

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Vacinação contra o HPV na mulher adulta

Número 6 – Junho 2022

A Comissão Nacional Especializada em Vacinas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave:

- Atualizar os ginecologistas e obstetras sobre a vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) em mulheres adultas com a posição da Febrasgo sobre esse tema.
- Ressaltar que há uma geração de mulheres que chegou à idade adulta sem a oportunidade da vacinação contra o HPV e, uma vez vacinadas, ressaltar quais seriam os benefícios proporcionados pela imunização.
- Abordar aspectos epidemiológicos e imunológicos da infecção por HPV e das vacinas disponíveis.
- Avaliar a suscetibilidade à infecção por HPV oncogênico e às lesões induzidas nas mulheres adultas não vacinadas.
- Avaliar a diferença de suscetibilidade a recidiva e reinfecções após o tratamento das lesões induzidas por HPV entre mulheres adultas vacinadas, comparadas com as não vacinadas.
- Apresentar as melhores evidências da vacinação contra HPV nas mulheres adultas e colaborar para uma prática clínica atualizada.

Recomendações:

- Considerar a vacinação mesmo em mulheres adultas com história de infecção anterior por HPV, pois a infecção natural parece não oferecer imunidade suficiente para impedir a ocorrência de novas infecções pelo mesmo tipo viral, diferentemente da imunogenicidade induzida pelas vacinas contra HPV.
- Considerar que, entre as mulheres adultas, a maioria apresenta testes sorológicos e moleculares negativos para os tipos virais contidos nas vacinas.
- Considerar que na atualidade existe um segundo pico de infecção por HPV, principalmente na quinta década de vida da mulher.
- Considerar que, sem a cobertura vacinal, a mulher continua sob risco de contrair o HPV e desenvolver lesões induzidas durante toda sua vida.
- Considerar que, em pacientes com lesões prévias desencadeadas por HPV e que já foram tratadas, as evidências mostram redução do risco de recidivas e/ou reinfecções após a vacinação.
- Considerar que as mulheres adultas que não são contempladas para vacinação em programas oficiais, com base nos estudos populacionais, podem ser beneficiadas com a proteção individual.
- Endossar que as mulheres adultas que não foram contempladas com a vacinação contra HPV na adolescência poderão ter benefícios de proteção se imunizadas com ou sem histórico de infecção pregressa. Nas adultas jovens (até 30 anos), esses benefícios são significativos, tendo sido demonstrado em várias publicações, devendo, portanto, fazer parte da prescrição médica. Mas também existe uma proteção individual nas mulheres até os 45 anos de idade ou mais que possam estar ainda sob o risco de novas infecções, e essa informação deve ser compartilhada pelos ginecologistas que as acompanham.

Contexto clínico

A infecção por papilomavírus humano (HPV) é muito prevalente e ocorre precocemente, após o início da atividade sexual na maioria das vezes. Dentre as doenças associadas à infecção por HPV, destaca-se o câncer do colo de útero, que, apesar de os programas de rastreamento serem efetivos quando organizados, continua a acometer muitas mulheres

em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento como o Brasil. O conhecimento da estrutura gênica de diferentes tipos de HPV e a evolução tecnológica propiciaram o desenvolvimento de vacinas com a finalidade de impedir a infecção por tipos oncogênicos desse vírus.

Desde 2007, as vacinas contra o HPV estão sendo administradas em adolescentes nos Programas de

Imunização em todo o mundo, promovendo a prevenção de neoplasias cervicais e lesões clínicas induzidas pelo vírus. Nesse público-alvo, principalmente entre 9 e 12 anos, não há questionamento quanto à efetividade e à segurança da vacinação.^(1,2)

