









# Eventos adversos pós-vacina contra o papilomavírus humano em adolescentes: revisão sistemática da literatura

*Adverse events following human papillomavirus vaccine in adolescents: systematic review of the literature*

*Eventos adversos tras la vacuna contra el virus del papiloma humano en adolescentes: revisión sistemática de la literatura*

Bianca Maria Oliveira Luvisaro<sup>1</sup>   
Thales Philipe Rodrigues da Silva<sup>1</sup>   
Ana Paula Vieira Faria<sup>1</sup>   
Camila Kümme Duarte<sup>1</sup>   
Tércia Moreira Ribeiro da Silva<sup>1</sup>   
Adalton Elérito Satil Neto<sup>1</sup>   
Natatia Santana Carvalho<sup>2</sup>   
Fernanda Penido Matozinhos<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup> Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES MG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

## Autor correspondente:

Fernanda Penido Matozinhos

E-mail: [nandapenido@hotmail.com](mailto:nandapenido@hotmail.com)

**Como citar este artigo:** Luvisaro BMO, Silva TPR, Faria APV, Duarte CK, Silva TMR, Satil Neto AE, Carvalho NS, Matozinho FP. Eventos adversos pós-vacina papilomavírus humano em adolescentes: revisão sistemática da literatura. Rev. Eletr. Enferm. 2024;26:76182. <https://doi.org/10.5216/ree.v26.76182> Português, Inglês.

Recebido: 19 maio 2023

Aceito: 08 novembro 2023

Publicado online: 30 maio 2024

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo desse estudo foi investigar a ocorrência de Eventos Supostamente Atribuídos a Vacinação e/ou Imunização associados à vacina Papilomavírus Humano entre adolescentes de ambos os sexos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, realizada segundo os preceitos do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). **Resultados:** Inicialmente, foram identificados 11.016 artigos e, após a remoção de duplicidades, restaram 6.824. Destes, 59 foram selecionados para leitura na íntegra. Ao final, nove estudos compuseram a amostra. Os resultados indicam que a maioria dos Eventos Supostamente Atribuídos a Vacinação e/ou Imunização foram leves e moderados, prevalecendo eventos no local da injeção, como a dor e edema. Os Eventos Supostamente Atribuídos a Vacinação e/ou Imunização sistêmicos mais frequentes foram a febre, cefaleia, fadiga e tontura. **Conclusão:** A vacina contra o Papilomavírus Humano para os adolescentes é segura, reforçando-se sua importância como estratégia para diminuir as taxas de incidência dos cânceres associados ao Papilomavírus Humano.

**Descritores:** Vacinação; Papilomavírus Humano; Adolescente; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Reação no Local da Injeção.

## ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to investigate the occurrence of Events Supposedly Attributable to Vaccination and/or Immunization associated with the Human Papillomavirus vaccine among adolescents of both sexes. **Methods:** This is a systematic review carried out according to the principles of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). **Results:** Initially, 11,016 articles were identified, of which 6,824 remained after removing duplicates, and 59 of these were selected for full reading. The sample comprised nine studies. The results indicate that most Events Supposedly Attributable to Vaccination and/or Immunization were mild and moderate, and events at the injection site, such as pain and edema, prevailed. The most common systemic Events Supposedly Attributable to Vaccination and/or Immunization were fever, headache, fatigue and dizziness. **Conclusion:** The Human Papillomavirus vaccine for adolescents is safe, reinforcing its importance as a strategy to reduce the incidence rates of Human Papillomavirus associated cancers.

**Descriptors:** Vaccination; Human Papillomavirus Viruses; Adolescent; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Injection Site Reaction.

© 2024 Universidade Federal de Goiás. Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons.



## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue investigar la ocurrencia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización asociados a la Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano entre adolescentes de ambos sexos. **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática realizada según la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). **Resultados:** Se identificaron 11.016 artículos y, tras eliminar duplicados, quedaron 6.824. De ellos, 59 fueron seleccionados para lectura completa. La muestra estuvo compuesta por nueve estudios. Los resultados indican que la mayoría de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización fueron leves y moderados, prevaleciendo los eventos en el lugar de la inyección, como dolor y edema. Los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización sistémicos más comunes fueron fiebre, dolor de cabeza, fatiga y mareos. **Conclusión:** La vacuna contra el Virus del Papiloma Humano para adolescentes es segura, lo que refuerza su importancia como estrategia para reducir las tasas de incidencia de cánceres asociados al Virus del Papiloma Humano.

**Descriptor:** Vacunación; Virus del Papiloma Humano; Adolescente; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Reacción en el Punto de Inyección.

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) configura-se como uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST), com alta prevalência no mundo<sup>(1)</sup>. Ela acomete a maioria das mulheres sexualmente ativas em algum momento de suas vidas, entretanto não é uma infecção restrita ao sexo feminino, pois os homens também podem se infectar<sup>(2,3)</sup>.

