, Vol. 23, pp. 1614–1621.
 159. Hwang JP, et al. HPV Antibody Response After GARDASIL 9 Vaccination in Participants After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *ClinicalTrials.gov*. [Online] 2017.
 160. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica*. 2010, Vol. 95(8), pp. 1236–1240.
 161. Mehta PA, Sauter S, Zhang X, et al. Antibody response to human papillomavirus vaccination and natural exposure in individuals with Fanconi Anemia. *Vaccine*. 2017, Vol. in press.
 162. Tamary H, Nishri D, Yacobovich J, et al. Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry. *Haematologica*. 2009, Vol. 95(8), pp. 1300–1307.
 163. Katzenellenbogen RA, Carter JJ, Stern JE, et al. Skin and Mucosal Human Papillomavirus Seroprevalence in Persons with Fanconi Anemia. *Clin Vaccine Immunol*. 2015, Vol. 22(4), pp. 413–420.
 164. van Zeeburg H, Sniijders P, Wu T, et al. Clinical and Molecular Characteristics of Squamous Cell Carcinomas From Fanconi Anemia Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2008, Vol. 100, pp. 1649–1653.
 165. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Squamous Cell Carcinomas in Patients with Fanconi Anemia and Dyskeratosis Congenita: A Search for Human Papillomavirus. *Int J Cancer*. 2013, Vol. 133(6), pp. 1513–1515.
 166. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and Management of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Blood Rev*. 2010, Vol. 24(3), pp. 101–122.
 167. de Araujo MR, Rubira-Bullen IRF, Santos CF, et al. High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi's anemia patients. *Oral Dis*. 2011, Vol. 17(6), pp. 572–576.
 168. Sauter SL, Wells SI, Zhang X, et al. Oral Human Papillomavirus Is Common in Individuals with Fanconi Anemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015, Vol. 24(5), pp. 864–872.
 169. Leiding JW, Holland SM. Warts and All: Human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2012, Vol. 130(5), pp. 1030–1048.
 170. Klosky JL, Gamble HL, Spunt SL, et al. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination in Survivors of Childhood Cancer. *Cancer*. 2009, Vol. 115(24), pp. 5627–5636.
 171. Ojha RP, Tota JE, Offutt-Powell TN, et al. Human Papillomavirus Associated Subsequent Malignancies among Long-Term Survivors of Pediatric and Young Adult Cancers. *PLoS One*. 2013, Vol. 8(8), p. e70349.

172. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers - Version 4.0. http://www-survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines_40.pdf. [Online] 2014.
173. Wilcox LJ, Hull BP, Baldassari CM, Derkay CS. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014, Vol. 33 (12), pp. 1283-1284.
174. Fortes HR, von Ranke F, Escuissato DL, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med*. 2017, Vol. 126, pp. 116-121.
175. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012, Vol. 45(3), pp. 671-694.
176. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Management*. 2015, Vol. 11, pp. 731-738.
177. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, et al. The role of HPV type in recurrent respiratory papillomatosis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2010, Vol. 74 (1), pp. 7-14.
178. Bonagura VR, Hatam LJ, Rosenthal DW, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus -6 and -11. *APMIS*. 2010, Vols. 118(6-7), pp. 455-470.
179. Hatam LJ, DeVoti JA, Rosenthal CW, et al. Immune Suppression in Premalignant Respiratory Papillomas: Enriched Functional CD4pFoxp3p Regulatory T Cells and PD-1/PD-L1/L2 Expression. *Clin Cancer Res*. 2012, Vol. 18(7), pp. 1925-1935.
180. DeVoti J, Hatam L, Lucs A, et al. Decreased Langerhans Cell Responses to IL-36γ: Altered Innate Immunity in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Mol Med*. 2014, Vol. 20, pp. 372-380.
181. Young DL, Moore MM, Halstead LA. The Use of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (Gardasil) as Adjuvant Therapy in the Treatment of Recurrent Respiratory Papilloma. *J Voice*. 2015, Vol. 29(2), pp. 223-229.
182. Kashima H, Shah F, Lyles A, et al. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 1992, Vol. 102, pp. 9-13.
183. Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014, Vol. 78, pp. 186-197.
184. Hermann JS, Weckx LY, Nurmberger JM, et al. Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016, Vol. 83, pp. 94-98.
185. Hočevnar-Boltežar I, Matičič M, Šereg-Bahar M, et al. Human papilloma virus vaccination in patients with an aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch OtoRhino-Laryngology*. 2014, Vol. 271(12), pp. 3255-3262.
186. Mészner Z, Jankovics I, Nagy A, et al. Recurrent laryngeal papillomatosis with oesophageal involvement in a 2 year old boy: Successful treatment with the quadrivalent human papillomatosis vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015, Vol. 79, pp. 262-266.
187. Mudry P, Vavřina M, Mazanek P, et al. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child*. 2011, Vol. 96(5), pp. 476-477.
188. Yi L, Vaudaux B, Sandu K, Nisa L. Prolonged remission of juvenile-onset respiratory papillomatosis: A postexpositional role of the tetra-valent anti-HPV vaccine? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014, Vol. 78(2), pp. 388-390.
189. Day PM, Kines RC, Thompson CD, et al. In Vivo Mechanisms of Vaccine-Induced Protection against HPV Infection. *Cell Host Microbe*. 2010, Vol. 8(3), pp. 260-270.
190. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011, Vol. 64, pp. 401-406.
191. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013, Vol. 66 (7), pp. 719-725.

J. Anexos

Sistema de graduação para a qualidade da evidência¹⁹⁰

Desenho do estudo	Qualidade evidência inicial	Ensaio clínico Diminuir se*	Estudos observacionais Aumentar se*	Qualidade de evidência final
Ensaio clínico randomizado	Alta	Limitação da qualidade do estudo importante (-1) ou muito importante (-2)	Associação forte**, sem fatores de confusão, consistente e direta (+1)	Alta
		Inconsistência importante (-1) alguma (-1) ou grande (-2) incerteza sobre se evidência é direta	Associação muito forte***, sem ameaças importantes na validação, e evidência direta (+2)	Moderada
Estudo observacional	Baixa	Dados escassos ou imprecisos	Gradiente dose resposta (+1)	Baixa
		Alta probabilidade de enviesamento da notificação (-1)	Todos os possíveis fatores de confusão poderiam ter reduzido o efeito observado (+1)	Muito baixa

*1: Subir (+1) ou baixar (-1) um nível (ex: de alto a moderado); 2: subir (+2) ou baixar (-2) dos níveis (ex: de alto a baixo);

**Um risco relativo estatisticamente significativo de > 2, baseado em evidências consistentes em 2 ou mais estudos observacionais, sem fatores de confusão plausíveis;

***Um risco relativo estatisticamente significativo de > 5, baseado em evidência direta e sem ameaças importantes à validação.

Sistema de graduação para a força da recomendação¹⁹¹

	Forte	Fraca
Doentes	A maioria estaria de acordo com a ação recomendada, e apenas uma pequena parte contra	A maioria estaria de acordo com a ação recomendada, mas uma parte importante não
Clínicos	A maioria dos doentes deve receber a intervenção recomendada	Reconhecem que diferentes opções serão apropriadas para diferentes doentes, e que o profissional de saúde tem de ajudar cada utente a adotar a decisão mais consistente com os seus valores e preferências
Gestores	A recomendação pode ser adotada como política sanitária na maioria das situações	Há necessidade de um debate importante e da participação de grupos de interesse

Edição e paginação

Ad Médic, Lda.
Calçada de Arroios, 16 C. Sala 3. 1000-027 Lisboa
T.: 218 429 710 F.: 218 429 719
Paula Cordeiro - paulacordeiro@admedic.pt
www.admedic.pt

Impressão

Loures Gráfica, Sociedade de Artes Gráficas, Lda.