



ARTIGO DE REVISÃO

Vacinação contra HPV em países de baixa e média renda: é hora de otimizar cronogramas e recomendações? ☆

Luisa Lina Villa ^{a,b,*}, Rosana Richtmann ^{c,d}

^a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brasil

^d Grupo Santa Joana, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 3 de outubro de 2022; aceito em 9 de novembro de 2022

PALAVRAS CHAVES

HPV;
Vacinas;
Doses;
Câncer do colo do útero;
Esquema vacinal;
Imunogenicidade

Resumo

Objetivos: Vacinas profiláticas de HPV são ferramenta fundamental para a redução de infecções e tumores causados pelos tipos mais prevalentes desses vírus, como aponta esta revisão. Inúmeros países adotaram programas de imunização que recomendam a vacinação contra HPV para meninas e adolescentes entre 9 e 14 anos de idade e, em alguns deles, também para meninos. Os programas também contemplam a imunização de adultos, particularmente no caso de indivíduos com diferentes imunodeficiências.

Fontes de dados: As vacinas disponíveis são recomendadas para a prevenção de tumores da cérvix uterina, vulva, vagina, pênis e canal anal. Além disso, duas das vacinas previnem a ocorrência de verrugas genitais, tendo sido indicadas recentemente para a prevenção dos cânceres de orofaringe.

Síntese de dados: Com base na evidência de que as respostas de anticorpos em meninas foram não inferiores após duas doses em comparação com três doses, vários países decidiram reduzir de três para duas doses o esquema de vacinação para meninas e meninos até 14 anos de idade, com intervalo de seis meses entre as doses. Recentemente, vem se acumulando conhecimento sobre a imunogenicidade, duração de proteção e eficácia de esquemas de uma única dose da vacina HPV em meninas e mulheres jovens.

Conclusão: A vacinação de dose única contra o HPV poderia reduzir substancialmente a incidência de pré-câncer e câncer cervical atribuíveis ao HPV, com custos reduzidos para fornecimento de vacinas e implementação simplificada, permitindo que mais países introduzam a vacinação contra o HPV ou aumentem a adesão da população alvo.

0021-7557/© 2022 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Epidemiologia e carga da doença

A infecção pelo vírus HPV é globalmente disseminada, considerada a mais frequente infecção sexualmente transmissível em todo mundo. Isso acontece pelo facilitado mecanismo de

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.11.002>

☆ Como citar este artigo: Villa LL, Richtmann R. HPV vaccination programs in LMIC: is it time to optimize schedules and recommendations?. J Pediatr (Rio J). 2023;99(S1):S57-S61.

* Autor para correspondência.

E-mail: l.villa@hc.fm.usp.br (L.L. Villa).

0021-7557/© 2022 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

transmissão do HPV, através de contato sexual, entre outras formas de contato. Estima-se que a chance de uma pessoa ter contato com o vírus durante a vida chega a 80%. Uma vez infectada, a pessoa poderá ter remissão e eliminação viral espontâneas, o que ocorre na maioria dos pacientes, ou evoluir para infecção persistente e mais tarde progredir para diferentes graus de displasia e câncer. Segundo o Instituto Nacional do Câncer do Ministério da Saúde do Brasil (INCA), em 2022 o Brasil deve registrar 16.710 casos novos de câncer de colo do útero, o que representa um risco considerado de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres.¹

