

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Enfermagem
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

REGIANE TIGULINI DE SOUZA JORDÃO

**EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS ÀS VACINAS QUADRIVALENTE E
NONAVALENTE DE HPV: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.**

BRASÍLIA
2017

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Enfermagem
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

REGIANE TIGULINI DE SOUZA JORDÃO

**EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS ÀS VACINAS QUADRIVALENTE E
NONAVALENTE DE HPV: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em
Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação
em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Cuidado, Gestão e Tecnologias em Saúde e Enfermagem
Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar em Saúde e Enfermagem

Orientador (a): Profa. Dra. Christiane Inocência Vasques

BRASÍLIA
2017

Ficha catalográfica gerada automaticamente,
com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

JR335e Jordão, Regiane Tigulini de Souza
EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS ÀS VACINAS QUADRIVALENTE E
NONAVALENTE DE HPV: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE. /
Regiane Tigulini de Souza Jordão; orientador Christine
Inocêncio Vasques. -- Brasília, 2017.
107 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Enfermagem) --
Universidade de Brasília, 2017.

1. Vacinas. 2. Papilomavirus humano. 3. HPV. 4. Eventos
adversos. I. Vasques, Christine Inocêncio, orient. II.
Título.

REGIANE TIGULINI DE SOUZA JORDÃO
EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS ÀS VACINAS QUADRIVALENTE E
NONAVALENTE DE HPV: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Aprovado em 11 de Agosto de 2017

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora Christiane Inocência Vasques
Instituição: Universidade de Brasília
Presidente

Professora Doutora Paula Elaine Diniz dos Reis
Instituição: Universidade de Brasília
Membro

Professora Doutora Eliete Neves da Silva Guerra
Instituição: Universidade de Brasília
Membro

Dedico este trabalho a Deus, por renovar minhas forças quando elas se esgotavam, e a todas as mulheres que, por sua condição clínica, apontaram o caminho do desenvolvimento para a ciência.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida a cada amanhecer e por sondar cada sonho acalentado em meu coração, permitindo que se concretizem exatamente no momento em que há possibilidade de entendimento e de benefícios também ao meu próximo.

Aos meus pais, por tudo que fizeram de mim, em especial à minha mãe, Claudete, por ser inestimavelmente presente na vida dos meus filhos, principalmente neste momento crucial.

Ao meu esposo, amigo, companheiro e grande incentivador deste trabalho, Daniel, pelo apoio incondicional, por entender minhas prioridades neste momento; por me acolher no silêncio de um abraço sem nada precisar dizer, por dividir comigo minhas angústias e riquezas de modo tão sincero e se fazer exemplo.

Aos meus filhos, Pedro, por fazer dos meus dias ainda mais felizes com seu olhar puro e seu sorriso contagiante, e “entender” (mesmo sem honestamente entender) minhas ausências; e Lucas, que chegou no meio deste projeto me ensinando que poderia ser mais forte do que eu imaginava, revigorando minhas forças e me recordando a graça do amor e do acalento.

À Profa. Dra. Christiane Inocência Vasques, pela oportunidade, incentivo e parceria em aceitar tamanho desafio perante à sociedade e contribuir para o meu desenvolvimento profissional.

À Profa. Dra. Paula Elaine Diniz dos Reis, pelo exemplo desde há muitos anos...

À Profa. Dra. Eliete Neves da Silva Guerra, pelo tempo dedicado em dividir conosco seus conhecimentos, tão rico e tão acolhedor, com quem poderia passar horas a fio ouvindo seus ensinamentos sem me lembrar que haveria outras obrigações à minha espera.

À querida Dra. Ana Gorete Kalume Maranhão, minha coordenadora imediata na Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, apoiadora deste projeto que possibilitou de forma incomparável meu desenvolvimento profissional.

Aos meus colegas da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, pelo apoio, em especial à Sirlene e Sandra que no início se empenharam em ajudar-me a traçar o caminho.

Aos meus colegas do programa de pós-graduação, pelo companheirismo.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho.

*“Uma mente que se abre a uma nova ideia jamais retorna ao seu tamanho original”
(Albert Einstein)*

RESUMO

JORDÃO, R. T. S. **Eventos adversos relacionados às vacinas quadrivalente e nonavalente de hpv: revisão sistemática e metanálise.** 2017. 109 p. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

A prevalência da infecção pelo papilomavírus humano (HPV), importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical em mulheres, varia de 5 a 30%. Atualmente, três tipos de vacina contra o HPV estão disponíveis: bivalente (bHPV), quadrivalente (qHPV) e nonavalente (9vHPV). No Brasil, a vacina qHPV foi introduzida no Programa Nacional de Imunizações em 2014, atingindo altas taxas de cobertura vacinal; no entanto, os casos de reações psicogênicas relatados após aplicação da vacina têm interferido incisivamente na tomada de decisão pelas famílias e adolescentes. Portanto, este estudo teve como objetivo identificar a prevalência de eventos adversos reportados após a aplicação das vacinas quadrivalente e nonavalente de HPV, em pessoas de 9 a 19 anos de idade. Trata-se de revisão sistemática registrada no PROSPERO pelo identificador CRD42016049301, cujas buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Cochrane CENTRAL, Web of Science, Scopus, LILACS, CINAHL e literatura cinzenta, sem restrição de período e idioma. Os estudos foram selecionados pelo título e resumo e, após, pela leitura na íntegra, seguido pela coleta de dados, sempre por dois revisores independentes. O risco de viés nos estudos foi avaliado por meio do *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data* e a qualidade da evidência por meio do sistema GRADE. Foram identificados 3417 estudos nas seis bases de dados e após a remoção de duplicatas restaram 2022. Estes foram analisados por título e resumo, dos quais 133 foram selecionados para leitura na íntegra. Ao final, 14 estudos compuseram a amostra desta revisão. A prevalência de eventos adversos (EA) relacionados à vacina qHPV nas meninas variou de 79,3% a 90,3%, dos quais os EA locais foram de 11% a 88,3% e os sistêmicos de 24,3% a 78,2%. Nos meninos a ocorrência de EA de forma geral para a qHPV foi de 79,2%, sendo os EA locais 74% e os sistêmicos 27,2%. A prevalência de eventos adversos relacionados à vacina 9vHPV nas meninas variou de 86,6% a 93%, dos quais a ocorrência de EA locais foi de 81,9% a 91,6% e os sistêmicos foi de 20,7% a 20,9%, enquanto nos meninos os EA gerais foram de 81%, 72,8% de registro de EA locais e 21,8% sistêmicos. A metanálise mostrou para os eventos elencados como críticos ou importantes, que a frequência de dor intensa no local da injeção foi de 2,9% (IC 95%: 2,4 - 3,4), de febre

foi 11,5% (IC 95%: 7,23 – 16,49), de tromboembolismo venoso foi 0,007% (IC 95%: 0,000470 - 0,0227), de síncope foi 0,072% (IC 95%: 0,000515 - 0,313), de convulsão foi 0,00141% (IC 95%: 0,0000410 - 0,00662). A maioria dos estudos foi avaliado como moderado risco de viés. De forma geral, os eventos adversos identificados foram leves e autolimitados, não havendo evidências de relação causal entre a Síndrome de Guillain Barré e tromboembolismo venoso e as vacinas analisadas. No entanto, é importante fortalecer a vigilância dos eventos adversos, especialmente os raros, na fase pós-comercialização.

Palavras-Chaves: Vacinas; Papilomavírus humano; HPV; Eventos adversos, Enfermagem

RESUMEN

JORDÃO, R. T. S. **Eventos adversos relacionados a las vacunas cuadrivalente y nonavalente de hpv: revisión sistemática y metaanálisis.** 2017. 109 p. Disertación de Maestría – Departamento de Enfermería de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Brasilia. Brasilia, 2017.

La prevalencia de la infección por el papilomavirus humano (HPV), importante factor de riesgo para el desarrollo del cáncer cervical, en mujeres varía del 5 al 30%. Actualmente, tres tipos de vacuna contra el HPV están disponibles: bivalente (bHPV), cuadrivalente (qHPV) y nonavalente (9vHPV). En Brasil, la vacuna qHPV fue introducida en el Programa Nacional de Inmunizaciones en 2014, alcanzando altas tasas de cobertura de vacunación; sin embargo, los casos de reacciones psicogénicas informados después de la aplicación de la vacuna han interferido definitivamente en la toma de decisión de las familias y de los jóvenes. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo identificar la prevalencia de eventos adversos informados después de la aplicación de las vacunas cuadrivalente y nonavalente de HPV, en personas con 9 a 19 años de edad. Se trata de una revisión sistemática grabado en CRD42016049301 por PROSPERO, cuyas búsquedas fueron hechas en las bases de datos PubMed, Cochrane CENTRAL, Web of Science, Scopus, LILACS, CINAHL y literatura gris, sin restricción de período de publicación y lengua. Los estudios fueron seleccionados por título y resumen y, después, por la lectura completa, seguido por la compilación de datos, siempre por dos revisores independientes. El riesgo de bias en los estudios fue evaluado por medio del *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data* y la calidad de la evidencia por medio del sistema GRADE. Fueron identificados 3417 estudios en las seis bases de datos y después de la remoción de las duplicidades restaron 2022. Estos fueron analizados por título y resumen, de los cuales 133 fueron seleccionados para la lectura completa. Al final, 14 estudios compusieron la muestra de esta revisión. La prevalencia de eventos adversos (EA) relacionados con la vacuna qHPV en niñas ha variado del 79,3% al 90,3%, de los cuales los EA locales variaron del 11% al 88,3% y los sistémicos del 24,3% al 78,2%. En niños la ocurrencia de EA de manera general para la qHPV fue 79,2%; los EA locales fueron 74% y los sistémicos 27,2%. La prevalencia de eventos adversos relacionados con la vacuna 9vHPV en niñas ha variado del 86,6% al 93%, de los cuales la ocurrencia de EA locales fue del 81,9% al 91,6% y los sistémicos fue del 20,7% al 20,9%, mientras en los niños los EA generales fueron del 81%, 72,8% de registros de EA locales y 21,8% sistémicos. La metaanálisis demostró para los eventos clasificados como críticos o importantes, que la

frecuencia de dolor intenso en el local de la inyección fue del 2,92% (IC 95%: 2,4 -3,4), de fiebre fue del 11,46% (CI 95%: 7,23 - 16,49), de tromboembolismo venoso fue del 0,007% (IC 95%: 0,000470 - 0,0227), de síncope fue 0,072% (IC 95%: 0,000515 - 0,313), de convulsión fue del 0,00141% (CI 95%:0,0000410 - 0,00662). La mayoría de los estudios fue evaluado como teniendo riesgo moderado de bias. De manera general, los eventos adversos identificados fueron ligeros y auto limitados, no existiendo evidencias de relación causal entre la Síndrome de Guillain Barré y el tromboembolismo venoso y las vacunas analizadas. Sin embargo, es importante fortalecer la vigilancia de los eventos adversos, especialmente los raros, en la fase de post-comercialización.

Palabras-Claves: Vacunas; Papilomavirus humana; HPV; Eventos adversos, Enfermería.

ABSTRACT

JORDÃO, R. T. S. **Adverse events related to the quadrivalent and nonavalent hpv vaccines: systematic review and meta-analysis.** 2017. 109 p. Master's Dissertation - Department of Nursing, School of Health Sciences, University of Brasília, Brasília, 2015.

The prevalence of human papillomavirus infection (HPV), an important risk factor to the development of cervical cancer, in women varies from 5 to 30%. Nowadays, there are three types of vaccine against the HPV available: bivalent (bHPV), quadrivalent (qHPV) and nonavalent (9vHPV). In Brazil, the qHPV vaccine was introduced during the National Immunization Program in 2014, reaching high rates of immunization coverage; nevertheless, the cases of psychogenic reactions reported after the administration of the vaccine have incisively interfered in the decision making of families and teenagers. Thus, the objective of this study was to identify the prevalence of adverse events reported after the administration of quadrivalent and nonavalent HPV vaccines in people ranging from 9 to 19 years old. It was a systematic review, recorded in CRD42016049301 by PROSPERO, of searches performed in PubMed, Cochrane CENTRAL, Web of Science, Scopus, LILACS, CINAHL and gray literature databases, with no restriction related to publication date or language. The studies were selected by title and abstract and, afterwards, by a thorough reading, followed by the data collection, performed by two independent reviewers. The risk of bias in the study was evaluated by applying the *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data* and the quality of the evidence by using the GRADE system. Results: 3,417 studies were identified on the six databases and after removing the duplications 2,022 remained. These were analyzed by title and abstract, and 133 were selected for complete reading. In the end, 14 studies composed the sample of this review. The prevalence of adverse events (EA) related to the qHPV vaccine in girls varied from 79.3% to 90.3%, from which the local EA ranged from 11% to 88.3% and the systemic EA ranged from 24.3 to 78.2%. The qHPV EA occurrence in boys was broadly 79.2%, with 74% local EA and 27.2% systemic EA. The prevalence of adverse events related to the 9vHPV vaccine in girls ranged from 86.6% to 93%, from which 81.9% to 91.6% were local EA and 20.7% to 20.9% were systemic EA, whereas in boys the general EA was 81%, with 72.8% local EA and 21.8% systemic EA. The meta-analysis demonstrated that for the events characterized as critical or important, the frequency of intense pain on the spot the shot was applied was 2.92% (CI 95%: 2.4 - 3.4), of fever was 11.46% (CI 95%: 7.23 - 16.49), of venous thromboembolism was 0.007% (CI 95%:

0.000470 - 0.0227), of syncope was 0.072% (CI 95%: 0.000515 - 0.313), of convulsion was 0.00141% (CI 95%: 0.0000410 - 0.00662). Most studies were evaluated as presenting moderate risk of bias. In general, the adverse events identified were mild intensity and self limited, with no evidence of causal relationship between the Guillain-Barré Syndrome and the venous thromboembolism and the analyzed vaccines. However, it is important to strengthen the vigilance over adverse events, especially the rare ones, in the post-commercialization phase.

Keywords: Vaccines; Human Papillomavirus; HPV; Adverse events; Nursing.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Replicação do vírus HPV no epitélio cervical	22
Figura 2 - Representação espacial das taxas brutas de incidência de neoplasia maligna do colo do útero por 100.000 mulheres, estimadas para o ano de 2016, segundo unidade da federação..	23
Figura 3 - Representação esquemática da produção da vacina de HPV com vírus-like particle e sua ação no colo do útero.....	25
Figura 4 - Fluxograma de busca dos artigos da revisão sistemática e critérios de seleção ¹	46
Figura 5 - Gráfico de floresta para avaliação do evento adverso dor intensa no local de aplicação da vacina em até 15 dias após a aplicação da dose. Brasília, DF, Brasil, 2017.	72
Figura 6 - Gráfico de floresta para avaliação do evento adverso febre após a aplicação da dose. Brasília, DF, Brasil, 2017.....	73
Figura 7 - Gráfico de floresta para avaliação do evento adverso tromboembolismo venoso após a aplicação da vacina. Brasília, DF, Brasil, 2017.....	74
Figura 8 - Gráfico de floresta para avaliação do evento adverso síncope após a aplicação da vacina. Brasília, DF, Brasil, 2017.....	75
Figura 9 - Gráfico de floresta para avaliação do evento adverso convulsão após a aplicação da vacina. Brasília, DF, Brasil, 2017.....	76

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos estudos segundo ano de publicação. Brasília, DF, Brasil, 2017.	47
Gráfico 2 - Distribuição dos periódicos nos quais os estudos selecionados foram publicados, segundo fator de impacto. Brasília, DF, Brasil, 2017.	48
Gráfico 3 - Tempo, em meses, de condução dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Brasília, DF, Brasil, 2017.	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Categorização de causas específicas relacionadas aos eventos adversos pós-vacinação.	28
Quadro 2 - Frequência de ocorrência de eventos adversos reportados.....	29
Quadro 3 - Classificação dos EAPV segundo causalidade.....	30
Quadro 4 - Descrição da estratégia PICOS para a elaboração da questão norteadora da revisão. Brasília, DF, Brasil, 2017.	34
Quadro 5 - Estratégia de busca realizada nas bases de dados CINAHL, COCHRANE CENTRAL, GOOGLE SCHOLAR, LILACS, PubMed, SCOPUS and WEB OF SCIENCE em 04 de Fevereiro de 2017.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos incluídos na revisão segundo autor, ano de publicação, título, país de origem e idioma. Brasília, DF, Brasil, 2017.....	49
Tabela 2 - Distribuição dos estudos segundo autor, ano, objetivo, delineamento, idade/ faixa etária/ média de idade e forma de identificação do desfecho. Brasil, Brasília/DF, 2017.....	52
Tabela 3 - Avaliação dos estudos selecionados em relação a cada item do risco de viés para os estudos incluídos. Brasília, DF, Brasil, 2017.....	59
Tabela 4 - Distribuição dos resultados dos estudos selecionados segundo autor, ano, amostra, tipo de vacina, doses administradas, desfecho, intervalo de seguimento e principais resultados. Brasília-DF, Brasil, 2017.....	62
Tabela 5 - Síntese da avaliação da qualidade das evidências, segundo sistema de classificação GRADE. Brasília, DF, Brasil, 2017.	78

LISTA DE SIGLAS

9vHPV	Vacina nonavalente de HPV
ACIP	<i>Advisory Committee Immunization Practice</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
bHPV	Vacina bivalente de HPV
CDC	Center for Disease and Control Infection
CID	Classificação Internacional de Doenças
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EA	Eventos Adversos
EAPV	Eventos adversos pós-vacinação
GM	Gabinete do Ministro
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HIV/AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
HPV	Papilomavirus humano
MS	Ministério da Saúde
NOTIVISA	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
qHPV	Vacina quadrivalente de HPV
QUORUM	<i>Quality of Reporting of Meta-analysis</i>
SGB	Síndrome de Guillain Barré
SIEAPV	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações módulo de Eventos Adversos Pós-Vacinação
SIPNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações
SRC	Síndrome da Rubéola Congênita
TEV	Tromboembolismo venoso
VAERS	<i>Vaccine Adverse Events Reporting System</i>
VLP	<i>virus-like particle</i>
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

SUMÁRIO	19
1 INTRODUÇÃO	20
1.1 A INFECÇÃO POR HPV E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	20
1.2 AS VACINAS QUADRIVALENTE E NONAVALENTE DE HPV	24
1.3 EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO	27
2 OBJETIVOS	32
2.1 OBJETIVO GERAL	32
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
3 MATERIAIS E MÉTODO	33
3.1 TERMINOLOGIA	33
3.2 PROTOCOLO E REGISTRO	33
3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	34
3.4 FONTES DE INFORMAÇÃO.....	35
3.4.1 Pubmed.....	35
3.4.2 Cochrane Central	35
3.4.3 Web Of Science.....	36
3.4.4 Scopus.....	36
3.4.5 LILACS	36
3.4.6 CINAHL	36
3.4.7 Literatura Cinzenta.....	37
3.4.7.1 Google Acadêmico	37
3.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	37
3.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	39
3.7 PROCESSO DE COLETA DE DADOS	40
3.8 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS	40
3.8.1 JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data	41

3.9 MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO	41
3.10 SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	42
3.11 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS	42
3.12 CONFIABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS	43
4 RESULTADOS.....	45
4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	45
4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	47
4.3 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS.....	56
4.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS	60
4.5 SÍNTESE DE RESULTADOS.....	71
4.6 RISCO DE VIÉS ATRAVÉS DOS ESTUDOS.....	76
4.7 CONFIABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS	77
5 DISCUSSÃO.....	79
6 CONCLUSÃO	86
REFERÊNCIAS	87
APÊNDICE	103
ANEXOS	107

1 INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus pertencente à família *Papillomaviridae* constituído de dupla fita de DNA. Atualmente, mais de 120 tipos deste vírus são conhecidos e se diferenciam pela sequência genética da proteína L1 do capsídeo externo. Os diferentes tipos de HPV apresentam tropismo seletivo para infectar determinadas células, sendo que, aproximadamente, 80 tipos deste vírus infectam tecido cutâneo, ocasionando as verrugas de pele, e cerca de 40 tipos apresentam tropismo por células epiteliais de mucosas, dentre elas, a cérvix uterina (CDC, 2015). Em menor frequência, estes tipos virais são isolados de lesões da cavidade oral, orofaringe, laringe e esôfago (CASTELLSAGUÉ, 2008).

A árvore filogenética do HPV inclui cinco supergrupos classificados por letras de A a E. Os tipos que infectam o trato genital e mucosas pertencem ao supergrupo A; o supergrupo B ocasiona infecção de pele no ser humano; e os supergrupos C, D e E ocasionam infecções em outros vertebrados (CAMARA et al., 2003).

O homem é o principal reservatório natural do vírus, cuja transmissão ocorre por contato, mais frequentemente por via sexual, na fase de infecção aguda ou durante a infecção persistente (CDC, 2015). Homens e mulheres compõem, igualmente, a cadeia de transmissão podendo ser, ao mesmo tempo, carreadores assintomáticos e suscetíveis aos diversos tipos (CASTELLSAGUÉ, 2008).

A infecção pelo HPV ocorre no mundo todo e logo após o início da vida sexual. A incidência de infecção por HPV identificada em mulheres, 24 meses após o início da vida sexual, foi de 40% (CDC, 2015).

1.1 A INFECÇÃO POR HPV E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Por meio de estudos de epidemiologia molecular (NAKALEMBE; MIREMBE; BANURA, 2015) é possível identificar o potencial oncogênico de vários tipos de HPV. É sabido que os tipos que infectam mucosas são classificados em baixo ou alto risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero invasivo. Assim, os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 e 89 são classificados como baixo risco, sendo que os tipos 6 e 11 são responsáveis por 90% dos condilomas (CDC, 2014b). Já os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82 são classificados como alto risco, sendo o tipo 16 o mais prevalente no mundo e, junto com o tipo 18, são encontrados em 70% dos casos de câncer do colo do útero. Estes possuem as proteínas E6 e E7, chamadas de oncoproteínas primárias, que

manipulam a regulação do ciclo celular e induzem a anormalidades cromossomal e à apoptose em bloco (CDC, 2007).

A prevalência mundial de infecção por HPV em mulheres com citologia normal varia de 5 a 30%, na faixa etária acima de 65 anos e abaixo de 25 anos, respectivamente. Maior prevalência é observada nas regiões menos desenvolvidas do mundo (BRUNI et al., 2017). Apesar de haver alta prevalência, cerca de 90% das infecções causadas pelo vírus são assintomáticas e regridem, espontaneamente, em um período de dois anos em indivíduos imunocompetentes (CDC, 2014; WHO, 2014a).

No Brasil, a prevalência de infecção por HPV em mulheres com citologia normal varia de 8 a 24,3%, em mulheres com mais de 65 anos e em mulheres abaixo de 25 anos, respectivamente, dados estes que não diferem dos parâmetros mundiais (HPV CENTRE, 2017).

Em 1977, o virologista alemão ZurHausen relacionou a infecção por HPV como principal agente causal do câncer cervical (ANGIOLI et al, 2016). Em 1982, os tipos 16 e 18 foram descobertos e, nos anos seguintes, esforços foram direcionados para estabelecer a relação entre a infecção pelo vírus e o desenvolvimento do câncer cervical, determinando a ação oncogênica do HPV. E então, na década de 90, estudos de caso-controle sobre o câncer cervical foram impulsionados, avançando no conhecimento da relação entre a infecção e a doença (SCHILLER, DAVIES, 2004).

Sabe-se que a infecção persistente por HPV é causa necessária, mas não suficiente, para ocasionar o câncer do colo do útero, cuja ocorrência também está relacionada aos seguintes fatores de risco: início precoce da atividade sexual, número de parceiros, número de gestações, uso de contraceptivos orais, tabagismo, resposta imune, infecções múltiplas, infecção pelo vírus *C. trachomatis* e pelo herpes vírus simples tipo 2. A presença destes fatores de risco somada à infecção persistente por HPV constitui ambiente propício para desenvolvimento do câncer de colo de útero (CASTELLSAGUÉ, 2008).

A figura 1 ilustra a ação da infecção persistente por HPV na mucosa cervical que, se não detectado e tratado em tempo hábil, culmina no desenvolvimento da lesão maligna.

