

Artigo de revisão

Eficácia e segurança da vacinação contra o Papiloma Vírus Humano no programa nacional de imunização

Niquirilo AT^a e Barbosa AMRB^{ab}

a: Faculdades Metropolitanas Unidas

b: Instituto Fleming de Análises Clínicas e Biológicas

Resumo

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é responsável por inúmeros casos de câncer em todo mundo. Desde que foi salientada essa relação, a criação de vacinas contra o vírus se tornou um método preventivo de extrema importância contra as infecções e o desenvolvimento da doença. Várias pesquisas vêm surgindo com intuito de esclarecer problemas relacionados à vacinação contra o HPV, dentre elas, a eficácia do método de vacinação preventivo, a faixa etária em que é oferecida para população e seus riscos biológicos. A partir de 2014, a vacina quadrivalente contra o HPV (Gardasil®) passou a ser oferecida pelo Sistema Único de saúde (SUS). Antes disso, era disponibilizada apenas em postos da rede privada de vacinação. O objetivo do trabalho é levantar os estudos utilizados para determinar eficácia e segurança da vacina Anti-HPV utilizada no plano nacional de imunização, bem como a determinação da faixa etária da população alvo. Os dados demonstraram maior eficácia em meninas sem contato prévio com o vírus e não se mostrou nociva à saúde. Mesmo sendo disponível gratuitamente para meninas, em uma faixa etária específica, é importante a vacinação de meninas e meninos para prevenção de casos de câncer por HPV junto com a realização de exames de prevenção.

Palavras-chave: gardasil, HPV, quadrivalente, oncogênico, prevenção, SuS

Abstract

The Human Papilloma Virus (HPV) is responsible for numerous cases of cancer worldwide, since it was highlighted this relation, the creation of vaccines against the virus is an extremely important preventive method against infections and the disease development. Several research are appearing with purpose to clarify related problems about vaccination against HPV, among them, the effectiveness of preventive vaccination method, the age range in which it is offered to the population and their biological risks. From 2014, began to be offered by the Unified Health System (SUS) the quadrivalent HPV vaccine (Gardasil®). Before that it was only available in the private vaccination service stations. The study's objective is to raise the studies used to determine efficacy and safety of Anti-HPV vaccine used in national immunization program and the determination of the age of the target population. The data demonstrated greater effectiveness in girls without prior contact with the virus and was not harmful to health. Even though it is available for free for one age group of the population, it is important to vaccinate girls and boys to prevent HPV cancers along with preventive examinations.

Keywords: gardasil, HPV, quadrivalent, oncogenic, prevention, SUS

Introdução

O Câncer do colo do útero tem o quarto maior índice de óbito de mulheres por câncer no mundo, chegando a ser responsável por aproximadamente 265 mil mortes no ano de

2012 e possuir uma estimativa de 530 mil novos casos por ano. No Brasil, a estimativa para 2016 é de 16.340 novos casos^{1,2}. É uma doença que pode ser prevenida por métodos de rastreamento e, no Brasil, este é feito por meio do exame de Papanicolaou, que permite diagnosticar as lesões precursoras da doença, especialmente a lesão intraepitelial de alto grau. A confirmação do diagnóstico citológico é feito por estudo histopatológico que apresente a presença de neoplasia intraepitelial de grau II (NICII) ou neoplasia intraepitelial de grau III (NICIII)³.

Existem vários fatores associados ao desenvolvimento do câncer do colo do útero, mas como comprovado por Harald Zur Hausen, no fim da década de 70, o fator necessário para o surgimento do câncer é o agente etiológico Papiloma Vírus Humano (HPV) que é capaz de induzir a carcinogênese⁴. Quando sozinho, ou seja, apenas o agente, não é um fator determinante para a manifestação dos casos, mas quando associado a fatores culturais e comportamentais, o HPV é indispensável para a formação das lesões. Dentre esses fatores, são citados tabagismo, múltiplos parceiros sexuais, uso de contraceptivos hormonais, processos inflamatórios moderados, idade inferior a 20 anos, não uso de preservativos e alterações no pH vaginal. Desse modo, quando associados à presença do vírus, propiciam o desenvolvimento das lesões que levam à carcinogênese^{5,6,7,8}. O HPV é um vírus transmitido por meio de relações sexuais podendo apresentar mais de 200 genótipos diferentes, sendo apenas 13 subtipos considerados de risco oncogênico. Os subtipos 16 e 18 são os mais frequentes e os responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer do colo do útero^{1,4,9,10}.

