

EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS DA VACINA CONTRA O HPV NO MUNICÍPIO DE ANÁPOLIS, GOIÁS

POST-VACCINE ADVERSE EVENTS OF THE HPV VACCINE IN ANÁPOLIS, GOIÁS

Cristiane Ferreira Santana*, Liliane Souza Pereira, Nathália Dell Eugênio Costa.

Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Anápolis-GO-Brasil.

Resumo

Objetivo: Identificar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinais da vacina contra o Papiloma Vírus Humano, no município de Anápolis, no ano de 2014. **Métodos:** Foram analisadas as fichas de Notificação dos Eventos Adversos Pós-Vacinais da vacina contra o Papiloma Vírus Humano e as variáveis: idade do paciente, dose da vacina, lote da vacina, tipo de evento adverso (sistêmico ou local), o tempo decorrido entre a aplicação do imunobiológico e o aparecimento do evento adverso, e as ações realizadas em casos de ocorrência de eventos adversos. **Resultados:** Foram analisadas sete fichas de Notificação de Eventos Adversos Pós-vacina, representando 0,0829% das adolescentes vacinadas. Sete meninas apresentaram eventos sistêmicos como palidez, síncope, cefaleia, vômitos, náuseas, hipotensão, espirros, rinorreia, sonolência, dor lombar, fraqueza, dor abdominal, parestesia e placas avermelhadas na região abdominal. Já em relação aos eventos adversos pós-vacinais locais, 03 adolescentes apresentaram dor e calor local e placas avermelhadas no braço. **Conclusão:** Apesar do pequeno intervalo de tempo estudado, os resultados desse trabalho se aproximam dos resultados encontrados por outros estudos.

Palavras-chave:

HPV. Vacina.
Notificação.

Abstract

Objective: To analyze the occurrence of post-vaccine adverse events of the human papillomavirus vaccine, in the city of Anápolis, in the year 2014. **Methods:** he records of the Notification of Adverse Events after Vaccine of the Human Papilloma Virus Vaccine were analyzed and variables as patient age, vaccine dose, vaccine lot, kind of adverse event (systemic or local), the time between the application of immunobiological and the onset of the adverse event, and the actions taken in case of occurrence of adverse events were considered. **Results:** Seven Post-Vaccine Adverse Events Notification sheets were analyzed, representing 0.0829% of the adolescents vaccinated. Seven girls had systemic events such as pallor, syncope, headache, vomiting, nausea, hypotension, sneezing, rhinorrhea, drowsiness, back pain, weakness, abdominal pain, paresthesia, reddish plaques in the abdominal region. Concerning local post-vaccine adverse events, 03 girls presented pain and local heat and red plaques in the arm. **Conclusion:** The results of our study are in agreement with that expected for the vaccine and approach with other studies in the literature.

Keyword:

HPV. Vaccine.
Notification.

*Correspondência para/ Correspondence to:

Cristiane Ferreira Santana, e-mail: enf.cristianasantana@gmail.com.

INTRODUÇÃO

HPV é uma sigla em inglês para designar o Papilomavírus Humano que infecta tanto a pele como as mucosas.¹ Câncer do colo uterino é considerada uma doença sexualmente transmissível e tem como principal fator de risco a infecção pelo HPV.²

Cerca de 10% a 20% da população sexualmente ativa entre 15 e 49 anos é portadora do HPV. Os sorotipos 16 e 18, de alto potencial oncogênico, são observados em 70% dos relatos de câncer do colo uterino, enquanto os sorotipos 6 e 11, considerados não oncogênicos, são encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos.¹

O ministério da Saúde, através da Portaria nº 54, de 18 de novembro de 2013, incorporou a vacina quadrivalente contra HPV no Programa Nacional de Imunização.³ A vacinação é uma ferramenta de prevenção primária e não substitui o rastreamento do câncer, pois a vacina não confere proteção contra todos os subtipos oncogênicos do vírus (apenas aos sorotipos 6, 11, 16 e 18). A vacina começou a ser oferecida em 2014, para adolescentes de 11 a 13 anos em um esquema estendido, composto por três doses: 0, 6 e 60 meses.⁴

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as vacinas têm bom perfil de segurança e até o momento não foi documentado efeito adverso grave como causa-efeito da vacinação.⁵