Vacinas profiláticas contra HPV

Os inúmeros ensaios clínicos das vacinas profiláticas recombinantes contendo VLPs (*virus-like particles*) dos tipos de HPV mais comumente encontrados em cânceres, conduzidos a partir dos anos 2000, revelaram se tratar de vacinas seguras, altamente imunogênicas e eficazes na prevenção de infecções e lesões causadas pelos HPVs contidos nas vacinas.² Por isso, essas vacinas foram recomendadas pela Organização Mundial da Saúde como estratégia efetiva para controlar as infecções e tumores causados por HPV, com destaque para o câncer do colo do útero.³ São quatro as vacinas profiláticas aprovadas para uso em humanos: a vacina de quatro tipos de HPV 6, 11, 16, 18 (Gardasil®, Merck & Co.), a vacina de dois tipos de HPV 16 e 18 (Cervarix®, Glaxo Smithkline, UK), a vacina de nove tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (Gardasil9®, Merck & Co., USA), a vacina de dois tipos de HPV 16 e 18 (Cecolin®, Xiamen Inovax Biotech, China). Todas elas são unicamente profiláticas, podendo ser administradas em ampla faixa etária de mulheres e homens, mas são mais efetivas quando administradas em indivíduos ainda não expostos aos HPVs. Assim, são as crianças e adolescentes (9-14 anos) a população alvo de programas nacionais de imunização com essas vacinas. No Brasil, o Plano Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde adotou a vacina de quatro tipos de HPV (Gardasil®). Nessa faixa etária, recomenda-se a aplicação de duas doses da vacina, com intervalo de seis a 15 meses, de acordo com estudos que compararam os níveis das respostas imunes disparadas por duas ou três doses da vacina. No entanto, acima de 15 anos, para quaisquer adultos, incluindo indivíduos imunocomprometidos (iatrogenicamente, ou por HIV, ou portadores de imunodeficiência congênita) em qualquer faixa etária, recomenda-se a aplicação de três doses da vacina, usando o esquema de 0, 1-2, 6-12 meses). Não há contraindicação para mulheres amamentando, mas as vacinas de HPV não devem ser administradas em mulheres grávidas. Além disso, é segura a coadministração com outras vacinas atenuadas ou recombinantes.³

Resultados após implantação das vacinas

Passados alguns anos após a introdução de vacinas profiláticas contra HPV em programas nacionais de imunização, acumularam-se artigos oriundos de diferentes países revelando a redução das infecções pelos tipos de HPV vacinais. Ainda mais relevante, a demonstração da redução de tumores benignos

causados por HPV de baixo risco, além de lesões displásicas precursoras de câncer, causadas por HPV de alto risco, principalmente os tipos 16 e 18.⁴ Ainda mais importantes são os resultados publicados em 2020, que revelam a redução de risco de câncer do colo do útero em mulheres suecas vacinadas com Gardasil®.⁵ Isso vem a confirmar o grande potencial de significativa redução desses tumores, e potencialmente de outros tumores causados por HPVs, havendo a perspectiva de se observar sua eliminação em países com altas coberturas de imunização da população.

Apesar de resultados tão positivos, a melhor perspectiva de controle do câncer do colo do útero, em condições ideais de cobertura e alta efetividade, não superaria 70% dos casos considerando-se que os principais estudos epidemiológicos mundiais calculam a proporção de câncer atribuídos a HPV em 40%-50% para HPV 16 e 15%-20% para HPV 18. Assim, no final dos anos 2000, acumularam-se resultados de uma vacina contendo cinco tipos adicionais de HPVs de alto risco (31, 33, 45, 52 e 58) (Gardasil9®) que, juntamente aos tipos 16 e 18, são responsáveis por aproximadamente 90% dos cânceres de colo do útero.⁶ Essa vacina, aprovada no Brasil em 2017 mas ainda não disponível, foi recomendada para crianças e mulheres de 9 a 45 anos para a prevenção de câncer cervical, vulvar, vaginal, anal, e suas lesões precursoras (como displasias de diferentes graus) causados pelo HPV tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. No sexo masculino, a vacina é indicada entre 9 a 45 anos para a prevenção de câncer de pênis e de ânus, e suas lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos HPVs tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. Além disso, essa vacina é recomendada para a prevenção de verrugas genitais e anais causadas pelo HPV tipos 6 e 11. Assim como a vacina quadrivalente, Gardasil9® pode ser coadministrada com outras vacinas como contra meningococo, tétano, difteria e coqueluche acelular (tríplice bacteriana -TDap).

É importante destacar que os tipos de alto risco de HPV também estão relacionados à proporção significativa de cânceres da orofaringe, causados principalmente por HPV 16. Vem-se observando um aumento significativo da incidência em homens, que se atribui às infecções por HPV 16 na orofaringe, que inclui a base da língua, o palato mole, a parede lateral e posterior da garganta e as amígdalas (tonsilas palatinas). Nos EUA, as estimativas mais recentes feitas pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, USA), o câncer de orofaringe atribuível ao HPV superou o câncer do colo do útero como o tipo mais prevalente de câncer relacionado ao HPV naquele país.⁷ Pelo exposto, e diante dos resultados preliminares dos ensaios clínicos, ainda não finalizados, recentemente a agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) aprovou nova indicação da vacina nonavalente (Gardasil9®) para a prevenção de câncer de orofaringe e outros tumores de cabeça e pescoço causados pelo HPV tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58.⁸

