



PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: O PAPEL DA VACINAÇÃO CONTRA O HPV - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Gabriela Maluf Nahas¹

Mariana Sallim Morimoto Lussari²

Resumo

Introdução: O presente trabalho objetivou demonstrar o papel da vacinação contra o Papilomavírus Humano e, portanto, a prevenção do Câncer do Colo do Útero. Também analisou a adesão da população à imunização e a eficácia e imunogenicidade da vacina. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura seguindo os critérios PRISMA; a busca dos artigos científicos foi realizada na base de dados do PubMed entre 2006 e 2025; foram analisados apenas ensaios clínicos que abordassem o tema, disponíveis online nos idiomas inglês e/ou português. **Resultados e discussão:** Os estudos analisados mostraram que a imunização apresenta alta eficácia e imunogenicidade após anos da vacinação. Além disso, enfatiza a melhor faixa etária e momento para vacinar os indivíduos, porém ressalta que é necessário imunizar pessoas mais velhas também. **Conclusão:** Esses achados demonstraram alto nível de proteção da vacina contra o Papilomavírus Humano e ressaltaram a importância da imunização e a sua prevenção no estadiamento do vírus e, conseqüentemente, no desenvolvimento do Câncer do Colo do Útero.

Palavras-chave: Neoplasia; Imunização; Papilomavírus humano.

Introdução

A incidência mundial do câncer do colo do útero, em 2018, foi de 595.414 casos novos e 311.365 óbitos¹, dos quais 87% foram

em países em desenvolvimento.² No Brasil, a incidência desse câncer é de aproximadamente 15 em 100.000 mulheres, sendo a terceira neoplasia mais comum no país, com altas incidências no Norte e Nordeste.³ Segundo o INCA, em 2021, sua taxa de mortalidade foi de 4,51 óbitos a cada 100.000 mulheres.⁴

Alguns fatores de risco que causam o aparecimento do câncer do colo uterino são: início precoce da vida sexual, maior número de parceiros sexuais e condições de higiene inadequadas, as quais levam a um aumento do risco de infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). Além disso, o fumo, a história familiar e a falta de acesso aos exames preventivos também levam ao surgimento desta neoplasia.⁵

O câncer do colo do útero tem como condição necessária a infecção genital persistente por alguns tipos de HPV, a doença sexualmente transmissível mais comum no mundo⁶. Existem ao redor de 200 subtipos de HPV, os quais são classificados como de alto e de baixo risco. São os subtipos de baixo risco, 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, 81, CP6 108, já os de alto risco são os 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. Os subtipos 16 e 18, em 70% das vezes, são causadores do surgimento de carcinomas.⁷

A infecção por HPV acontece quando o vírus entra em contato com microtraumas na membrana basal do epitélio causados durante a relação sexual ou quando ocorre a entrada do vírus na mucosa da zona de

¹Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro xgabriela2y@estudante.unisa.br

²Professora Orientadora. Doutora, Universidade Santo Amaro - SP dramarianamorimoto@gmail.com



transformação do colo do útero.⁷ Nos subtipos de baixo risco, o DNA do vírus se mantém na forma circular e não se integra ao DNA celular, ele apenas se replica no interior da célula hospedeira, induzindo a duplicação celular e expressando a manifestação da infecção viral nas camadas superficiais do epitélio. Na infecção nos subtipos de alto risco, o genoma perde a forma circular, se integra ao DNA da célula hospedeira, passando a expressar suas oncoproteínas. Estas, E6 e E7, terão papel de inibir a proteína supressora de tumor p53 e a pRb, respectivamente, levando a replicação celular de proliferação indefinida. Em razão disto, poderá ocorrer o surgimento de lesões precursoras ou do câncer.⁷

Aproximadamente 80% das mulheres e dos homens entrarão em contato com o vírus em algum momento de sua vida, no entanto, a infecção de HPV irá persistir por mais de 2 anos em apenas 3-5% das mulheres, e em menos de 1% das infecções evoluem para câncer do colo do útero.⁸