Evento adverso pós-vacinal é a ocorrência de qualquer clínica indesejável em um indivíduo que tenha recebido algum imunobiológico. Um evento que está temporalmente associado ao uso da vacina, nem sempre tem relação causal com ela. De acordo com a intensidade, os eventos podem ser classificados em grave, moderado e leve.⁶

A grande maioria dos eventos são locais e sistêmicos leves e incluem reação no local de aplicação com eritema, dor e edema, febre, cefaleia e síncope.⁷

Dado o exposto, esse trabalho tem como objetivo descrever a ocorrência de eventos

adversos pós-vacinais da vacina contra o HPV no município de Anápolis, no ano de 2014.

MÉTODOS

Foram utilizadas para coleta de dados as Fichas de Notificação dos Eventos Adversos Pós-Vacinais da vacina contra o HPV, que estavam disponíveis na Coordenação do Programa Nacional de Imunização da Secretaria de Saúde do município de Anápolis. A pesquisa só foi iniciada após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UniEVANGÉLICA, de acordo com suas normas e condutas

Foram incluídas no estudo todas as Fichas de Notificação dos Eventos Adversos Pós-Vacinais da vacina contra o HPV que estavam na Coordenação do Programa Nacional de Imunização da Secretaria de Saúde do município de Anápolis, que correspondeu à população total estudada. Foi utilizado para coleta das informações, um instrumento de coleta de dados elaborado pelos próprios pesquisadores contendo as variáveis idade do paciente, dose da vacina, lote da vacina, tipo de evento adverso (sistêmico ou local), o tempo decorrido entre a aplicação do imunobiológico e o aparecimento do evento adverso, e as ações realizadas em casos de ocorrência de eventos adversos. O preenchimento correto do instrumento de coleta de dados, possibilitou a tabulação das informações em banco de dados e planilhas que facilitaram a interpretação das informações.

Os dados foram tabulados em planilha do programa Excel 2013. As variáveis foram submetidas à análise estatística simples, calculadas através de média e porcentagem e apresentados por meio de tabela.

Para a realização dos cálculos, foram levadas em consideração o total de adolescentes vacinadas e de doses da vacina administradas durante o ano de 2014. Essa informação estava disponível no site do Programa Nacional de Imunização.

RESULTADOS

Foram coletados dados de sete fichas de Notificação de Eventos Adversos Pós-vacinais que estavam presentes na Coordenação do Programa Nacional de Imunização (PNI) foram analisadas. As notificações ocorreram no ano de 2014. A amostra foi composta por adolescentes do sexo feminino, sendo 03 (42,85%) com 11 anos, 02 (28,57%) com 12 anos, 01 (14,28%) com 13 anos e 01 (14,28%) com idade não informada. Considerando que 8442 adolescentes foram vacinadas, apenas 0,0829% apresentaram eventos adversos pós-vacinais (EAPV) notificados.

No que se refere ao número de doses, em 2014, foram administradas, no município de Anápolis, 16.213 doses da vacina contra o HPV. Em relação à primeira dose da vacina, foram administradas 9.501 doses. Entretanto, quando se trata da segunda dose da vacina, observa-se um número reduzido de doses administradas, um total de 6.712 doses. Relacionando o número de EAPV com o número total de doses aplicadas, em um total de 16.213 doses, em apenas 07 (0,0431%) doses ocorreram notificações de eventos adversos pós-vacinais.

Nesse estudo, 04 (57,14%) adolescentes do sexo feminino apresentaram EAPV com a primeira dose da vacina e 03 (42,85%) adolescentes do sexo feminino com a segunda dose. Considerando que na primeira dose da vacina, foram administradas 9.501 doses, o total de EAPV ocorridos nessa etapa

corresponde a 0,0421%. Já na segunda dose, foram aplicadas 6.712 doses da vacina, e o percentual de EAPV que ocorreram foi de 0,0446%.