Está claro, portanto, que o benefício dessas vacinas deve ser estendido também para os homens, uma vez que os mesmos sofrem de lesões benignas e tumores causados por HPV. Além disso, apesar da comprovação da imunidade de rebanho induzida por essas vacinas, a proteção é limitada a mulheres e homens heterossexuais, em situações de elevada cobertura vacinal, não beneficiando aos homossexuais e bissexuais. Assim, diversos países no mundo, incluindo a maioria dos países da América Latina, introduziram a vacinação de meninos, visando estender o benefício e acelerar a redução da carga viral o que,

em última análise, contribuirá para a redução das infecções por HPV e doenças associadas para todos, contribuindo para a redução de inequidades em saúde pública.

As vacinas contra o HPV também se mostram muito interessantes para seu uso em populações especialmente vulneráveis a infecção, doença e câncer relacionado aos HPV. Assim, hoje no Brasil a vacina quadrivalente do HPV está disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs) para adultos independente do gênero, até a idade de 45 anos, portadores de neoplasia, transplante de órgão sólidos, transplante de célula hematopoiética e pacientes vivendo com HIV/AIDS. Nessas situações especiais, independentemente da idade, recomenda-se esquema de três doses (0, 2 e 6 meses).

Outras situações especiais também se beneficiariam da vacinação, pelo maior risco de aquisição e exposição ao HPV, como vítimas de abuso sexual e homens que fazem sexo com homens, porém ainda não foi incorporada no Brasil a vacinação para essas situações.^{9,10}

A segurança das vacinas contra o HPV foi amplamente estudada usando a experiência acumulada em ensaios clínicos e programas de imunização já implantados em vários países na última década.¹⁰ Até o momento, a OMS e várias Sociedades Científicas e Organizações as considera seguras e não associadas ao desenvolvimento de doenças autoimunes, tromboembolismo, doenças neurológicas, paralisia de Bell, síndrome de Guillain-Barré, dor do complexo regional síndrome (CRPS), síndrome de taquicardia ortostática (POTS) ou morte.^{11,12} Apesar disso, a identificação de casos isolados de efeitos adversos em alguns países, incluindo o Brasil, aliada à disseminação indiscriminada de boatos na mídia e nas redes sociais gerou um sentimento de insegurança. Além disso, o fortalecimento dos movimentos antivacinas tem influência negativa nas taxas de cobertura da população.

Novos esquemas vacinais

Com base na evidência de que as respostas de anticorpos em meninas foram não inferiores após duas doses em comparação com três doses,¹³ vários países decidiram reduzir de três para duas doses o esquema de vacinação para meninas e meninos até 14 anos de idade, com intervalo de seis meses entre as doses.¹⁴ Recentemente, vem se acumulando conhecimento sobre a imunogenicidade, duração de proteção e eficácia de esquemas de uma única dose da vacina HPV em meninas e mulheres jovens.¹⁵ A vacinação de dose única contra o HPV, se eficaz, seria tremendamente vantajosa, simplificando a implementação de programas nacionais, melhorando coberturas vacinais e diminuindo os custos.

O principal estudo vem do Quênia, onde se realizou um ensaio clínico controlado randomizado, duplo cego de dose única nonavalente (infecção por HPV 16/18/31/33/45/52/58/6/11) ou bivalente (infecção por HPV 16/18) contra o HPV em comparação com a vacinação meningocócica entre mulheres quenianas de 15 a 20 anos de idade.¹⁶ O desfecho primário foi infecção persistente por HPV do tipo vacinal incidente no mês 18 pós-randomização. Demonstrou-se que uma única dose de vacina contra o HPV foi cerca de 98% eficaz na prevenção de infecções persistentes por HPV causadas por HPV-16/18, os tipos de HPV mais comuns responsáveis por 70% dos cânceres cervicais.¹⁷ Dois estudos observacionais de alta qualidade na Índia e na Costa Rica mostram que a proteção contra infecções por

HPV após uma única dose é semelhante a duas ou três doses e dura pelo menos 10 anos após a vacinação.^{18,19}

Um esquema de vacinação de dose única contra o HPV é ainda apoiado por evidências baseadas em modelos que mostram consistentemente que a vacinação de dose única, em locais que ainda não introduziram vacinas contra o HPV, levará a uma redução substancial nos casos de câncer do colo do útero. Além disso, alcançar mais coortes de meninas com uma dose única evitará muito mais casos de câncer do colo do útero do que vacinar menos meninas com uma segunda dose.