Essa neoplasia tende a ser uma doença silenciosa, isto é, assintomática. No entanto, podem haver alguns sinais e sintomas indicativos, sendo eles o sangramento vaginal irregular, secreção vaginal fétida, dor pélvica, uropatia obstrutiva, massa palpável no colo do útero e outros sintomas gerais da doença avançada.^{5,9}

Há quatro estádios principais em que a doença pode se encontrar, sendo eles os grupos I (subgrupo IA e IB), II, III e IV (subgrupo IVA e IVB). O tratamento depende do estágio da doença e necessita da combinação de procedimentos, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Em casos menos avançados, pode incluir a conização, a traquelectomia, a histerectomia simples, a radioterapia externa e a braquiterapia. Em

estádios avançados é administrada a quimioterapia, a radioterapia externa e a braquiterapia para diminuir sua dimensão e, se necessário, a cirurgia.⁵

Como prevenção primária, há o uso do preservativo, que protege as mulheres em até 70% das vezes⁵, além da vacina contra o HPV, chegando a 98% de eficácia para os subtipos 6, 11, 16 e 18.¹⁰ No Brasil, existe tanto a vacina quadrivalente, disponibilizada na rede pública, protegendo dos subtipos 6, 11, 16 e 18, quanto a nonavalente, apenas disponibilizada na rede privada, que protege adicionalmente de outros cinco - 31, 33, 45, 52 e 58.¹¹ A vacina contra o HPV é feita de partículas parecidas ao vírus selvagem, denominadas VLPs L1, porém não infectam as células humanas, visto que elas não incluem o DNA.¹² A vacinação é recomendada para meninas e meninos imunocompetentes entre 9 a 14 anos ou preferencialmente antes de iniciarem a vida sexual, devendo ser administrada uma dose única, alteração recente do protocolo anterior de duas doses.¹³ Para imunodeprimidos de 9 a 45 anos, pessoas com Papilomatose Respiratória Aguda/Recorrente a partir de 2 anos e usuários de PrEP ao HIV/Aids de 15 a 45 anos, deve ser administrada uma série com 3 doses, em 0, 2 e 6 meses. Para as vítimas de abuso sexual deve ser administrada uma série de 2 doses para aquelas entre 9 e 14 anos ou 3 doses para as de 15 a 45 anos.¹³

No entanto, mesmo com a disponibilização da imunização à população, em 2024, apenas 82% das meninas de 9 a 14 anos foram vacinadas e somente 67% dos meninos da mesma faixa etária foram imunizados, demonstrando a baixa adesão à vacinação.¹⁴



A imunização quadrivalente, proporcionada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁵, é uma estratégia de prevenção primária, de suma importância, como medida de saúde pública, a fim de reduzir sobremaneira os índices de infecção e, assim, o desenvolvimento da neoplasia. Em vista da alta incidência do câncer do colo do útero no Brasil e da baixa adesão da vacinação, torna-se evidente a necessidade de estudos que correlacionam a imunização contra o HPV à prevenção desta neoplasia. Importante assim a presente revisão sistemática com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas sobre a eficácia e imunogenicidade da vacinação contra o HPV na prevenção do câncer do colo do útero.

Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática, seguindo o critério PRISMA, sobre o papel da vacinação contra o HPV e a prevenção do câncer do colo do útero. A busca foi conduzida na base de dados do PubMed, utilizando os descritores “Câncer do Colo do Útero”, “HPV”, “Vacinação” e “Brasil”, aplicando os operadores booleanos “AND” e “OR”, da seguinte maneira: (Câncer do Colo do Útero OR Cervical cancer) AND (HPV) AND (Vacinação OR Vaccination) AND (Brasil OR Brazil). Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2006 a 2025, analisando apenas ensaios clínicos e que estavam disponíveis em texto completo, online, nos idiomas português e/ou inglês e de forma gratuita. Foram excluídos da análise qualquer trabalho que não fosse ensaio clínico, que apresentavam apenas resumo ou que não fossem gratuitos.