A maioria das infecções pelo HPV ocorrem de forma transitória e assintomática. Entretanto, as infecções persistentes com os HPV caracterizados de alto risco oncogênico, denominadas HPV 6, HPV 11, HPV 16 e HPV 18, podem levar ao desenvolvimento do câncer cervical, também conhecido como câncer do colo do útero, assim como os cânceres da cavidade oral e anogenital<sup>(4-6)</sup>. O câncer cervical é o quarto tipo de câncer mais comum na população feminina, com aproximadamente meio milhão de novos casos e 266.000 mortes anuais<sup>(1)</sup>.

Estudos demonstram que quanto mais precoce inicia-se a vida sexual, maior o risco de exposição ao HPV<sup>(7,8)</sup>. Diante disso, começou-se a buscar estratégias em nível de saúde pública para a diminuição das taxas de infecções oriundas por esse vírus. Uma das medidas foi o desenvolvimento da vacina específica para o HPV, cuja comercialização iniciou em 2006<sup>(9-12)</sup>. A vacinação se destaca no contexto da saúde pública como uma estratégia eficaz, devido ao seu impacto positivo na redução da morbimortalidade de doenças imunopreveníveis, como por exemplo, as doenças causadas pelo HPV.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece que o câncer cervical e as doenças relacionadas ao HPV são um problema global de saúde pública e recomenda a inclusão da vacina nos programas nacionais de vacinação<sup>(12)</sup>.

Ressalta-se que um dos maiores desafios dos serviços de saúde, em relação a vacinação, é assegurar as práticas

de vacinação segura, evitando, ao máximo, os Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI)<sup>(1,2)</sup>. Os ESAVI são caracterizados como qualquer ocorrência indesejada ou não intencional após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico, mas pode estar relacionada, por exemplo, à técnica de aplicação, etc. Os ESAVI podem ser classificados quanto à gravidade e à causalidade<sup>(3,4)</sup>.

Quanto a causalidade, os ESAVI podem estar relacionados à vacina ou a algum dos seus componentes, como os adjuvantes, por exemplo; à qualidade da vacina; à ansiedade ou estresse desencadeados pela vacinação; aos Erros de Imunização; ou podem ser eventos coincidentes, nos quais, o evento não está relacionado à vacina ou a algum produto da mesma, nem à ansiedade ou estresse desencadeados pela vacinação<sup>(5)</sup>, mas sim a uma causa não esclarecida. Nos eventos coincidentes, observa-se uma associação temporal da ocorrência do evento adverso e a vacinação, mas sem a comprovação de umnexo causal entre eles<sup>(5)</sup>.

Os Erros de Imunização podem ser evitados por meio da adoção de boas práticas em imunização e capacitação periódica dos profissionais de saúde que atuam nos serviços de vacinação<sup>(6)</sup>.

Os ESAVI podem ser importantes influenciadores na decisão dos indivíduos receberem ou não uma vacina. Atualmente, no Brasil, a vacina HPV disponibilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Programa Nacional de Imunização (PNI), é a quadrivalente, sendo ofertada na rede de saúde para o sexo feminino e masculino de nove a 14 anos e para população com imunossupressão, de nove a 45 anos, com Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/AIDS), transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes oncológicos<sup>(12)</sup>.

Os desafios que afetam a implantação e a adoção da vacinação do HPV na população dos adolescentes são apontados na literatura como fatores individuais e ambientais e que são fortemente interligados à saúde. Estudos mostram que os fatores individuais se referem à aceitabilidade e adesão à vacina HPV, sendo estes vinculados aos valores, crenças, e informação sobre a epidemiologia do HPV, do câncer e da vacina<sup>(1,13,14)</sup>.

No contexto dos adolescentes, a vacina HPV foi alvo de numerosas falácias que a associavam inadvertidamente aos ESAVI, como eventos relacionados a sexualização precoce, tabus associados a cultura e *fake news*, o que causou temor entre os jovens e seus familiares e aumentou a recusa desta população à vacina HPV<sup>(7,8)</sup>. Além destes fatores, a veiculação de ESAVI associados à essa vacina na mídia e redes sociais, como por exemplos os casos dos adolescentes que estavam desmaiando ao tomarem a vacina, são importantes influenciadores na tomada de decisão dos adolescentes e dos responsáveis de receberem o imunizante<sup>(2,13)</sup>.

Nesse contexto, é relevante sintetizar o conhecimento acerca da ocorrência dos ESAVI, que certamente contribuirá para a discussão das questões sobre a segurança e aceitabilidade da vacina HPV, além de refletir acerca dos aspectos culturais e a fonte de aquisição do conhecimento sobre a vacinação para melhor aderência e, consequentemente, aumento da cobertura vacinal.