Em relação ao tipo de EAPV, 07 (100%) adolescentes apresentaram eventos sistêmicos, dentre eles podemos citar: palidez (28,57%), síncope (28,57%), cefaleia (71,42%), vômitos (14,28%), náuseas (28,57%), hipotensão (14,28%), espirros (14,28%), rinorreia (14,28%), sonolência (14,28%), dor lombar (28,57%), fraqueza (14,28%), dor abdominal (14,28%), parestesia (14,28%), placas avermelhadas na região abdominal (14,28). Já em relação aos EAPV locais, 03 (42,85%) meninas apresentaram esse tipo de evento: dor e calor local (28,57%) e placas avermelhadas no braço (14,28%). A Tabela 1 apresenta a descrição dos eventos adversos pós-vacinais da vacina contra o HPV, no ano de 2014 em Anápolis.

Todos os eventos adversos ocorridos foram classificados como não graves. Apenas 01 (14,28%) necessitou de avaliação médica com evolução favorável e cura sem sequelas, em 06 (85,71%) foi mantido o esquema vacinal, e em 01 (14,28%) não foi informado se houve ou não a continuação do esquema vacinal.

Em se tratando do tempo decorrido entre a aplicação e o EAPV, em 03 (57,14%) casos ocorreram cerca de 30 minutos após a administração da vacina, em 01 caso (14,28%) após 20 minutos, em 02 casos (28,57%) o tempo não foi informado e em 01 caso (14,28%) novos EAPV ocorreram após 24 horas.

Tabela 1– Descrição dos eventos adversos pós-vacinais notificados da vacina contra o Papiloma Vírus Humano, em Anápolis-GO, em 2014.

Idade	Dose	Eventos sistêmicos	Eventos locais	Tempo decorrido para o aparecimento do EAPV	Ações realizadas
11	2ª	Cefaleia, vômitos, febre, hipotensão, espirros, rinorreia, dor em região lombar	Dor e calor local.	Hipotensão 30 min após vacinação Cefaleia, febre e vômitos 24h após a vacinação	Avaliação médica e esquema vacinal mantido
11	1ª	Palidez, síncope, cefaleia		30 min após vacinação	Esquema vacinal

					mantido
11	1ª	Palidez, síncope, cefaleia		30 min após vacinação	Esquema vacinal mantido
12	1ª	Cefaleia e sonolência	Dor e calor local	30 min após vacinação	Esquema vacinal mantido
12	2ª	Dor em região lombar, fraqueza e náuseas		Não informado	Não informado
13 anos	2ª	Placas avermelhadas na região abdominal	Placas avermelhadas no braço direito	Não informado	Esquema vacinal mantido
Não informado.	1ª	Dor abdominal, parestesia, náuseas, cefaleia		20 min após vacinação	Esquema vacinal mantido

DISCUSSÃO

Para a maioria dos governos federais de vários países no mundo e órgãos reguladores internacionais, a vacina quadrivalente Gardasil, de uma forma geral, é considerada segura para a maioria das mulheres. Os estudos Merck publicados, indicam pouca preocupação em relação aos EAPV, e mostram a segurança da vacina entre as cerca de 12.000 mulheres vacinadas nos ensaios clínicos randomizados.⁸

Em um estudo realizado em Ontário no Canadá, analisando a ficha de notificação de eventos adversos pós-vacinais da vacina quadrivalente contra o HPV, Harris et al.⁹ encontraram, entre 2007 e 2011, 133 (0,0192%) EAPV confirmados, em um total de 691.994 doses da vacina. Em Anápolis, foi observado número mais elevado de EAPV, em um total de 16.213 doses, 07 (0,0431%) EAPV foram notificados, no ano de 2014.

Em um estudo desenvolvido por Van Klooster et al.,¹⁰ investigou-se a ocorrência de eventos adversos no prazo de 7 dias após a vacinação com a vacina contra o HPV bivalente, onde 4.248 meninas com idade entre 13 e 16 anos, responderam a um questionário enviado por e-mail, focado em reações locais e sistêmicas. As meninas mais velhas relataram uma proporção maior de eventos adversos do que as meninas mais jovens. A idade das adolescentes

estudadas em Anápolis com EAPV notificados foi variada: 03 (42,85%) com 11anos, 02 (28,57%) com 12 anos, 01 (14,28%) com 13 anos e 01 (14,28%) com idade não informada. Em uma revisão sobre a vacina quadrivalente Gardasil, foi observado que meninas (501, com idades entre 10-15 anos) e meninos (500, com idades entre 10-15 anos) tiveram uma frequência significativamente maior de febre no prazo de 5 dias após a vacinação do que as mulheres dos 16-23 anos de idade, mas menos dor e eritema local da injeção.⁸