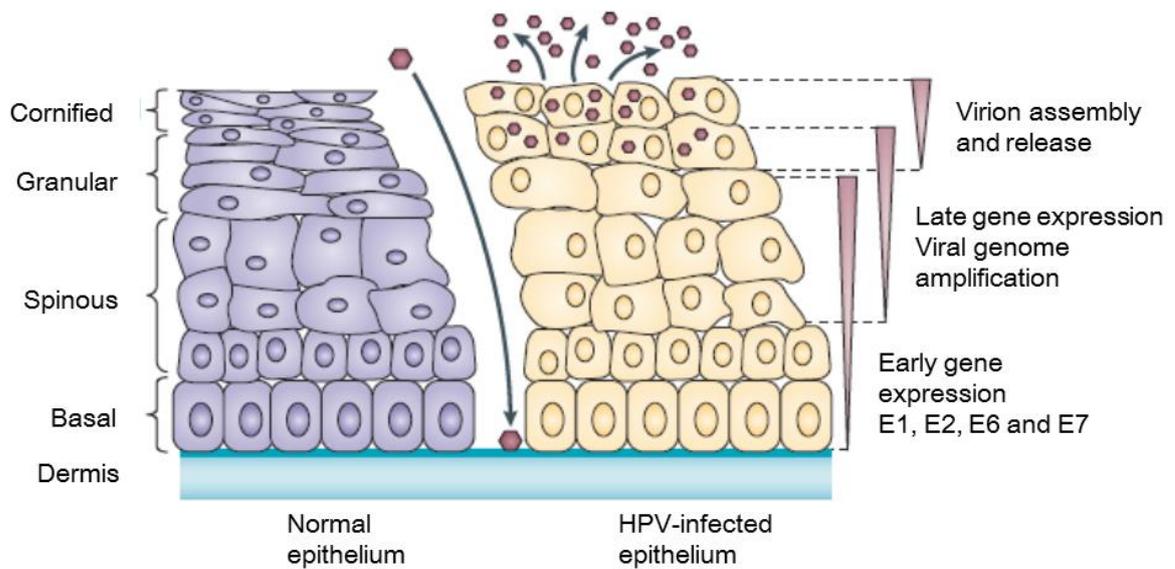


Figura 1 - Replicação do vírus HPV no epitélio cervical (MOODY, LAIMINS, 2010.)

O câncer do colo do útero é uma doença que acomete, anualmente, cerca de 527.624 de mulheres no mundo, ocasionando 265.672 mortes. Apresenta incidência mundial de 14%, variando de 9,9% em regiões mais desenvolvidas a 15,7% nas regiões menos desenvolvidas (BRUNI et al, 2017).

No Brasil, está prevista a ocorrência de 16.340 casos novos de câncer em 2017, o que configura este tipo de câncer como o terceiro mais incidente e responsável pela quarta causa de morte entre as mulheres (BRASIL, 2015a). Assim como em outros países, há disparidades de incidência da doença entre as regiões, variando de 9,5 casos para cada 100.000 mulheres no estado de SP a 37,14 casos no estado do Amazonas, como demonstra a figura 2 (BRASIL, 2016).

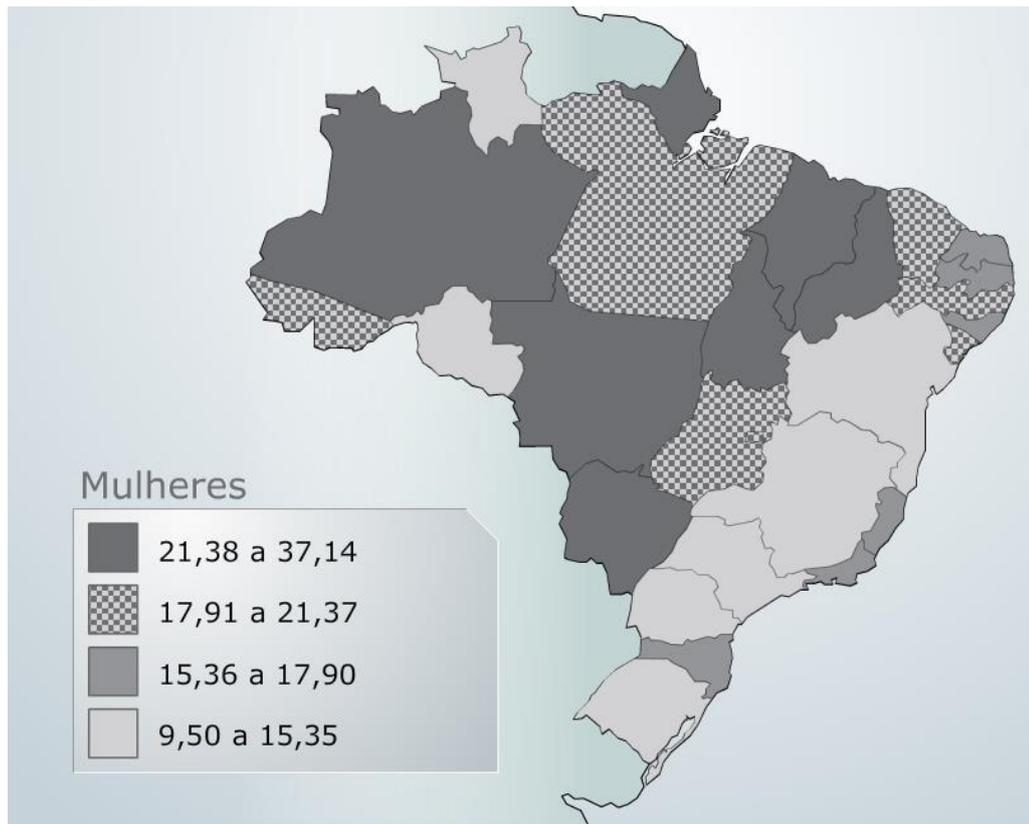


Figura 2 - Representação espacial das taxas brutas de incidência de neoplasia maligna do colo do útero por 100.000 mulheres, estimadas para o ano de 2016, segundo unidade da federação. (BRASIL, 2016).

Estudo epidemiológico vem sendo conduzido no Brasil a fim de identificar quais tipos do vírus HPV são mais prevalentes. Até o momento, as informações disponíveis são oriundas de estudos pequenos e realizados em regiões específicas, que sugerem que o tipo 16, possivelmente, seja o mais prevalente em todas as regiões brasileiras (CAMARA, 2003; FERNANDES et al, 2009; SILVA et al, 2012). Por outro lado, os resultados de estudo realizado na região Nordeste demonstraram que os subtipos 31 e 56 foram o primeiro e o terceiro mais prevalentes, respectivamente, e que, quando em co-infecção, aumentam em quatro a cinco vezes o risco de lesão escamosa intraepitelial, um tipo de lesão precursora de câncer de colo de útero (CHAGAS et al, 2015). Todavia, é necessário aguardar os resultados desta investigação nacional, que vem sendo desenvolvida, para que seja possível determinar os tipos de vírus HPV mais prevalentes na população brasileira e, assim, estabelecer novas diretrizes ou manter as políticas públicas que vêm sendo adotadas no combate à doença.

1.2 AS VACINAS QUADRIVALENTE E NONAVALENTE DE HPV

O conhecimento acerca do papel das infecções na etiologia dos casos de câncer tem despontado nas últimas três décadas. Em 2008, dos 13 milhões de novos casos de câncer que ocorreram, aproximadamente cerca de 2 milhões foram atribuíveis a processos infecciosos. Dentre estes processos infecciosos, encontram-se aqueles ocasionados pelo vírus da hepatite B, pelo HPV, pelo vírus Epstein-Barr (BAUSSANO, FRANCESCHI, PLUMMER, 2014).

A exemplo de vacinas que alcançaram sucesso como medida de prevenção de doenças ocasionadas por vírus como pólio, sarampo e caxumba; o câncer do colo do útero, que tem a infecção pelo HPV como um dos principais fatores de risco, constitui-se em um importante problema de saúde pública mundial e uma oportunidade excepcional para usar a vacina como ferramenta de prevenção (SCHILLER, DAVIES, 2004). Chang et al (1997) denominou estes casos como “cânceres imuno-preveníveis”.

Em 1991, Zhou desenvolveu uma vacina com tecnologia inovadora, baseada em uma partícula recombinante não-infecciosa semelhante ao vírus, denominada *virus-like particle* (VLPs), neste caso a proteína L1, por ser a principal no caso do vírus HPV (ANGIOLI et al, 2016; SCHILLER, DAVIES, 2004). As primeiras tentativas de produção em bactérias fracassaram, pois as proteínas purificadas foram malformadas e incapazes de estimular resposta imunológica. No entanto, o avanço foi possível ao constatar que, em células eucarióticas, ocorria correta duplicação e estruturação da proteína L1 como VLP, com semelhante capacidade de estímulo da resposta imunológica e sem potencial oncogênico. Assim, em 1999, iniciaram-se os ensaios clínicos de vacinas VLPs, demonstrando que a dose contendo entre 10 e 50 microgramas de VLP é altamente imunogênica, com ou sem adjuvante à base de alumínio, após três administrações por via intramuscular (SCHILLER, DAVIES, 2004).

Inicialmente, o desenvolvimento da vacina foi direcionado para a prevenção dos tipos de HPV 16 e 18, pois eram os mais prevalentes nos casos de câncer cervical, de acordo com os dados epidemiológicos conhecidos à época. Neste momento, ainda não se conhecia o comportamento da vacina nos homens, sendo necessário mais estudos nesta população para que fosse possível determinar sua ação (SCHILLER, DAVIES, 2004). A figura 3 ilustra a produção da vacina e sua ação no colo do útero.

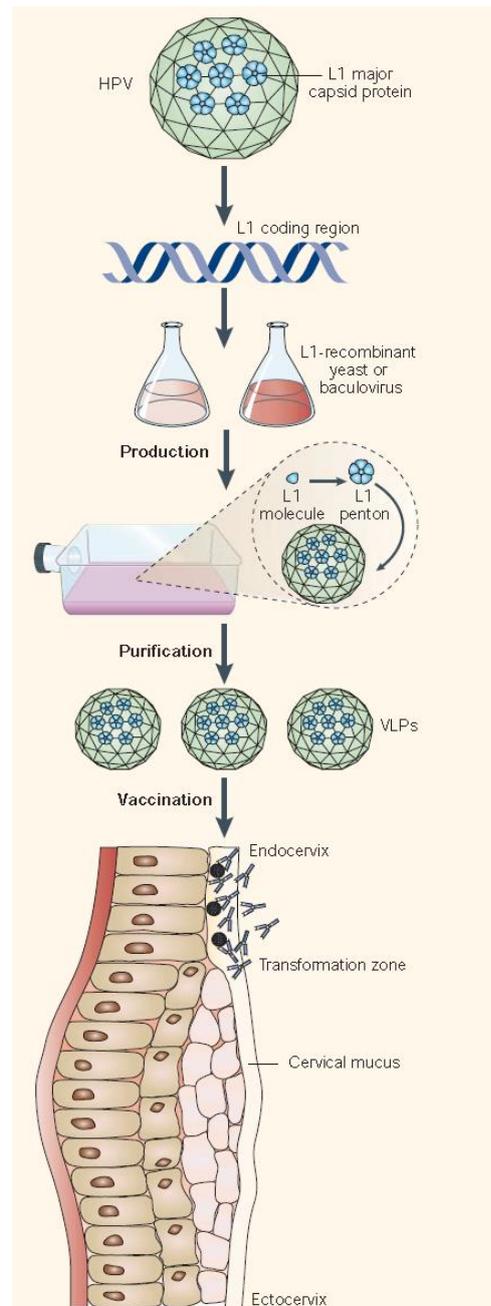


Figura 3 - Representação esquemática da produção da vacina de HPV com *virus-like particle* e sua ação no colo do útero (SCHILLER, DAVIES, 2004).

Em 2006, a vacina contendo VLPs dos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV, denominada quadrivalente e produzida pelo Laboratório Merck Sharp & Dohme Corp, foi licenciada nos Estados Unidos (EUA) para mulheres de 9 a 26 anos, inicialmente, e indicada para a prevenção de câncer do colo do útero relacionado aos tipos vacinais, lesões precursoras do câncer cervical vaginal e vulvar, além de verrugas genitais.

Cada dose de 0,5mL da vacina contém 20 µg de partículas do tipo HPV 6, 40 µg do tipo HPV 11, 40 µg do tipo HPV 16, 20 µg do tipo HPV 18 e 225 µg de adjuvante sulfato de

hidroxifosfato de alumínio amorfo. Não contém timerosal nem antibióticos e deve ser armazenada na temperatura de 2°C a 8°C, não podendo ser congelada.

O esquema vacinal indicado na ocasião era de 3 doses (0, 2 e 6 meses). No que diz respeito à imunogenicidade, mais de 99% das participantes dos estudos apresentaram soroconversão para os quatro tipos vacinais um mês após a 3ª dose, sendo os títulos de produção de anticorpos maiores que pela infecção natural. Nas faixas etárias de 9 a 15 e de 16 a 26 anos, a titulação de produção de anticorpos foi semelhante; no entanto, no 18º mês de acompanhamento, os títulos para os quatro tipos da vacina foram três vezes maiores na faixa etária de 9 a 15 anos (CDC, 2007).

Com base na eficácia da vacina para prevenção da neoplasia intraepitelial anal graus 2 e 3, na segurança da vacina, nas estimativas da doença e custo-efetividade, em 2011, a *Advisory Committee Immunization Practice* (ACIP) recomendou a vacinação de rotina para os meninos de 11 a 12 anos e para os homens de 13 a 21 anos que não haviam sido vacinados ou que não completaram o esquema (CDC, 2011). Após revisão dos dados disponíveis, em 2016, a ACIP recomendou o esquema de duas doses para meninos e meninas que iniciariam a vacinação entre 9 e 14 anos (CDC, 2016).

Em 2014, foi licenciada nos EUA, a vacina nonavalente de HPV (9vHPV) que contém os tipos 31, 33, 45, 52 e 58, responsáveis por 20% dos casos de câncer do colo do útero, além dos tipos contidos na vacina quadrivalente. Indicada para prevenção dos casos de câncer relacionados à infecção pelo HPV, esta vacina também produzida pelo laboratório Merck Sharp & Dohme Corp. foi licenciada para homens e mulheres de 9 a 26 anos de idade que ainda não iniciaram esquema de vacinação contra o HPV ou que não o tenham completado, sendo contraindicada para pessoas que possuam hipersensibilidade aos componentes da fórmula (MEITES, 2016).

A dose de 0,5 mL, capaz de induzir à soroconversão, é composta por 30 µg de partículas do tipo HPV 6, 40 µg do tipo HPV 11, 60 µg do tipo HPV 16, 40 µg do tipo HPV 18, 20 µg do tipo HPV 31, 20 µg do tipo HPV 33, 20 µg do tipo HPV 45, 20 µg do tipo HPV 52 e 20 µg do tipo HPV 58; além de 500 µg de adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (LUXEMBOURG et al, 2015).

Estudos (LUXEMBOURG et al, 2015; JOURA et al, 2015; LUCKET, FELDMAN, 2016) realizados determinaram que o esquema vacinal deve ser de duas doses, por via intramuscular, em imunocompetentes na faixa etária de 9 a 14 anos com intervalo de seis a 12 meses entre a primeira e segunda dose. Caso a segunda dose tenha sido administrada em um intervalo menor que cinco meses após a primeira dose, indica-se uma terceira dose, quatro

meses após a segunda. Em homens e mulheres de 16 a 26 anos deve-se utilizar o esquema de três doses, nos momentos 0, 2 e 6 meses (JOURA et al, 2015).

Estudos de imunogenicidade apontam que os títulos de anticorpos detectados em meninas e meninos na faixa etária de 9 a 15 anos, após administração da 9vHPV, foram maiores do que em mulheres jovens, entre 16 a 26 anos até o sétimo mês de seguimento. Após este período, apresentaram redução de, aproximadamente, 70% até o 12º mês, atingindo no 36º. mês, cerca de 10 a 20% do valor demonstrado no sétimo mês. Destaca-se, ainda, que a titulação foi maior nos homens que nas mulheres (JOURA et al, 2015; CASTELLSAGUÉ et al, 2015).

Outro estudo demonstrou que meninas previamente imunizadas com alguma dose da vacina quadrivalente apresentaram maior titulação de anticorpos para os subtipos 31/33/45/52/58 que aquelas não vacinadas previamente. Entretanto, a significância clínica deste achado ainda não foi completamente elucidada (GARLAND et al, 2015).

A administração da 9vHPV em concomitância com as vacinas de difteria, tétano, pertussis acelular, poliomielite vírus inativado e meningocócica conjugada quadrivalente apresentou resultados de titulação não inferiores quando comparados à administração não concomitante (SCHILLING et al, 2015; KOSALARAKSA et al, 2015).

Infelizmente, a vacinação com VLP é improvável de induzir a regressão de displasia cervical já instalada, pois a proteína L1 não é expressa em célula basal de epitélio infectado. Assim, o ideal é que as meninas sejam vacinadas antes do início da vida sexual; no entanto, mesmo mulheres que já tiveram contato com um dos tipos do vírus podem se beneficiar de proteção contra os outros ou, no caso de infecção do trato genital feminino que não inclua a cérvix, a prevenção de evolução para displasia pode ser evitada (SCHILLER, DAVIES, 2004).

1.3 EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

É sabido que a imunização tem salvado milhões de vidas, mas, apesar da efetividade e segurança das vacinas modernas, assim como qualquer produto para saúde, elas não estão isentas de reações adversas (WHO, 2014b).

Dessa forma, evento adverso pós-vacinação (EAPV) é definido como qualquer situação de saúde indesejada que ocorra após a administração da vacina e que não necessariamente tenha relação causal com a vacina utilizada. Ele pode se manifestar por um sinal desfavorável ou não intencional, um resultado de laboratório alterado ou sinais e

sintomas de uma doença. A associação temporal do evento adverso após a vacinação é importante; no entanto, isso não significa que exista relação de causalidade (WHO, 2014b). Assim, é necessário que se faça a investigação da ocorrência e análise de causalidade.

Portanto, a premissa dos sistemas de vigilância de eventos adversos é que todos os eventos ocorridos após determinado período da aplicação da vacina sejam notificados e investigados quanto à sua verdadeira relação causal com o produto, pois o evento adverso pode estar relacionado não só ao produto, mas a diversos outros fatores como desvio de qualidade do produto, erro de imunização, reação de ansiedade relacionada à vacinação ou pode, simplesmente, ser um evento coincidente. Esta classificação de relação causal, somada a informações adicionais, auxilia na tomada de decisão dos programas de imunização (WHO, 2014b). O quadro 1 ilustra a categorização de causas específicas relacionadas aos eventos adversos pós-vacinação.

Quadro 1 - Categorização de causas específicas relacionadas aos eventos adversos pós-vacinação.

Causa específica por Tipo de EAPV	Definição
Reação relacionada ao produto	EAPV causado ou precipitado pela vacina ou por um ou mais de seus componentes.
Reação relacionada à qualidade da vacina	EAPV causado ou precipitado por alteração da qualidade da vacina, incluindo embalagens e acessórios utilizados para administração.
Reação relacionada a erro de imunização	EAPV causado por manuseio, prescrição ou administração inadequada.
Reação de ansiedade relacionada à imunização	EAPV motivada por ansiedade diante do processo de vacinação.
Evento coincidente	EAPV ocasionado por outro motivo que não pelo produto, por erro de imunização ou por ansiedade, mas a associação temporal com a vacina existe

Fonte: WHO, 2014b (tradução da autora).

As vacinas raramente causam eventos adversos graves e os eventos mais frequentes, geralmente são leves e auto-limitados (WHO, 2014b). Segundo a Organização Mundial de

Saúde (OMS) (2014), a classificação de frequência de ocorrência dos eventos é padronizada de acordo com a taxa e frequência de ocorrência em: muito comum, frequente, incomum, raro e muito raro, tal como descrito no quadro 2.

Quadro 2 - Frequência de ocorrência de eventos adversos reportados.

Frequência da categoria	Frequência em taxa	Frequência em %
Muito comum	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Comum (frequente)	$\geq 1/100$ e $< 1/10$	$\geq 1\%$ e $< 10\%$
Incomum (infrequente)	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$	$\geq 0.1\%$ e $< 1\%$
Raro	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$	$\geq 0.01\%$ e $< 0.1\%$
Muito raro	$< 1/10.000$	$< 0.01\%$

Fonte: WHO, 2014b (tradução da autora).

Os EAPV também são classificados quanto à gravidade e intensidade. O evento adverso é caracterizado como grave quando requer hospitalização por, pelo menos, 24 horas ou prolonga hospitalização existente, causa uma disfunção importante ou incapacidade persistente, ocasiona anomalia congênita, causa risco de morte ou óbito. Já o evento adverso não grave engloba todos os demais. Quanto à intensidade, o EAPV pode ser leve, moderado ou intenso, sendo esta classificação mais utilizada em eventos comuns (BRASIL, 2014a).

Outra maneira importante de classificar os EAPV é determinando a existência de relação causal ou não. Caso a relação causal seja determinada, esta pode ser classificada em consistente, indeterminada, inconsistente ou coincidente, conforme descrito no quadro 3.

Quadro 3 - Classificação dos EAPV segundo causalidade.

	Consistente	Indeterminada	Inconsistente/Coincidente
Informação adequada disponível	A1. Reações inerentes ao produto, conforme literatura	B1. Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para se estabelecer relação causal	C1. Condições preexistentes ou emergentes
	A2. Reações inerentes à qualidade do produto	B2. Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade	C2. Condições causadas por outros fatores e não por vacinas
	A3. Erros de Imunização		
	A4. Reações de ansiedade relacionadas à imunização		
Informação adequada indisponível	D. Inclassificável Especificar informações adicionais necessárias para a classificação		

Fonte: Brasil, 2014a.

Desde o primeiro licenciamento em 2006 até agosto de 2014, 58 países já haviam introduzido a vacina de HPV em seus programas nacionais de imunização para as meninas e alguns países para os meninos também.

O processo de licenciamento pelas agências regulatórias exige, por meio de ensaios clínicos e pré-clínicos, que seja feita avaliação de eficácia e de segurança do produto. No entanto, por apresentarem restrições de tempo de seguimento e número de participantes, somente após a comercialização e do amplo uso da vacina é possível conhecer eventos adversos raros e investigar grupos e fatores de risco (WALDMAN et al, 2011).

Dados pós-comercialização da vacina quadrivalente nos EUA, divulgados em 2011, registraram ocorrência de 20.096 casos de EAPV relacionados à vacina HPV para 40 milhões de doses administradas. Estes EAPV foram classificados como leves em 92% dos casos e graves em 8% deles, sendo um caso de anafilaxia por 1,7 milhões de doses administradas. Já na Austrália, dos 6 milhões de doses administradas da mesma vacina, foram registrados 1.534 casos de EAPV com taxa de 1,7 casos de anafilaxia relacionados à vacina por um milhão de doses administradas (WHO, 2012).

No Brasil, a vacina qHPV foi incluída no calendário nacional de vacinação, em março de 2014, para meninas de 11 a 13 anos. Na ocasião, a vacinação foi realizada nas escolas, atingindo a meta de 101,38% de cobertura no país. Em 2015, decidiu-se pela expansão da faixa etária que receberia a vacina, incluindo as meninas entre 09 e 11 anos e mulheres portadoras de HIV/AIDS, entre 14 a 26 anos (BRASIL, 2015b).

Cumprindo com o papel da vigilância pós-comercialização, desde 1988, o Brasil possui o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Dentro deste sistema o módulo de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SIPNI/SIEAPV) monitora e avalia estas ocorrências através da notificação, por profissionais de saúde da rede pública, exigidas e descritas na Portaria MS/GM no. 33, revogada pela Portaria MS/GM no. 1271 de 2014 (BRASIL, 2014a). Trata-se de banco de dados em nível nacional, além de instrumento padronizado de coleta de dados e acompanhamento, cujas notificações/investigações, geralmente, são originadas pelos profissionais que prestam assistência ao paciente e contém informações para avaliar se existe relação causal do EAPV com o uso da vacina ou não.

Por outro lado, os serviços privados de vacinação devem fazer as notificações de EAPV no NOTIVISA, que é o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária, vinculado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e realizar a investigação dos eventos em parceria com as Secretarias de Vigilância Epidemiológica (BRASIL, 2014a).

No Brasil, casos de reações psicogênicas ocorridos no interior de São Paulo e suspeitas de casos de Síndrome de Guillain Barré após vacina de HPV foram divulgadas pela mídia, o que gerou repercussão negativa entre a população e levou vários municípios a abandonarem a estratégia de vacinação na escola, reduzindo a cobertura vacinal em relação à obtida na primeira fase de vacinação (BRASIL, 2015b).