No Brasil, o Programa Nacional de Imunização (PNI) se iniciou em 2014, mas ainda há baixa cobertura da vacinação. Na atualidade, há gerações de mulheres adultas que não foram beneficiadas com a vacinação contra o HPV. A proposta deste texto é trazer as principais evidências científicas sobre a indicação da vacinação nessas mulheres, principalmente após os 25 anos de idade. O PNI contempla meninas entre 9 e 14 anos de idade. Em 2021, o MS/PNI ampliou a idade de vacinação para mulheres portadoras de HIV, transplantados e oncológicos, passando a ser de 9 a 45 anos.⁽³⁾ A Câmara Técnica de Assessoramento em Imunizações (CTAI) em reunião de 30 de maio de 2022 decidiu pela ampliação também aos homens portadores de HIV, transplantados e oncológicos (Primeira reunião Câmara Técnica de Assessoramento em Imunizações-CTAI, 30 e 31 de maio de 2022, Brasília (DF), comunicação oral).

Quanto às adultas jovens (até os 26 anos) que não foram vacinadas, embora estejam fora do programa de gratuidade, a imunização contra HPV apresenta evidente benefício e a vacinação deve ser indicada.^(1,2)

Qual a prevalência da infecção pelo HPV?

A infecção pelo HPV é considerada a infecção sexualmente transmissível de maior incidência no mundo. Estima-se que há cerca de 600 milhões de pessoas infectadas por HPV no mundo e que 80% da população sexualmente ativa entrou em contato com o vírus em algum momento de suas vidas. O primeiro pico de incidência ocorre por volta da segunda década de vida e o segundo pico está entre a quinta e a sexta década de vida. Enquanto o primeiro pico está relacionado ao início da atividade sexual, o segundo pode ser explicado por nova exposição ou perda de imunidade. A imunidade da mulher adulta contra a infecção por HPV é muito inferior à da adolescente.⁽⁴⁻⁶⁾

A relevância da infecção por HPV foi consolidada quando foi comprovada a sua associação com o câncer do colo de útero, sendo considerado como causa de todos os casos. A presença do DNA dos tipos oncogênicos de HPV foi encontrado em 99,7% dos casos de câncer de colo uterino, a maior relação de causa e efeito entre um agente e câncer em humanos. Diversos estudos demonstraram que a infecção persistente por HPV é o principal fator de risco para neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e câncer cervical em mulheres jovens e adultas.⁽⁴⁻⁷⁾

Há descrição de estimativa crescente da incidência de câncer de colo do útero em países onde não há um rastreamento organizado, apesar da disponibilidade de vacinas, com cerca de 530 mil novos casos e 275 mil mortes anuais, estimados para os últimos anos. No Brasil, a estimativa do Inca (Instituto Nacional de Câncer) para o triênio 2020-2022 foi de 16.710 novos casos.⁽⁴⁻⁸⁾

É importante salientar que, apesar de a população jovem ser o grupo com as maiores taxas de contaminação, as mulheres continuam sob risco de contrair HPV durante toda a sua vida, com taxas de até 25% de contaminação ao longo de cinco anos nas mulheres entre 30 e 44 anos. Além disso, em qualquer faixa etária, a infecção persistente por HPV é o principal fator de risco para NIC e câncer de colo de útero.⁽⁶⁻⁹⁾

A infecção natural por HPV confere imunidade?

As mulheres que foram expostas à infecção por HPV e que conseguiram clarear essa infecção, desenvolveram uma imunidade que foi objeto de várias discussões em relação à capacidade de proteção para o mesmo tipo viral. Em um estudo pioneiro, realizado na Costa Rica, que avaliou 10.049 mulheres, observou-se que a incidência de infecção por HPV, em mulheres soropositivas para determinado tipo, foi similar à das mulheres soronegativas, indicando a ineficiência da imunidade natural adquirida na proteção contra nova infecção ou recidiva. Nesse estudo, foi evidenciado que a imunidade humoral após a infecção natural pode não prevenir novas infecções, porque os níveis de anticorpos produzidos são, geralmente, baixos e caem rapidamente, podendo até negativar.⁽¹⁰⁾ Por esse motivo, mulheres adultas previamente infectadas nos anos anteriores podem não estar protegidas contra novas infecções, inclusive pelo mesmo tipo viral.