Outro ensaio clínico randomizado realizado na Tanzânia (*Dose Reduction Immunobridging and Safety Study - DoRIS*) avaliou a resposta imune protetora para prevenção de câncer cervical em meninas soro negativas para o vírus HIV de 9 a 14 anos, com diferentes vacinas e esquemas vacinais. Foram utilizadas as vacinas bivalente e nonavalente contra o HPV, em esquemas de uma, duas ou três doses (seis braços distintos). O tempo de seguimento foi de pelo menos 36 meses, e deverá continuar a observação. Os resultados obtidos até o momento com análise utilizando *immunobridging* mostrou que esquema de dose única se mostrou protetor para infecção persistente para o HPV no grupo estudado.²⁰

Após revisão e avaliação pelo grupo técnico, as evidências atuais apoiam a conclusão de que a vacinação de dose única contra o HPV das vacinas bivalente (Cervarix®), quadrivalente (Gardasil®) e nonavalente (Gardasil® 9) confere proteção equivalente ou quase equivalente a vacinação em duas doses. Os dados acumulados até o momento e a recente recomendação do SAGE/OMS - *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization da Organização Mundial da Saúde* - são promissores para países que ainda não introduziram ou estão lutando para alcançar todas as populações elegíveis.²¹ Com custos muito reduzidos para fornecimento e entrega de vacinas e implementação simplificada, permitindo que mais países introduzam a vacinação contra o HPV ou aumentem a adesão, a vacinação de dose única contra o HPV poderia reduzir substancialmente a incidência de pré-câncer e câncer cervical atribuíveis ao HPV.

Os dados acumulados até o momento sobre a vacinação de dose única contra o HPV fornecem fortes evidências de que essa estratégia terá forte impacto na luta contra o câncer do colo do útero. Assim, em abril de 2022, a SAGE recomenda atualizar os esquemas de dose para HPV da seguinte maneira:

- Esquema de uma ou duas doses para o alvo primário de meninas de 9 a 14 anos;
- Esquema de uma ou duas doses para mulheres jovens de 15 a 20 anos;
- Duas doses com intervalo de seis meses para mulheres com mais de 21 anos.

Indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles com HIV, devem receber três doses, se possível, e, se não, pelo menos duas doses. Há evidências limitadas sobre a eficácia de dose única neste grupo.

Em relação ao Brasil e à possibilidade de implantação da recomendação de dose única para jovens dentro do PNI, apesar das evidentes vantagens em termos de saúde pública num país com nossas dimensões, ainda faltam dados sobre persistência de proteção e seguimento de longo prazo. De fato, há ensaios clínicos sendo realizados em diversos países do mundo para comparar a eficácia de uma dose quando comparada com

duas ou três doses. Esses resultados, esperados nos próximos anos, poderão orientar as decisões tomadas por programas de imunização públicos em diferentes nações. De qualquer maneira, é muito importante estabelecer estratégias de monitoramento e vigilância epidemiológico para ter acompanhamento adequado dessa coorte de meninas que receberão esquema de dose única.

Outro aspecto a considerar são as recomendações relacionadas à aplicação de vacinas contra HPV de diferentes composições. Assim, nos casos de vacinações iniciadas com outros tipos de vacinas contra o HPV, a vacina nonavalente pode ser usada para continuar ou completar a vacinação, visando ampliar a cobertura dos tipos vacinais adicionais. Além disso, para aqueles que completaram a vacinação com a vacina de menor valência, a vacinação adicional com a vacina nonavalente pode ser determinada clinicamente, considerando as circunstâncias de cada caso.

A nível global, a aceitação da vacina que salva vidas e pretende levar à eliminação mundial do câncer do colo uterino tem sido lenta e a cobertura nos países mais necessitados é muito inferior à meta de 90%. De fato, em 2020 a cobertura global com duas doses foi de apenas 13%. Vários fatores influenciaram a lenta aceitação e a baixa cobertura das vacinas contra o HPV, incluindo desafios de fornecimento, bem como os desafios programáticos e custos relacionados à entrega de dois regimes para meninas mais velhas que normalmente não fazem parte dos programas de vacinação infantil. Soma-se a isso o custo relativamente alto das vacinas contra o HPV, principalmente para países de renda média.²²

Na data de 03 de agosto de 2020, durante a assembleia da OMS, firmou-se o seguinte termo: “*Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem and its associated goals and targets for the period 2020-2030*”, como ação e compromisso global. A instituição de dose única de vacinação contra o HPV poderá alavancar esse desejo, porém distante objetivo.²³ Há também que considerar questões de custo para implementação e manutenção de programas de vacinação contra o HPV, o que para muitos países é de considerável dificuldade, que dependem de escalonamento de prioridades e decisões políticas complexas e nem sempre objetivas.