Apesar de todos os avanços alcançados no controle e eliminação de doenças, os eventos adversos pós-vacinação, que antes não eram tidos como preocupantes pela população, agora são vistos, por parte da população, como fatores impeditivos e têm influenciado negativamente o processo de decisão de vacinar a si ou a seus filhos contra determinadas doenças. Assim, é importante ressaltar que a recusa em se vacinar pode recrudescer doenças já controladas, mas ainda não erradicadas e, no caso do HPV, continuar ocasionando alta incidência de casos de câncer do colo do útero e mortalidade pela doença.

Neste contexto, conhecer a prevalência de EAPV na população que recebe a vacina de HPV é essencial para auxiliar o processo de decisão de políticas públicas e o direcionamento das ações de vacinação no Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a prevalência dos eventos adversos reportados após a administração das vacinas de HPV.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar a prevalência de eventos adversos reportados após a aplicação das vacinas quadrivalente e nonavalente de HPV, no sexo masculino e feminino, na faixa etária entre 9 a 19 anos;

Avaliar o risco de viés e a qualidade das evidências dos estudos incluídos na revisão.

3 MATERIAIS E MÉTODO

3.1 TERMINOLOGIA

Evento adverso pós-vacinação é definido, segundo a OMS, como qualquer ocorrência médica após a aplicação da vacina e que não apresenta, necessariamente, relação causal com a vacina administrada. Pode ser qualquer sinal desfavorável ou não intencional, achado laboratorial anormal, sintoma ou doença (WHO, 2013).

A relação causal é definida como relação de causa e efeito entre um fator causal e uma doença, sem que haja outros fatores interferindo no processo (WHO, 2013).

3.2 PROTOCOLO E REGISTRO

A revisão sistemática procura responder uma questão claramente formulada e para isso utiliza métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar, analisar criticamente estudos relevantes, além de coletar e analisar dados dos estudos incluídos na revisão (MOHER et al, 2009). Assim, atentos à qualidade e clareza do relato das informações, esta revisão sistemática foi planejada de forma a atender o proposto pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA), conforme consta no Anexo A.

Sendo uma atualização do *Quality of Reporting of Meta-analysis* (QUORUM), um guia desenvolvido inicialmente em 1996, por um grupo internacional preocupado com a qualidade dos relatos de meta-análises de ensaios clínicos randomizados, o PRISMA passou a ser assim denominado em 2005, pela intenção de englobar também revisões sistemáticas. O PRISMA é composto por 27 itens e um fluxograma de 4 etapas que tem por objetivo auxiliar os autores a descreverem de maneira adequada os relatos das revisões sistemáticas e metanálises. Cabe ressaltar que não se trata de um instrumento para avaliar a qualidade, mas é útil para avaliar criticamente as revisões sistemáticas (MOHER et al, 2009).

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), identificado pelo número de registro CRD42016049301 e disponível para acesso pelo endereço eletrônico http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016049301 (PROSPERO, 2017).

O PROSPERO, lançado pela Universidade de York em fevereiro de 2011, é uma base de dados internacional para registro prospectivo de revisões sistemáticas, que tem a

finalidade de fornecer uma listagem abrangente de revisões em desenvolvimento e evitar, assim, duplicidades. Para isso, conta com a documentação permanente de 22 itens obrigatórios e 18 opcionais sobre os precedentes de uma revisão (concepção e realização) que permite aos autores comparar os métodos, resultados e análises de estudos já realizados.

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Esta revisão buscou responder a seguinte questão norteadora: “Em indivíduos de 9 a 19 anos que receberam a vacina de HPV, qual é a prevalência de eventos adversos apresentados após a vacinação”? Para formulação desta questão, utilizou-se a estratégia PICOS, que representa um acrônimo formado pela inicial das palavras População ou problema, Intervenção ou tratamento de interesse, Comparação ou controle e *Outcomes* (Desfecho) e *Study type* (Tipo de estudo). Construir a questão norteadora baseada nesta estratégia permite elaborar pergunta de pesquisa assertiva e, por consequência, garante o sucesso das etapas seguintes (GALVÃO, PEREIRA, 2014a). Os elementos que compuseram a estratégia PICOS para formulação desta questão estão descritos no quadro 4.

Quadro 4 - Descrição da estratégia PICOS para a elaboração da questão norteadora da revisão. Brasília, DF, Brasil, 2017.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente/ População	Pessoas de 9 a 19 anos que tenham recebido a vacina de HPV
I	Intervenção	Vacinas quadrivalente e nonavalente de HPV
C	Comparação	-
O	<i>Outcomes</i> (desfecho/ resultados)	Eventos adversos pós-vacinação
S	<i>Study type</i> (tipo de estudo)	Ensaio clínico (EC), estudos observacionais (coorte, transversal, caso-controle e série de casos)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Assim, também foi possível elencar os critérios de inclusão, a saber: estudos que investigassem eventos adversos após a administração das vacinas quadrivalente e nonavalente de HPV em pessoas de 9 a 19 anos de idade, publicados em qualquer idioma e sem restrição quanto ao ano de publicação. Foram excluídos os estudos que avaliassem exclusivamente a vacina bivalente de HPV, que avaliassem populações com doenças autoimunes, imunocomprometidas, gestantes, com doenças inflamatórias, erros de vacinação, aqueles que

apresentassem informações insuficientes acerca da população do estudo, além de revisões, relatos de casos, resumo apresentado em congressos e conferências, protocolos de estudo, carta ao editor, opiniões pessoais, dissertação, tese, análise institucional e manuais.

Para aqueles estudos que englobavam população além da faixa etária definida ou que investigaram a vacina bivalente em concomitância com a quadrivalente ou nonavalente de HPV, mas não apresentaram os dados segregados, foi estabelecido contato com os autores, via correio eletrônico, a fim de solicitar as informações necessárias à revisão. Caso os autores não pudessem informar os dados de interesse, o estudo era excluído da análise.

3.4 FONTES DE INFORMAÇÃO

Para a busca de estudos que respondessem à pergunta de pesquisa, foram selecionadas as seguintes bases de dados bibliográficos: PubMed (US National Library of Medicine), Cochrane CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Web of Science - Coleção Principal, Scopus, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature).

3.4.1 Pubmed

O PubMed é uma base eletrônica de dados que abrange áreas de medicina, enfermagem, odontologia, medicina veterinária, ciências biológicas e ciências da vida, contendo mais de 26 milhões de citações para a literatura biomédica da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), revistas de ciências da vida e livros online. De acesso livre, é mantida e desenvolvida pela *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), uma divisão da *National Library of Medicine* (NLM), localizado no *National Institute of Health* (NIH) (PUBMED, 2017).

3.4.2 Cochrane Central

A *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) concentra relatórios de ensaios controlados randomizados e quase-randomizados, sendo a maioria dos registros extraídos de bancos de dados bibliográficos (principalmente MEDLINE e Embase) que contém informações sobre autores, fonte, ano e, geralmente, apresenta o resumo, mas não a versão completa dos artigos (COCHRANE, 2017).

3.4.3 Web Of Science

A *Web of Science* – Coleção Principal (*Thomson Reuters Scientific*) é, desde 1900, uma base de dados de referências e índice de citações com mais de 61 milhões de registros, aproximadamente 12.000 periódicos indexados, que conecta publicações e pesquisadores por meio de um banco de dados que abrange as mais diversas áreas do conhecimento (WEB OF SCIENCE, 2017; CAPES 2000).

O Portal de Periódicos CAPES oferece acesso a cinco coleções da base: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED), Social Sciences Citation Index (SSCI), Arts&Humanities Citation Index (A&HCI), Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI_S) e Conference Proceedings Citation Index-Social Science & Humanities (CPCI-SSH) (CAPES, 2000).

3.4.4 Scopus

A Scopus é uma base de dados que disponibiliza acesso a resumos e citações da literatura científica revisada por pares, com mais de 66 milhões de registros, em várias áreas do conhecimento (SCOPUS, 2017). Deste total, 22.748 são periódicos revisados por pares, dos quais 3.476 são de acesso livre, 7,7 milhões são documentos de conferências, 558 séries de livros, mais de 138 mil livros não seriados e 28 milhões de patentes (SCOPUS, 2017).

3.4.5 LILACS

Criada em 1985 para dar visibilidade à produção científica na área de ciências da saúde da América Latina e Caribe, LILACS é uma base eletrônica de dados e repositório bibliográfico, de acesso livre, da produção científica e técnica em saúde. (LILACS, 2017).

A LILACS está disponível em três idiomas (português, espanhol e inglês) e resulta da cooperação de centros de pesquisa de 37 países da América Latina e Caribe, contando com 923 periódicos e mais de 354 mil textos completos disponíveis (LILACS, 2017).

3.4.6 CINAHL

Contando com mais de 3,6 milhões de registros e mais de 3.100 periódicos indexados, além de 70 periódicos com textos completos, a CINAHL é uma base de dados que fornece publicações do *National League for Nursing* e da *The American Nurses Association*. Também contém publicações de áreas como biomedicina, ciências da saúde, biblioteconomia, medicina

alternativa/complementar, saúde do consumidor e mais 17 disciplinas associadas à saúde (CINAHL, 2017).

3.4.7 Literatura Cinzenta

A literatura cinzenta é composta por produção não monitorada por editores científicos ou comerciais, dentre elas relatórios governamentais, teses, dissertações e resumos (PEREIRA, GALVÃO, 2014a).

A busca de estudos na literatura cinzenta é recomendada para elaboração da revisão sistemática, pois apesar de sua relevância variar entre as áreas de conhecimento, não raramente é de grande importância (PEREIRA, GALVÃO, 2014a). Nessa revisão, a busca de produção na literatura cinzenta foi realizada no Google Acadêmico (*Google Scholar*).

3.4.7.1 Google Acadêmico

O Google Acadêmico é uma ferramenta de pesquisa que engloba artigos, teses, livros, resumos e opiniões de tribunais, de editoras acadêmicas, sociedades profissionais, repositórios online, universidades e outros sites ordenados de acordo com sua relevância na área (GOOGLE, 2017).

3.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para definir as estratégias de busca, inicialmente, foram identificadas palavras-chave para cada componente da estratégia PICOS, a partir da leitura de estudos que abordavam a temática. Em seguida, por meio do *Medical Subject Headings* (MESH) no PubMed, foram identificados descritores, também baseado na estratégia PICOS, que pudessem resgatar o maior número de referências, de acordo com os objetivos do estudo. Os *entry terms* também foram considerados para composição da estratégia de busca. Após elaborada a estratégia de busca no PubMed, ela foi utilizada nas seguintes bases, com as devidas adaptações: Cochrane, CINAHL, Web Of Science (WOS) e SCOPUS. Para busca na base de dados LILACS, os descritores controlados foram identificados por meio da ferramenta Descritores em Ciências da Saúde (DECS).

Antes da busca definitiva, os descritores foram inseridos na busca avançada da base PubMed, sem aspas, a fim de encontrar possíveis palavras-chaves não elencadas até então. Uma vez esgotada esta busca, foi iniciada a busca pelo PubMed com cada componente da estratégia PICO. Nesta fase buscou-se identificar o número de referências para cada termo

individualmente, garantindo que todos os termos retornariam resultados para o sucesso da fase seguinte, que consistiu no cruzamento para a busca em cada base de dados. Utilizando aspas para cada componente da estratégia PICO, foram cruzados os descritores utilizando o operador booleano OR e, entre os componentes, foi utilizado o operador booleano AND, caracterizando P AND I AND C AND O.

Para a busca na base CINAHL não foi utilizado o limite texto completo, que resulta apenas em artigos disponíveis na íntegra. Na Cochrane Central, dado a particularidade de contemplar apenas ensaios clínicos, a busca foi realizada apenas na base de *trials*. No PubMed, os termos identificados como *Mesh Terms* foram aplicados assim e, depois, como *All fields* na “busca avançada”, não sendo aplicado nenhum limite. Para a busca no Lilacs, os descritores controlados identificados no DECS foram aplicados em inglês, espanhol e português, conforme previsto para pesquisa nessa base. Nas bases SCOPUS e Web Of Science, os descritores foram utilizados e não foi aplicado qualquer limite. A busca na literatura cinzenta deu-se por meio do Google Acadêmico, lançando um número menor de descritores nos campos da busca avançada, porém mais adequados para esta base. As estratégias de busca utilizadas estão descritas no quadro 5.

Quadro 5 - Estratégia de busca realizada nas bases de dados CINAHL, COCHRANE CENTRAL, GOOGLE SCHOLAR, LILACS, PubMed, SCOPUS and WEB OF SCIENCE em 04 de Fevereiro de 2017.

	DATABASE	SEARCH STRATEGY	RESULTS
1	PubMed	"vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] AND "papillomavirus"[All Fields] OR "human papillomavirus"[All Fields] OR "HPV"[All Fields] AND "adverse effects"[All Fields] OR "anaphylaxis"[MeSH Terms] OR "anaphylaxis"[All Fields] OR "headache"[MeSH Terms] OR "headache"[All Fields] OR "gastrointestinal diseases"[MeSH Terms] OR "gastrointestinal diseases"[All Fields] OR "gastrointestinal diseases"[All Fields] OR "injection site reaction"[All Fields] OR "erythema"[MeSH Terms] OR "erythema"[All Fields]	1186
2	Cochrane Central Registro de Ensaio Clínicos (CENTRAL)	("human papillomavirus" OR "HPV" OR "papillomavirus") AND ("vaccine" OR "vaccination" OR "vaccines") AND ("adverse effects" OR "anaphylaxis" OR "headache" OR "gastrointestinal disorders" OR "pyrexia" OR "injection site reaction" OR "erythema")	121
3	WEB OF SCIENCE	TOPIC: ("human papillomavirus" OR "HPV" OR "papillomavirus") AND TOPIC: ("vaccine" OR "vaccination" OR "vaccines") AND TOPIC: ("adverse effects" OR "anaphylaxis" OR "headache" OR "gastrointestinal disorders" OR "pyrexia" OR "injection site reaction" OR "erythema") Timespan: All years. Search language=Auto	121
4	SCOPUS	(ALL ("adverse effects" OR "anaphylaxis" OR "headache" OR "gastrointestinal disorders" OR "pyrexia" OR "injection site reaction" OR "erythema") AND ALL ("vaccine" OR "vaccination" OR "vaccines") AND ALL ("human papillomavirus" OR "HPV" OR "papillomavirus")) AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re") OR EXCLUDE (DOCTYPE, "ch") OR EXCLUDE (DOCTYPE, "bk") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "no") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "sh") OR EXCLUDE (DOCTYPE, "cp") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "le") OR EXCLUDE (DOCTYPE, "ed"))	1037
5	LILACS	(tw:("human papillomavirus" OR "HPV" OR "papillomavirus")) AND (tw:("vaccine" OR "vaccination" OR "vaccines")) AND (tw:("adverse effects" OR "anaphylaxis" OR "headache" OR "gastrointestinal disorders" OR "pyrexia" OR "injection site reaction" OR "erythema"))	11
6	CINAHL	TX("human papillomavirus" OR "HPV" OR "papillomavirus") AND TX("vaccine" OR "vaccination" OR "vaccines") AND TX("adverse effects" OR "anaphylaxis" OR "headache" OR "gastrointestinal disorders" OR "pyrexia" OR "injection site reaction" OR "erythema")	941
7	GOOGLE SCHOLAR	"human papillomavirus" OR "HPV" OR "papillomavirus" AND "vaccine" OR "vaccination" OR "vaccines" AND "adverse effects" NOT "bivalent"	1630

Fonte: Elaborado pela própria autora.

3.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a identificação dos artigos, estes foram exportados para o EndNote basic (©2015 THOMSON REUTERS) para a remoção das duplicatas. A seguir, foram exportados para o COVIDENCE, uma plataforma de tecnologia da Cochrane, onde todos os títulos e resumos foram avaliados por dois revisores independentes que, nesta fase, excluíram aqueles artigos

que não atenderam aos critérios de inclusão. Finalizada esta fase, as divergências de inclusão foram avaliadas e resolvidas pelo terceiro revisor. A fase seguinte constituiu-se em analisar, na íntegra, os estudos incluídos na fase anterior, que também foi realizada por dois revisores independentes, contando com o terceiro revisor para resolver as divergências de inclusão do estudo na amostra da revisão.

3.7 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Um instrumento de coleta de dados (apêndice A) foi elaborado e testado com três artigos que, sabidamente, entrariam na amostra. Com isso, possíveis adequações puderam ser realizadas para que não fosse perdida nenhuma informação relevante para a investigação. Assim, dois revisores independentes extraíram os seguintes dados dos estudos incluídos na revisão: autor(es), título, ano e país de publicação, periódico, tamanho da amostra e número de participantes por sexo, objetivo, método, intervenção (tipo de vacina, número de doses aplicadas), desfechos de interesse (todos os EAPV registrados), método de identificação do(s) desfecho(s), período de seguimento e principais resultados.

Finalizada a coleta de dados pelos revisores, as informações foram cruzadas e, em caso de divergências, buscou-se o consenso entre os dois revisores. Quando necessário, o terceiro revisor era consultado para decisão final.

3.8 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS

Assim como qualquer outra intervenção em saúde, o uso de imunobiológicos está sujeito a ocorrências de eventos indesejáveis; neste caso, identificadas pelos efeitos adversos. E para se chegar a uma decisão plenamente informada, onde riscos e benefícios sejam adequadamente ponderados, as opções precisam ser apoiadas em informações válidas e não tendenciosas.

O viés é um erro sistemático que pode gerar um resultado falho, subestimado ou superestimado. Uma revisão sistemática tem por finalidade sintetizar a melhor evidência disponível, e isso somente é possível por meio da análise de estudos da mais alta qualidade de evidência, ou seja, do quanto os resultados dos estudos selecionados são válidos. A análise de estudos viesados pode gerar evidência enganosa; assim, a avaliação da qualidade dos estudos incluídos torna-se fundamental e influenciará a análise, interpretação e conclusão da

revisão sistemática (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014; LOKE, PRICE, HERXHEIMER, 2011).

Para tanto, apesar da revisão ter incluído ensaios clínicos e estudos observacionais, foi utilizado o *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data* elaborado pelo Instituto Joanna Briggs, pois o desfecho de interesse analisados em todos os estudos foi a prevalência de eventos adversos registrados após administração da vacina (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014).

3.8.1 *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data*

Elaborado e em constante atualização pelo Instituto Joanna Briggs, este instrumento, cujo objetivo é avaliar a qualidade metodológica de um estudo, foca na avaliação dos quatro possíveis tipos de viés, a saber: viés de seleção, de desempenho, de detecção e de atrito. A partir da avaliação desses quatro aspectos é possível determinar até que ponto um estudo considerou a possibilidade de viés na sua concepção, conduta e análise. Para isso, o instrumento conta com dez questões acerca da seleção da amostra, características dos sujeitos, mensuração dos desfechos, análise dos dados e fatores de confundimento. Os revisores tem três opções de resposta, a saber: "sim", quando o critério solicitado estava descrito no estudo de forma adequada, como "incerto" quando não havia informação ou quando estava parcialmente descrito no estudo analisado, e "não" quando o estudo reportava não atender ao critério solicitado na questão correspondente (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014).

A avaliação da qualidade metodológica destes estudos foi categorizada como alto risco de viés quando o estudo obtivesse até 49% de respostas "sim", risco moderado quando obtivesse de 50 a 69% de respostas "sim", e baixo risco quando recebesse 70% ou mais de respostas "sim". Cabe ressaltar que esta classificação foi estabelecida em concordância entre os autores. Para este cálculo, soma-se o número de critérios para os quais foi atribuído "sim" e divide-se pelo total de respostas aplicáveis, excluindo os critérios aos quais atribuiu-se "não se aplica" (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014).

3.9 MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO

Para cada desfecho de interesse foram consideradas todas as medidas de efeito apresentadas nos referidos estudos. Considerando como desfechos de interesse aqueles de maior importância aos pacientes, elencou-se dor grau 3 no local da injeção, TEV, síncope,

convulsão e febre, para os quais coube considerar as possíveis medidas para desfechos dicotômicos: razão de risco ou risco relativo (RR), razão de chance ou odds ratio (OR), diferença de risco ou redução de risco relativo (RRR) e correspondente intervalo de confiança (IC) de 95% (BRASIL, 2014b).

Outros dois desfechos eram de interesse para esta revisão, a saber: Síndrome de Guillain Barré e anafilaxia; no entanto, não puderam ser sumarizados. Dos dois estudos que avaliaram SGB, apenas um encontrou ocorrência deste desfecho. No caso da anafilaxia, os denominadores dos dois estudos que registraram este desfecho não eram comparáveis, pois um apresentava a ocorrência baseada no número de participantes e outro no número de doses administradas.

3.10 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os dados extraídos dos estudos que compuseram a amostra dessa revisão foram sintetizados qualitativamente e agrupados, a depender da homogeneidade de planejamento do estudo, método e desfechos para realização da metanálise. A metanálise foi realizada utilizando o MedCalc Statistical Software versão 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Para a interpretação da inconsistência dos estudos por meio do teste I^2 , foi considerado os dados referenciados pela Colaboração Cochrane cuja categorização considera que a inconsistência pode não ser importante quando o valor do teste varia de 0% a 40%, de 30% a 60% pode representar heterogeneidade moderada, de 50% a 90% pode representar heterogeneidade substancial e 75% a 100% heterogeneidade considerável. As avaliações foram realizadas com base no valor p do teste quiquadrado e da magnitude do efeito estimados pela metanálise (HIGGINS, GREEN, 2011).

3.11 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

A fim de evitar distorções na avaliação dos resultados, a heterogeneidade e o viés de publicação foram considerados para a análise do risco de viés entre os estudos (PEREIRA, GALVÃO, 2014c).

Para responder a pergunta de pesquisa desta revisão foi importante incluir, além de ECR, estudos coorte, de prevalência e série de casos, uma vez que trata-se de uma vacina recente. Diferente da metanálise de ensaios clínicos, a metanálise de estudos observacionais,

cujo principal limitante é o fator de confusão, tem como objetivo investigar as razões das diferenças nas medidas de associação entre os estudos incluídos na amostra e encontrar padrões de associação entre eles. Assim, para a avaliação da heterogeneidade dos dados considerou-se três aspectos, a saber: características clínicas como o tamanho amostral, tipo de intervenção e resultados; características metodológicas que incluiu o delineamento do estudo e o risco de viés; e as análises estatísticas de cada estudo para evidenciar as diferenças nos efeitos dos estudos incluídos (BRASIL, 2014b,c).

Para avaliação do viés de publicação, optou-se por buscar estudos que não haviam sido publicados por meio da Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos da OMS - *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP, 2017), pois não foi possível a construção do gráfico de funil. Este gráfico apresenta a dispersão de estimativas de efeito de estudos individuais em relação à medida de tamanho ou precisão de cada estudo (STERNE et al, 2011); no entanto, sua construção é recomendada apenas para metanálises com 10 estudos ou mais, a fim de evitar que estudos pouco precisos possam encontrar resultados estatisticamente significativos ou não, por influência do acaso (PEREIRA, GALVÃO, 2014c)

3.12 CONFIABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS

A qualidade das evidências geradas foi avaliada pelo sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), cuja classificação considera outros critérios além do delineamento dos estudos (BRASIL, 2014b).

Por meio deste sistema, os ECCR são, inicialmente, classificados como estudos de “alta qualidade” por apresentarem, a priori, menor probabilidade de risco de viés, enquanto que os estudos observacionais são considerados, inicialmente, como estudos de “baixa qualidade”. No entanto, essa classificação poderá ser rebaixada, tanto para ECCR quanto para os estudos observacionais, na presença de limitações metodológicas, inconsistências, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Da mesma forma, a classificação da qualidade dessa evidência pode ser elevada diante de elevada magnitude de efeito, fatores de confusão residuais que aumentam a confiança na estimativa e gradiente dose-resposta (BRASIL, 2014b).