Os HPVs são vírus diferenciados geneticamente em tipos, classificados de acordo com o seu tropismo e sua característica de desenvolver lesões oncogênicas. Pertencentes à família *papoviridae*, podem ser mucosotrópicos ou cutaneotrópicos, de baixo ou alto risco oncogênico. Vírus capazes de induzir a carcinogênese são classificados como de alto risco e os que não possuem características oncogênicas, baixo risco. Agentes mucosotrópicos infectam mucosas em geral podendo causar condilomas (verrugas genitais), comumente associados aos tipos 6, 11 e 42, ou o câncer cervical (colo do útero) associados aos tipos 16, 18, 31 e 45^{5,11,12}.

Os cutaneotrópicos estão associados à infecções da epiderme, onde podem causar verrugas (tipo 1 e 2) e até mesmo câncer de pele (tipo 5 e 8)^{5,11}. Os vírus classificados como mucosotrópicos de alto risco (16 e 18) são os associados ao desenvolvimento do câncer do colo uterino, e também relacionados com mais de 90% dos casos de câncer de ânus, casos de câncer de vulva, pênis, pele, orofaringe e à papilomatose respiratória recorrente, um tumor benigno que acomete a laringe, podendo afetar todo o trato

respiratório de crianças que são contaminadas na hora do parto por mães infectadas ^{5,9,10,13}.

A infecção pelo papiloma vírus está associada ao contato sexual ^{4,13}, de pele ou mucosa infectada, e é a doença sexualmente transmissível viral mais prevalente em todo o mundo⁵. A infecção na maioria dos casos é assintomática e possui altos índices de regressão espontânea sendo auto-resolutiva em até 80% dos casos, ou podendo também perdurar por anos em um mesmo organismo e evoluir para câncer em longo prazo ^{9,3,14}. São as proteínas E6 e E7, expressas pelo DNA do HPV oncogênico as responsáveis pela transformação e imortalização das células ^{11,12,14}.

Esse trabalho tem como objetivo levantar os estudos utilizados para determinar eficácia e segurança da vacina Anti-HPV Gardasil ® utilizada no plano nacional de imunização, bem como a determinação da faixa etária da população alvo.

Considerações gerais

Desenvolvimento das vacinas anti-HPV

A Organização mundial da Saúde (OMS) reconhece a importância do câncer cervical e das doenças relacionadas ao HPV como um problema global de saúde pública e recomenda a inclusão da vacina nos programas nacionais de vacinação, ¹⁵ com o intuito de diminuir a incidência de novos casos de câncer do colo do útero foram desenvolvidas duas vacinas contra o HPV. A vacina quadrivalente recombinante, que confere proteção contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (*Gardasil*®), e a vacina bivalente que confere proteção contra HPV tipos 16 e 18 (*Cervarix*®) ^{9,10,16}.

As vacinas foram desenvolvidas a partir de técnicas de DNA recombinante em que é possível reproduzir proteínas do capsídeo viral associadas ao gene L1 de cada tipo de HPV. Essas proteínas são chamadas de *virus-like particles* (VLPs) e se mostram altamente imunogênicas quando associadas à adjuvantes de alumínio ^{17,18,19}. Desse modo, é possível garantir que a vacina contra o HPV não tem caráter infeccioso, ou seja, a síntese apenas do capsídeo viral permite a imunização do indivíduo sem contato com seu material genético.

Gardasil ® é a vacina quadrivalente fabricada pela empresa Merck Sharp & Dohme, utilizada como método preventivo em mais de 128 países, e tem como público recomendado homens e mulheres. A tecnologia para a produção nacional da vacina é resultado da parceria entre o laboratório privado MerckSharpDohme(MSD) e o laboratório público Instituto Butantan⁹. Ela é composta pela proteína L1 dos tipos 6, 11, 16 e 18, produzidas em células de leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*) e adsorvidas em adjuvante de sulfato de hidroxifosfato de alumínio. Em nenhuma referência analisada a vacina quadrivalente se mostrou eficaz como método terapêutico, porém ela abrange proteção contra até quatro

tipos virais, o que pode acarretar em uma imunização contra o restante dos vírus não associados a uma lesão ou exposição já existente¹⁸.

Vacinação no Brasil

Antes de ser implantada ao calendário básico de vacinação do Brasil, um estudo sobre o conhecimento da população brasileira a respeito da vacina deixou claro a falta de informação sobre a sua importância e o modo de acesso à mesma. A análise realizada naquele mesmo estudo relaciona esses dados ao fato de que antes de 2014 as vacinas quadrivalente ou bivalente contra o HPV eram disponíveis somente em clínicas particulares de vacinação e possuíam custo elevado²⁰, desse modo passou a ser oferecida pelo sistema único de saúde (SUS) desde 2014, a vacina quadrivalente GARDASIL® (Merck Sharp Dohme) para meninas de 9 a 11 anos^{9,21}.