Qual o valor clínico da vacinação contra o HPV em mulheres adultas?

Apesar de as vacinas terem sido desenvolvidas para uso profilático em adolescentes antes da exposição às infecções por HPV, os dados mostram que um número baixo de adolescentes completa o esquema vacinal preconizado no PNI no Brasil. Por outro lado, os estudos demonstram que as vacinas apresentam eficácia na população adulta que já iniciou atividade sexual e que uma considerável proporção de mulheres não apresentou infecção ativa aos tipos de HPV contidos na vacina após a maturidade.⁽⁶⁻¹²⁾

A literatura mostra também que, mesmo nas pacientes com lesões prévias desencadeadas por HPV, e que já foram tratadas, existem evidências de redução das recidivas com a administração das vacinas, embora as recidivas sejam baixas (3%-7%), mas, quando vacinadas, esses números podem diminuir em 60% a 80%.^(13,14) Uma metanálise recentemente publicada, demonstrou benefícios de vacinar mulheres submetidas ao tratamento excisional para lesões precursoras de câncer de colo uterino, corroborando com alguns estudos anteriores.⁽¹⁵⁾

Cerca de 99,6% das mulheres sexualmente ativas até 45 anos se beneficiariam com as vacinas contra HPV. Em estudos que analisaram a presença da infecção viral dos tipos contidos na vacina em grupos de mulheres de 16 a 23 anos e 24 a 45 anos de idade, encontrou-se que a maior parte delas, independentemente da faixa etária, era soronegativa ou positiva para apenas um dos tipos virais estudados.⁽¹¹⁻¹⁶⁾

A vacinação recomendada para as mulheres até os 30 anos objetiva recuperar aquelas que não foram devidamente vacinadas na idade entre 9 e 14 anos. E para as mulheres adultas entre 30 e 45 anos, a decisão deve ser compartilhada, reconhecendo que algumas que não são adequadamente vacinadas podem estar em risco de novas infecções por HPV e podem se beneficiar da vacinação nessa faixa etária. Logicamente, a utilidade das vacinas com o passar da idade dependerá do risco de exposição da pessoa a novas infecções. A vacina contra HPV-6, 11, 16 e 18 não é licenciada para uso em adultas com idade > 45 anos.⁽²⁾

Em recente trabalho realizado em coorte na Suécia, ficou demonstrado que a vacinação contra HPV com a vacina quadrivalente foi associada com uma diminuição significativa do risco de câncer de colo de útero invasivo entre as meninas e mulheres de 10 a 30 anos em nível populacional.⁽¹⁷⁾

A vacina é segura na mulher adulta?

Não há registro de eventos adversos graves relacionados à vacinação em nenhuma faixa etária. Diversas agências regulatórias em todo mundo avaliam sua segurança, e as vacinas contra HPV existentes confirmam, na prática, um excelente perfil de segurança, já documentado nos estudos iniciais. Portanto, não há contra-indicação para vacinar mulheres até 45 anos ou mais (a depender da vacina utilizada), pois as vacinas são imunogênicas e seguras para várias faixas etárias, devendo ser individualizadas para cada paciente.^(2-6,18-20)

Quais são os benefícios adicionais na vacinação da mulher adulta contra o HPV?

Além de muitas adolescentes não terem realizado a vacinação contra o HPV no momento adequado, como já foi discutido, a maior parte das mulheres atendidas pelos ginecologistas está acima do limite de idade preconizado no calendário vacinal. Portanto, não perder a oportunidade de indicar a vacinação e evitar as complicações da infecção por HPV é ponto fundamental no atendimento do ginecologista. Mesmo para mulheres que já tiveram lesões precursoras de alto grau e foram tratadas, vários estudos demonstraram que a vacinação após o tratamento pode diminuir as recidivas. Sabe-se que mulheres que desenvolveram lesões por HPV possuem cofatores que facilitam a ação viral e que esses cofatores tendem a continuar presentes e podem resultar em patologias em outros locais. Assim, as mulheres com lesões precursoras são, teoricamente, de maior risco para outras lesões relacionadas e a vacinação teria, assim, uma indicação mais precisa.^(12-14,19,20)

A vacina confere imunogenicidade na mulher adulta?