Considerando a elevada incidência das infecções pelo HPV, a disponibilidade do imunizante de forma gratuita no Brasil e a baixa adesão à vacinação, este estudo teve por objetivo identificar na literatura a ocorrência de Eventos Supostamente Atribuídos à Vacinação ou Imunização associados à vacina contra o Papilomavírus Humano entre adolescentes de ambos os sexos.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, conduzida segundo recomendações da *Cochrane Handbook* para Revisões Sistemáticas de Intervenções<sup>(15)</sup> e reportada segundo os passos recomendados por *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) Statement<sup>(16)</sup>. O protocolo do estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), identificado pelo número de registro CRD42020182349.

### Estratégia de busca

Esta revisão buscou responder à seguinte questão de pesquisa: “Qual a prevalência e os tipos de ESAVI em adolescentes que receberam a vacina HPV?” Para a busca sistemática, ajustou-se a questão de pesquisa para a

estratégia PECOS<sup>(17)</sup> (*Population, Exhibition, Comparison, Outcomes, Study type*), correspondendo em português a População, Exposição, Comparação, Desfecho e Tipos de estudos (Quadro 1).

**Quadro 1** - Perfil Sociodemográfico dos Enfermeiros e Técnicos de Enfermagem, hospital público do interior do estado de São Paulo, Brasil, 2021

Acronímico	Definição	Descrição
<b>P</b>	Paciente/População (Population)	Adolescentes do sexo feminino e masculino de 9 a 19 anos
<b>E</b>	Exposição (Exhibition)	Vacina *HPV
<b>C</b>	Comparação (Comparison)	Não se aplica
<b>O</b>	Desfecho (Outcomes)	**ESAVI
<b>S</b>	Tipo de estudo (Study type)	Estudos observacionais

Nota: \* HPV - Papilomavírus Humano; \*\* ESAVI - Eventos Supostamente Atribuíveis a Vacinação e ou Imunização.

A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados Embase e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*) via PubMed, sendo que estas duas estão entre as três bases de busca consideradas essenciais pela *Cochrane Collaboration*. A busca foi realizada no mês de abril de 2023. Os termos escolhidos para a busca basearam-se nas palavras chaves identificados em análise preliminar da literatura, e incluíram: “HPV”, “vacina”, “imunização”, “adolescente”, “reações adversas”, “erros” e seus termos associados. Nenhuma restrição de idioma ou período foi usada.

- Estratégia de Busca na MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*)  
 (((“hvp” OR “human papilloma virus” OR “human papilloma virus” OR “papilloma viruses” OR “hvp, human papillomavirus viruses” OR “human papillomavirus viruses” OR “human papillomavirus virus” OR “human papillomavirus virus infection” OR “Papillomavirus Vaccines” OR “HPV Vaccines” OR “Papillomaviridae” OR “Human Papilloma Virus” OR “Human Papilloma Viruses” OR “Papilloma Virus, Human” OR “Papilloma Viruses, Human” OR “Virus, Human Papilloma” OR “Viruses, Human Papilloma” OR “HPV, Human Papillomavirus Viruses” OR “Human Papillomavirus Viruses” OR “Human Papillomavirus Virus” OR “Papillomavirus Virus, Human” OR “Papillomavirus Viruses, Human” OR “Virus, Human Papillomavirus” OR “Viruses, Human Papillomavirus”)) AND ((“Vaccination” OR “Vaccination” OR “Vaccination Coverage” OR “Immunization Programs” OR “Vaccination Refusal” OR “Adverse

Reactions” OR “Medication Errors”)) AND ((“Adolescent” OR “Adolescent” OR “Adolescents” OR “Adolescence” OR “Teens” OR “Teen” OR “Teenagers” OR “Teenager” OR “Youth” OR “Youths” OR “Adolescents, Female” OR “Adolescent, Female” OR “Female Adolescent” OR “Female Adolescents” OR “Adolescents, Male” OR “Adolescent, Male” OR “Male Adolescent” OR “Male Adolescents”)))) AND ((“Prevalence”[Mesh] OR “Prevalence” OR “Prevalences”))

- Estratégia de Busca na Embase

#1 #1 AND #2 AND #3 AND #4

#3 ‘adolescent’/syn

#2 ‘vaccine’/syn OR ‘vaccination’/syn OR ‘immunization’/syn OR ‘vaccination refusal’/syn OR ‘adverse reactions’ OR ‘medication error’/syn

#1 ‘papillomavirus-transformed cell line’/syn OR ‘wart virus’/syn OR ‘papillomaviridae’/syn (‘prevalence’/syn)

### Critérios de elegibilidade

Para a inclusão dos estudos, considerou-se: estudos que investigassem ESAVI após a administração de qualquer tipo da vacina HPV e com as doses completas nos adolescentes de nove a 19 anos de idade, a fim de incluir toda a população desde o início da aplicação da vacina em diferentes países.

Foram excluídos os estudos que avaliavam populações com doenças autoimunes, imunocomprometidas, gestantes, pessoas com doenças inflamatórias, e 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 trabalhos que englobavam população além da faixa etária definida, mas não apresentaram os dados segregados, o estudo foi excluído da análise.