Os artigos resultantes foram organizados em uma planilha no Excel, sendo dispostos

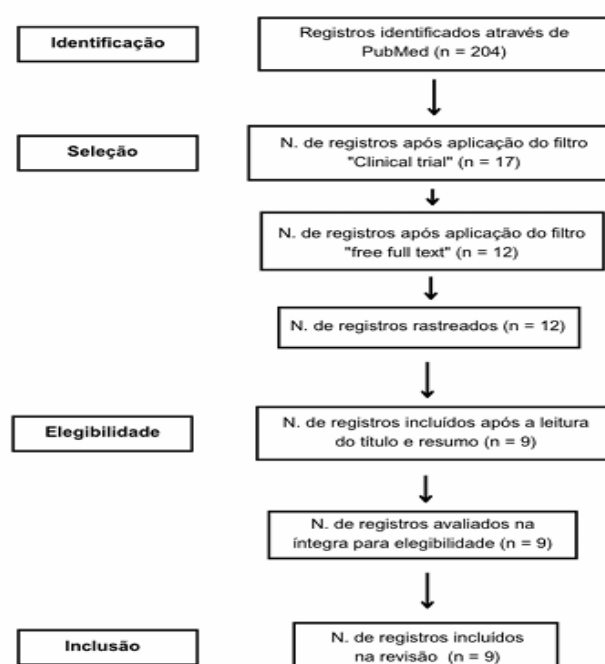
em uma tabela contendo o título, o autor e a data de publicação. Após a leitura do título e resumo de cada um, foram excluídos artigos que não se encaixavam ou que não tivessem relevância ao tema da pesquisa, sobrando apenas os que foram incluídos na revisão.

Sendo assim, foram selecionados apenas 9 artigos que foram analisados na íntegra, sendo feito um resumo do conteúdo das pesquisas e dispostos em uma tabela para comparação de dados.

Desta forma, os questionamentos deste estudo são: qual o grau de eficácia das vacinas disponíveis na prevenção da infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer do colo do útero; e o que poderia ser feito, baseado nas informações dos artigos, para melhorar a capacidade de proteção do programa de vacinação oferecido pelo SUS.

O fluxograma, seguindo o critério PRISMA, está representado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos, formato PRISMA





Resultados

Após a leitura dos artigos incluídos no presente trabalho, foram analisadas informações significativas, dispostas no Quadro 1.

Quadro 1 - Artigos selecionados na presente revisão

	Título	Autores	Data de publicação	Resumo
1	A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women ¹⁶	Joura EA et al.	19 fev. 2015	A vacina 9vHPV, quando comparada a qHPV, demonstrou diminuição moderada na incidência de infecções associadas aos subtipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58, no entanto indicou alta eficácia na prevenção do estabelecimento da doença. Ambas vacinas geram uma resposta imunológica comparável para os subtipos 6, 11, 16 e 18. Não mostrou melhora na proteção contra os subtipos de HPV não incluídos nas vacinas.
2	Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination ¹⁷	Naud PS et al.	1 dez. 2014	Estudo mostra a eficácia clínica da vacina HPV-16/18 AS04-adjuvada após 9,4 anos da imunização. Inferiu, também, a permanência da imunização e alta titulação até pelo menos 20 anos através de modelos de efeito misto.
3	Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial ¹⁸	Apter D et al.	6 fev. 2015	Estudo mostra melhora significativa na eficácia da vacinação contra o HPV-16/18 quando aplicada em mulheres sem presença de DNA do HPV ou anomalias citológicas prévias. Também foi encontrado início de que a vacina seria eficaz contra outros subtipos de HPV para mulheres jovens do grupo citado acima.
4	Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up ¹⁹	Rotell-Martins CM et al.	13 fev. 2012	Estudo encontra plateau na presença de anticorpos contra HPV 16/18 após 18 meses da aplicação da vacina até 8 anos após a vacinação, em nível muito superior ao encontrado em pacientes infectados naturalmente.
5	Evaluation of Type Replacement Following HPV16/18 Vaccination: Pooled Analysis of Two Randomized Trials ²⁰	Tota, J. E. et al.	29 jan. 2017	Artigo não encontra evidência de aumento no número de infecções pelos tipos não cobertos pela vacina na população imunizada. No entanto, não encontra aumento de proteção contra estes mesmos subtipos.
6	Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women ²¹	Ruiz-Sternberg, Á. M. et al.	26 dez. 2017	O estudo demonstra, através de ensaio clínico randomizado, alta eficácia da vacina 9vHPV contra a qHPV para os 5 subtipos não cobertos pela segunda para um grupo de jovens adultas. Mostra também a presença de anticorpos relacionados aos novos subtipos da vacina 9vHPV até 6 anos após a aplicação para dois grupos, o primeiro mencionado acima e um outro de pessoas de ambos os sexos, que foram vacinadas entre 9 e 15 anos.
7	High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up ²²	Villa LL et al.	14 nov. 2006	Mostra por meio do ensaio clínico randomizado alta eficácia da vacina quadrivalente na prevenção da infecção e evolução dos subtipos 6, 11, 16 e 18 em mulheres jovens, mostrando também a alta prevalência de anticorpos na população imunizada após 5 anos da aplicação.