As respostas de anticorpos, isto é, a imunogenicidade, em mulheres com 24 a 45 anos de idade, foram comparadas aos dados imunológicos de mulheres na faixa etária de 16 a 23 anos, e observou-se que foram comparáveis para o tipo de HPV-16 e discretamente menores para os tipos de HPV-6, 11 e 18. Ainda, em um trabalho apresentado, os tipos virais

contidos na vacina foram comparáveis àqueles observados no mês 48 (final do estudo de base), indicando que não houve redução posterior dos títulos entre quatro e seis anos após a vacinação.^(12-19,21,22)

A vacinação em mulheres adultas deve ser sistemática?

Os estudos demonstram que, quando comparada com a vacinação em adolescentes e adultas jovens (até 30 anos), a vacinação em mulheres adultas de 30 a 45 anos apresenta menor eficácia, principalmente quando o *status* do DNA-HPV é ignorado ou positivo, o que não justifica a recomendação sistemática ou protocolo de convocação para vacinação, devendo a mulher ser avaliada individualmente.⁽¹⁷⁻²³⁾

Considerações finais

A redução das doenças causadas por HPV está diretamente relacionada às altas taxas de cobertura vacinal no público-alvo – crianças e adolescentes –, no qual ela é rotineiramente administrada antes da exposição ao vírus. Havendo ampla cobertura, universal, será possível diminuir, substancialmente, a morbidade e a mortalidade das doenças atribuídas ao HPV em todo o mundo, proporcionando um grande avanço na saúde pública global. O retorno da vacinação às escolas, suspenso há alguns anos, poderá aumentar a cobertura dos adolescentes e, assim, não será mais necessário, no futuro, discutir a vacinação na mulher adulta. Estimular a ampla vacinação dos adolescentes é ponto fundamental na atenção básica de saúde que não deve ser esquecido. Porém, especialmente em países com taxas de vacinação abaixo do esperado, não podemos perder a oportunidade de indicar a vacinação para as mulheres adultas que não foram beneficiadas com a vacinação quando adolescentes, permitindo os evidentes benefícios, como demonstraram os estudos. É importante ressaltar que a administração da vacina contra o HPV, em qualquer idade, não substitui ações de promoção da saúde. Deve-se manter o rastreamento do câncer de colo de útero de acordo com a sua faixa etária. A vacina contra o HPV e o rastreamento do câncer de colo do útero são métodos que se complementam para dar mais proteção à mulher em relação ao desenvolvimento de neoplasias genitais. Alguns pontos fundamentais com relação à vacinação ainda precisam ser mais bem divulgados entre os ginecologistas e profissionais de saúde. Entre eles, salienta-se a indicação da vacinação, independentemente de haver alguma suspeita ou comprovação de infecção ativa pelo HPV. Além disso, a vacinação pode ser orientada após o tratamento das lesões cervicais de alto grau, pois traz benefícios em reduzir recidivas, embora essas sejam bem baixas. Concluindo sobre a vacinação contra o HPV em mulheres adultas que não foram previamente vacinadas, não há discussão sobre vaciná-las rotineiramente até 30 anos de idade, pois os benefícios já foram demonstrados, e os ginecologistas devem estar atentos para a prescrição. Os programas nacionais em todo mundo recomendam convocar essas mulheres para vacinação. Porém, os dados apresentados demonstram que também há benefícios em vacinar mulheres

até 45 anos ou mais, que devem ser avaliadas individualmente, devendo ser compartilhada com elas a indicação. O benefício de vacinar com o passar da idade dependerá do risco de exposição da mulher a novas infecções.