### Seleção dos estudos e extração de dados

A seleção dos estudos e extração de dados foi realizada de modo independente por meio do *software* Rayyan<sup>(18)</sup> por duas duplas de revisores estudiosos na temática abordada. Após a exclusão das duplicidades, examinou-se individualmente os títulos e resumos. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra pelas mesmas duplas e os critérios de elegibilidade foram verificados. As discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os integrantes da dupla e, quando não acordado, foi solicitada a opinião de um terceiro revisor.

Extraíram-se características relevantes de todos os estudos incluídos, tais como: características gerais do estudo (título e autores, ano de estudo, localização geográfica); métodos (desenho do estudo, alocação dos

participantes, resultados medidos relatados, variáveis); características dos participantes (idade) e desfechos (Eventos Adversos Pós-Vacina - EAPV). Em caso de estudo publicado em duplicata, aqueles anteriormente ou o que forneceu informações mais detalhadas foi incluído.

### Avaliação de risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por meio da escala *Newcastle-Ottawa*<sup>(19)</sup>, do *Ottawa Hospital Research Institute*. Este instrumento avalia sete itens do estudo, divididos em três domínios para estudos de coorte: seleção (representatividade da amostra, tamanho da amostra, não respondentes e averiguação da exposição), comparabilidade (ajuste para fatores de confusão) e desfecho (avaliação do desfecho e teste estatístico). Por sua vez, o instrumento para estudos de caso controle possui sete domínios. A escala de avaliação *Newcastle-Ottawa* para estudos de coorte foi adaptada por Wells et al.<sup>(19)</sup> para permitir a avaliação da qualidade dos estudos transversais. Essa escala é explicada por meio da quantidade de estrelas que o artigo recebe, sendo que quanto maior o número de estrelas, menor o risco de viés.

## RESULTADOS

A busca sistemática na literatura identificou 11.016 artigos científicos. Após a remoção das duplicidades, restaram 6.824 trabalhos com potencial para responder à pergunta de pesquisa. Não foram identificados estudos adicionais pela busca manual nas listas de referências. Inicialmente, títulos e resumos foram avaliados e 59 estudos foram selecionados para leitura completa. Ao final desse processo, nove estudos<sup>(20-28)</sup> preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão (Figura 1).

### Características dos Estudos

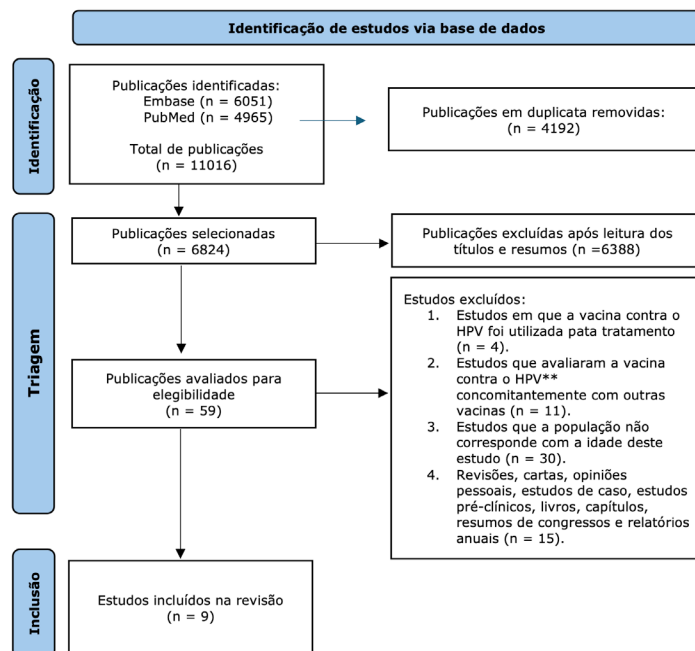
As características dos estudos incluídos estão apresentadas no Quadro 2.

Os artigos foram publicados entre os anos de 2013 e 2021. Em relação ao país de origem, dois foram desenvolvidos nos Estados Unidos da América<sup>(20,21)</sup>, enquanto que a Austrália, Dinamarca, Vietnã/Uganda, Brasil, Coreia do Sul e Japão realizaram um estudo cada<sup>(22,25-28)</sup>, além de um possuir amostra multicêntrica<sup>(23)</sup>.

Em relação ao delineamento, sete estudos eram transversais<sup>(20-25,28)</sup>, um caso-controle<sup>(26)</sup> e um de coorte<sup>(27)</sup>.

Em relação à qualidade metodológica, houve estudos com maior risco de viés<sup>(21,23)</sup> e estudos com menor risco de viés<sup>(20,22,24-28)</sup> (Quadro 3).