8	Prevalence, incidence, and natural history of HPV infection in adult women ages 24 to 45 participating in a vaccine trial ²³	Ferris D. G et al.	25 mai. 2020	Estudo clínico randomizado e duplo-cego, com o grupo-alvo de mulheres mais velhas do que normalmente coberto por outros artigos, encontrando apenas queda moderada nas infecções por HPV em relação a jovens adultas.
---	---	--------------------	--------------	---

9	Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up ²⁴	Olsson S. et al.	11 jul. 2020	Artigo mostra alta prevalência de anticorpos até 7 anos após a última dose da vacina 9vHPV em meninas e meninos imunizados antes do início da vida sexual.
---	---	------------------	--------------	--

Discussão

Os estudos analisados nesta revisão sistemática¹⁶⁻²⁴ permitiram uma avaliação da eficácia e imunogenicidade da vacinação contra o Papilomavírus Humano, além de apresentarem informações relevantes sobre a prevenção do câncer do colo do útero, visto que a infecção pelo HPV é necessária para o desenvolvimento desta neoplasia.

A eficácia da vacina próxima a 90% encontrada para a bivalente, por Apter D et al. (2015)¹⁸, e para a quadrivalente, por Villa LL et al. (2006)²², foi verificada também para a 9vHPV, com os estudos de Joura, EA. et al. (2015)¹⁶ e Ruiz-Sternberg, Á. M. et al (2017)²¹, observando eficácias de 96,7% e 92,3%, respectivamente. O efeito da vacina nonavalente é extremamente potente para prevenção do estabelecimento da infecção²⁴, também ecoando os resultados dos estudos anteriores^{17-20, 22}. Olsson S. et al. (2020)²⁴ evidenciam proteção beirando 100% para infecções que duraram mais de 12 meses, e proteção total contra NIC1, NIC2, NIC3 e evolução para câncer do colo do útero.

Por mais que Apter D et al. (2015)¹⁸ tenha encontrado evidência de proteção cruzada, ou seja, que a vacina bivalente protege de outros subtipos de HPV além do 16 e 18, o estudo de Joura, EA. et al.¹⁶ e Tota,



J. E. et al. (2017)²⁰ chegam a conclusões contrárias, e mesmo nesse primeiro estudo¹⁸ a proteção é muito inferior quando comparada às vacinas destinadas aos subtipos específicos. Dessa forma, destaca-se o benefício de usar a nonavalente, visto que Tota, J. E. et al. (2017)²⁰ também não encontra substituição de tipo para o HPV, isto é, quando a prevalência de infecção por um genótipo não abrangido pela imunização aumenta, uma vez que passa a ter menos competição dos subtipos cobertos pela vacina. Portanto, haveria um ganho substancial em termos de proteção caso o SUS passasse a adotar a 9vHPV no programa de vacinação, ao invés da quadrivalente.