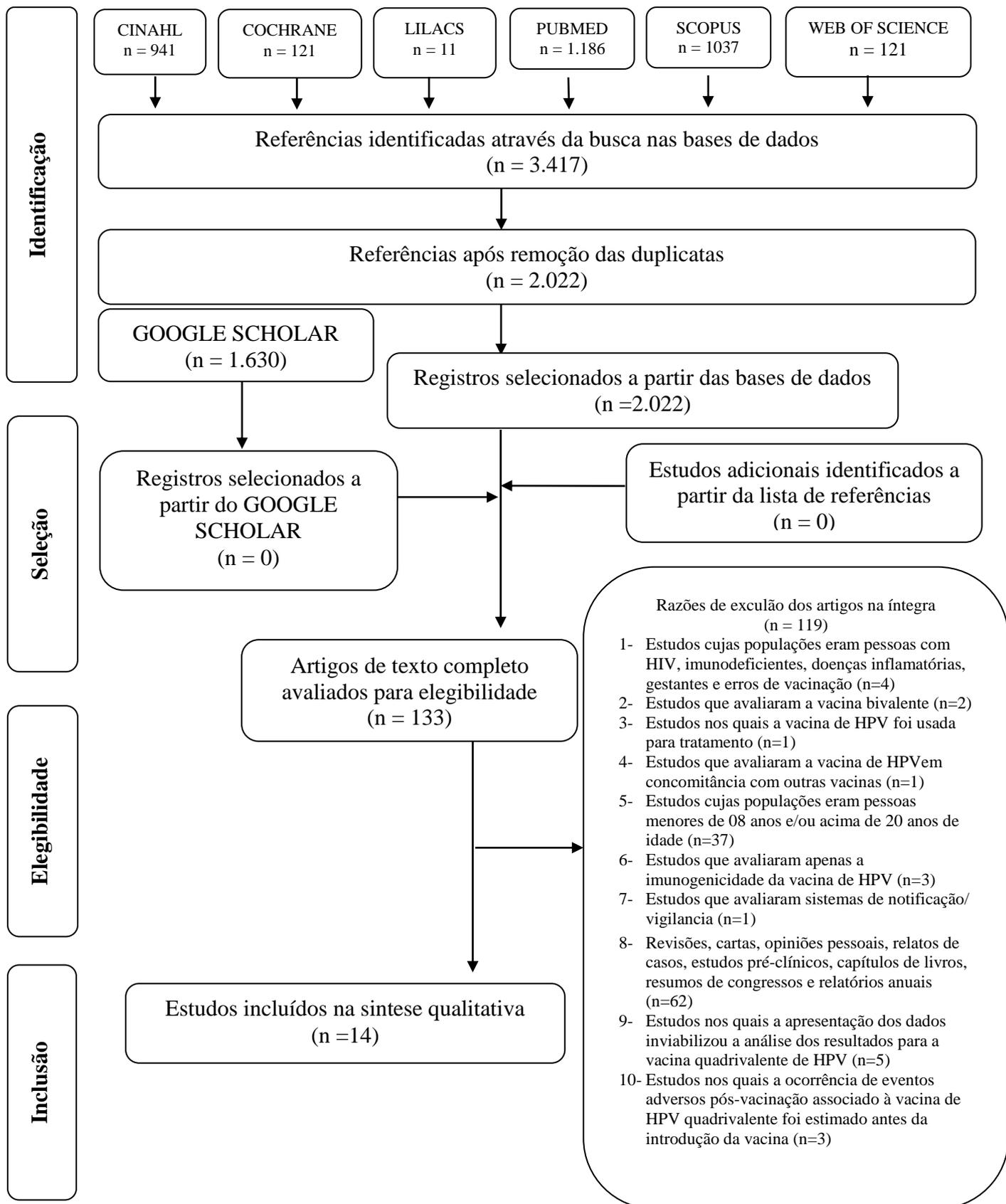
Dada a complexidade do sistema de avaliação, capaz de resultar em diferentes graduações de níveis de evidência entre diferentes avaliadores, nessa revisão esta

classificação foi realizada por dois revisores independentes, sendo acionado o terceiro revisor em caso de desacordo de classificação para a decisão final.

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

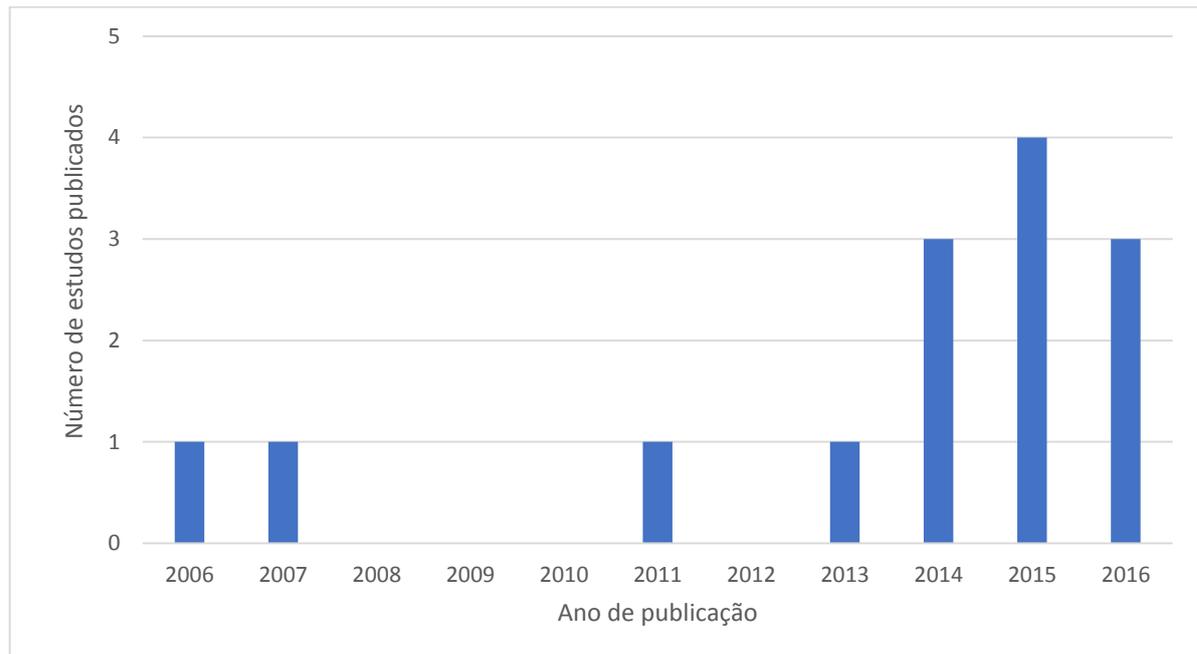
As buscas nas bases de dados selecionadas identificaram 3.417 estudos. Após remoção das duplicatas, restaram 2022 estudos que foram avaliados, inicialmente, por meio da leitura de títulos e resumos. Esta análise selecionou 133 estudos para leitura na íntegra. Não foram identificados estudos adicionais pela busca manual nas listas de referências e na literatura cinzenta. Assim, dos 133 estudos analisados na íntegra, 119 artigos foram excluídos (Apêndice B) e a amostra final foi composta por 14 estudos e uma população total de 5.501.116 pessoas. O processo de seleção detalhado está representado na figura 4.

Figura 4 - Fluxograma de busca dos artigos da revisão sistemática e critérios de seleção¹.¹Adaptado do PRISMA

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os artigos foram publicados entre 2006 e 2016, sendo que as publicações estão concentradas no período de 2006 a 2007 e de 2013 a 2016, conforme apresentado no gráfico 1.

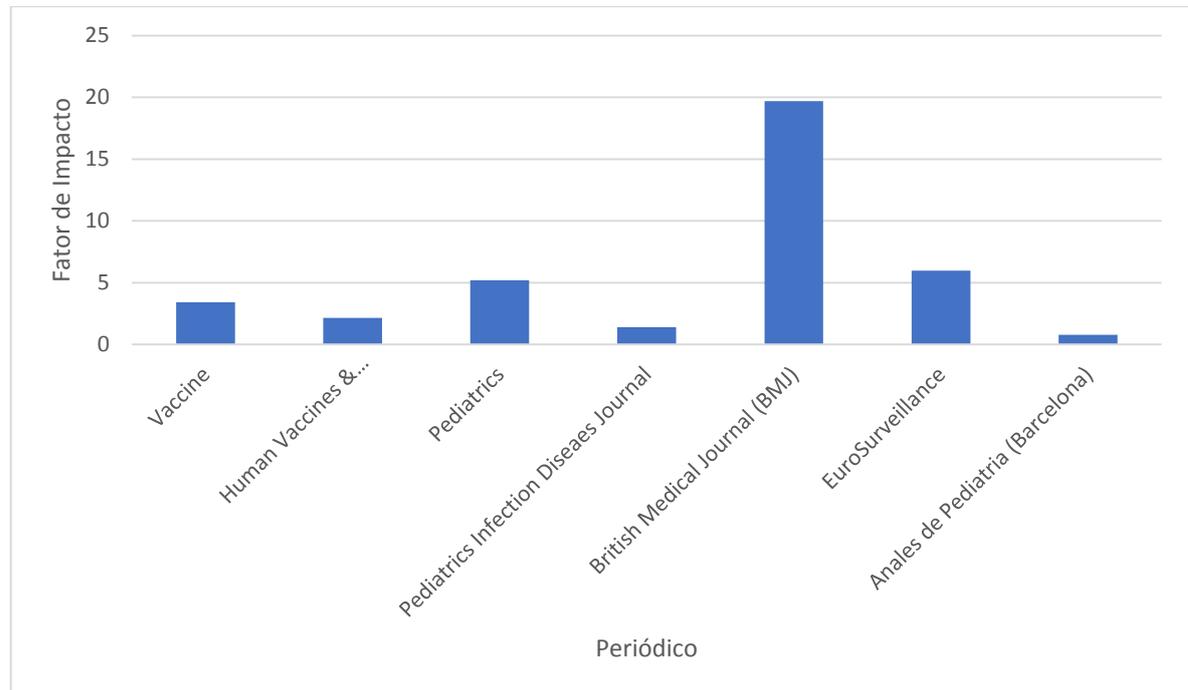
Gráfico 1 - Distribuição dos estudos segundo ano de publicação. Brasília, DF, Brasil, 2017.



FONTE: Elaborado pela própria autora.

Os artigos foram publicados em 07 periódicos, a saber: Vaccine (GEE et al, 2011; YIH et al, 2016; HARRIS et al, 2014; NALEAWAY et al, 2016), Human Vaccines & Immunotherapeutics (MUGO et al, 2015; OJHA et al, 2014; LEUNG et al, 2015), Pediatrics (VAN DAMME et al, 2015; BLOCK et al, 2016), Pediatric Infection Diseases Journal (VESIKARI et al, 2015; REISINGER et al, 2007), British Medical Journal (BMJ) (ARNHEIM-DAHLSTRÖM et al, 2013), Eurosurveillance (SUBELJ et al, 2016), Anales de Pediatría (Barcelona) (RODRÍGUEZ-GÁLAN et al, 2014). O fator de impacto de cada periódico está representado no gráfico 2.

Gráfico 2 - Distribuição dos periódicos nos quais os estudos selecionados foram publicados, segundo fator de impacto. Brasília, DF, Brasil, 2017.



FONTE: Elaborado pela própria autora.

Em relação ao país de origem dos estudos selecionados, 07 eram estudos multicêntricos (ARNHEIM-DAHLSTRÖM et al, 2013; BLOCK et al, 2016; LEUNG et al, 2015; MUGO et al, 2015; REISINGER et al, 2007; VAN DAMME et al, 2015; VESIKARI et al, 2015) e 04 foram desenvolvidos nos Estados Unidos da América (EUA) (GEE et al, 2011, NALEAWAY et al, 2016; OJHA et al, 2014 e YIH et al, 2016); enquanto que a Eslovênia, Espanha e Canadá realizaram 01 estudo cada (HARRIS et al, 2014; RODRÍGUEZ-GÁLAN et al, 2014 e SUBELJ et al, 2016). Na tabela 2 são apresentados os estudos incluídos nesta revisão.

Tabela 1 - Estudos incluídos na revisão segundo autor, ano de publicação, título, país de origem e idioma. Brasília, DF, Brasil, 2017.

Autor/ ano	Título	País de origem	Idioma
Arnheim-Dahlstrom et al, 2013	Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study.	Suécia ^a	Inglês
Block et al, 2006	Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like.	EUA ^a	Inglês
Gee et al, 2011	Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink.	EUA	Inglês
Harris et al, 2014	Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program.	Canadá	Inglês
Leung et al, 2015	Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9–14 years: Results to month 12 from a randomized trial	China ^a	Inglês
Mugo et al, 2015	Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa.	Kênia ^a	Inglês

Continua...

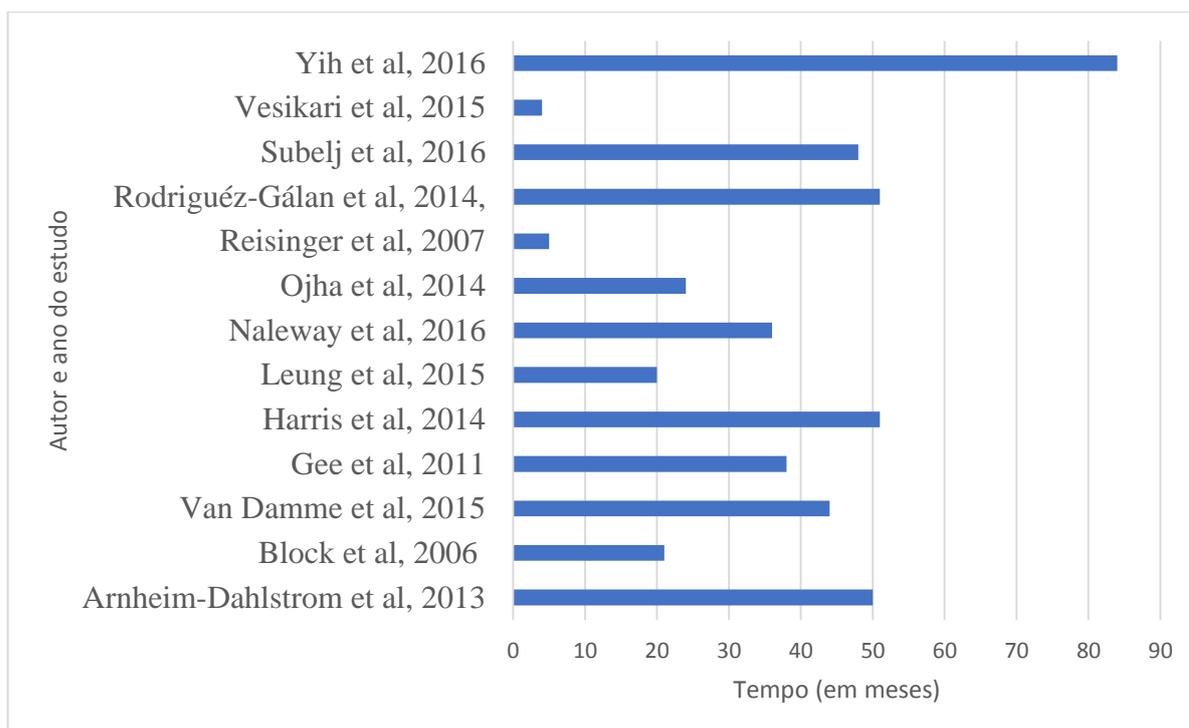
		<i>Continuação...</i>	
Autor/ ano	Título	País de origem	Idioma
Naleway et al, 2016	Absence of venous thromboembolism risk following quadrivalent human papillomavirus vaccination, Vaccine Safety Datalink, 2008–2011.	EUA	Inglês
Ojha et al, 2014	Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States.	EUA	Inglês
Reisinger et al, 2007	Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents.	EUA ^a	Inglês
Rodríguez-Gálan et al, 2014,	Notificación de reacciones adversas a la vacuna frente al virus del papiloma humano en la Comunidad Valenciana (2007---2011).	Espanha	Inglês
Subelj et al, 2016	Adverse events following school-based vaccination of girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Slovenia, 2009 to 2013.	Eslovênia	Inglês
Van Damme et al, 2015	Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine.	Bélgica ^a	Inglês
Vesikari et al, 2015	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls.	Finlândia ^a	Inglês
Yih et al, 2016	Evaluation of the risk of venous thromboembolism after quadrivalent human papillomavirus vaccination among US females.	EUA	Inglês

FONTE: Elaborado pela própria autora.

^aPor se tratar de estudo multicêntrico realizado em diferentes países e continentes, adotou-se como país de origem o país do autor correspondente, responsável pelo estudo.

Os estudos analisados foram desenvolvidos, em média, em 32 meses, sendo o período mínimo e máximo de 4 e 84 meses, respectivamente. O gráfico 3 ilustra o tempo de condução dos estudos.

Gráfico 3 - Tempo, em meses, de condução dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Brasília, DF, Brasil, 2017.



FONTE: Elaborado pela própria autora.

Os estudos que compuseram a síntese qualitativa estão descritos na tabela 3. Em relação ao delineamento, seis são ensaios clínicos (BLOCK et al, 2016; LEUNG et al, 2015; MUGO et al, 2015; REISINGER et al, 2007; VAN DAMME et al, 2015; VESIKARI et al, 2015), quatro estudos transversais (HARRIS et al, 2014; OJHA et al, 2014; RODRÍGUEZ-GÁLAN et al, 2014; SUBELJ et al, 2016), três estudos de coorte (ARNHEIM-DAHLSTRÖM et al, 2013; GEE et al, 2011; YIH et al, 2016) e duas séries de casos (NALEAWAY et al, 2016).

Tabela 2 - Distribuição dos estudos segundo autor, ano, objetivo, delineamento, idade/ faixa etária/ média de idade e forma de identificação do desfecho. Brasil, Brasília/DF, 2017.

Autor, Ano	Objetivo	Delineamento	Idade/faixa etária/ média de idade (anos)	Forma de identificação do desfecho
Arnheim-Dahlstrom et al, 2013	Avaliar o risco de EAPV graves após vacinação com qHPV	Estudo de coorte	10 a 17 anos	Os desfechos foram identificados a partir do registro nacional de pacientes usando o código CID-10, em pacientes internados ou que visitaram a emergência. Não houve informação proveniente da rede primária de atenção.
Block et al, 2006	Determinar a imunogenicidade da vacina qHPV	Ensaio clínico de não inferioridade, multicêntrico, multi-dose.	10-15 anos * 12,6 anos	Observação por 30 minutos após aplicação da dose + cartão de registro de vacinação (que na faixa etária de 10-15 anos foi preenchido pelos pais ou responsáveis legais) + entrevista nos meses 2, 3 e 7 de seguimento.
Gee et al, 2011	Determinar se qHPV está associada com o aumento de risco de condições clínicas pré-definidas e EAG	Estudo de coorte	9-26 anos 9-17 anos*	Os desfechos foram identificados pelo CID9 em 07 "sites" (serviços de saúde) do Vaccine Safety Datalink (VSD), cujo sistema de vigilância é quase em tempo real para monitorar potenciais eventos adversos de novas vacinas. VSD usa dados de saúde eletrônico de cada local participante sobre a vacinação, diagnósticos médicos, visitas à emergências e internações hospitalares.

Continua...

Continuação...

Autor, Ano	Objetivo	Delineamento	Idade/faixa etária/ média de idade (anos)	Forma de identificação do desfecho
Harris et al, 2014	Contribuir para avaliação do programa de vacinação de HPV	Estudo transversal	12 a 15 anos	Desfechos identificados no Sistema de Informação Integrado de Saúde Pública, por meio de notificações passivas (obrigatórias para profissionais da saúde e voluntária para pacientes e familiares).
Leung et al, 2015	Comparar a imunogenicidade e segurança do esquema de duas doses da vacina bHPV com o esquema de 2 e 3 doses da vacina qHPV	Ensaio clínico cego, randomizado	9-14 anos 11,6 anos	Os desfechos foram identificados por meio de registro em cartões diários. Para os desfechos solicitados, foram registrados dados dos 7 dias a seguir da aplicação da vacina e para dados não solicitados, foram registrados 30 dias após a dose.
Mugo et al, 2015	Avaliar a segurança e imunogenicidade da qHPV em mulheres da África Subsaariana	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado	9-26 anos 9-15 anos *	Os participantes recebiam um cartão de registro de vacinação onde registravam a temperatura (4 horas após a aplicação da vacina e nos 4 dias subsequentes) e sintomas local e sistêmico (até 14 dias após aplicação da dose), assim como medicações ou vacinações concomitantes nesse período.
Naleaway et al, 2016	Avaliar o risco de TEV pós vacinação com qHPV	Série de casos	9-26 anos 9-18 anos *	Desfechos identificados através do CID9 no "vaccine datalink system" (que integra dados de 9 serviços de saúde).

Continua...

Continuação...

Autor, Ano	Objetivo	Delineamento	Idade/faixa etária/ média de idade (anos)	Forma de identificação do desfecho
Ojha et al, 2014	Avaliar se a Síndrome de Guillain-Barré é reportada mais frequentemente pós-vacina de qHPV do que todas as outras vacinas	Estudo transversal	9-26 anos 9-17 anos *	Os desfechos foram identificados no VAERS/ EUA, sistema passivo de vigilância nacional que recebe notificações de produtores, profissionais e usuários.
Reisinger et al, 2007	Avaliar a tolerância e imunogenicidade da qHPV	Ensaio clínico duplo-cego, placebo-controlado, randomizado, multicêntrico	9-15 anos 11,9 anos	Observação por 30 minutos após aplicação da dose + cartão de registro de vacinação (para registro de temperatura 1 a 5 dias pós vacina e sintomas locais e sistêmicos por 14 dias pós-vacinação) + entrevista para avaliação da segurança nos meses 2, 6, 7, 12 e 18 de seguimento.
Rodríguez-Gálan et al, 2014	Descrever reações adversas suspeitas após vacina qHPV e comparar as taxas de síncope e convulsão a outras vacinas	Estudo transversal	13 a 15 anos 14 anos	Notificação de suspeita de reação adversa por profissionais de saúde ao sistema de vigilância passivo da Comunidade de Valência (Centro de Farmacovigilância de Valência).
Subelj et al, 2016	Avaliar a segurança do programa de vacinação escolar	Estudo transversal	11 a 14 anos	Vigilância passiva (obrigatório para médicos) das notificações de EAPV no sistema nacional.

Continua..

Continuação...

Autor, Ano	Objetivo	Delineamento	Idade/faixa etária/ média de idade (anos)	Forma de identificação do desfecho
Van Damme et al, 2015	Avaliar a imunogenicidade da vacina 9vHPV	Estudo clínico, randomizado, não controlado, triplo-cego	9-15 anos 11,6 anos	Observação por 30 minutos após aplicação da dose + cartão de registro de vacinação (para registro de temperatura 1 a 5 dias pós vacina e sintomas locais e sistêmicos por 15 dias pós-vacinação).
Vesikari et al, 2015	Comparar a imunogenicidade para os tipos de HPV 6/11/16/18 e o perfil de segurança entre a qHPV e 9vHPV	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, (1:1), duplo-cego, controlado	9-15anos 12,6 anos	Observação por 30 minutos após aplicação da dose + cartão de registro de vacinação (para registro de temperatura 1 a 4 dias pós vacina e sintomas locais e sistêmicos por 15 dias pós-vacinação).
Yih et al, 2016	Avaliar se vacina qHPV aumenta o risco de TEV pós-vacinação	Coorte retrospectiva auto-controlado	9-26 anos *	O desfecho foi identificado por meio do CID9 nos pacientes que passavam ou estavam internados.

FONTE: Elaborado pela própria autora.

* Foram extraídos os dados disponíveis somente na faixa etária de interesse desta revisão.

CID: Classificação Internacional de Doenças; VDS: *Vaccine Safety Datalink*; VAERS: *Vaccine Adverse Events Reporting System*; EAPV: Evento Adverso Pós-Vacinação; qHPV: Vacina quadrivalente de HPV; 9vHPV: Vacina nonavalente de HPV; TEV: Tromboembolismo venoso.

4.3 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS

Os estudos incluídos na amostra foram avaliados quanto ao risco de viés por meio do instrumento *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data* elaborado pelo Instituto Joanna Briggs e disponível em http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual_2014-The-Systematic-Review-of-Prevalence-and-Incidence-Data_v2.pdf (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014).

Todos os estudos foram avaliados, individualmente, quanto ao risco de viés. O primeiro critério avaliado refere-se à representatividade da amostra em relação à população-alvo da investigação, ou seja, características pessoais da amostra, características demográficas e história médica. Assim, considerou-se como atendendo ao critério (“sim”) os estudos que descreviam ao menos estas três características, “incerto” quando o estudo apresentou parcialmente estas informações e “não” quando não descrevia nenhuma das características representativas da amostra.