**Figura 1** - Fluxograma de busca bibliográfica e extração de dados para a revisão sistemática, elaborado conforme modelo do PRISMA 2020\*



Note: \* PRISMA 2020 - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, 2020; \*\* HPV - Human Papillomavirus.

**Quadro 2** - Estudos incluídos na revisão segundo autor, ano, país, delineamento, idade, tipo de vacina e desfecho/ Eventos Supostamente Atribuídos à Vacinação ou Imunização

Autor	Ano	País	Delineamento	Idade dos participantes	Tipo de Vacina <sup>a</sup> HPV	Desfecho/ <sup>b</sup> ESAVI
Naleway et al. <sup>(21)</sup>	2012	Estados Unidos	Transversal	*11 a 17 anos	<sup>d</sup> 4vHPV	Dor, hematomas, angioedema, síncope e pré-síncope
Jain et al. <sup>(24)</sup>	2013	Vietnã e Uganda	Transversal	10 a 15 anos	<sup>d</sup> 4vHPV <sup>e</sup> 2vHPV	Febre, dor, angioedema local, cansaço, tontura
Martínez-Lavín et al. <sup>(23)</sup>	2015	13 países	Transversal	Média 14 anos	<sup>d</sup> 4vHPV <sup>e</sup> 2vHPV	Dor musculoesquelética, fadiga, dor de cabeça, tontura, parestesias e náuseas, vômitos, fibromialgia.
Crawford et al. <sup>(25)</sup>	2016	Austrália	Transversal	12 a 16 anos	<sup>d</sup> 4vHPV	Erupção cutânea; Urticária / angioedema local; Anafilaxia; Síncope e Outros eventos neurológicos.
Jacobsen et al. <sup>(26)</sup>	2018	Dinamarca	Caso-controle	*12 a 17 anos	<sup>d</sup> 4vHPV	Erupção cutânea; Urticária/angioedema local; Síncope, Dor; Náuseas; Fadiga
Neha et al. <sup>(20)</sup>	2019	EUA	Transversal	*9 a 26 anos	<sup>d</sup> 4vHPV	Erro de medicação; Reações locais (dor, vermelhidão, inchaço e prurido no local da injeção), pirexia, náusea, tontura, diarreia, vômito, fadiga, infecções do trato respiratório superior, dor orofaringe, mialgia e dor de cabeça.
Mauro et al. <sup>(22)</sup>	2019	Brasil	Transversal	9 a 15 anos	<sup>d</sup> 4vHPV	Síncope, tontura, mal-estar, dor de cabeça e náusea. Dor e / ou eritema.
Yoo et al. <sup>(27)</sup>	2021	Coreia do Sul	Coorte	11 a 14 anos	<sup>d</sup> 4vHPV	Enxaqueca
Hineno et al. <sup>(28)</sup>	2021	Japão	Transversal	*11 a 19 anos	<sup>d</sup> 4vHPV	Cefaleia; dor generalizada; Sintomas disautonômicos;

Nota: \* As amostras avaliadas pelos estudos foram compostas, em sua maioria, por indivíduos do sexo feminino, com idade entre 9 e 19 anos. No entanto, alguns estudos (18,19,24,26) incluíram uma população com faixa etária superior à definida nesta revisão. Por apresentarem dados segregados, foram incluídos nesse estudo; <sup>a</sup> HPV - Papilomavírus Humano; <sup>b</sup> ESAVI - Eventos Supostamente Atribuídos à Vacinação ou Imunização; <sup>c</sup> EUA - Estados Unidos da América; <sup>d</sup> 4vHPV- Vacina quadrivalente papilomavírus humano; <sup>e</sup> 2vHPV- Vacina bivalente papilomavírus humano.

**Quadro 3** - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos - Newcastle-Ottawa<sup>(19)</sup>

Estudos	Seleção (máximo de quatro estrelas)	Comparação (máximo de duas estrelas)	Avaliação de resultado (máximo de quatro estrelas)	Pontuação final (máximo de 9)*
Neha, et al. <sup>(20)</sup>	**	*	***	6
Naleway, et al. <sup>(21)</sup>	*	*	**	4
Mauro, et al. <sup>(22)</sup>	*	*	***	5
Martínez, et al. <sup>(23)</sup>	*	*	*	3
Jain, et al. <sup>(24)</sup>	**	*	***	6
Crawford, et al. <sup>(25)</sup>	**	*	***	6
Jacobsen, et al. <sup>(26)</sup>	**	*	**	5
Yoo, et al. <sup>(27)</sup>	***	*	***	7
Hileno et al. <sup>(28)</sup>	***	*	***	7

Nota: \* Evidência forte - achados consistentes entre vários estudos de alta qualidade 6/9; evidência moderada - achados consistentes entre vários estudos de baixa qualidade e/ou um estudo de alta qualidade 4-5/9; Evidência limitada - um estudo de menor qualidade < 4; Evidências conflitantes - achados inconsistentes entre múltiplos estudos; Nenhuma evidência - nenhuma evidência entre estudos.

### Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização

Entre os estudos incluídos na análise, cinco deles objetivaram avaliar todos os tipos de ESAVI após a vacina HPV<sup>(21,23-26)</sup>, três analisaram todos os ESAVI reportados ao sistema de notificação em seu país de origem<sup>(20,22,28)</sup> e um estudo reportou os ESAVI relacionado apenas as reações sistêmicas da vacina contra o HPV<sup>(27)</sup>.

Seis estudos avaliaram os ESAVI reportados referente apenas à vacina quadrivalente contra o HPV<sup>(20-22,25-28)</sup> e

um estudo avaliou os ESAVI referente à vacina bivalente e a quadrivalente<sup>(24)</sup>. Um estudo<sup>(23)</sup> não reportou o tipo de vacina avaliada, porém era relacionado a vacina contra o HPV.

Os ESAVI reportados foram sumarizados em uma tabela conforme a divisão destes eventos em reações locais, sistêmicas e, ainda, aqueles eventos adversos ocasionados por Erros de Imunização (Quadro 4).

**Quadro 4**- Eventos adversos relatados nos estudos segundo reações locais, sistêmicas e erro de imunização

Estudo	Eventos Adversos: Reações Locais	Eventos Adversos: Reações Sistêmicas	Eventos causados por erros na preparação, manuseio ou administração da vacina
Neha, et al. <sup>(20)</sup>	Não reportado	Síncope e dor abdominal	Vacina errada administrada; cronograma inadequado e erros de armazenamento
Naleway, et al. <sup>(21)</sup>	Dor, angioedema, hematomas	Síncope	Não reportado
Mauro et al. <sup>(22)</sup>	Dor e eritema	Síncope	Não reportado
Martínez et al. <sup>(23)</sup>	Dor	Fadiga, Cefaleia, dor neuropática crônica	Não reportado
Jain et al. <sup>(24)</sup>	Dor e angioedema	Febre	Não reportado
Crawford et al. <sup>(25)</sup>	Angioedema e urticária	Síncope, ansiedade e anafilaxia	Não reportado
Jacobsen et al. <sup>(26)</sup>	Dor, angioedema, urticária	Desmaio, vertigem, Fadiga	Não reportado
Yoo, et al. <sup>(27)</sup>	Não reportado	Enxaqueca	Não reportado
Hileno, et al. <sup>(28)</sup>	Dor	Cefaleia, tremores	Não reportado

## DISCUSSÃO

A partir das evidências identificadas na literatura, percebeu-se que a maioria dos eventos ESAVI referiram-se aos eventos no local da injeção, como a dor e edema<sup>(20-26)</sup>. Os ESAVI sistêmicos mais frequentes foram a febre, cefaleia, fadiga e tontura<sup>(20,21,23,28)</sup>. Dessa forma, observa-se que os resultados desse estudo acerca

dos ESAVI associados à vacina contra o HPV não suscitam preocupação quanto à segurança da vacinação em adolescentes, uma vez que esses tipos de eventos são os comumente esperados.

Os eventos adversos locais da vacina contra o HPV de dor e edema são considerados comuns e esperados na população de adolescentes e ainda caracterizados como

uma condição temporária e sem risco de vida<sup>(20)</sup>. Esses eventos devem ser notificados e monitorados pela equipe de saúde por meio do sistema de vigilância para um melhor manejo e acompanhamento, e caso algum deles evolua para uma consequência mais grave ou crônica, também deve ser reportado.

Além disso, os possíveis ESAVI da vacina contra o HPV, tanto os locais quanto os sistêmicos, devem ser informados aos pacientes previamente. Em relação aos adolescentes, além de informá-los à respeito dos possíveis ESAVI, é de suma importância informar seus pais/responsáveis, uma vez que a informação prévia permite uma melhor atenção por parte de ambos e possibilita que eles reportem os ESAVI ao serviço de saúde, caso ocorram, eliminando assim os possíveis eventos associados as “fakes News” e estigmas sobre tais eventos<sup>(21,29)</sup>.

Quanto aos erros de imunização, um estudo apresentou relação com a administração errada, cronograma inadequado e erros de armazenamento da vacina contra o HPV<sup>(20)</sup>. De acordo com o Comitê Consultivo Global da OMS sobre segurança de vacinas, o uso de vacinas vencidas ou que foram expostas às temperaturas extremas, a aplicação inadvertida da vacina em indivíduos que apresentam alguma contra-indicação clínica ou farmacológica, a utilização de diluentes inadequados, técnica ou via incorreta de administração da vacina e a administração de dose inadequada ou fora do prazo recomendado configuram erros de imunização que podem ocasionar reações locais ou sistêmicas no indivíduo vacinado<sup>(12)</sup>. Esses erros podem provocar impacto negativo à população e aos serviços de saúde. Dentre os prejuízos associados a eles, destacam-se o comprometimento da resposta imune frente ao imunobiológico, o aumento dos custos para os serviços de saúde e a redução da confiança da população, o que impacta diretamente nas coberturas vacinais<sup>(4,5,29)</sup>.