A persistência de anticorpos aos antígenos da doença é relacionada a persistência de níveis altos de eficácia da vacinação¹⁹. Títulos de anticorpos acima de dez vezes maiores do que os encontrados após infecção natural até 9,4 anos para a bivalente em Naud PS et al. (2014)¹⁷. Altos níveis de títulos são encontrados após 5 anos da vacinação para o caso da quadrivalente em Villa LL et al. (2006)²² e após 8 anos para a nonavalente em Olsson S. et al. (2020)²⁴. Roteli-Martins CM et al. (2012)¹⁹ cria um modelo matemático indicando a prevalência desses anticorpos até 20 anos após a aplicação da vacina bivalente (16 e 18), e como o perfil de manutenção do nível dos anticorpos até 8 anos é semelhante para a nonavalente²⁴, a conclusão de que a imunização se estenderia a duas décadas deveria se repetir.

O aumento da eficácia da vacinação em mulheres mais jovens sem traços de HPV ou anomalias citológicas mencionado no estudo de Apter D et al. (2015)¹⁸, de 95% para meninas de 15 a 17 anos contra 75% para as

vacinadas acima de 21 anos e 56% para as soropositivas para HPV antes da imunização, destaca a importância que as campanhas tenham como alvo inicial a população que ainda não iniciou a vida sexual. Como mencionado na introdução, o SUS já tem como padrão a vacinação entre 9 e 14 anos, porém, uma grande parte da população não adere ao programa e acaba entrando em contato com o vírus.

Ferris D. G et al. (2020)²³ encontra queda menor que 50% risco de infecção em mulheres acima de 30 anos quando comparadas às jovens adultas. Com isso, mesmo com eficiência menor comparada a vacinação precoce¹⁸, evidencia-se o potencial benefício de vacinação tardia e de atualização do esquema atual com a nonavalente para os indivíduos previamente vacinados com a qHPV, que hoje ainda não são cobertas pelo SUS.

É importante ressaltar que os estudos^{16, 17, 19-22, 24} analisados neste trabalho tiveram como padrão de imunização a aplicação de três doses de vacina. Sendo assim, não é claro se o esquema atual utilizado pelo SUS, de apenas uma dose, obtém o mesmo sucesso na prevenção do HPV observado nos artigos.

Considerações finais

Os nove artigos analisados mostraram eficácia mais que suficiente das vacinas disponíveis contra o HPV, e resultados notavelmente satisfatórios na prevenção do estadia-mento do vírus, o qual leva ao desenvolvi-mento do câncer do colo do útero em mulhe-res infectadas. Além disso, foi observado que o alto nível de proteção corresponde exclusi-vamente às cepas cobertas pela vacina esco-lhida, fazendo assim com que a nonavalente



seja preferível às demais. Os estudos também demonstraram uma magnificação dos benefícios da imunização quando feita precocemente, em jovens que ainda não iniciaram suas vidas sexuais, e que a proteção gerada pelas vacinas provavelmente perdura por ao menos vinte anos. Sugeriu-se que poderia haver um benefício em aumentar a faixa etária abrangida pela vacinação, uma vez que a prevalência de HPV em indivíduos já em meio a sua vida adulta não apresenta queda significativa quando comparada à da população mais jovem. A dosagem utilizada nos trabalhos foi majoritariamente a de 3 doses.

Em vista disso, o padrão atual utilizado no SUS poderia ser reavaliado, uma vez que: a vacina escolhida atualmente é a quadrivalente; não é claro que apenas uma dose obtém o efeito de prevenção do câncer do colo uterino reportado nos estudos; e o corte de idade escolhido pelo programa é restrito. É importante ressaltar que foram levadas em consideração apenas questões médicas e não de custo de implementação do padrão vacinal.