Finalmente, o desconhecimento sobre o risco das doenças provocadas por HPV continua a ser um grande empecilho para se alcançarem altas de coberturas da população tanto em relação às intervenções primárias quanto secundárias no controle desses tumores. Portanto, quaisquer ações educativas envolvendo os mais diferentes níveis da população leiga e profissionais da saúde torna-se ferramenta essencial para controlar a disseminação de informações errôneas e neutralizar ações de grupos antivacinas. O esforço empenhado será grandemente recompensado com a redução das taxas de câncer de colo de útero e outros tumores causados por HPV, que já começa a ser observada em diversos países do mundo.

Conflito de interesses

Luisa Lina Villa: Foi investigadora de ensaios clínicos de Gardasil®, Merck, Sharp & Dohme, e é palestrante ocasional sobre vacinas de HPV.

Rosana Richtmann: Palestrante ocasional sobre vacinas HPV.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Controle do Câncer do Colo do Útero [Citado em 27 de Outubro de 2022]. Disponível em: www.inca.gov.br/utero.
2. Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV vaccine: Updates and highlights. *Acta Oncol.* 2019;63:159-68.
3. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:241-68.
4. Lee LY, Garland S. HPV vaccination: the population impact. *F1000Res.* 2017;6:866.
5. Lei J, Ploner A, Elfstrom M, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and risk of cervical cancer. *New Engl J Med.* 2020;383:1340-8.
6. Moreira E, Giuliano AR, de Hoon J, Iversen OE, Joura EA, Restrepo J, et al. Safety profile of the 9-valent human papillomavirus vaccine: assessment in prior quadrivalent HPV vaccine recipients and in men 16 to 26 years of age. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14:396-403.
7. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical and oropharyngeal cancer. One cause, two diseases. *Cancer.* 2017;123:2219-29.
8. GARDASIL 9. [Citado em 21 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9>.
9. Brasil. Vacina HPV quadrivalente é ampliada para homens de até 45 anos com imunossupressão. Atualizado em 05/08/2022. [Citado em 7 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/julho/vacina-hpv-quadrivalente-e-ampliada-para-homens-de-ate-45-anos-com-imunossupressao>.
10. Deutsch SA, Benyo S, Xie S, Carlin E, Andaloro B, Clagg B, et al. Addressing human papillomavirus prevention during pediatric acute sexual assault care. *J Forensic Nursing.* 2018;14:154-61.
11. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. *A Cochrane review of randomized trials.* *Expert Rev Vaccines.* 2018;17:1085-91.
12. Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estgrich CG, Pahlke SC, O'Brien KK, et al. Summary of the evidence of the safety, efficacy and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. *J Am Dent Assoc.* 2020;151:245-54.
13. Dobson S, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women. *JAMA.* 2013;309:1793-802.
14. Brotherton JM. Human papillomavirus vaccination update: Nonavalent vaccine and the two-dose schedule. *Aust J Gen Pract.* 2018;47:417-21.
15. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmay PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine.* 2018;36:4783-91.
16. Barnabas RV, Brown ER, Onono M, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22:661.
17. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *NEJM evidence.* 2022;1:EVIDoA2100056.
18. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:775-86.
19. Basu P, Malvi SG, Joshi S, Bhatla N, Muwonge R, Lucas E, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22:1518-29.

20. Baisley K, Kemp T, Kreimer A, Basu P, Chagalucha J, Hildesheim A, et al. Comparing one dose of HPV vaccine in girls aged 9-14 years in Tanzania (DoRIS) with one dose of HPV vaccine in historical cohorts: an immunobridging analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Global health*. 2022;10: e1485-93.
21. WHO. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer. [Citado em 11 de setembro de 2022]. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer).
22. WHO. Weekly epidemiological record (WER). 2022;97:261-76.
23. WHO. Cervical Cancer Elimination Initiative. [Citado em 7 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>.