O segundo critério refere-se à descrição do método para realização do recrutamento e amostragem. O recrutamento, diferente de amostragem, é a estratégia de chamada pública usada para despertar o interesse nas pessoas em participar e deve ser relatado como ela foi realizada, isto é, de qual fonte de dados os participantes foram recrutados, se o quadro da amostragem era apropriado (por exemplo, dados censitários é um exemplo de recrutamento adequado, pois é capaz de identificar todos os participantes em potencial), se algum grupo de pessoas foi excluído, se foi vigiada toda a população de interesse ou trata-se de amostragem aleatória de um subgrupo ou se a amostragem aleatória estratificada com critérios de elegibilidade foi empregada para garantir representatividade da amostra. Dessa forma, considerou-se que o critério foi atendido (“sim”) quando os estudos descreviam estes processos, de forma a garantir o recrutamento apropriado dos participantes, especialmente quando se tratava de dados de sistema de vigilância dos EAPV, por assemelhar-se à base censitária. Considerou-se “incerto” quando a descrição não era completa e, assim, não permitia clareza de informação quanto ao recrutamento apropriado e “não” quando não apresentava qualquer informação a respeito ou quando as bases de recrutamento apresentavam possível amostra de conveniência, como hospitais e clínicas específicas.

O tamanho adequado da amostra é importante para garantir boa precisão da estimativa final, isto é, quantas pessoas são necessárias para produzir uma estimativa confiável do desfecho de interesse. Condições com baixa prevalência necessitam de uma amostra grande o suficiente. Assim, o estudo deve evidenciar o cálculo do tamanho da amostra, exceto se for o

caso de amostras muito grandes, como vigilância de dados nacionais, por exemplo. Considerou-se que o estudo atendeu ao critério (“sim”) quando se tratava de amostras nacionais ou com evidência do cálculo amostral adequado, “incerto” quando não constava qualquer informação a respeito do cálculo amostral, e “não” atendeu quando afirmava não ter feito cálculo amostral.

De forma a permitir comparabilidade dos dados do estudo com outras populações, faz-se necessário que o estudo descreva características detalhadas da população incluída, como sociodemográficas ou outras que sejam relevantes para o objetivo do estudo. Dessa forma, foi atribuído “sim” ao item quando o estudo apresentava estas informações, “incerto” quando apresenta parcialmente e “não” quando não apresentava qualquer informação a respeito.

Outro critério avaliado refere-se à cobertura dos dados coletados em relação à amostra. É necessário coletar informações significativas dos participantes do estudo evitando o registro de “recusas” ou “não encontrado” e, conseqüentemente, baixa taxa de resposta que possa subestimar a prevalência do desfecho. Para esta avaliação, foi considerado como atendendo ao critério (“sim”) o estudo que realizou busca ativa dos eventos ou incluiu todas suspeitas de EAPV reportadas nos sistemas de vigilância; “incerto” quando os eventos foram identificados por meio de busca passiva ou quando considerava apenas os casos classificados como confirmados, sem explorar os casos em que a falta de informações não permitia a classificação do EAPV e “não” quando as perdas por incompletude de informações eram significativamente elevadas.

No critério de avaliação da mensuração de forma objetiva e usando critérios padrão, foi considerado “sim” quando o estudo apresentava o critério de classificação do evento condizente com a referência mundial, “incerto” quando este critério não era condizente com a literatura mundial e “não” quando não apresentava o critério.

Quanto ao critério de mensuração de forma confiável do evento, deve-se considerar como esse processo foi conduzido após o estabelecimento do critério padrão e objetividade. Isso envolve descrever quantas pessoas auxiliaram na coleta de dados, suas experiências prévias em clínica e em pesquisa, sua responsabilidade no estudo e se foram capacitadas para este processo. Foram classificados como “sim” aqueles estudos que apresentaram informações que permitissem julgar a mensuração do evento de forma confiável, “incerto” quando esta informação foi parcialmente descrita ou quando o estudo mesclou informações de participantes e avaliação de pessoal com capacitação e “não” quando o estudo não apresentava qualquer informação ou o reportou como relato de paciente associado ou não a pessoal não descrito como capacitado.

No que diz respeito à análise estatística do estudo, deve-se considerar se ela foi a mais apropriada para o delineamento de pesquisa em questão. Assim, considerou-se “sim” quando o estudo apresentou informações adequadas e análise estatística apropriada, “incerto” quando as informações foram parcialmente apresentadas e “não” quando o método descrito não era apropriado para o delineamento.

Os fatores de confundimento, subgrupos e diferenças compõe um critério de avaliação dos estudos para o qual considerou-se “sim” quando eles foram identificados e avaliado seus impactos na estimativa dos resultados ou quando se tratava de amostras randomizadas, “incerto” quando o estudo não descrevia informações suficientes para esta avaliação e “não” quando não havia identificação destes fatores e análise do seu impacto nos resultados obtidos.

Por fim, se o estudo analisou subgrupos, foi aplicado o critério que visa avaliar se a identificação destes deu-se com base em critérios objetivos. Assim, atribuiu-se resposta “sim” quando havia descrição do critério e ele se mostrava objetivo na seleção deste subgrupo, “incerto” quando não descrevia informações suficientes para esta avaliação e “não” quando não havia descrição do critério e/ou ele não era objetivo.

Os resultados da avaliação do risco de viés são apresentados na tabela 4.

Tabela 3 - Avaliação dos estudos selecionados em relação a cada item do risco de viés para os estudos incluídos. Brasília, DF, Brasil, 2017.

Autor, ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Total	Risco de Viés
Arnheim-Dahlstrom et al, 2013	N	S	S	N	S	S	I	S	S	NA	66,6%	MODERADO
Block et al, 2006	S	I	I	S	S	N	I	S	N	S	50,0%	MODERADO
Gee et al, 2011	S	N	S	N	S	S	I	S	S	NA	66,6%	MODERADO
Harris et al, 2014	S	S	S	N	I	S	I	I	S	NA	55,5%	MODERADO
Leung et al, 2015	S	I	I	N	S	S	I	S	S	S	60,0%	MODERADO
Mugo et al, 2015	N	I	I	N	N	N	I	S	S	S	30,0%	ALTO
Naleaway et al, 2016	N	I	I	N	N	S	S	S	S	S	50,0%	MODERADO
Ojha et al, 2014	N	S	S	N	S	S	I	S	S	S	70,0%	BAIXO
Reisinger et al, 2007	S	N	I	S	S	N	N	S	S	NA	55,5%	MODERADO
Rodríguez-Gálan et al, 2014	N	S	S	N	S	N	N	S	N	NA	44,4%	ALTO
Subelj et al, 2016	S	S	S	N	S	S	S	S	I	NA	77,7%	BAIXO
Van Damme et al, 2015	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	80,0%	BAIXO
Vesikari et al, 2015	S	N	I	I	S	S	I	S	S	S	60,0%	MODERADO
Yih et al, 2016	N	I	I	N	S	S	S	S	S	S	60,0%	MODERADO

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Abreviações: S= Sim; N= Não; I= Incerto; NA= Não se aplica.

Q1 – A amostra é representativa da população-alvo?

Q2- Os participantes foram recrutados de forma apropriada?

Q3- O tamanho da amostra foi adequado?

Q4- As características dos sujeitos do estudo foram descritas em detalhes?

Q5- A análise dos dados foi conduzida com suficiente cobertura da amostra identificada?

Q6- A mensuração da condição foi objetiva e com critérios padronizados?

Q7- A condição foi mensurada de forma confiável?

Q8- A análise estatística usada foi apropriada?

Q9- Todos os fatores de confundimento importantes/ subgrupos/ diferenças foram identificados e contabilizados?

Q10- As subpopulações foram identificadas usando critérios objetivos?

4.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

Dentre os estudos incluídos na análise, nove deles tinham como objetivo avaliar todos os EAPV pós-vacina de HPV (BLOCK et al, 2006; HARRIS et al, 2014; MUGO et al, 2015; LEUNG et al, 2015; REISINGER et al, 2007; RODRÍGUEZ-GÁLÁN et al, 2014; SUBELJ et al, 2016; VAN DAMME et al, 2015; VESIKARI et al, 2015) e outros cinco analisar EAPV específicos relacionados à vacina de HPV, tais como SGB, TEV, neurológicos, AVE, anafilaxia e eventos autoimunes (ARNHEIM-DALSTROM et al, 2013; GEE et al, 2011; NALEAWAY et al, 2016; OJHA et al, 2014; YIH et al, 2016).

Doze estudos (ARNHEIM-DALSTROM et al, 2013; BLOCK et al, 2006; GEE et al, 2011; HARRIS et al, 2014; LEUNG et al, 2015; MUGO et al, 2015; NALEAWAY et al, 2016; OJHA et al, 2014; REISINGER et al, 2007; RODRÍGUEZ-GÁLÁN et al, 2014; SUBELJ et al, 2016; YIH et al, 2016) avaliaram apenas a vacina quadrivalente de HPV, enquanto que os demais avaliaram a quadrivalente e nonavalente concomitantemente (n = 01) (VESIKARI et al, 2015) e a nonavalente de forma isolada (n = 1) (VAN DAMME et al, 2015).

As amostras avaliadas pelos estudos foram majoritariamente compostas por meninas, na faixa etária de 9 a 19 anos. No entanto, alguns estudos (GEE et al, 2011; MUGO et al, 2015; NALEAWAY et al, 2016; OJHA et al, 2014; YIH et al, 2016) incluíram meninas com faixa etária maior que aquela definida nesta revisão, mas que, por apresentarem os dados segregados, foram incluídos nesta revisão. Um destes estudos também avaliou a vacina bivalente de HPV (LEUNG et al, 2015) e, pelo mesmo motivo, foi incluído na análise qualitativa.

Quatro estudos coletaram os dados a partir de notificações registradas em sistemas de vigilância de EAPV (HARRIS et al, 2014; OJHA et al, 2014; RODRÍGUEZ-GÁLÁN et al, 2014; SUBELJ et al, 2016), sendo que a maioria das notificações desses sistemas eram feitas de forma voluntária por profissionais, fabricantes, usuários e/ou familiares. Somente um dos estudos requeria notificação obrigatória por parte dos médicos (SUBELJ et al, 2016). Já os ensaios clínicos avaliaram a ocorrência de EAPV por meio de um cartão de registro entregue ao paciente, no qual era registrado informações como temperatura corporal, sinais e sintomas apresentados por um período definido após a aplicação da vacina e, em alguns casos, visitas periódicas para avaliação clínica (BLOCK et al, 2006; LEUNG et al, 2015; MUGO et al, 2015; REISINGER et al, 2007; VAN DAMME et al, 2015; VESIKARI et al, 2015).

Conforme apresentado anteriormente no fluxograma 1, do total de estudos excluídos após leitura na íntegra, 35 o foram devido à faixa etária incongruente com a de interesse desta revisão. A fim de obter os dados para a faixa etária de interesse, os autores destes estudos foram contatados por e-mail e solicitados os dados estratificados para a faixa etária. Obteve-se retorno de apenas três deles, que informaram não ser possível esta estratificação.

Os resultados dos estudos incluídos nesta revisão estão descritos na tabela 5.

Tabela 4 - Distribuição dos resultados dos estudos selecionados segundo autor, ano, amostra, tipo de vacina, doses administradas, desfecho, intervalo de seguimento e principais resultados. Brasília-DF, Brasil, 2017.

Características do Estudo	Características da População	Características da Intervenção			Resultados	
Autor, Ano, País	Amostra (n) / Sexo	Tipo de Vacina	Número de Doses Administradas	Desfecho	Intervalo de seguimento do estudo	Principais Resultados
Arnheim-Dahlstrom et al, 2013, Suécia	(F) 997.585	qHPV	696.420	Eventos autoimune, neurológicos e TEV (53 resultados foram avaliados)	Eventos autoimunes e neurológicos - 180 dias Eventos tromboembólicos - 90 dias	Tromboembolismo venoso: RR = 0,86 [0,55-1,36] Autoimunes: Síndrome de Behçet: RR = 3,18 [0,83-12,19], Síndrome de Raynaud: RR = 1,5 [0,95-2,37] e Diabetes tipo 1: RR = 1,18 [0,91-1,55], no entanto, não houve associação com qHPV. Eventos neurológicos: não houve aumento significativo.

Continua...

Continuação...

Características do Estudo	Características da População	Características da Intervenção			Resultados	
Autor, Ano, País	Amostra (n) / Sexo	Tipo de Vacina	Número de Doses Administradas	Desfecho	Intervalo de seguimento do estudo	Principais Resultados
Block et al, 2006, EUA	1529 F (506) * M (510)	qHPV	Não informado	Segurança	7 meses	EA sistêmico: Cefaleia (23,2%); Febre (13,1%) EA local: Dor (F- 79,4%, M- 71,4%) Eritema (F- 20,2%, M- 18,6%) Edema (F- 25,3%, M- 21,4%) EA por dose e sexo: Dor F (D1 59,9%, D2 55,4% e D3 58,8%); M (D1 53%, D2 42,6% e D3 38,1%) Eritema F (D1 6,8%, D2 10,4% e D3 12,9%); M (D1 6,2%, D2 7,1% e D3 10,3%) Edema local F (D1 7,8%, D2 13,9% e D3 14,9%); M (D1 5,4%, D2 10,1% e D3 12,1%)

Continua...

Continuação...

Características do Estudo	Características da População	Características da Intervenção			Resultados	
Autor, Ano, País	Amostra (n) / Sexo	Tipo de Vacina	Número de Doses Administradas	Desfecho	Intervalo de seguimento do estudo	Principais Resultados
Gee et al, 2011, EUA	600.558 (F)	qHPV	416.942 doses (9-17 anos)	EA relatados nos ensaios clínicos pré-licenciamento	42 dias	SGB, AVE e anafilaxia: 0 casos TEV: RR = 1,98 (8 casos) Apendicite: RR = 1,03 [0,84-1,26]
Harris et al, 2014, Canadá	133 (F) casos confirmados de AEFI	qHPV	3 doses	EA pós-vacinação	Não avaliou	Reação alérgica (25%) Rash cutâneo (22%) EAG (7,5%) não relacionado a vacina
Leung et al, 2015, China	1.075 (F) 358 (2 doses HPV4) 358 (3 doses HPV4)	bHPV e qHPV*	2 ou 3 doses	Segurança	12 meses	EA local de injeção: dor (77% - 2 doses e 83% - 3 doses) EA sistêmicos: Fadiga (55% - 2D, 52% - 3D); Mialgia (40% - 2D, 37% - 3D) Cefaléia (38% - 2D, 42% - 3D). Não houve EAG relacionado à vacina.

Continua...

Continuação...

Características do Estudo	Características da População	Características da Intervenção			Resultados	
Autor, Ano, País	Amostra (n) / Sexo	Tipo de Vacina	Número de Doses Administradas	Desfecho	Intervalo de seguimento do estudo	Principais Resultados
Mugo et al, 2015, Kenia	250 (F) 9-12 anos*: 100 (80- qHPV e 20-placebo) 13-15 anos*: 30 (vacina qHPV)	qHPV	3 doses	Segurança	14 dias	Não houve diferença estatisticamente significativa entre placebo e grupos que receberam a vacina para os eventos dor ($p = 0,11$); edema ($p = 0,48$) e eritema ($p = 0,51$) nos grupos de 9-12 anos EA sistêmicos mais relatados: Dor abdominal, febre e cefaleia
Naleaway et al, 2016, EUA	156 F (153) M (3)	qHPV	Não informado	TEV	60 dias	TEV (RR 0,95; [0,55-1,62])
Ojha et al, 2014, EUA	4.670 notificações	qHPV	Não informado	SGB	5-42 dias	SGB foi menos reportada pós-qHPV que todas as outras vacinas (PRR = 0,58 [0,26-1,3]).

Continua...

Continuação...

Características do Estudo	Características da População	Características da Intervenção			Resultados	
Autor, Ano, País	Amostra (n) / Sexo	Tipo de Vacina	Número de Doses Administradas	Desfecho	Intervalo de seguimento do estudo	Principais Resultados
Reisinger et al, 2007, EUA	1781* F (939) M (842) HPV4 (F - 617, M - 567) Placebo (F- 322, M- 275)	qHPV	3 doses	Segurança	18 meses	EA no local da injeção (dor, edema e eritema), foi significativamente maior no grupo HPV4 ($p < 0,001$) Febre ($p = 0,638$) EAG relacionado à vacina: 0. AE após D1 66,9%, D2 55% e D3 51,5% sendo: EA local (D1 56,9%, D2 48,7%, D3 46,2%), Eritema (D1 7,8%, D2 9,2%, D3 11%) Dor (D1 53,5%, D2 46,7%, D3 44,1%) Edema (D1 7,8%, D2 9,3%, D3 12,1%) EA Sistêmico (D1 32,4%, D2 17,7%, D3 15%)

Continua...

Continuação...

Características do Estudo	Características da População	Características da Intervenção			Resultados	
Autor, Ano, País	Amostra (n) / Sexo	Tipo de Vacina	Número de Doses Administradas	Desfecho	Intervalo de seguimento do estudo	Principais Resultados
Rodríguez-Gálan et al, 2014, Espanha	433 EA F (194)	qHPV	187.385	Avaliar os AEFI pós qHPV	Não informado	EA mais comuns: tontura (27%), cefaleia (23%), síncope ou perda de consciência (20%) e febre (17%) Tx Síncope ou perda de consciência = 17/100.000 d.a. [11,1-23] Tx Pré-síncope = 3,2/100.000 d.a. [0,6-5,7] Tx convulsão = 3,2/100.000 d.a. [0,6-5,7]

Continua...

Continuação...

Características do Estudo	Características da População	Características da Intervenção			Resultados	
Autor, Ano, País	Amostra (n) / Sexo	Tipo de Vacina	Número de Doses Administradas	Desfecho	Intervalo de seguimento do estudo	Principais Resultados
Subelj et al, 2016, Eslovênia	211 EA registrados	qHPV	59.520	Todos os EAPV registrados no sistema local	Não informado	51% EA após 1a. Dose, 27,3% EA após D2 e 21,6% após D3. EA no local da injeção (6,8%) EA sistêmicos (61,4%) EA local + sistêmico (31,8%) EAG (n=5; 8,4/100.000 doses), 04 relacionados à vacina (convulsão e síncope; náusea, fadiga, tontura e sonolência; síncope; náusea, fadiga, cefaleia, palidez, edema palmar e amigdalite)

Continua...

Continuação...

Características do Estudo	Características da População	Características da Intervenção			Resultados	
		Tipo de Vacina	Número de Doses Administradas	Desfecho	Intervalo de seguimento do estudo	Principais Resultados
Van Damme et al, 2015, Bélgica	3074 F (1.935)* M (669)*	9vHPV e qHPV	3 doses	Segurança	EA no local de injeção: 1-5 dias pós-vacina EA Sistêmico: 1-15 dias pós-vacina 7 meses	EA no local de injeção: dor (F - 80,3%, M - 70,2%) edema (F - 34,7, M - 26%) eritema (F - 29,5%, M - 24,2%) prurido (F - 3,2%, M - 0,9%) EA sistêmicos: cefaleia (F - 9,5%, M - 9,1%); febre (F - 6,7%, M - 8,6%) EAG (n=2) não relacionados a vacina
Vesikari et al, 2015, Finlândia	600 (F) 9vHPV (300) qHPV (300)	qHPV e 9vHPV	3 doses	Imunogenicidade da 9vHPV comparada à qHPV	7 meses	Diferença estatística observada apenas para EA no local de injeção ($p = 0,003$)

Continua...

Continuação...

Características do Estudo	Características da População	Características da Intervenção			Intervalo de seguimento do estudo	Resultados Principais Resultados
		Tipo de Vacina	Número de Doses Administradas	Desfecho		
Yih et al, 2016, EUA	53 casos de TEV	qHPV	3 doses	TEV	1 a 28 dias 36 a 56 dias 36 a 63 dias	RR amostra total = 0,7 [0,33-1,44] RR amostra que fez uso de anticoncepcional = 0,7 [0,33-1,43]

FONTE: Elaborado pela própria autora.

*Resultados extraídos apenas da faixa etária e/ou tipo de vacina de interesse desta revisão.

F: feminino; M: Masculino; D: Dose; TEV: Tromboembolismo venoso; RR: Risco relativo; EA: Evento adverso; EAPV: evento adverso pós-vacinação; SGB: Síndrome de Guillain Barré; AVE: Acidente vascular encefálico; *p*:valor de *p*; HPV: Papiloma vírus humano; d.a.: doses administradas; E.AG: Evento Adverso Grave

4.5 SÍNTESE DE RESULTADOS

A análise e sumarização dos resultados dos estudos da amostra foram realizados por meio de métodos estatísticos caracterizando, assim, a metanálise, para a qual priorizou-se cinco eventos adversos de interesse, a saber: dor intensa no local de aplicação, febre, tromboembolismo pulmonar, síncope e convulsão.

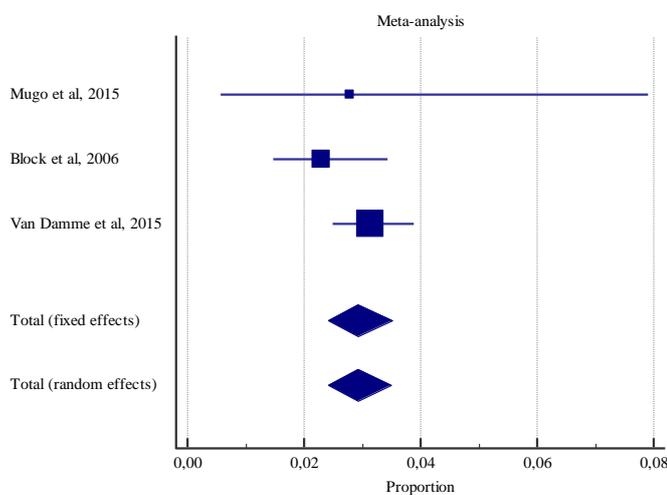
Os dados foram apresentados pelo gráfico de floresta (*forest plot*), que sumariza os resultados da metanálise. Para esta revisão, a depender do valor do teste de inconsistência (I^2) para cada desfecho, foi adotado o modelo de efeito fixo se a heterogeneidade encontrada era menor que 50% ou modelo de efeito randômico quando a heterogeneidade metodológica era maior que 50%.

Para tanto, foram consideradas as variáveis dicotômicas, caracterizadas pela presença ou ausência de eventos adversos, em pessoas de 9 a 19 anos vacinadas. Assim, por se tratar de estudo de prevalência, a proporção foi adotada como medida de frequência para a metanálise.

Considerando que as amostras dos estudos incluídos nesta revisão apresentavam dados por número de participantes ou doses distribuídas/administradas, a seleção dos estudos para compor a metanálise para cada desfecho, além de apresentar os dados, considerou esta característica para permitir a comparabilidade.

Três estudos (MUGO et al, 2015; BLOCK et al, 2006; VAN DAMME et al, 2015) incluídos na amostra, todos ensaios clínicos, avaliaram dor intensa no local de aplicação da vacina caracterizada pela interrupção de atividades diárias e identificada por relato do participante. Os demais estudos não avaliaram dor no local da administração da vacina ou, quando avaliaram, não graduaram a intensidade da mesma, não sendo incluídos na metanálise deste desfecho. A figura 5 apresenta a metanálise para o desfecho dor intensa.

Figura 5 - Gráfico de floresta para avaliação do evento adverso dor intensa no local de aplicação da vacina em até 15 dias após a aplicação da dose. Brasília, DF, Brasil, 2017.