No Brasil, a partir de 2016, a vacina é ofertada gratuitamente para adolescentes a partir de 9 anos, mas já foi disponível em 2014 para meninas de 11 a 13 anos⁹.

Em diversos países, a vacina é administrada em três doses, em um esquema vacinal de 0, 2 e 6 meses²², mas, no Brasil, era previsto ser administrada em um esquema de 0, 2 e 60 meses⁹. Com base em artigos recentes, em nota informativa de 2015, houve uma alteração para que sejam realizadas em apenas duas doses 0 e 6 meses²³.

Vários artigos ressaltam o fato de que a vacina é indicada para mulheres que ainda não tenham iniciado sua atividade sexual^{3, 24, 25}, pois as mesmas ainda não sofreram contato com o vírus⁷. Em uma abordagem sobre os motivos pelos quais os pais não vacinam suas filhas contra o HPV, a resposta que mais apareceu foi por não ser sexualmente ativa²⁶. O que resulta em um impasse uma vez que esse fator deve ser o que propiciaria em maiores chances de imunização.

Eficácia da vacina

Diversos trabalhos avaliaram a eficácia da vacina, um deles foi realizado com 21.000 mulheres entre 16 e 26 anos. Apenas uma, em 8.000 do grupo que recebeu a vacina, desenvolveu lesão pré-cancerosa (NIC III) no colo do útero pelo agente 16 ou 18, enquanto 85 mulheres do grupo placebo desenvolveram lesões. Nos estudos de verrugas genitais, apenas 2 mulheres de 8.000 vacinadas, desenvolveram verrugas genitais e no grupo placebo esse número aumentou para 189 mulheres^{13,18,22}.

O mesmo estudo relata a eficácia da vacina em jovens entre nove e quinze anos de ambos os sexos e em mulheres de 24 aos 45 anos. Nos homens, de 1.400 vacinados com Gardasil, apenas 3 casos de lesões genitais foram encontrados, enquanto no grupo placebo, 32 casos. Em análise de lesões anais pré-cancerosas, 5 casos, em um grupo de 200 que

recebeu a vacina, e 24 casos, no grupo placebo²². Os estudos realizados pela Organização Mundial da Saúde demonstram eficácia não só contra o câncer do colo do útero, como também em diversas regiões acometidas pelo HPV¹³.

Outro estudo com mulheres de 16-23 anos sem relatos anteriores da doença e que já haviam iniciado sua atividade sexual, em grupos de placebo e de vacina, e considerando a possível existência de lesões, o cálculo para eficácia registrado foi de aproximadamente 95%²⁷.

Embora seja sugestivo a proteção cruzada de outros tipos de HPV quando administrada a vacina, os testes realizados não foram suficientes para definir essa ação, mesmo tendo sido relatados casos de imunização contra o HPV 31^{18,22}.

A avaliação em meninas que não entraram em contato com o vírus e não apresentaram características de lesão pelos tipos de HPV da vacina revelou uma eficácia de 98,2% para NIC 2/3 e de 96,9% para NIC 3, não considerado o fato de que um dos casos o agente causador da neoplasia foi o HPV 52. Quando o ensaio foi realizado com mulheres que independia do contato prévio ao vírus, a eficácia caía pra 51,8% de NIC 2/3 e 46% para NIC 3¹⁸.

A duração da proteção da vacina se mostrou eficaz em até 5 anos de acompanhamento por alguns autores^{16,19} e o acompanhamento do estudo FUTURE II mostrou uma eficácia de até 10 anos após a vacinação²⁸. A vacina não substitui o exame de rastreamento de lesões por Papanicolaou, pois se trata de um método de prevenção primária contra os tipos específicos do vírus enquanto o exame, prevenção secundária. Além disso, é possível o desenvolvimento de lesões assintomáticas ou de causa viral não associada aos tipos da vacina^{9,10,16}.

Vários autores enfatizam o fato de que a vacina por si só não é justificativa suficiente para exclusão de métodos preventivos como o exame de rastreamento de Papanicolaou, mesmo que utilizada a vacina nas indicações corretas de administração. Lesões precursoras de câncer do colo uterino podem se desenvolver por outros tipos virais e a resposta do organismo pode não ser suficiente em todas as mulheres^{3,10,21}.