Referências

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Sep 12;68(6):394–424.
2. Rastreo, diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero [Internet]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/05Z-ZDIAGNOySTICOZRA STREIOZE-ZTRATAMENTOZDOZCAyNCERZDEZ COLOZDEZUyTERO.pdf>
3. Nogueira-Rodrigues A, Rosa DD, Suzuki DA, Paulino E, Landeiro LCG, Scaranti M, et al. Breast and gynecologic cancers as a Brazilian health priority. *Revista Da Associação Médica Brasileira* (1992) [Internet]. 2023;69(suppl 1):e2023S120. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37556639/>
4. DADOS E NÚMEROS SOBRE CÂNCER DO COLO DO ÚTERO Relatório Anual 2022 [Internet]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_colo_22marco2023.pdf
5. Maluf F, Buzaid A, Drauzio V. *Vencer o Câncer*. 1a ed. Dendrix Edição e Design Ltda.; 2014.
6. INCA. Câncer do colo do útero [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-utero>
7. HPV [Internet]. www.febrasgo.org.br. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/120-hpv>
8. Lopez MS, Baker ES, Maza M, Fontes-Cintra G, Lopez A, Carvajal JM, et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *Journal of surgical oncology* [Internet]. 2017 Apr 1;115(5):615–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990960/>
9. Ramirez PT, Salvo G. Câncer do colo do útero [Internet]. *Manuais MSD edição para profissionais*. Manuais MSD; 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%>



- C3%A Dcia/neoplasias-ginecol%C3%B3gicas/c%C3%A2ncer-do-colo-do-%C3%BAte ro
- Vacina contra HPV é segura e eficaz | Vencer o Câncer [Internet]. Vencer o Câncer. 2015 [cited 2025 Nov 26]. Disponível em: <https://vencerocancer.org.br/vacina-contra-hpv-e-segura-e-eficaz>
 - Vacina nonavalente contra HPV proporciona aumento de 90% de proteção contra câncer de colo do útero [Internet]. A.C.Camargo Cancer Center. 2023. Disponível em: <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/noticias/vacina-nonavalente-contra-hpv-proporciona-aumento-de-90-de-protECAo-contra>
 - HPV [Internet]. butantan.gov.br. Disponível em: <https://butantan.gov.br/hpv>
 - Esquema Vacinal - HPV — Ministério da Saúde [Internet]. Wwww.gov.br. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv/publicacoes/es-quema-vacinal-hpv/view>
 - Brasil avança na vacinação contra HPV e supera média global [Internet]. Ministério da Saúde. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/agosto/brasil-avanca-na-vacinacao-contra-hpv-e-supera-media-global>
 - Vacinação contra o vírus HPV está disponível em todas as UBS do município [Internet]. Prefeitura de São Paulo. 2023 [cited 2025 Nov 26]. Disponível em: <https://prefeitura.sp.gov.br/w/noticia/vacinacao-contra-o-virus-hpv-esta-disponivel-em>
 - Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb 19;372(8):711–23.
 - Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Immunotherapeutics*. 2014 Jun 19;10(8):2147–62. *Human Vaccines &*
 - Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of Human Papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer in Young Women: Final Event-Driven Analysis of the Randomized, Double-Blind PATRICIA Trial. Plotkin SA, editor. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2015 Feb 4;22(4):361–73.
 - Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012 Mar 13;8(3):390–7.
 - Tota JE, Struyf F, Marko Merikukka, Gonzalez PN, Kreimer AR, Bi D, et al. Evaluation of Type Replacement Following HPV16/18 Vaccination: Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017 Jul 1;109(7):djw300–0.
 - Ruiz-Sternberg ÁM, Moreira ED, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, Silva A, et al. Efficacy, immunogenicity,



and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Research*. 2018 Jun;5:63–74.

22. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE ., et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer [Internet]*. 2006 Dec 4;95(11):1459–66.
23. Ferris DG, Brown DR, Giuliano AR, Myers E, Joura EA, Garland SM, et al. Prevalence, incidence, and natural history of HPV infection in adult women ages 24 to 45 participating in a vaccine trial. *Papillomavirus Research*. 2020 Dec;10:100202.
24. Olsson SE, Restrepo JA, Reina JC, Pitisuttithum P, Ulied A, Varman M, et al. Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up. *Papillomavirus Research [Internet]*. 2020 Dec 1;10:100203.