Metanálise	Proporção (%)	IC 95%
Total (efeitos fixos)	2,923	2,404 a 3,518
Total (efeitos randômicos)	2,923	2,404 a 3,490

Teste de Heterogeneidade:

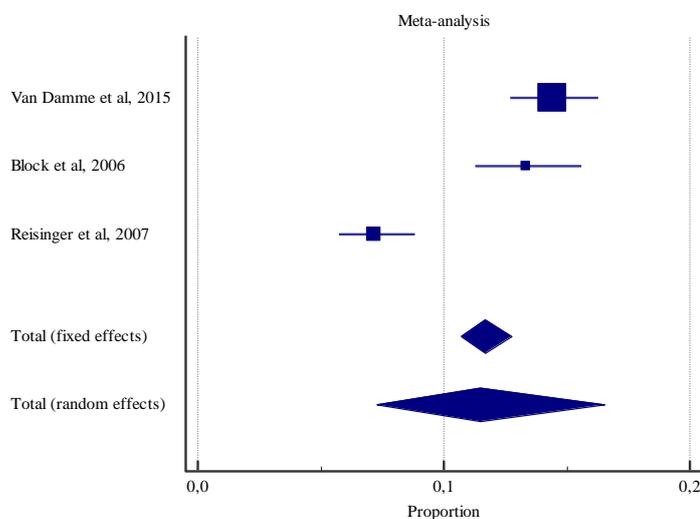
Q	1,7950
DF	2
Nível de Significância	P = 0,4076
I ² (inconsistência)	0,00 %
IC 95% para I ²	0,00 a 96,26

Fonte: Elaborado pela própria autora em MedCalc versão 14.8.1.

Dado que o resultado de I² foi de 0%, identificando não haver inconsistências importantes quanto à heterogeneidade entre os resultados dos estudos para este desfecho, foi adotado o modelo de efeito fixo, cuja proporção de ocorrência do evento foi de 2,923 para cada 100 pessoas vacinadas.

A ocorrência de febre após aplicação da vacina foi avaliada por três ensaios clínicos (VAN DAMME et al, 2015; BLOCK et al, 2006; REISINGER et al, 2007). Para a metanálise, a febre foi considerada como temperatura corporal acima de 37,8°C (BLOCK et al, 2006; VAN DAMME et al, 2015) e como temperatura corporal maior ou igual a 38°C (REISINGER et al, 2007). Os resultados estão apresentados na figura 6.

Figura 6 - Gráfico de floresta para avaliação do evento adverso febre após a aplicação da dose. Brasília, DF, Brasil, 2017.



Metanálise	Proporção (%)	IC 95%
Total (efeitos fixos)	11,687	10,673 a 12,762
Total (efeitos randômicos)	11,459	7,239 a 16,498

Teste de Heterogeneidade:

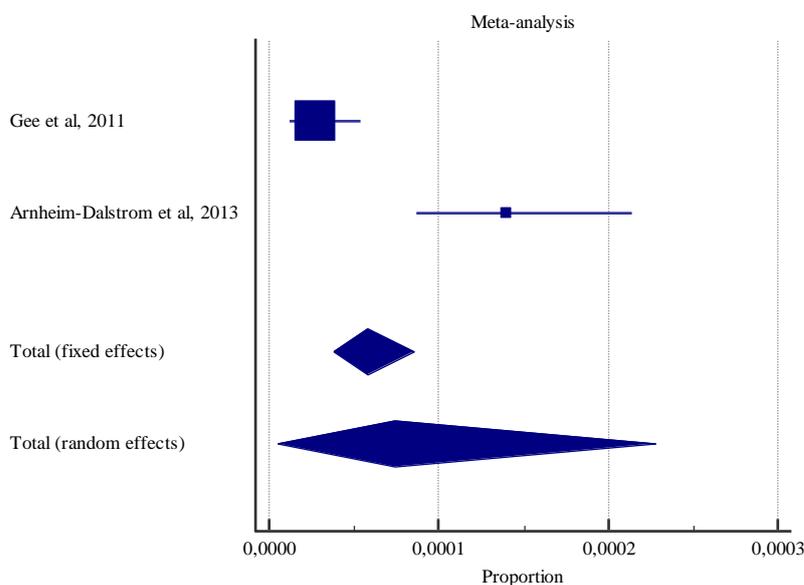
Q	40,4839
DF	2
Nível de Significância	P < 0,0001
I ² (inconsistência)	95,06 %
IC 95% para I ²	88,88 a 97,81

Fonte: Elaborado pela própria autora em MedCalc versão 14.8.1.

Considerando-se o valor de I² de 95,06% que indica importante heterogeneidade entre os resultados dos estudos, para este desfecho foi adotado o modelo de efeito randômico, cujo resultado apontou a ocorrência de 11,459 casos de febre após a vacina, para cada 100 pessoas vacinadas.

Outro desfecho avaliado pela metanálise foi o tromboembolismo venoso, cujos resultados de dois estudos de coorte foram incluídos (ARNEHIM-DALSTROM et al, 2013; GEE et al, 2011) e apresentados na figura 7.

Figura 7 - Gráfico de floresta para avaliação do evento adverso tromboembolismo venoso após a aplicação da vacina. Brasília, DF, Brasil, 2017.



Metanálise	Proporção (%)	IC 95%
Total (efeitos fixos)	0,00581	0,00379 a 0,00853
Total (efeitos randômicos)	0,00744	0,000470 a 0,0227

Teste de Heterogeneidade:

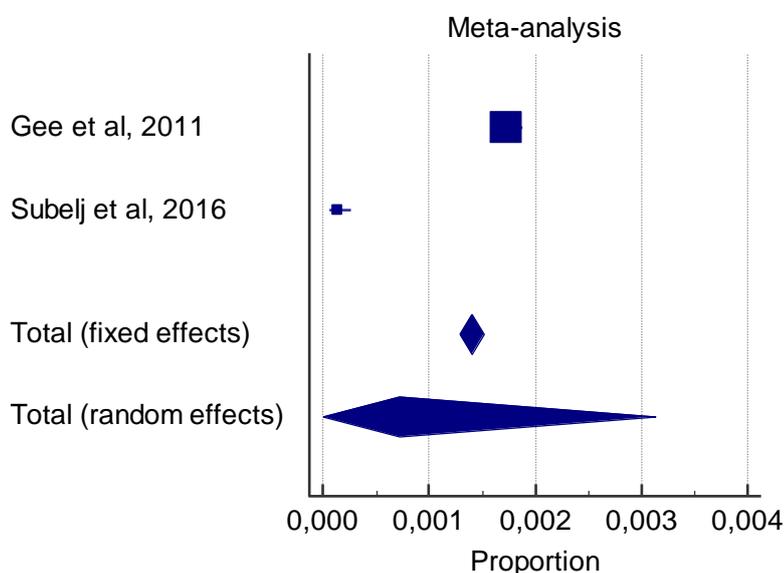
Q	17,1996
DF	1
Nível de Significância	P < 0,0001
I ² (inconsistência)	94,19 %
IC 95% para I ²	81,71 a 98,15

Fonte: Elaborado pela própria autora em MedCalc versão 14.8.1.

Dado o elevado risco de heterogeneidade entre os estudos, traduzido pelo valor de I^2 igual à 94,19%, o resultado do modelo de efeito randômico foi adotado para TEV apresentando uma ocorrência de 0,00744 casos do evento para cada 100 vacinados.

Para o evento adverso síncope, a metanálise foi realizada com dados oriundos de dois estudos (GEE et al, 2011; SUBELJ et al, 2016), sendo um estudo de coorte e um transversal. A figura 8, a seguir, apresenta os dados referentes à metanálise deste evento.

Figura 8 - Gráfico de floresta para avaliação do evento adverso síncope após a aplicação da vacina. Brasília, DF, Brasil, 2017.



Metanálise	Proporção (%)	IC 95%
Total (efeitos fixos)	0,140	0,128 a 0,152
Total (efeitos randômicos)	0,0722	0,000515 a 0,313

Teste de Heterogeneidade:

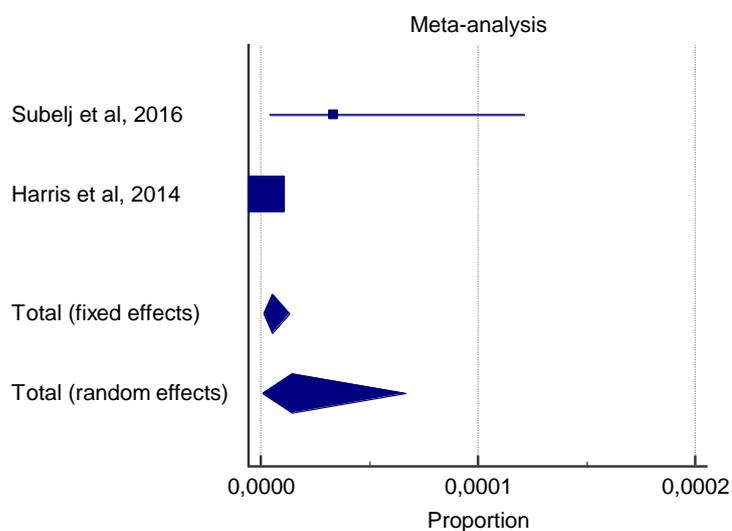
Q	180,0258
DF	1
Nível de Significância	$P < 0,0001$
I^2 (inconsistência)	99,44 %
IC 95% para I^2	99,02 a 99,68

Fonte: Elaborado pela própria autora em MedCalc versão 14.8.1.

Como a heterogeneidade foi elevada entre os resultados dos estudos incluídos na análise deste desfecho, cujo valor de I^2 é igual à 99,44%, o resultado do modelo de efeito randômico foi adotado, apresentando uma ocorrência de 0,072 casos do evento para cada 100 vacinados.

Já para o desfecho convulsão, os resultados de dois estudos (SUBELJ et al, 2016; HARRIS et al, 2014) foram incluídos para a realização de metanálise, por apresentarem resultados analisados com base em doses distribuídas, considerando como amostra total o quantitativo de doses distribuídas. O resultado da metanálise é apresentado na figura 9.

Figura 9 - Gráfico de floresta para avaliação do evento adverso convulsão após a aplicação da vacina. Brasília, DF, Brasil, 2017.



Metanálise	Proporção (%)	IC 95%
Total (efeitos fixos)	0,000507	0,000132 a 0,00133
Total (efeitos randômicos)	0,00141	0,0000410 a 0,00662

Teste de Heterogeneidade:

Q	4,5526
DF	1
Nível de Significância	P = 0,0329
I ² (inconsistência)	78,03 %
IC 95% para I ²	4,23 a 94,96

Fonte: Elaborado pela própria autora em MedCalc versão 14.8.1.

4.6 RISCO DE VIÉS ATRAVÉS DOS ESTUDOS

Para análise do risco de viés através dos estudos, considerou-se a heterogeneidade e viés de publicação, importantes critérios para evitar resultados de metanálise distorcidos (BRASIL 2014c; PEREIRA, GALVÃO, 2014c).

A heterogeneidade nos estudos observacionais é esperada e pode ocorrer em decorrência dos critérios de elegibilidade da amostra incluída, dos métodos que determinam e quantificam o fator de exposição, das variáveis de confusão controladas, nos critérios de identificação do desfecho, além da heterogeneidade em relação às características metodológicas (BRASIL, 2014c). Assim, os estudos incluídos na amostra apresentaram

heterogeneidade metodológica e clínica, apresentando o valor da heterogeneidade igual a zero apenas para o desfecho ‘dor intensa no local da administração’.

Não foi possível elaborar o gráfico de funil a fim de avaliar o risco de viés de publicação, por se tratar de metanálise realizada com menos de dez estudos, conforme recomendação da literatura (BRASIL, 2014c). Assim, a presença de viés de publicação foi realizada apenas por meio de busca em base de registro de estudos, a fim de identificar possíveis estudos que não foram publicados.

A plataforma WHO ICTRP foi escolhida por contemplar diferentes registros primários e registros parceiros em sua plataforma. A busca foi, então, realizada com o objetivo de contemplar todos os registros de estudos envolvendo eventos adversos pós-vacinação de HPV. Dos cinco estudos identificados, nenhum deles atendeu aos critérios de inclusão desta revisão.

4.7 CONFIABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS

A qualidade das evidências analisadas por meio do sistema GRADE variou conforme o desfecho e está apresentada na tabela 6, cujos dados sugerem confiança moderada e alta no efeito estimado proveniente dos desfechos dor intensa no local da aplicação e febre, respectivamente. Para o efeito estimado pelo desfecho convulsão, a confiança sugerida foi baixa; e para os desfechos tromboembolismo venoso e síncope, muito baixa.

Esta classificação foi elaborada com base na análise de risco de viés, realizada previamente para cada estudo. Assim, as categorias risco de viés, inconsistência e potenciais fatores de confusão foram as responsáveis pelas limitações na qualidade da evidência dos estudos analisados.

Tabela 5 - Síntese da avaliação da qualidade das evidências, segundo sistema de classificação GRADE. Brasília, DF, Brasil, 2017.

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes VACINA QUADRI OU NONAVALENTE DE HPV	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Dor intensa no local de administração da vacina ^a									
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	107/3694 (2.9%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Febre									
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	442/3724 (11.9%)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Tromboembolismo Venoso									
2	estudos observacionais	grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	29/442.119 (6.6%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Convulsão									
2	estudos observacionais	grave ^c	não grave	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	4/751.514 (0.5%)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Síncope									
2	estudos observacionais	grave ^c	grave ^e	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	618/411150 (0.2%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Fonte: Elaborado pela própria autora no Grade pro.

- Um de três estudos que avaliam este desfecho apresenta alto risco de viés (MUGO et al, 2015).
- Dois dos três estudos que compõem esta análise apresentam moderado risco de viés (BLOCK et al, 2006; REISINGER et al, 2007).
- Um dos dois estudos que compõem este desfecho foi classificado como risco moderado de viés.
- Inconsistência 94,19%. Os intervalos de confiança não se sobrepõem.
- Inconsistência de 99,44%. Intervalos de confiança dos estudos individuais não se sobrepõem

5 DISCUSSÃO

5.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS

Esta revisão teve como objetivo identificar os eventos adversos relacionados às vacinas quadrivalente e nonavalente de HPV, ocorridos na faixa etária de 9 a 19 anos, em ambos os sexos. Definiu-se esta faixa etária, pois em termos de saúde pública, o alvo principal dos programas de vacinação no Brasil e no mundo são os adolescentes por ainda não terem entrado em contato com o vírus e nos quais a resposta imunológica é consideravelmente maior (GARLAND et al, 2016).

Considerando que a infecção por HPV é um dos principais fatores de risco para ocorrência do câncer de colo do útero, as ações de vacinação foram, inicialmente, voltadas para as mulheres, apesar de os estudos de licenciamento da vacina terem incluído também o sexo masculino (BROTHERTON, 2015). Por esta razão, a maioria dos estudos analisados nesta revisão possui amostra majoritariamente composta por mulheres, sendo que apenas 16,7% deles investigaram o sexo masculino.

Situação semelhante também ocorreu com relação ao tipo de vacina. Observou-se que os eventos adversos relacionados à vacina quadrivalente foram mais investigados, uma vez que esta vacina está disponível há mais tempo no mercado, dado que seu licenciamento se deu em 2006 nos EUA e Brasil.

Apesar de o foco de ação da vacina, a princípio, ser a prevenção do câncer de colo do útero devido à sua magnitude mundial, gradativamente a vacina vem sendo indicada também para o sexo masculino, com o intuito de atingir o efeito de rebanho, principalmente devido à baixa cobertura em meninas e à falta de cobertura entre homens que têm relações sexuais com outros homens. A experiência da vacinação contra a rubéola para a prevenção da síndrome da rubéola congênita (SRC) no Reino Unido demonstrou que, enquanto somente as mulheres estavam sendo vacinadas e não se atingia a cobertura de 100%, mantinha-se quantidade considerável de homens infectados e epidemias em adultos jovens, que invariavelmente infectavam mulheres grávidas, ocasionando picos de SRC. Assim, a erradicação desta síndrome ocorreu somente após a adoção da política de vacinação universal, o que provavelmente produziria resultado semelhante no caso da infecção por HPV (CASTELLSAGUÉ et al, 2015; REISINGER et al, 2007). Com isso, a indicação de vacinar homens contra o HPV vem ganhando espaço nas discussões científicas.

Os estudos incluídos nesta revisão tinham como objetivos principais avaliar a imunogenicidade das vacinas e, por conseguinte, descrever os eventos adversos ocorridos após sua administração (BLOCK et al, 2006; VAN DAMME et al, 2015; LEUNG et al, 2015; MUGO et al, 2015; VESIKARI et al, 2015; REISINGER et al, 2007), e descrever e avaliar os eventos adversos reportados em sistemas de vigilância (HARRIS et al, 2014; RODRÍGUEZ-GÁLÁN et al, 2014; SUBELJ et al, 2016) com foco na segurança dos programas de vacinação, principalmente da ação de vacinação nas escolas, dado a repercussão dos casos de reações psicogênicas em vários países (BRASIL, 2014, 2015), ou ainda, investigar eventos adversos específicos apontados como relevantes pelos sistemas de monitoramento destes eventos (ARNHEIM-DALSTROM et al, 2013; GEE et al, 2011; NALEAWAY et al, 2016; OJHA et al, 2014; YIH et al, 2016).

Apesar de apresentarem objetivos comuns, os estudos são divergentes em relação aos seguintes aspectos: esquema vacinal, procedimento de coleta de dados e eventos adversos investigados.

Em relação ao esquema vacinal, a maioria dos estudos utilizou o esquema de três doses para a vacina quadrivalente (ARNHEIM-DALSTROM et al, 2013; VAN DAMME et al, 2015; HARRIS et al, 2014; MUGO et al., 2015; REISINGER et al, 2007; RODRÍGUEZ-GÁLÁN et al, 2014; VESIKARI et al, 2015; YIH et al, 2016) e um deles comparou o esquema vacinal de três doses com um esquema em que as crianças recebiam duas doses (LEUNG et al, 2015). Cabe destacar que o licenciamento inicial da vacina quadrivalente previa o esquema de administração de três doses no intervalo 0, 2 meses após a primeira dose e 6 meses após a primeira dose para mulheres de 9 a 26 anos. No entanto, estudos de avaliação da imunogenicidade identificaram que, na faixa etária de 9 a 15 anos, a resposta imunológica de duas doses não foi inferior quando comparada ao esquema de 3 doses em mulheres de 16 a 26 anos. Tal fato, além de facilitar a adesão à vacinação, também possibilitou estabelecer o esquema de duas doses para a faixa etária de 9 a 15 anos nos programas de saúde pública, tornando-o viável, especialmente, em países em desenvolvimento (OGILVIE et al, 2017).

Para a vacina nonavalente, os estudos analisados utilizaram o esquema de três doses; no entanto, os estudos iniciais de licenciamento já contemplavam o esquema de duas doses na faixa etária de 9 a 15 anos e 3 doses para a faixa etária de 16 a 26 anos (LUXEMBOURG et al, 2015; JOURA et al, 2015; LUCKET et al, 2016).

O procedimento de coleta de dados dos estudos selecionados se deu de diferentes formas: censo de sistemas de vigilância (HARRIS et al, 2014; OJHA et al, 2014;

RODRÍGUEZ-GÁLÁN et al, 2014; SUBELJ et al, 2016); identificação de prováveis casos de EAPV categorizado pelo Código Internacional de Doenças (CID) no momento de internação hospitalar ou por meio de visitas a unidades de emergência (ARNHEIM-DALSTROM et al, 2013; GEE et al, 2011; NALEAWAY et al, 2016; YIH et al, 2016); por meio de observação após a administração da vacina, somado ao registro de sinais e sintomas em cartão específico (LEUNG et al, 2015; MUGO et al, 2015; VAN DAMME et al, 2015; VESIKARI et al, 2015) e, ainda, associando estes à entrevista de avaliação em período de tempo determinado pelos estudos (BLOCK et al, 2006; REISINGER et al, 2007).

É sabido que dados obtidos a partir de censo de sistemas de notificações constituem amostras passíveis de serem comparadas com outras populações; no entanto, trata-se de um sistema de notificação passivo, no qual há grande chance de subnotificação, em especial de casos de EA leves, que dependem da sensibilidade dos profissionais para serem reportados. Além disso, a falta de conscientização ou orientação da população em reportar EAPV pode interferir neste processo de vigilância (GORDIS, 2010). Os dados de observação direta ou de busca ativa possuem maior sensibilidade e especificidade nos seus achados; entretanto, alguns estudos (MUGO et al, 2015; VAN DAMME et al, 2015; VESIKARI et al, 2015; BLOCK et al, 2006; REISINGER et al, 2007) que utilizaram estas fontes de informações e pré-definiram os EA que deveriam ser registrados nos cartões podem ter subestimado eventos inesperados quando se busca analisar a segurança e/ou tolerabilidade de uma nova vacina (BONHOEFFER et al, 2009).

Os principais eventos adversos locais relatados foram dor, edema, eritema. Dentre os sistêmicos, os mais reportados foram síncope, convulsão e perda de consciência, febre, anafilaxia e reações alérgicas. Por se tratar de vacina desenvolvida a partir de uma técnica relativamente nova, a *virus-like particle*, é importante estar atento a eventos inesperados, especialmente os eventos raros, pois eventos diferentes daqueles identificados nos ensaios de licenciamento da vacina são detectados apenas quando o produto passa a ser comercializado e utilizado em diferentes populações.

Para avaliação de EAPV, o tempo de seguimento dos participantes nos estudos analisados variou de 01 até 180 dias. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), para se estabelecer a causalidade entre um evento e a vacina, deve-se levar em consideração os seguintes critérios: relação temporal, plausibilidade biológica, confirmação diagnóstica, dentre outros. Ao contrário de vacinas que estão disponíveis no mercado há muitos anos, como BCG e febre amarela, para a vacina HPV ainda não há muitas informações acerca de EA, além daqueles descritos pelos estudos de eficácia e segurança (WHO, 2006, 2013).

Assim, para identificar EA inesperados relacionados à vacina é necessário que o período de seguimento seja suficiente para identificar o desfecho desejado. Portanto, para os eventos adversos mais comuns e de menor gravidade, como dor, edema, eritema e prurido no local da injeção, febre, cefaleia, tontura, náuseas e vômitos, o tempo de seguimento dos estudos avaliados e que traziam esta informação (BLOCK et al, 2006; HARRIS et al, 2014; LEUNG et al, 2015; MUGO et al, 2015; REISINGER et al, 2007; VAN DAMME et al, 2015; VESIKARI et al, 2015) variou entre 14 e 15 dias, tempo suficiente para identificá-los, pois segundo as recomendações nacionais e internacionais, o período de ocorrência destes eventos varia entre 4 a 15 dias após a aplicação da vacina (Brasil, 2014a; BABL, LEWENA, BROWN, 2006; KOSALARAKSA et al, 2015).

Para a identificação de anafilaxia, o tempo de seguimento foi de 42 dias (GEE et al, 2011), suficiente para um evento que ocorre, em média, nos primeiros 60 minutos após a administração da dose. No entanto, a recomendação é de que a observação varie entre 4 horas e 24 horas, para casos suspeitos de anafilaxia leve e grave, respectivamente (BABL, LEWENA, BROWN, 2006). Eventos como reações alérgicas, rash cutâneo, convulsão, síncope, dentre outros, que foram extraídos de sistemas de notificação, não puderam ser analisados quanto à adequação do tempo de seguimento, pois esta informação não foi apresentada pelos estudos (HARRIS et al, 2014; OJHA et al, 2014; RODRÍGUEZ-GÁLÁN et al, 2014; SUBELJ et al, 2016).

Os estudos que buscaram identificar ocorrência de Síndrome de Guillain Barré, dentre os que relataram o período, realizaram seguimento de até 180 dias (ARNHEIM-DALSTROM et al, 2013; GEE et al, 2011; OJHA et al, 2014). Para a vigilância da Síndrome de Guillain Barré, o período de 42 dias ou seis semanas também foi consenso entre os estudos selecionados e entre estes e a literatura (SOUAYAH et al, 2011; BRASIL, 2014a). Assim, o período de seguimento deste agravo nos estudos avaliados foi suficiente para monitorá-lo.

Para a vigilância de casos de TEV, dados da literatura e do *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS), sistema de vigilância de eventos adversos dos EUA, apontam que a média de tempo entre a vacinação e o diagnóstico de TEV é de 42 dias (SCHELLER et al, 2014; SLADE, 2009). Considerando que os estudos incluídos nesta revisão descreveram tempo de seguimento que variou de 42 a 90 dias (NALEAWAY et al, 2016; GEE et al, 2011; ARNHEIM-DALSTROM et al, 2013; YIH et al, 2016), considera-se que este período foi adequado para a identificação do evento, caso ele ocorresse.

Em relação à detecção de doenças autoimunes, o período de 180 dias de seguimento, realizado no estudo de ARNHEIM-DALSTROM et al (2013) é convergente com a literatura e

referido como o período de risco após cada dose administrada (CHAO et al, 2012). Assim, considera-se que este período foi suficiente para a identificação do desfecho pretendido.