Segurança da vacina

A vacina quadrivalente contra o HPV, não diferente de outras vacinas, pode apresentar também alguns eventos adversos ou também chamados de efeitos colaterais⁹. Alguns citados são dor, edema e eritema no local da aplicação, cefaleia, febre de 38°C ou mais e síncope. A recomendação é a notificação em até 24 horas de qualquer outro evento de disfunção ou incapacidade^{9,22,28}. Alguns autores investigaram a relação de meninas que receberam alguma das doses da vacina com outros efeitos colaterais como

desenvolvimento de esclerose múltipla²⁹ e complicações neurológicas como perda de memória e dificuldade de leitura e cálculos³⁰. No primeiro caso, não houve nenhuma associação que levasse ao desenvolvimento de esclerose múltipla com a vacina quadrivalente contra o HPV e nas complicações neurológicas que surgiram após a vacinação, observou-se uma doença psicossomática já existente nas meninas que receberam a dose^{29,30}.

Considerações finais

Como visto nos estudos abordados, o HPV é o agente etiológico responsável por diversas doenças que acometem o ser humano, desde verrugas genitais, a câncer em diferentes regiões do corpo. As mulheres são o grupo alvo mais atingido, devido ao grande número de casos de câncer do colo do útero, o que não diminui a importância do vírus nas doenças que também acometem o homem.

A vacina Gardasil®, por promover proteção contra quatro tipos diferentes de vírus, é uma opção que se mostrou eficaz e importante para diminuir as chances de se desenvolver lesões ou doenças relacionadas ao HPV. Outra tentativa de prevenção seria por meio do controle dos fatores de risco associados à doença, que dependeria principalmente da conscientização da população e não garantiria uma diminuição significativa nos números de casos e nem poderia ser controlada pelos órgãos públicos de saúde. Existe, atualmente, pouca informação acerca das melhores condições de aproveitamento da vacina, uma vez que pais só se conscientizam de sua necessidade quando veem que suas filhas já iniciaram sua vida sexual.

A análise de eficácia da vacinação mostrou que o grupo de meninas que não haviam iniciado relação sexual possui um maior nível de imunização, o que justificaria a determinação da faixa etária para a qual é disponibilizada a vacina utilizada pelo SUS: abranger meninas de 9 anos. Mesmo relatada uma diminuição da eficácia da vacina, a administração das doses pode ser de significativa importância para um grande número de meninas sexualmente ativas contra a infecção do vírus, pois a eficácia tem um percentual menor, mas é ainda existente em muitos casos. Outra categoria que o serviço público não abrange é a vacinação para meninos, que também é de suma importância uma vez que os vírus podem acometer órgãos sexuais masculinos e mucosas em geral, além de transmiti-los.

O objetivo da vacinação no sistema único de saúde é reduzir o impacto do vírus no desenvolvimento de câncer do colo uterino, e esperar por uma chamada “imunização de rebanho”, em que meninas que foram vacinadas não seriam capazes de transmitir o vírus, diminuindo assim sua incidência. Esse é um fato discutível, uma vez que não se pode ter

certeza da presença do vírus, não ter controle do comportamento social e cultural da população e nem evitar o desenvolvimento das lesões nos homens.

Embora sempre surjam novos casos de efeitos graves pós vacinação, nenhum dos autores analisados determinou que a vacina era o agente responsável pelos casos de esclerose múltipla ou problemas neurológicos graves.

Mesmo que a vacina seja administrada em perfeitas condições de recomendação, o acompanhamento médico, por meio de exames de Papanicolaou, é indispensável para a prevenção e o possível tratamento precoce da doença, uma vez que existem outros tipos virais capazes de desenvolver lesões, e não exista estudos que comprovem uma eficácia da vacina por períodos superiores a 10 anos.

Destaca-se a necessidade de conscientizar a população a respeito da vacinação, do mesmo modo que vacinar meninas e meninos que já tenham ou não entrado em contato com o vírus.

Referências

- 1.** Instituto Nacional do Câncer, Tipos de Câncer, Colo do útero. [Acesso em 26 mar 2016] Disponível em: http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio
- 2.** World Health Organization; IARC. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012. [acesso em 26 mar 2016] Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- 3.** Fernandes MO. Boletim Brasileiro de avaliação de tecnologia em saúde. Câncer de colo de útero: A vacina para prevenção do HPV e o desafio para a melhoria da qualidade do rastreamento no Brasil. Ano VI nº 17. Dezembro de 2011
- 4.** Mcinntyre P. Finding the viral link: the story of Harald Zur Hausen. Ago 2005 [acesso em 26 mar 2016] Disponível em: [http://www.cancerworld.org/pdf/6737_cw7_32_37_Masterpiece%20\(2\).pdf](http://www.cancerworld.org/pdf/6737_cw7_32_37_Masterpiece%20(2).pdf).
- 5.** Hausen HZ. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis; Journal of the National Cancer Institute 2000; 92(9) 609-8.
- 6.** Silva MJPM, Gonçalves AKS, Giraldo PC, Pontes AC, Dantas GL, Silva RJO, et al. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas; 2009. [citado 25 abr 2015] Disponível em <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2009/v37n10/a002.pdf>.