Jain, Paul e LaMontagne,¹¹ realizaram uma pesquisa sobre a ocorrência de EAPV entrevistando os pais e responsáveis de crianças que receberam pelo menos uma dose da vacina HPV, no Vietnã (quadrivalente) e em Uganda (bivalente). As meninas vacinadas com tinham entre 10 e 14 anos de idade ou mais. Em relação à vacina quadrivalente, foram entrevistadas 670 pessoas e, do total de 1998 doses da vacina administradas, houve 231 (11,6%) EAPV: 108 (60,3%) relatos de dor ou inchaço no local da injeção, 62 (34,6%) de febre, 17 (9,5%) de dor de cabeça, 18 (10,1%) de cansaço, 16 (8,9%) de tontura e 10 (5,6%) foram categorizados como outros.

No presente estudo, foram observadas 03 (42,85%) fichas de notificação que continha EAPV locais, dentre eles: dor e calor local (28,57%) e placas avermelhadas no braço (14,28%). Um número menor do que os

apresentados por Jain, Paul e LaMontagne¹¹ descrito acima.

Os estudos desenvolvidos durante a fase de testes da vacina, que mostraram que em 272 mulheres vacinadas entre 16-23 anos de idade, seguidos durante três anos também apresentaram maior número de EAPV quando comparado aos resultados encontrados em Anápolis, 85% tiveram reações no local da injeção (comparada 77% dos placebos), sendo dor (85%) e endurecimento (28%) de intensidade leve ou moderada. Por outro lado, Harris et al,⁹ em seus 133 EAPV encontrados entre 2007 e 2011, observaram reação alérgica dermatológico-mucosa (25%), rash (22%) e reação local/sítio da injeção (20%), um valor que se aproxima mais dos resultados encontrados pelo nosso estudo em Anápolis.

Entretanto, esses eventos locais podem estar sendo subestimados na notificação. Isso foi demonstrado no estudo de Jain, Paul e LaMontagne,¹¹ no qual os autores perceberam que os EAPV foram mais frequentes em seus relatórios de entrevistas em comparação aos relatórios de notificação. A maioria dos pais que relataram EAPV não tomou nenhuma ação ou tratava a criança em casa, o que sugere que a maioria dos EAPV não era grave o suficiente para entrar em contato com o sistema de saúde. Foi demonstrado que os pais e responsáveis mais frequentemente procuravam aconselhamento profissional de saúde em casos de tontura (25,0%), dor de cabeça (22,2%) e febre (21,7%). Dor ou inchaço no local da injeção era mais provável de ser tratada em casa (14,8%) ou não recebiam nenhum tratamento (73,5%).

Já em relação aos eventos sistêmicos, foi observado no estudo de fase II, de testes da vacina quadrivalente HPV, entre as 272 mulheres de 16-23 anos, 38% das mulheres vacinadas tinham reações adversas sistêmicas (vs. 33% dos placebos) e 1% das mulheres que receberam a vacina e placebo relataram eventos adversos graves (vs. 1% de placebos). No estudo de fase III, a febre ocorreu 3-11 vezes mais frequentemente que aquelas que receberam placebo.⁸

As sete adolescentes do deste estudo, apresentaram eventos sistêmicos, são eles: palidez (28,57%), síncope (28,57%), cefaleia (71,42%), vômitos (14,28%), náuseas (28,57%), hipotensão (14,28%), espirros (14,28%), rinorreia (14,28%), sonolência (14,28%), dor lombar (28,57%), fraqueza (14,28%), dor abdominal (14,28%), parestesia (14,28%), placas avermelhadas na região abdominal (14,28%). É importante salientar que esses eventos foram considerados como não graves.

Crawford et al,¹² realizaram um estudo entre 2007 e 2011, que buscava quantificar e caracterizar os relatos de síncope e convulsões pós-vacinação HPV quadrivalente e, encontraram, em um total de 1653 relatórios, a notificação de convulsões febris (3), convulsões sincopais (31) e síncope sozinha (63). A idade mediana dos indivíduos vacinados foi de 15 anos (8-26 anos). A taxa de notificação após a vacina para síncope e convulsões sincopal foi de 7,8/100 000 e 2,6/100 000 doses distribuídas, respectivamente. Os autores concluíram que os eventos observados ocorreram em taxas similares às observadas internacionalmente.