Os erros de imunização podem ser evitados por meio da adoção de estratégias que visam assegurar o bom funcionamento da cadeia de frio e as boas práticas em imunização<sup>(4,6)</sup>, como: o monitoramento contínuo da temperatura do imunobiológico em todas as etapas da cadeia de frio, desde o laboratório produtor até as salas de vacinas; quando for necessária a reconstituição do imunobiológico, esta deverá ser realizada utilizando o diluente fornecido pelo fabricante; a vacina reconstituída deve ser usada dentro do prazo máximo de seis horas, sendo descartada ao final de cada dia de trabalho; os imunobiológicos devem ser armazenados em câmaras frias exclusivas; os trabalhadores devem ser treinados e supervisionados durante a prática de imunização; os eventos adversos devem ser notificados, investigados e acompanhados, a fim de identificar as suas causas e esta-

belecer estratégias para correção dos processos que estão relacionados com a sua ocorrência<sup>(4)</sup>.

Alguns estudos apontam que os Eventos Adversos Pós-Vacina podem ser explicados pela complexidade do esquema de imunização, aumento da quantidade de imunobiológicos que foram incluídos no calendário vacinal nas últimas décadas, além da conscientização do profissional da saúde quanto a importância da notificação desses eventos<sup>(6,30,31)</sup>.

Além disso, vale reforçar que o medo de possíveis eventos adversos é, no entanto, um dos principais determinantes da hesitação da vacina contra o HPV e de minar a confiança do público às vacinas. Portanto, é de extrema importância estudos que avaliem a farmacovigilância e os eventos adversos dessa vacina na população de adolescentes, visto que eventos como os citados acima podem influenciar na adesão e por sua vez nas taxas de cobertura da vacina contra o HPV<sup>(28,32)</sup>.

Algumas possíveis limitações devem ser consideradas neste estudo. Apesar de extensa pesquisa realizada, um pequeno número de artigos foi encontrado para cada resultado, implicando em limitada representação do cenário global. Apesar disso, este estudo empregou metodologia rigorosa, baseada nas diretrizes *Cochrane Collaboration* e, com os resultados apresentados, foi possível de identificar as principais causas de ESAVI com a vacina contra o HPV entre adolescentes da faixa etária de 9 a 19 anos.

## CONCLUSÃO

A vacina contra o HPV é segura para a população de adolescentes, visto que a ocorrência dos ESAVI reportados foram apenas os já previstos para esse tipo de vacina e não foram identificados eventos novos ou inesperados que suscitasse preocupação quanto a segurança dessa vacina. Assim, reitera-se a vacina contra o HPV com importante estratégia para diminuir a morbidade e mortalidade global dos cânceres associadas ao HPV.

## Financiamento

Esta pesquisa não recebeu apoio financeiro.

## Conflito de Interesses

Nenhum.

## Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a contribuição do Observatório de Pesquisa em Vacinação/Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais.

### Contribuições dos autores - CRediT

**BMOL:** concepção; curadoria de dados; análise formal de dados; investigação; metodologia; validação; escrita - rascunho original e escrita - revisão e edição.

**TPRS:** concepção; curadoria de dados; análise formal de dados; investigação; metodologia; validação; escrita - rascunho original e escrita - revisão e edição.

**APVF:** concepção; curadoria de dados; análise formal de dados; investigação; metodologia; validação e escrita - revisão e edição.

**CKD:** concepção; supervisão; validação e escrita - revisão e edição.

**TMRS:** concepção; supervisão; validação e escrita - revisão e edição.

**AESN:** concepção; curadoria de dados; análise formal de dados; investigação; metodologia; validação; escrita - rascunho original e escrita - revisão e edição.

**NSC:** concepção; curadoria de dados; análise formal de dados; investigação; metodologia; validação; escrita - rascunho original e escrita - revisão e edição.