- 7.** Anjos SJSB, Vasconcelos CTM, Franco ES, Almeida PC, Pinheiro AKB. Fatores de risco para câncer de colo do útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia. *Revista Escola de Enfermagem da USP* 2009 44(4):912-920.

- 8.** Soper D. Clinical Study: Reducing the Health Burden of HPV Infection Through Vaccination; *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2005; 2006(20)1;

- 9.** Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Guia prático sobre o HPV: Perguntas e respostas 2013. [Citado 25 abr 2015] Disponível em: [http://www.embudasartes.sp.gov.br/e-gov/public/arquivos/2014/pdf/Guia_Pratico_HPV_Perguntas_e_Respostas%20\(1\)](http://www.embudasartes.sp.gov.br/e-gov/public/arquivos/2014/pdf/Guia_Pratico_HPV_Perguntas_e_Respostas%20(1))

- 10.** São Paulo, Secretaria de Saúde, Coordenadoria de controle de doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica, Divisão de Imunização; Informe Técnico: Vacina contra o papiloma Vírus Humano. São Paulo, SP, 2014.

- 11.** Silva AMTC, Amaral MVT, Cruz AD. HPV e Câncer: o papel do papiloma vírus humano na carcinogênese. *Biotecnologia ciência e desenvolvimento* 2002; (29).

- 12.** Bringhenti MEZ, Dozza TG, Dozza TG, Martins TR, Bazzo ML. Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV). *DST - J Bras Doenças Sex Transm* 2010; 22(3): 135-140.

- 13.** World Health Organization. IARC. Primary End-Point for prophylactic HPV vaccine Trials 2014; [Citado 25 abr 2015] Disponível em: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HPV_VaccineTrials.pdf

- 14.** Hausen HZ. Papillomavirus infections – a major cause of human Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 1996. 1288(2):F55-78.

- 15.** Novaes HMD. Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papiloma vírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil; 2012

- 16.** Correa FM. Vacina anti-HPV. Rio de Janeiro; INCA, 2011.

- 17.** Bryan JT. Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital warts, *Vaccine*. 2007; 25(16):3001-6.
- 18.** Sanofi; Merck Sharp and Dohme; Gardasil, suspensão injetável; Holanda – Resumo Características do medicamento; 2011; [Citado 04 out 2015] Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf.
- 19.** Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalente human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal Of Cancer*; 2006.
- 20.** Osis MJD, Duarte GA, Souza MH. Conhecimento e atitude de usuários do SUS sobre o HPV e as vacinas disponíveis no Brasil. *Revista Saúde Pública*; 2014. 48(1):123-133
- 21.** Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. DATASUS Estratégia de Vacinação contra HPV. [Citado 25 abr 2015] Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_14_C02.php
- 22.** European Medicines Agency; Gardasil; Vacina contra o papilomavírus humano [tipos 6, 11, 16, 18] (recombinante, adsorvida); Resumo do EPAR destinado ao público; 2014.
- 23.** Brasil, Ministério da Saúde, Nota informativa nº 149, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, outubro de 2015.
- 24.** Nadal SR, Manzione CR. Vacinas Contra o Papiloma Virus Humano; *Revista Brasileira Coloproctologia* 2006; 26(3): 337-340.
- 25.** Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarker Prevention* 2013; 22(4):553-60.
- 26.** Darden PM. Reasons for Not Vaccinating Adolescents: National Immunization Survey of Teens, 2008–2010. *Pediatrics* 2013; 131(4): , 1098-4275
- 27.** Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A Controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine 2002; ;347(21):1645-51
- 28.** Nygard M; Saah A; Munk C; Tryggvadottit L; Et al. Evaluation of the long-term Anti-

Human papillomavirus 6 (HPV6), 11,16,and 18 immune responses generated by the quadrivalente HPV vaccine; 2015.

29. Goncalves A, Cobucci R, Rodrigues H, Melo A, Giraldo P. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *The Brazilian Journal of infectious diseases*; 2014.18(6):1678-4391.

30. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, Arnheim-Dahlstrom L, Sundstrom K, Finl K, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*; 2015. ;313(1):54-61.

31. Ikeda S. Neurologic complications in HPV Vaccination; 2015. 67(7):835-43