Referências

- Drolet M, Bénard E, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3
- Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Smith RA, Fontham ETH; American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(4):274-80. doi: 10.3322/caac.21616
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Ofício no. 203/2021/CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Ampliação da faixa etária da vacina HPV para mulheres com imunossupressão até 45 anos [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/vacina-hpv-crie-45-anos.pdf>
- ICO/IARC Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report 2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 3]. Available from: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
- Sasagawa T, Takagi H, Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. *J Infect Chemother*. 2012;18(6):807-15. doi: 10.1007/s10156-012-0485-5
- Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 2004;190(12):2077-87. doi: 10.1086/425907
- Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191(11):1808-16. doi: 10.1086/428779
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Controle do câncer do colo do útero: conceito e magnitude [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2020 [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/conceito-e-magnitude>
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8
- Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Bratti MC, et al. Seroreactivity to Human Papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(2):324-7. doi: 10.1158/1055-9965.epi-03-0166
- Wiley DJ, Masongsong EV, Lu S, Heather LS, Salem B, Giuliano AR, et al. Behavioral and sociodemographic risk factors for serological and DNA evidence of HPV 6, 11, 16, 18 infections. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(3):e183-9. doi: 10.1016/j.canep.2011.12.007
- Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105(1):28-37. doi: 10.1038/bjc.2011.185
- Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2-3)? *Gynecol Oncol*. 2013;130(2):264-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050
- Velentz LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019;22(6):596-602. doi: 10.1080/13697137.2019.1600500
- Jentschke M, Kampers J, Hillemanns P. HPV vaccination after conization: a systematic review and meta-analysis [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://www.hpvworld.com/articles/hpv-vaccination-after-conization/>
- Velicer C, Zhu X, Vuocolo S, Liaw KL, Saah A. Prevalence and incidence of HPV genital infection in women. *Sex Transm Dis*. 2009;36(11):696-703. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181ad25ff
- Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-8. doi: 10.1056/NEJMoa191713
- International Federation of Gynecology & Obstetrics. Global guidance for cervical cancer prevention and control [Internet]. London: FIGO; 2009 [cited 2017 Jul 4]. Available from: https://screening.iarc.fr/doc/FIGO-Global-Guidance-for-Cervical-Cancer-Prevention-and-Control_1.pdf
- Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1154-68. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30120-7
- Kim JJ. Effect of quadrivalent HPV vaccination on HPV related disease in women treated for cervical or vulvar/vaginal disease. *BMJ*. 2012;344:e1544. doi: 10.1136/bmj.e1544
- Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a phase III randomized study of health women aged 18-45 anos. *Hum Vaccin*. 2011;7(12):1343-58. doi: 10.4161/hv.7.12.18281
- Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One*. 2013;8(12):e83431. doi: 10.1371/journal.pone.0083431
- Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD009069. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3

Cecília Maria Roteli-Martins

Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Valentino Magno

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

André Luis Ferreira Santos

Universidade de Taubaté, Taubaté, SP, Brasil.

Júlio César Teixeira

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Nilma Antas Neves

Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Conflito de interesses: nenhum a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Vacinas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Presidente:

Cecília Maria Roteli Martins

Vice-Presidente:

Nilma Antas Neves

Secretária:

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho

Membros:

André Luis Ferreira Santos

Angelina Farias Maia

Fabiola Zoppas Fridman

Giuliane Jesus Lajos

Isabella de Assis Martins Ballalai

Juarez Cunha

Júlio Cesar Teixeira

Manoel Afonso Guimarães Gonçalves

Marcia Marly Winck Yamamoto de Medeiros

Renata Robial

Renato de Ávila Kfourri

Valentino Antonio Magno

Este conteúdo é oferecido pela MSD como um serviço à comunidade médica [aos profissionais de saúde]. Os pontos de vista aqui expressos refletem a experiência e as opiniões dos autores. As informações relacionadas a produto(s) podem ser divergentes das existentes na bula. Antes de prescrever qualquer medicamento eventualmente citado, recomendamos a leitura da bula completa emitida pelo fabricante.

Apoio:



Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas. Todos os direitos reservados para distribuição do conteúdo.

BR-HPV-00656 PRODUZIDO EM MAIO/2022 VÁLIDO POR 2 ANOS