Arnheim-Dalstrom et al (2013) apontaram que o período de seguimento, mesmo que atenda às recomendações internacionais, pode ser fator limitante para a identificação de doenças insidiosas, como a narcolepsia, cujo período de latência entre a vacinação e o diagnóstico foi de oito meses, segundo a Agência de Produtos Médicos da Suécia (LAKEMEDELSVERKET, 2011). Todavia, após observação de aumento de casos de narcolepsia em crianças e adolescentes europeus pós-vacina contra influenza, maior atenção tem sido dada a esta doença (WIJNANS et al, 2013, CHAO et al, 2012; SLADE et al, 2009). Os resultados apresentados por Arnheim-Dalstrom et al (2013) identificaram casos de narcolepsia, mas as análises estatísticas não demonstraram relação causal com a vacina de HPV.

A maior parte dos estudos incluídos nesta revisão analisaram os dados de EA relacionados à vacina de HPV de forma descritiva, sem determinar se há aumento do risco de desenvolver algum EA nos expostos a esta vacina. Além disso, informações das condições de saúde pregressa daqueles que receberam a vacina muitas vezes não eram descritas, exceto nos casos de ocorrência de EA graves, nos quais os casos eram detalhadamente analisados para o estabelecimento da relação causal.

Os estudos que analisaram os desfechos em participantes reportaram as ocorrências por número de pessoas que apresentaram o evento (ARNHEIM-DALSTROM et al, 2013; BLOCK et al, 2006; GEE et al, 2011; HARRIS et al, 2014; LEUNG et al, 2015; MUGO et al, 2015; NALEAWAY et al, 2016; OJHA et al, 2014; REISINGER et al, 2007; VAN DAMME et al, 2015; VESIKARI et al, 2015; YIH et al, 2016). Dos estudos que avaliaram dados de sistemas de notificação, dois reportaram o total de EA identificados por 100.000 doses distribuídas/administradas ou, ainda, por 100.000 pessoas/ano (RODRÍGUEZ-GÁLÁN et al, 2014; SUBELJ et al, 2016).

Descrevendo os dados por sexo, a frequência de EA total nas meninas variou de 79,3% a 93%, com taxas de 19,2 a 149/100.000 doses distribuídas. Os EA mais frequentes foram os locais, cuja ocorrência variou de 81,9% a 91,6%, sendo que dor, edema e eritema foram os mais frequentes, além de prurido após a vacina de HPV nonavalente. A ocorrência de EA sistêmico variou de 20,7% a 20,9%. Dentre os mais reportados estão a cefaleia, que também foi o mais frequente, seguido por febre, dor abdominal, anafilaxia, rash, reação alérgica e fadiga. Não foram registrados casos de acidente vascular cerebral.

Devido os registros de síncope na vigilância pós-comercialização da vacina, este EA foi explorado em dois estudos (RODRÍGUEZ-GÁLAN et al, 2014; SUBELJ et al, 2016) e a ocorrência variou de 9,1% a 20%, cuja taxa foi de 17 casos/100.000 doses administradas (IC 95%: 11,1-23). Apesar de saber-se que a síncope é uma reação psicogênica que pode ocorrer após qualquer vacinação, especialmente em adolescentes, cabe ressaltar que é recomendado que as pessoas vacinadas fiquem em observação durante 15 minutos após a aplicação da vacina, a fim de prevenir danos relacionados à síncope, como queda (BRASIL, 2014a; CDC, 2006).

Para os EA graves, a frequência nas meninas variou de 0,3% a 32%, dos quais apenas cinco casos, com manifestação de convulsão, foram relacionados à vacina.

Já nos meninos, a frequência de EA foi 81%. A ocorrência de EA local variou de 72,8% a 81%, dentre os quais a dor no local de injeção foi reportada entre 70,2% e 71,4%, edema entre 21,4% a 26% e eritema variou de 18,6% a 24,2%. Dentre os EA sistêmicos, a frequência variou de 21,8% a 27,2%, dentre eles 9,1% foi atribuído à cefaleia, 8,6% à pirexia, 0,5% à fadiga e 10 a 13,8% à febre. Os EA graves registraram 0,2% de ocorrência. Nenhum destes casos foi relacionado à vacina após análise pelos investigadores.

Os resultados de Vesikari et al (2015) corroboram aqueles apresentados por Van Damme et al (2015) e Reisinger et al (2007), cujos dados demonstram que a dor foi registrada com maior frequência, seguida por edema e eritema, respectivamente, tanto para a vacina 9vHPV como para a qHPV. Somente a frequência de eritema apresentou diferença estatisticamente significante entre as duas vacinas, demonstrando maior ocorrência nas doses pós 9vHPV. Dentre os EA sistêmicos relacionados à vacina, os casos pós qHPV foram 3,6% mais frequentes.

Não foi identificada associação entre a vacina qHPV e aumento de risco de tromboembolismo venoso e SGB. No estudo de Yih et al (2016), somente 10 casos dos 33 registrados correspondiam à faixa etária de interesse desta revisão; no entanto, os resultados também não demonstraram significância estatística. Assim, as evidências não sugerem preocupação específica com a ocorrência de TEV/ SGB em pessoas que receberam a vacina qHPV. Este é um dado importante e deve ser divulgado ao público-alvo, tendo em vista que os dois eventos adversos citados são os principais motivos de recusa em receber a vacina (STILLO, SANTISTEVE, LOPALCO, 2015).

Apesar do avanço no que diz respeito às questões relativas à segurança do paciente, os estudos que identificaram os desfechos por meio de um sistema passivo de registro podem

apresentar uma perda significativa de dados, especialmente se foram trabalhados em países onde a notificação desses agravos aos sistemas governamentais não foi bem estabelecida.

Observou-se que em alguns estudos as taxas foram calculadas tomando por base o número de doses distribuídas, enquanto que em outros, o denominador foi o número de doses aplicadas. É importante esclarecer que nos estudos que adotam como denominador o número de doses distribuídas as perdas técnicas são consideradas insignificantes para este fim, dado o sistema de monitoramento de administração destas vacinas e o sistema de financiamento que ressarce somente as doses administradas controladas por meio de sistema nominal de registro de aplicação de doses (HARRIS et al, 2014).

5.2 LIMITAÇÕES

Esta revisão apresentou limitações importantes, principalmente no que concerne à heterogeneidade da amostra, à faixa etária, ao tempo de seguimento e à vacina administrada. Muitos estudos incluíram participantes com idade superior a 19 anos, variando de 20 a 45 anos e foram excluídos por não apresentarem os dados estratificados, o que impediu a coleta de dados da faixa etária de interesse desta revisão, a saber: de 9 a 19 anos. Os estudos que incluíram participantes que receberam a vacina de HPV bivalente e não apresentaram dados estratificados por tipo de vacina também foram excluídos.

Todavia, os estudos que incluíam outras faixas etárias ou a vacina bivalente de HPV, mas que apresentaram os dados de maneira estratificada para cada um desses itens, foram incluídos e cautelosamente analisados.

Outra limitação diz respeito aos estudos que avaliaram dados provenientes de sistema de vigilância, pois não foi possível identificar o período de seguimento exato e, portanto, não se pode avaliar se o tempo de seguimento foi adequado para identificação dos eventos. Assim, por tratar-se de dados oriundos de sistemas de vigilância, considerou-se que o período de seguimento foi suficiente para a detecção do evento, o que foi pautado pelo pareamento com outros estudos que investigaram o mesmo desfecho.

Esta revisão não incluiu a análise de estudos de indivíduos com condições específicas, tais como imunodeficiências, doenças autoimunes pré-existentes e gestantes, não devendo ser tomada como base para tomada de decisão para este público.

6 CONCLUSÃO

As vacinas quadrivalente e nonavalente de HPV vêm sendo indicadas para meninas e meninos na faixa etária de 9 a 19 anos com o intuito de prevenir o desenvolvimento do câncer de colo do útero.

Recentemente, eventos adversos ocorridos após vacinação foram noticiados pela mídia e repercutiram negativamente, levando pais/responsáveis e crianças a recusarem a vacina. Os resultados desta revisão sistemática demonstraram que a frequência de EA relacionados à vacina quadrivalente de HPV foi de 79,2% nos meninos e variou de 79,3% a 90,3% nas meninas; enquanto que os resultados para a vacina nonavalente demonstraram frequência de 86,6% a 93% nas meninas e de 72,8% a 81% nos meninos.

Todavia, de maneira geral, os eventos identificados foram leves e autolimitados, sendo que os EA locais, caracterizados por sinais e sintomas no local de administração da vacina, foram os mais frequentes para ambos os sexos, dentre eles e por ordem decrescente, a dor, edema e eritema figuraram como os mais frequentes. No entanto, apenas o evento eritema apresentou diferença estatisticamente significativa entre as duas vacinas, demonstrando que o evento ocorre com mais frequência após a administração da nonavalente.

Os casos de EA graves apresentaram frequência que variou de 0,3% a 32%. Dentre este percentual, cinco casos de convulsão relacionados à vacina quadrivalente foram identificados.

Não foi encontrada evidência de relação causal entre a administração da vacina quadrivalente ou nonavalente e a ocorrência de SGB e TEV, eventos adversos que vem desencorajando as pessoas de receberem as vacinas citadas. No entanto, apenas um estudo avaliou TEV nesta faixa etária e outros dois estudos avaliaram SGB, onde foi observado pequeno número de casos de SGB. Dessa forma, é importante que novos estudos sejam conduzidos no sentido de verificar a ocorrência e relação de causa e efeito entre estes EA e as vacinas quadri e nonavalente de HPV, pois podem ser fatais para pessoas acometidas por eles.

Cabe ressaltar a importância do monitoramento contínuo dos eventos adversos relacionados às vacinas de HPV, assim como o desenvolvimento de novos estudos que avaliem tais eventos.

REFERÊNCIAS

- ADVERSE effects of papillomavirus vaccination: 2009 data. **Prescrire international**, v. 19, n. 107, p. 124, 2010.
- ADVERSE effects of papillomavirus vaccines: pharmacovigilance data in 2008. **Prescrire international**, v. 18, n. 102, p. 163, 2009.
- ANAYA, J. M. et al. Autoimmune/auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) after quadrivalent human papillomavirus vaccination in Colombians: a call for personalised medicine. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 33, n. 4, p. 545-548, 2015.
- ANGIOLI, R. et al. Ten years of HPV vaccines: State of art and controversies. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v.102, p. 65–72, jun. 2016.
- ARNHEIM-DAHLSTRÖM, L. et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. **BMJ**, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmj.f5906>>. Acesso em: 04 fev. 2017.
- BADIU, I. et al. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. **BMJ case reports** 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351639/pdf/bcr.02.2012.5797.pdf>>. Acesso em: 14 set. 2016.
- BABL, F. E.; LEWENA, S.; BROWN, L. Vaccination-related adverse events. **Pediatr Emerg Care**, v. 22, n. 7, p. 514-9, 2006.
- BATALLA MARTINEZ, C. Safety of the papillomavirus vaccine. **Aten Primaria**, v. 43, n. 1, p. 9-10, 2011.
- BAUSSANO, I.; FRANCESCHI, S.; PLUMMER, M. Infection transmission and chronic disease models in the study of infection-associated cancers. **British Journal of Cancer**, v. 110, n. 1, p. 7–11, 2014.
- BAYÉS, M. E. et al. Papillomavirus vaccines: adverse effects. **Revista de Enfermería**, Barcelona: Spain, v. 34, n. 11, p. 38-41, 2011.
- BLITSHTeyN, S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. **European Journal of Neurology**, v. 21, n. 1, p. 135-139, 2014.
- BLOCK, S. L. et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like. **Pediatrics**, v.118, n. 5, p. 2135-45, 2006.

BLOCK, S. L. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) virus-like particle vaccine. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 29, n. 2, p. 95-101, 2010.

BONHOEFFER, J. et al. Brighton Collaboration Methods Working Group. Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in surveillance systems. **Vaccine**, v. 27, p. 2289-97, 2009.

BORJA-HART, N. L.; BENAVIDES, S.; CHRISTENSEN, C. Human papillomavirus vaccine safety in pediatric patients: an evaluation of the Vaccine Adverse Event Reporting System. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 43, n. 2, p. 356-359, 2009.

BRASIL. **Boletim Informativo do PNI 2015 - Vacinação contra HPV**. Brasília, DF: [s.n.]. 2015b.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016/ 2017. 2015a. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/por-tipos.asp>>. Acesso em: 04 mai. 2017.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016. Incidência de câncer no Brasil. 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/mapa.asp?ID=5>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

BRASIL. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 3. ed. Brasília, DF: [s.n.]. 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 92 p.: il, 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 134 p.: il, 2014c.

BRINTH, L. et al. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. **Danish Medical Journal**, v. 62, n. 4, p. 1-5, 2015a.

BRINTH, L. S. et al. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma vírus. **Vaccine**; v. 33, n. 22, p. 2602-2605, 2015b.

BROOMALL, E.M.; REYNOLDS, S.M.; JACOBSON, R.M. Epidemiology, clinical manifestations, and recent advances in vaccination against human papillomavirus. **Postgraduate Medicine**, v. 122, n. 2, p. 121-129, 2010.

BROTHERTON, J. M. Safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. **BMJ** (Clinical research ed.), v. 347, p. f5631, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmj.f5631>>. Acesso em: 12 abr. 2016.

BROTHERTON, J. M. L. HPV prophylactic vaccines: lessons learned from 10 years experience. **Future Virology**, v. 10, n. 8, p. 999–1009, 2015.

BRUNI, L. et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report, 19 May 2017. Disponível em <<http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2017.

CALLRÉUS, T. et al. Human papillomavirus immunisation of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. **Vaccine**, v. 27, n. 22, p. 2954–2958, 2009.

CAMARA, G. N. L. et al. Prevalence of Human Papillomavirus Types in Women with Pre-neoplastic and Neoplastic Cervical Lesions in the Federal District of Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 7, p. 879–883, 2003.

CAMERON, R.L.; AHMED, S.; POLLOCK, K.G. Adverse event monitoring of the human papillomavirus vaccines in Scotland. **Intern Med J.**, v. 46, n. 4, p. 452–7, 2016.

CAPES. Disponível em:

<https://www.periodicos.capes.gov.br/?option=com_pcollection&mn=70&smn=79&cid=81>.

Acesso em: 27 abr. de 2017.

CASTELLSAGUÉ, X. Natural history and epidemiology of HPV infection cervical cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 110, n. 3, p. 4–7, 2008. Suplemento.

CASTELLSAGUÉ, X. et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. **Vaccine**, v. 33, n. 48, p. 1–10, 2015.

CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13^a ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>>. Acesso em: 20 jun. 2017.

CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 55(No. RR-15), 2006.

CDC. **Incidence, Prevalence, and Cost of Sexually Transmitted Infections in the United States**. Atlanta, Georgia: [s.n.]. 2014b.

CDC. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2007. MMWR, v. 56, n. 02, p. 01–24, 2007. Disponível <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5602a1.htm>>. Acesso em: 18 jun. 2017.

CDC. Recommendations on the use of Quadrivalent Human papillomavirus vaccine in males – Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP), 2011. MMWR, v. 60, n. 50, p. 1705–8, 2011.

CDC. **Sexually Transmitted Disease Surveillance 2013**. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2014a.

- CDC. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*, v. 65, n. 49, p. 1405-8, 2016. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6549a5.htm>>. Acesso em: 18 jun. 2017.
- CERAMI, C. et al. Autoimmune neuromyotonia following human papilloma virus vaccination. *Muscle & nerve*, v. 47, n. 3, p. 466-7, 2013.
- CHAGAS, B. S. et al. Association Study between Cervical Lesions and Single or Multiple Vaccine-Target and Non-Vaccine Target Human Papillomavirus (HPV) Types in Women from Northeastern Brazil. *PLoS ONE*, v. 10, n. 7, 2015. Disponível: <http://dx.doi:10.1371/journal.pone.0132570>. Acesso em: 04 abr. 2017.
- CHANDLER, R.E. et al. Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine: A Cluster Analysis of Reports in Vigibase. *Drug Saf.*, v. 40, n. 1, p. 81-90, 2017.
- CHANG, J.; et al. Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 82, n. 11, p. 1296-8, 2011.
- CHANG, M. H. et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med.*, v. 336, n. 26, p. 1855-9, 1997.
- CHAO, C. et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Journal of Internal Medicine*, v. 271, n. 2, p. 193-203, 2012.
- CHEN, Y. H.; CHANG, Y. H.; LEE, Y. C. Panuveitis following administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Tzu Chi Medical Journal*, v. 26, n. 1, p. 44-46, 2014.
- CINAHL with Full Text. Disponível em: <<https://health.ebsco.com/products/the-cinahl-database>>. Acesso em: 27 abr. 2017.
- CLOTHIER, H. J.; et al. Human papillomavirus vaccine in boys: Background rates of potential adverse events. *Medical Journal of Australia*, v. 198, n. 10, p. 554-558, 2013.
- COCHRANE LIBRARY. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Disponível em: <http://www.cochranelibrary.com/about/central-landing-page.html>. Acesso em: 27 abr. 2017.
- COLAFRANCESCO, S. et al. Human Papilloma Virus Vaccine and Primary Ovarian Failure: Another Facet of the Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *American Journal of Reproductive Immunology*, v. 70, n. 4, p. 309-316, 2013.
- CRAWFORD, N. W. et al. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. *The Medical journal of Australia*, v. 194, n. 1, p. 16-8, 2011.

- CRAWFORD, N. W. et al. Adverse Events Following HPV Immunisation in Australia: Establishment of a Clinical Network. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 12, n. 10, p. 2662-2665, 2016.
- DANSINGANI, K. K. et al. Panuveitis with exudative retinal detachments after vaccination against human papilloma vírus. **Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina**, v. 46, n. 9, p. 967-970, 2015.
- DAS, A. et al. Pancreatitis following human papillomavirus vaccination. **Med J Aust**, v. 189, n. 3, p. 178, 2008.
- DATWANI, H. et al. Chorioamnionitis following vaccination in the Vaccine Adverse Event Reporting System. **Vaccine**, v. 33, n. 27, p. 3110-3113, 2015.
- DEBEER, P. et al. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. **Vaccine**, v. 26, n. 35, p. 4417-9, 2008.
- DECIO, A. et al. Acute chorea in a child receiving second dose of human papilloma virus vaccine. **Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**, v. 25, n. 3, p. 295-6, 2014.
- DELLA CORTE, C. et al. Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. **Vaccine**, v. 29, n. 29-30, p. 4654-6, 2011.
- DIMARIO JR, F. J.; HAJJAR, M.; CIESIELSKI, T. A 16-year-old girl with bilateral visual loss and left hemiparesis following an immunization against human papilloma vírus. **Journal of Child Neurology**, v. 25, n. 3, p. 321-327, 2010.
- DOUGLAS, R. J. Quadrivalent HPV vaccination reactions--more hype than harm. **Australian family physician**, v. 38, n. 3, p. 139-42, 2009.
- EINSTEIN, M. H. et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. **Human vaccines**, v. 5, n. 10, p. 705-19, 2009.
- EINSTEIN, M. H. et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. **Human vaccines**, v. 7, n. 12, p. 1343-58, 2011.
- EINSTEIN, M. H. et al. Comparative humoral and cellular immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: follow-up through Month 48 in a Phase III randomized study. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 10, n. 12, p. 3455-65, 2014a.
- EINSTEIN, M. H. et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a Phase III randomized trial. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 10, n. 12, p. 3435-45, 2014b.

ERLEWYN-LAJEUNESSE, M. et al. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. **Archives of Disease in Childhood**, v. 97, n. 6, p. 487-490, 2012.

FERNANDES, J. V. et al. Prevalence of HPV infection by cervical status in Brazil. **International Journal of Oncology and Obstetrics**, v. 105, n. 1, p. 21-4, 2009.

GARLAND, S. M; et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: A combined analysis of five randomized controlled trials. **Obstetrics and Gynecology**, v.114, n. 6, p. 1179-1188, 2009.

GARLAND, S. M. 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**, v. 33, n. 48, p. 6855–64, 2015.

GARLAND, S. M. et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine : A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 4, p. 519–27, 2016.

GARNOCK-JONES, K. P. GIULIANO, A. R. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 vaccine: For the prevention of genital warts in males. **Drugs**, v. 71, n. 5, p. 591-602, 2011.

GATTO, M. et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. **Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 9, p. 1301-1307, 2013.

GEE, J. et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. **Vaccine**, v. 29, n. 46, p. 8279-8284, 2011.

GEIER, D. A. GEIER, M. R. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. **Clinical rheumatology**, v. 34, n. 7, p. 1225-31, 2015.

GIACOMET, V. et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. **Vaccine**, v. 32, n. 43, p. 5657-61, 2014.

GILCA, V. et al. The effect of a booster dose of quadrivalent or bivalent HPV vaccine when administered to girls previously vaccinated with two doses of quadrivalent HPV vaccine. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 11, n. 3, p. 732-8, 2015.

GOLD, M.S. BUTTERY, J.; MCINTYRE, P. Human papillomavirus vaccine safety in Australia: experience to date and issues for surveillance. **Sexual health**, v. 7, n. 3, p. 320-4, 2010.

GOOGLE ACADÊMICO. Sobre o Google Acadêmico. Disponível em: <<https://scholar.google.com.br/intl/pt-BR/scholar/about.html>>. Acesso em: 27 abr. 2017.

GORDIS, L. Medidas de ocorrência de doenças – I. Morbidade (capítulo 3). In: Epidemiologia. Ed. Revinter. 4ª ed. 2010. p. 372.

HANLEY, S. J.; POLLOCK, K. G.; CUSCHIERI, K. Peripheral Sympathetic Nerve Dysfunction in Adolescent Japanese Girls Following Immunization with the Human Papillomavirus Vaccine. **Internal medicine** (Tokyo, Japan), v. 54, n. 15, p. 1953, 2015.

HARRIS, T.; et al. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. **Vaccine**, v. 32, n. 9, p. 1061-1066, 2014.

HAUPT, R. M.; SINGS, H. L. The efficacy and safety of the quadrivalent human papillomavirus 6/11/16/18 vaccine gardasil. **The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine**, v. 49, n. 5, p. 467-75, 2011.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <www.cochrane-handbook.org>. Acesso em: 06 mai. 2017.

HOLT, H. D. et al. Human papilloma virus vaccine associated uveitis. **Current drug safety**, v. 9, n. 1, p. 65-8, 2014.

HPV 6,11,16,18 vaccine: pharmacovigilance reports in 2007. **Prescrire international**, v. 17, n. 96, p. 160, 2008.

HPV CENTRE. HPV prevalence estimates – Women with normal cervical cytology – HPV prevalence (Country/ Regions). Disponível em: <[http://www.hpvcentre.net/parser.php?xml=M1_Women%20with%20normal%20cervical%20cytology_HPV%20prevalence&iso=BRA&title=M1.%20HPV%20prevalence%20estimates%20-%20Women%20with%20normal%20cervical%20cytology%20-%20HPV%20prevalence%20\(Country/Regions\)](http://www.hpvcentre.net/parser.php?xml=M1_Women%20with%20normal%20cervical%20cytology_HPV%20prevalence&iso=BRA&title=M1.%20HPV%20prevalence%20estimates%20-%20Women%20with%20normal%20cervical%20cytology%20-%20HPV%20prevalence%20(Country/Regions))>. Acesso em: 10 jun. 2017.

YKEDA, S. Neurologic complications in HPV vaccination. **Brain and Nerve**, v. 67, n. 7, p. 835-43, 2015.

IKEYA, S.; URANO, S.; TOKURA, Y. Linear IgA bullous dermatosis following human papillomavirus vaccination. **Eur J Dermatol**, v. 22, n. 6, p. 787-8, 2012.

JACOBSEN, S. J. et al. An unmasking phenomenon in an observational post-licensure safety study of adolescent girls and young women. **Vaccine**, v. 30, n. 31, p. 4585-7, 2012.

JAIN, K. M.; PAUL, P.; LAMONTAGNE, D. S. Monitoring adverse events following immunisation in developing countries: experience from human papillomavirus vaccination demonstration projects. **Sexual health**, v. 10, n. 1, p. 57-63, 2013.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. Joanna Briggs Institute reviewers' manual: 2014 edition The Systematic Review of Prevalence and Incidence Data. The University of Adelaide: The Joanna Briggs Institute, 2014. Disponível em: <https://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual_2014-The-Systematic-Review-of-Prevalence-and-Incidence-Data_v2.pdf>. Acesso em: 20 de jun. 2017.