**FPM:** concepção; administração do projeto; supervisão; validação e escrita - revisão e edição.

### REFERÊNCIAS

- Howard N, Gallagher KE, Mounier-Jack S, Burchett HED, Kabakama S, LaMontagne DS, et al. What works for human papillomavirus vaccine introduction in low and middle-income countries? *Papillomavirus Res.* 2017 Dec 4;22-5. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.06.003>
- Ferrer HB, Trotter C, Hickman M, Audrey S. Barriers and facilitators to HPV vaccination of young women in high-income countries: a qualitative systematic review and evidence synthesis. *BMC Public Health* 2014;14:700. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-700>
- Freeman LK. Adverse events following immunization. *Can Fam Physician [Internet].* 2019 Mar [cited 2023 Jan 10];65(3):163. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6515964/>
- World Health Organization. How do vaccines work? Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance This report from the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with WHO covers the activities and outputs of the CIOMS/WHO. [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2023 Jan 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work>
- World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 14]. Available from: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/206144/9789241507769\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/206144/9789241507769_eng.pdf?sequence=1)
- Bisetto LH, Ciosak SI. Análise da ocorrência de evento adverso pós-vacinação decorrente de erro de imunização. *Rev Bras Enferm.* 2017 Jan-Feb;70(1):87-95. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0034>
- Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One [Internet].* 2012 Mar 28 [cited 2023 Feb 28];7(3):e33536. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22470453/>
- Laz TH, Rahman M, Berenson AB. An update on human papillomavirus vaccine uptake among 11-17 year old girls in the United States: National Health Interview Survey, 2010. *Vaccine.* 2012 Apr 2;30(24):3534-40. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.067>
- Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: A pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016 July;4(7):e453-63. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30099-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30099-7)
- Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Aug 16;68(32):698-702. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2014 Sept 13;136(5):E359-86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- World Health Organization. Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes [Internet]. 2016 [cited 2023 Abr 14]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/253123>
- Lobão WM, Duarte FG, Burns JD, Santos CAST, Almeida MCC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLoS One [Internet].* 2018 Nov 12 [cited 2023 Jan 14];13(11):e0206726. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30418980/>
- Sundaram N, Voo TC, Tam CC. Adolescent HPV vaccination: empowerment, equity and ethics. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Aug 2;16(8):1835-40. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1697596>
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 16]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>



16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
17. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise dos estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. 2014 [cited 2023 Dec 20]. Available from: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_fatores\\_risco\\_prognostico.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_fatores_risco_prognostico.pdf)
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
19. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analysis [Internet]. 2000 [cited 2023 Jan 10]. Available from: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
20. Neha R, Subeesh V, Beulah E, Gouri N, Maheswari E. Postlicensure surveillance of human papillomavirus vaccine using the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2017. *Perspect Clin Res*. 2020 Jan-Mar;11(1):24-30. [https://doi.org/10.4103/picr.PICR\\_140\\_18](https://doi.org/10.4103/picr.PICR_140_18)
21. Naleway AL, Gold R, Drew L, Riedlinger K, Henninger ML, Gee J. Reported adverse events in young women following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. 2012 Apr 13;21(4):425-32. <https://doi.org/10.1089/jwh.2011.2895>
22. Mauro AB, Fernandes EG, Miyaji KT, Arantes BA, Valente MG, Sato HK, et al. Adverse events following Quadrivalent HPV vaccination reported in Sao Paulo State, Brazil, in the first three years after introducing the vaccine for routine immunization (March 2014 to December 2016). *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 2019 Sept 12;61. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201961043>
23. Martínez-Lavín M, Martínez-Martínez LA, Reyes-Loyola P. HPV vaccination syndrome. A questionnaire-based study. *Clin Rheumatol*. 2015 Sept 10;34(11):1981-3. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3070-3>
24. Jain KM, Paul P, LaMontagne DS. Monitoring adverse events following immunisation in developing countries: experience from human papillomavirus vaccination demonstration projects. *Sex Health*. 2013 Dec 14;(1):57-63. <https://doi.org/10.1071/SH11161>
25. Crawford NW, Hodgson K, Gold M, Buttery J, Wood N, AEFI-CAN network. Adverse events following HPV immunization in Australia: Establishment of a clinical network. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 July 26;12(10):2662-5. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1192737>
26. Jacobsen SU, Valentiner-Branth P, Mølbak K. Examining determinants for reporting suspected adverse events following HPV vaccination in Denmark. *Vaccine*. 2018 Sept 7;36(41):6158-62. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.061>
27. Yoon D, Lee JH, Lee H, Shin JY. Association between human papillomavirus vaccination and serious adverse events in South Korean adolescent girls: nationwide cohort study. *BMJ*. 2021 Jan 29;372:m4931. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4931>
28. Hineno A, Ikeda SI. A Long-Term Observation on the Possible Adverse Effects in Japanese Adolescent Girls after Human Papillomavirus Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021 Aug 4;9(8):856. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080856>
29. Hibbs BF, Moro PL, Lewis P, Miller ER, Shimabukuro TT. Vaccination errors reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, (VAERS) United States, 2000-2013. *Vaccine*. 2015 May 14;33(28):3171-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.006>
30. Leroy Z, Broder K, Menschik D, Shimabukuro T, Martin D. Febrile seizures after 2010-2011 influenza vaccine in young children, United States: a vaccine safety signal from the vaccine adverse event reporting system. *Vaccine*. 2012 Feb 20;30(11):2020-3. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.042>
31. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, Revzina N, Tepper N, Kissin D, et al. Adverse events following administration to pregnant women of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 June 21;205(5):473.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.047>
32. Moura LD L, Codeço CT, Luz PM. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. *Rev. bras. epidemiol*. 2020 Dec 18;24:1-12. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210001>