Harper, Vierthaler e Santee,⁸ relataram síncope em 8,2 casos/100.000 doses distribuídas e foi relatado por ter resultado em quedas, ferimentos na cabeça e na face, fraturas de dentes, concussões, hemorragias intracranianas e lacerações.

Neste estudo evidenciou 28,57% de episódios de síncope nos EAPV notificados. Se levarmos em conta que 16.213 doses foram distribuídas em Anápolis em 2014, houve síncope em 1,23 casos/10.000 doses, uma taxa maior que a encontrada nos estudos citados. A importância do relato desse evento se deve ao risco de queda da própria altura e suas complicações. Deve-se ressaltar a necessidade de a paciente permanecer sentada e em observação por alguns minutos após a administração da vacina como forma de reduzir risco de quedas e permitir pronta intervenção caso ocorra à síncope.

Notificações de eventos graves no município de estudo não foram encontradas. A maioria dos eventos ocorreu cerca de 30 min após a vacinação e não necessitaram de intervenção médica. Em apenas um caso houve atendimento médico com cura sem sequelas. Na maioria dos casos, o esquema vacinal foi mantido, revelando que esses EAPV foram leves e que ocorreram conforme descritos pela literatura.

Entretanto, Álvarez-Soria et al,¹³ descreveram casos de quatro mulheres jovens que desenvolveram doença desmielinizante após a vacinação do HPV, com uma classificação de tempo entre a administração da dose e o desenvolvimento do quadro clínico de sete dias a um mês, com sintomas semelhantes com as doses sucessivas. Foram seis episódios coincidentes após a vacinação. Foram descritas convulsões, desordens autoimunes, como a síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa, ou doença do neurônio motor, provavelmente efeitos adversos após a imunização pela vacina HPV. Os autores sugerem que a vacina pode desencadear um mecanismo imunológico levando a eventos desmielinizantes, talvez em jovem predispostos.

Já um estudo de coorte, realizado na Dinamarca e Suécia, de 2006 a 2010, com a participação de 997 585 meninas com idades entre 10-17, dentre as quais 296 826 receberam um total de 696 420 doses da vacina HPV, não encontrou nenhuma evidência apoiando associações entre a exposição à vacina HPV quadrivalente e doenças autoimune, neurológicas e eventos tromboembólicos venosos. Embora inicialmente tenha sido observada associação a três eventos autoimunes (síndrome de Behçet, doença de Raynaud e Diabetes tipo 1), em uma avaliação mais aprofundada, estes foram temporalmente não relacionados à exposição à vacina.¹⁴

Outro ponto que merece ser discutido no presente estudo, foi a redução no número de doses administradas durante a segunda dose da vacina HPV, passando de 9.501 (112,54%) na vacinação da primeira dose para 6.712 (79,21%) na segunda. Isso poderia ser reflexo da

repercussão negativa promovida pela mídia a respeito dos EAPV e de questões culturais e religiosas que se difundem pela população.

Uma revisão sistemática com vinte e dois estudos, incluindo 8079 mulheres com idades entre 9-26 anos na América do Norte, publicados entre 2008 e 2011, relatou 21 barreiras à vacinação contra o HPV, entre meninas adolescentes e mulheres jovens. O custo foi a barreira mais frequentemente relatada, seguido por crenças que a vacinação era desnecessária, e preocupações sobre a segurança da vacina e efeitos adversos.¹⁵

Em países sem acesso universal a citopatologia cervical de rastreo, onde a incidência de câncer cervical uterino é 50-80/100.000 mulheres, levando-se em conta que a vacina quadrivalente Gardasil, sob a suposição não provada de imunidade vitalícia, na melhor das hipóteses, pode reduzir essa incidência para 14/100.000. Este benefício poderia ser real e poderia salvar vidas no cenário de uma população sem acesso a programas de rastreo. Em países com programas de rastreo de citologia, a vacinação contra o HPV poderia, teoricamente, resolver algumas das limitações dos programas de rastreo.¹⁰

A principal limitação deste estudo está no pequeno intervalo de tempo utilizado para investigar os EAPV. Além disso, muitas fichas de notificação não estavam totalmente preenchidas e não se tem como afirmar que todas as meninas que apresentaram EAPV notificaram esses eventos, pois sabemos que no Brasil ainda é grande a subnotificação nos bancos de dados do SUS.