JOSEFA ALVAREZ-SORIA, M. et al. Demyelinating disease and vaccination of the human papillomavirus. **Revista De Neurologia**, v. 52, n. 8, p. 472-476, 2011.

- JOURA, E. A. et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. **N Engl J Med**, v. 372, n. 8, p. 711-23, 2015.
- KANG, L. W. et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: Retrospective cohort study. **BMJ**, v. 337, n. 7683, p. 1392-1396, 2008.
- KANG, S. et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. **International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society**, v. 1, n. 5, p. 1013-9, 2008.
- KATOULIS, A. C. et al. Erythema Multiforme following Vaccination for Human Papillomavirus. **Dermatology**, v. 220, n. 1, p. 60-62, 2010.
- KHALIFA, Y. M.; MONAHAN, P. M.; ACHARYA, N. R. Ampiginous choroiditis following quadrivalent human papilloma virus vaccine. **Br J Ophthalmol**, v. 94, n. 1, p. 137-9, 2010.
- KINOSHITA, T.; IKEDA, S. Peripheral Sympathetic Nerve Dysfunction in Adolescent Japanese Girls Following Immunization with the Human Papillomavirus Vaccine. **Internal medicine** (Tokyo, Japan), v. 54, n. 15, p. 1955, 2015.
- KLEIN, N. P. et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v. 166, n. 12, p. 1140-1148, 2012.
- KOSALARAKSA, P. 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**, v. 34, n. 6, p. 627–634, 2015.
- LABADIE, J. Postlicensure safety evaluation of human papilloma virus vaccines. **International Journal of Risk and Safety in Medicine**, v. 23, n. 2, p. 103-112, 2011.
- LAKEMEDELVERKET. A registry based comparative cohort study in four Swedish counties of the risk for narcolepsy after vaccination with Pandemrix—A first and preliminary report, by the Medical Products Agency. 2011. Disponível em: <<https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/PandemrixRegReport110328.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2017.
- LANGER-GOULD, A. et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. **JAMA neurology**, v. 71, n. 12, p. 1506-13, 2014.
- LEUNG, T. F. et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9–14 years: Results to month 12 from a randomized trial, Human. **Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 11, n. 7, p. 1689-1702, 2015.
- LI, R. et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females. **Vaccine**, v. 30, n. 28, p. 4284-4291, 2012.

- LILACS. Recomendação sobre Acesso Aberto e Conteúdo Online na LILACS. BIREME/OPAS/OMS. Disponível em: <<http://lilacs.bvsalud.org/>> Acesso em: 27 abr. 2017.
- LITTLE, D. T.; WARD, H. R. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. **BMJ case reports**, 2012. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4543769/>>. Acesso em: 14 set. 2016.
- LIU, X. C. et al. Adverse events following HPV vaccination, Alberta 2006-2014. **Vaccine**, v. 34, n. 15, p. 1800-1805, 2016.
- LOKE, Y. K.; PRICE, D.; HERXHEIMER, A. Chapter 14: Adverse effects. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <www.handbook.cochrane.org>. Acesso em: 05 abr. 2017.
- LONGUEVILLE, C. et al. Gardasil ®-induced erythema nodosum. **Revue de Medecine Interne**, v. 33, n. 3, p. 17-8, 2012.
- LUCKET, R., FELDMAN, S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. **Hum Vaccin Immunother.**, v. 12, n. 6, p. 1332-42, 2016.
- LUNA, J. et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. **PloS one**, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083431>>. Acesso em: 20 fev. 2017.
- 2013LUXEMBOURG, A. et al. Phase II studies to select the formulation of a multivalent HPV L1 virus-like particle (VLP) vaccine. **Hum Vaccin Immunother.**, v. 11, n.6, p. 1313-1322, 2015.
- MAHAJAN, D. et al. Surveillance of adverse events following immunisation in Australia annual report, 2013. **Communicable diseases intelligence quarterly report**, v. 39, n. 3, p. 369-86, 2015.
- MARSEE, D. K.; WILLIAMS, J. M.; VELAZQUEZ, E. F. Aluminum granuloma after administration of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. report of a case. **American Journal of Dermatopathology**, v. 30, n. 6, p. 622-624, 2008.
- MARTINEZ-LAVIN, M. Fibromyalgia-like illness in 2 girls after human papillomavirus vaccination. **J Clin Rheumatol**, v. 20, n. 7, p. 392-3, 2014.
- MARTINEZ-LAVIN, M. Hypothesis: Human papillomavirus vaccination syndrome--small fiber neuropathy and dysautonomia could be its underlying pathogenesis. **Clinical rheumatology**, v. 34, n. 7, p. 1165-9, 2015.
- MARTINEZ-LAVIN, M.; MARTINEZ-LAVIN, L.A.; REYES-LOYOLA, P. HPV vaccination syndrome. A questionnaire-based study. **Clin Rheumatol.**, v. 34, n. 11, p. 1981-3, 2015.
- MBULAWA, Z. Z. A.; COETZEE, D.; WILLIAMSON, A. L. Human papillomavirus prevalence in South African women and men according to age and human immunodeficiency

- vírus status. **BMC Infectious Diseases**, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12879-015-1181-8>>. Acesso em: 20 mai. 2016.
- MCCARTHY, J. E.; FILIANO, J. Opsoclonus Myoclonus after human papilloma virus vaccine in a pediatric patient. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 15, n. 10, p. 792-4, 2009.
- MCINTYRE, P. B. et al. More data from Australia on sensitivity to HPV vaccine. **BMJ** (Clinical research ed.), 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmj.b26>>. Acesso em: 20 mai. 2016.
- MEITES, E.; KEMPE, A.; MARKOWITZ, L. E. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 49, p. 1405–1408, 2016.
- MELO GOMES, S. et al. Vasculitis following HPV immunization. **Rheumatology** (Oxford), v. 52, n. 3, p. 581-2, 2013.
- MENEZES, AMB. Noções básicas em epidemiologia. Editora Revinter, p. 184, 2001.
- MENGE, T, et al. Neuromyelitis optica following human papillomavirus vaccination. **Neurology**, v. 79, n. 3, p. 285-7, 2012.
- MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; THE PRISMA GROUP (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Med**, 2009. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>>. Acesso em: 20 nov. 2016.
- MOK, C. C. et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 72, n. 5, p. 659-664, 2013.
- MOODY, C. A.; LAIMINS, L. A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nat Rev Cancer**, v. 10, n. 8, p. 550-560, 2010.
- MOREIRA Jr, E. D. et al. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. **Human Vaccines**, v. 7, n. 7, p. 768-775, 2011.
- MOREIRA Jr, E. D. et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. **Pediatrics**, v. 138, n. 2, e20154387, 2016. Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/18198/2/Morerira%20JR%20ED%20Safety%20of%20GARDASIL%209-Combined%20Analysis%20of%20Clinical%20Trials.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2017.
- MUGO, N. et al. Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 11, n. 6, p. 1323-30, 2015.

- MUÑOZ, N. et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. **Lancet** (London, England), v. 373, n. 9679, p. 1949-57, 2009.
- NAKALEMBE, M.; MIREMBE, F. M.; BANURA, C. Vaccines against human papillomavirus in low and middle income countries: a review of safety, immunogenicity and efficacy. **Infectious Agents and Cancer**, v. 10, n. 17, 2015. Disponível em : <https://infectagentscancer.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13027-015-0012-2?site=infectagentscancer.biomedcentral.com>. Acesso em: 12 jun. 2016.
- NALEWAYA, A. L. et al. Absence of venous thromboembolism risk following quadrivalent human papillomavirus vaccination, Vaccine Safety Datalink, 2008–2011. **Vaccine**, v. 34, n. 1, p. 167–171, 2016.
- O'DOWD, A. Teenager who died after having HPV vaccine had a malignant chest tumour. **BMJ** (Clinical research ed.), 2009. Disponível em: <10.1136/bmj.b4032>. Acesso em: 20 fev. 2016
- OGILVIE, G. et al. Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women. **JAMA**. v. 317, n.16, p. 1687-1688, 2017.
- OGINO, K.; KISHI, S.; YOSHIMURA, N. Multiple evanescent white dot syndrome after human papillomavirus vaccination. **Case Reports in Ophthalmology**, v. 5, n. 1, p. 38-43, 2014.
- OJAIMI, S.; BUTTERY, J. P.; KORMAN, T. M. Quadrivalent Human Papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy. **Vaccine**, v. 27, n. 36, p. 4876-4878, 2009.
- OJHA, R. P. et al. Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, v. 10, n. 1, p. 2908-2913, 2014.
- OLIVEIRA, S. F. et al. Transverse myelitis - Complication of human papillomavirus vaccination? **Sinapse**, v. 10, n. 2, p. 28-31, 2010.
- OMER, S. B. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine. **Journal of internal medicine**, v. 271, n. 2, p. 177-8, 2012.
- PALMIERI, B. et al. Severe somatoform and dysautonomic syndromes after HPV vaccination: case series and review of literature. 2016. Disponível em < <https://link.springer.com/article/10.1007/s12026-016-8820-z>>. Acesso em: 10 fev. 2017.
- PAUL-EBHOHIMHEN, V. et al. HPV vaccination: vaccine acceptance, side effects and screening intentions Community practitioner: the journal of the Community Practitioners' & Health Visitors' Association, v. 83, n. 6p. 30-33, 2010.
- PELLEGRINO, P. et al. Can HPV immunisation cause ADEM? Two case reports and literature review. **Mult Scler**, v. 20, n. (), p. 762-3, 2014.

PELLEGRINO, P. et al. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. **Immunologic research**, v. 61, n. 1-2, p. 90-6, 2015.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 2, p. 369-371, abr/jun. 2014a.

_____. Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 3, p. 577-578, jul/set. 2014b.

_____. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p. 775-778, out/dez. 2014c.

PEREZ, G. et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. **International Journal of Cancer**, v. 122, n. 6, p. 1311-8, 2008.

PEREZ-CARMONA, L. et al. The quadrivalent human papillomavirus vaccine: erythema multiforme and cutaneous side effects after administration. **Dermatology** (Basel, Switzerland), v. 221, n. 3, p. 197-200, 2010.

PERKINS, R. B.; CHRISTIANSEN, C. L. Cohort study: The human papillomavirus vaccination is not associated with risk of multiple sclerosis or other demyelinating diseases. **Evidence-Based Medicine**, v. 20, n. 3, p. 116, 2015.

PROJETO HPV. Centro de Pesquisa Clínica. Universidade Federal de Santa Catarina. Vacina nonavalente contra o hpv é aprovada nos EUA. Disponível em: <<http://projeto HPV.com.br/projeto HPV/?p=1225>>. Acesso em: 08 abr. 2017.

PUGNET, G. et al. Immune thrombocytopenic purpura following human papillomavirus vaccination. **Vaccine**, v. 27, n. 28, p. 3690, 2009.

PUBMED. PubMed Help [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. PubMed Help. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/>>. Acesso em: 26 abr. 2017.

REISINGER, K. S. et al. Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents. **Pediatr Infect Dis J**, v. 26, n. 3, p. 201-9, 2007.

REITER, P. L. et al. How much will it hurt? HPV vaccine side effects and influence on completion of the three-dose regimen. **Vaccine**, v. 27, n. 49, p. 6840-4, 2009.

RIBEIRO, A. A. Prevalência de tipos específicos de Papilomavírus humano (HPV) e relação com a severidade da lesão cervical em mulheres com exame citopatológico anormal. 2009 MESTRADO

- RODRÍGUEZ-GALÁN, M. A. et al. Notificación de reacciones adversas a la vacuna frente al virus del papiloma humano en la Comunidad Valenciana (2007-2011). **An Pediatr (Barc)**, v. 81, n. 5, p. 303-9, 2014.
- SANGAR, V. C.; GHONGANE, B. B.; CHOWDHARY, A. Post-marketing passive surveillance of bivalent and Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant vaccines. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 4, p. 393-397, 2015.
- SCHELLER, N. M. et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and the risk of venous thromboembolism. **JAMA**, v. 312, n. 2, p. 187-8, 2014.
- SCHELLER, N. M. et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. **JAMA**, v. 313, n. 1, p. 54-61, 2015.
- SCHILLER, J. T.; DAVIES, P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, n. 4, p. 343-7, 2004.
- SCHILLING, A. *et al.* Coadministration of a 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines. **Pediatrics**, 2015. Disponível: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/136/3/e563.full.pdf>>. Acesso em: 04 abr. 2017.
- SCHMUTZ, J. L.; BARBAUD, A.; TRECHOT, P. Vaccination for human Papillomavirus and erythema multiforme. **Annales De Dermatologie Et De Venereologie**, v. 138, n. 2, p. 166-167, 2011.
- SCOPUS. Elsevier. Disponível em: <<https://www.elsevier.com/solutions/scopus/content>>. Acesso em: 27 abr. 2017.
- SIEGRIST, C. A. et al. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 26, n. 11, p. 979-84, 2007.
- SILVA, M. C. et al. Prevalence of HPV infection and genotypes in women with normal cervical cytology in the state of Paraná, Brazil. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 285, n. 4, p. 1015-1022, 2012.
- SLADE, B. A. et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. **JAMA**, v. 302, n. 7, p. 750-7, 2009.
- SOLDEVILLA, H. F.; BRIONES, S. F.; NAVARRA, S. V. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? **Lupus**, v. 21, n. 2, p. 158-61, 2012.
- SORENSEN, T.; ANDERSEN, P.T. A qualitative study of women who experience side effects from human papillomavirus vaccination. **Dan Med J**, v. 63, n. 12, p. A5314. 2016. Disponível em: <http://www.danmedj.dk/portal/page/portal/danmedj.dk/dmj_forside/PAST_ISSUE/2016/DMJ_2016_12/A5314>. Acesso em: 10 fev. 2017.

- SOUAYAH, N. et al. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: Data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. **Vaccine**, v. 29, n. 5, p. 886-9, 2011.
- SPILA-ALEGIANI, S. et al. Human papillomavirus vaccine register. **Recenti progressi in medicina**, v. 104, n. 6, p. 262-6, 2013.
- STEPHAN, F. et al. A case of lipoatrophy following quadrivalent human papillomavirus vaccine administration. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 6, p. e132-4, 2014.
- STERNE, J. A. C. et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. **BMJ** 2011;342:d4002. Disponível em: < <http://www.bmj.com/content/bmj/343/bmj.d4002.full.pdf>>. Acesso em: 06 mai. 2017
- STILLO, M.; SANTISTEVE, P. C.; LOPALCO, P. L. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. **Drug Saf.**, v. 14, n. 5, p. 697-712, 2015.
- STUDDIFORD, J. et al. Development of unilateral cervical and supraclavicular lymphadenopathy after human papilloma virus vaccination. **Pharmacotherapy**, v. 28, n. 9, p. 1194-1197, 2008.
- ŠUBELJ, M. et al. Adverse events following school-based vaccination of girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Slovenia, 2009 to 2013. **Euro Surveill**, v. 21, n. 14, pii=30187, 2016
- SUTTON, I. et al. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. **Mult Scler.**, v. 15, n. 1, p. 116-9, 2009.
- TANDAY, S. HPV vaccination not linked to multiple sclerosis. **The Lancet. Oncology**, v. 16, n. 2, p. e57, 2015.
- TAY, E. H. et al. Clinical trial experience with prophylactic HPV 6/11/16/18 VLP vaccine in young women from the Asia-Pacific region. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 102, n. 3, p. 275-283, 2008.
- THESTRUP-PEDERSEN, K. Gardasil vaccine and atopic eczema. *Ugeskrift for laeger*, v. 170, n. 51, p. 4241, 2008.
- TORRECILLA ROJAS, M. A. et al. Adverse effects of the human papillomavirus vaccine. **Atencion Primaria**, v. 43, n. 1, p. 5-9, 2011.
- VAN DAMME, P. et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. **Pediatrics**, 2015. Disponível em: <pediatrics.aappublications.org>. Acesso em: 04 fev. 2017.
- VESIKARI, T. et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. **Pediatr Infect Dis J**, v. 34, n. 9, p. 992–8, 2015.

WALDMAN, E. A. et al. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 1, p. 173–184, 2011.

WATANABE, T. et al. Kikuchi-Fujimoto disease following vaccination against human papilloma virus infection and Japanese encephalitis. **European journal of pediatrics**, v. 171, n. 9, p. 1409-11, 2012.

WEB OF SCIENCE. Coleção Principal (Thomson Reuters Scientific). Detalhes da base. Disponível em <http://clarivate.com/scientific-and-academic-research/research-discovery/web-of-science/?utm_source=false&utm_medium=false&utm_campaign=false&utm_source=false&utm_medium=false&utm_campaign=false>. Acesso em: 27 abr. 2017.

WILDEMANN, B. et al. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma vírus. **Neurology**, v. 72, n. 24, p. 2132-2133, 2009.

WIJNANS, L.; LECOMTE, C.; VRIES, C.; WEIBEL, D.; SAMMON, C.; HVIIDET, A.; et al. The incidence of narcolepsy in Europe: Before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. **Vaccine**, v. 31, n. 8, p. 1246– 1254, 2013.

WHO ICTRP. International Clinical Trials Registry Platform Disponível em: <<http://www.who.int/ictrp/en/>>. Acesso em: 10 jul. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Committee on Biological Standardization. 2006: Geneva, Switzerland.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Information Sheet: Observed rate of vaccine reactions Human Papilloma Virus Vaccine**. 2012. Disponível em: <http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/HPV_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1>. Acesso em: 20 jun. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification**. 2013. Disponível em <http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/>. Acesso em: 06 abr. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire**. Ano 89, n. 43, p. 465-92, 2014a. Disponível em: <www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. 2014b. Disponível <http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_revised_12102015.pdf?ua=1>. Acesso em: 18 jun. 2015.

YIH, W. K. et al. Evaluation of the risk of venous thromboembolism after quadrivalent human papillomavirus vaccination among US females. **Vaccine**, v. 34, n. 1, p. 172–178, 2016.

YONEE, C. et al. Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination: A case report. **Neuropediatrics**, v. 44, n. 5, p. 265-267, 2013.

APÊNDICE B - Estudos excluídos após leitura na íntegra. Brasília, DF, Brasil, 2017.

Autor, ano	Motivo da exclusão
Adverse...,2010	8
Adverse...,2009	8
Anaya et al, 2015	8
Badiu et al, 2012	8
Batalla, 2011	8
Bayés et al, 2011	9
Blitshteyn, 2014	8
Block et al, 2010	5
Borja-Hart, Benavides, Christensen, 2009	8
Brinth et al, 2015a	5
Brinth et al, 2015b	5
Broomal, Reynolds, Jacobson, 2010	8
Brotherton et al 2008	8
Brotherton, 2013	8
Callréus et al, 2009	10
Cameron, Ahmed, Pollock, 2015	9
Castellsague et al,2015	5
Cerami et al, 2013	8
Chandler et al, 2017	5
Chang et al, 2011	8
Chao et al, 2012	5
Chen, Chang, Lee, 2014	8
Clothier et al, 2013	10
Colafrancesco et al, 2013	8
Crawford et al, 2011	5
Crawford et al, 2016	7
Dansingani et al, 2015	8
Das et al, 2008	8
Datwani et al, 2015	1
Debeer et al, 2008	8
Decio et al, 2014	8
Della Corte et al, 2011	8
Dimario Jr, Hajjar, Ciesielski, 2010	8
Douglas, 2009	5
Einstein et al, 2009	5
Einstein et al, 2011	5
Einstein et al, 2014a	5
Einstein et al, 2014b	6
Erlewyn-Lajeunesse et al, 2012	8
Garland et al, 2009	5
Garland et al, 2015	5
Garnock-Jones, Giuliano, 2011	8
Gatto et al, 2013	1
Geier, Geier., 2015	5
Giacomet et al, 2014	1

Continua...

Continuação...	
Autor, ano	Motivo da exclusão
Gilca et al, 2015	6
Gold, Battery, McIntyre, 2010	8
Hanley, Pollock, Cuschieri, 2015	8
Haupt, Sings, 2011	8
Holt et al, 2014	5
HPV..., 2008	8
Ikeda et al, 2015	9
Ikeya, Urano, Tokura, 2012	8
Jacobsen et al, 2012	5
Jain, Paul, LaMontagne, 2013	5
Josefa Alvarez-Soria et al, 2011	8
Joura et al, 2015	3
Kang L. et al, 2008	8
Kang S. et al, 2008	5
Katoulis et al, 2010	8
Khalifa, Monahan, Acharya, 2010	8
Kinoshita et al, 2014	8
Klein et al, 2012	5
Kosalaraksa et al, 2015	4
Labadie, 2011	5
Langer-Gould et al, 2014	5
Li et al, 2012	5
Little, Ward, 2012	8
Liu et al, 2016	5
Longueville et al, 2012	8
Luna et al, 2013	5
Luxembourg et al, 2015	6
Mahajan et al, 2015	8
Marsee, Williams, Velazquez, 2008	8
Martinez-Lavin, 2015	8
Martinez-Lavin, 2014	8
Martínez-Lavín ¹ , Martínez-Martínez, Reyes-Loyola, 2015	9
McCarthy, Filiano, 2009	8
McIntyre et al, 2009	8
Melo Gomes et al, 2013	8
Menge et al, 2012	8
Mok et al, 2013	1
Moreira Jr et al, 2011	5
Moreira Jr et al, 2016	8
Muñoz et al, 2009	5
O'Dowd, 2009	8
Ogino, Kishi, Yoshimura, 2014	8
Ojaimi, Buttery, Korman, 2009	8
Oliveira et al, 2010	8
Omer, 2012	8

Continua...

Continuação...

Autor, ano	Motivo da exclusão
Palmieri et al, 2016	9
Paul-Ebhohimhen et al, 2010	2
Pellegrino et al, 2014	8
Pellegrino et al, 2015	5
Perez-Carmona et al, 2010	8
Perez et al, 2008	5
Perkins, Christiansen, 2015	8
Pugnet et al, 2009	8
Reiter et al, 2009	5
Sangar, Ghongane, Chowdhary, 2015	5
Scheller et al, 2014	5
Scheller et al, 2015	5
Schmutz, Barbaud, Trechot, 2011	8
Siegrist et al, 2007	10
Slade et al, 2009	5
Soldevilla, Briones, Navarra, 2012	8
Sorensen, Andersen, 2016	8
Souayah et al, 2011	5
Spila-Alegiani et al, 2013	5
Stephan et al, 2014	8
Studdiford et al, 2008	8
Sutton et al, 2009	8
Tanday, 2015	5
Tay et al, 2008	5
Thestrup-Pedersen, 2008	8
TorrecilaRojas et al, 2011	2
Watanabe et al, 2012	8
Wildemann et al, 2009	8
Yonee et al, 2013	8

FONTE: Elaborado pela própria autora.

(1) Estudos nos quais a população é composta por indivíduos com HIV, imunocomprometidos, pessoas com doenças inflamatórias, gravidez e erros de vacinação; (2) Estudos que avaliaram somente a vacina bivalente de HPV; (3) Estudos que avaliaram as vacinas quadrivalente e nonavalente de HPV como tratamento para verrugas genitais ou papilomatose laringeal; (4) Estudos que avaliaram a vacina quadrivalente ou nonavalente de HPV em concomitância com outras vacinas; (5) Estudos nos quais a amostra era composta por pessoas com menos de 08 ou mais de 20 anos de idade e os resultados apresentados não permitissem avaliar a faixa etária de interesse; (6) Estudos que avaliaram somente a imunogenicidade das vacinas quadrivalente e nonavalente de HPV; (7) Estudos que avaliaram sistema de notificação de eventos adversos; (8) Revisões, cartas, opinião de especialista, relatos de caso, estudos pré-clínicos (estudos *in vitro* ou em animais vivos, capítulos de livros, resumos de conferências e relatórios anuais; (9) Estudos nos quais a apresentação dos dados inviabilizava a análise dos resultados para a vacina quadrivalente de HPV; (10) Estudos nos quais a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação associado à vacina de HPV quadrivalente foi estimado antes da introdução da vacina.

ANEXOS

ANEXO A – Checklist – Preferred Reporting For Systematic Reviews and Meta-analyses: The PRISMA Statement.

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	01
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	07
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	20
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	31
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	33
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	34
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	35
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	39
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	39

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	40
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	40
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	40
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	41
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2 for each meta-analysis).	41
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	42
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	44
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	49
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	58
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	62
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	73
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	78
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	81
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	87
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	88
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097