Nenhuma vacina está totalmente isenta de provocar eventos adversos, entretanto os riscos de complicações graves ocasionadas pelas vacinas do calendário de imunizações são muito menores do que os das doenças contra as quais elas protegem. Deste modo é imprescindível uma criteriosa avaliação clínica e laboratorial desses casos, para a busca rigorosa do diagnóstico etiológico, com a finalidade de que o evento adverso, a seqüela ou mesmo o

óbito não sejam atribuídos à vacina, sem fundamentação científica.

Conclui-se que não houve relação entre a ocorrência do evento adverso, a idade e a dose da vacina. Não foi possível verificar relação entre o lote da vacina e a ocorrência do evento adverso, pois essa informação não estava disponível na ficha de notificação. Os resultados do deste trabalho estão de acordo com o esperado para a vacina, apesar do curto intervalo de tempo estudado.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer (on line). HPV e câncer - Perguntas mais frequentes. Acesso em 27/03/2014. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2687
2. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do papilomavírus humano 2013 (on line). Guia do HPV: entenda de vez os papilomavírus humanos, as doenças que causam e o que já é possível fazer para evitá-los. 2013. Acesso em 27/03/2014. Disponível em: http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDUQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.incthpv.org.br%2Fupl%2FfckUploads%2Ffile%2FGuia%2520do%2520HPV%2520Julho%25202013_2.pdf&ei=FWQoU6aeD8f3ogGIq4CYDw&usg=AFQjCNECTBr3LhCWxue9PwKnbeisSBfgag&sig2=pBBCd6M-EXAogGPOe4MaqQ&bvm=bv.63808443,d.dmQ
3. Brasil. Ministério da Saúde, secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos, 2013 (on line). Portaria nº 54, de 18 de novembro de 2013. Acesso em 27/03/2014. Disponível em http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prto054_18_11_2013.html
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico sobre a vacina papilomavírus humano (HPV) na atenção básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 40 p.
5. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2013 (on line). Manual de Orientação de Vacinação da Mulher. Acesso em 27/03/2014. Disponível em: http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/11/Manual_vacinasMulher.pdf
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 188 p.
7. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Estado de Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Sistema Único de Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Gerência de Vigilância de Doenças Imunopreveníveis e Imunização. Informe Técnico sobre a Vacina Papilomavírus Humano (HPV) na Atenção Básica. Adaptado pelo Programa Estadual de Imunizações- SC. Atualizado em 10/01/2014, 2014 (on line). Acesso em 27/03/2014. Disponível em: http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/imunizacao/noticias/2014/Informe_Tecnico_Introducao_vacina_HPV.pdf
8. Harper DM, Vierthaler SL, Santee JA. Review of Gardasil. J Vaccines Vaccin. 2010; 1(107):1000107.
9. Harris T, Williams DM, Fediurek J, Scott T, Deeks SL. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. Vaccine. 2014; 19;32(9):1061-6.
10. Van Klooster TM, Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus

(HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2011; 29(28):4601-7.

11. Jain KM, Paul P, LaMontagne DS. Monitoring adverse events following immunisation in developing countries: experience from human papillomavirus vaccination demonstration projects. *Sexual Health*. 2012; 10(1): 57-63.

12. Crawford NW, Clothier HJ, Elia S, Lazzaro T, Royle J, Buttery JP. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. *Med J Aust*. 2011; 194(1):16-8.

13. Álvarez-Soria MJ¹, Hernández-González A, Carrasco-García de León S, del Real-Francia MÁ, Gallardo-Alcañiz MJ, López-Gómez JL. Demyelinating disease and vaccination of the human papillomavirus. *Rev Neurol*. 2011; 52(8):472-6.

14. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. 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; 9;347.

15. Rambout L, Tashkandi M, Hopkins L, Tricco AC. Self-reported barriers and facilitators to preventive human papillomavirus vaccination among adolescent girls and young women: a systematic review. *Prev Med*. 2014; 58:22-32.