

# EFICÁCIA DA DOSE ÚNICA NA IMUNIZAÇÃO CONTRA O HPV

## EFFICACY OF SINGLE DOSE IN IMMUNIZATION AGAINST HPV

ANA CAROLINA DAMASCENO CAVALCANTI<sup>1</sup>, CRISTOVÃO HUGO DE SOUZA<sup>1</sup>, GABRIELLA MACHADO MARTINS<sup>1</sup>, JÚLIA LIMA SOARES DE PAULA<sup>1</sup>, KARINNE NANCY SENA ROCHA<sup>1</sup>, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 2. Médico, Doutor em Reprodução Humana, Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher e Professor Titular de Ginecologia na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)

\* Faculdade de Minas (FAMINAS-BH) - Avenida Cristiano Machado, 12001 - Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744007. [jhkalil@gmail.com](mailto:jhkalil@gmail.com)

Recebido em 02/07/2019. Aceito para publicação em 29/07/2019

### RESUMO

O papiloma vírus humano (HPV) é uma a doença sexualmente transmissível de grande prevalência e incidência. O HPV está associado ao câncer cervical e possui planos vacinais, como a vacina bivalente, conhecida como Cervarix<sup>TM</sup>, é direcionada aos dois principais tipos de HPV, o 16 e o 18, a vacina quadrivalente, ou Gardasil<sup>TM</sup>, é voltada para o HPV 6, 11, 16 e 18, sendo que, os dois primeiros, são causadores de papilomas e a vacina nonavalente (Gardasil 9<sup>TM</sup>), que protege contra o HPV tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. A imunização pode ser realizada em duas ou três doses. Dessa forma, sabe-se que a dose única ainda não é uma realidade no contexto de saúde pública, visto que se sugere que um esquema de única dose pode ter proteção limitada contra doenças cervicais de alto grau, desencadear baixos níveis de anticorpos quando comparada à 2 e 3 doses e não ter comprovação de imunogenicidade. No entanto, a implementação de uma única dose pode acarretar benefícios no que tange aos entraves que múltiplas doses de vacina acarretam, tais como a dificuldade na logística de estabelecer imunidade de rebanho substancial e questões financeiras, e assim, proteger contra uma das principais causas de câncer no mundo que acarretam morte em mulheres. Sugere que até uma dose pode ser suficiente para proteção contra doenças relacionadas ao HPV e proteção maior quando comparadas a quem não recebeu imunização. A comprovação da menor eficácia da dose única da vacina não é útil para substituir os programas de 2 e 3 doses vacinais, mas sim, para complementar e enfatizar a proteção aos grupos de risco e ao desenvolvimento de lesões secundárias à infecção pelo HPV, principalmente em locais escassos de recursos à saúde, em que uma única dose seriam suficientes para evitar danos à saúde da mulher.

**PALAVRAS-CHAVE:** Papilomavírus humano, vacinas, eficácia, dose única, imunogenicidade.

### ABSTRACT

The human papilloma virus (HPV) is a sexually transmitted disease of high prevalence and incidence. HPV is associated with cervical cancer and has vaccine plans, as the bivalent vaccine, known as Cervarix<sup>TM</sup>, is targeted to the two main types of HPV, the 16 and 18, the quadrivalent vaccine, or Gardasil<sup>TM</sup>, is targeted to HPV 6, 11, 16, and 18, the first two

of which cause papillomas and the nonvalent vaccine (Gardasil 9<sup>TM</sup>), which protects against HPV type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58. Immunization can be performed in one, two or three doses. Thus, it is known that the single dose is not yet a reality in the context of public health, since it is suggested that a single dose regimen may have limited protection against high grade cervical diseases, trigger low levels of antibodies when compared to 2 and 3 doses and have no evidence of immunogenicity. However, the implementation of a single dose can have benefits in terms of the obstacles that multiple vaccine doses entail, such as the difficulty in logistics to establish substantial herd immunity and financial issues, and thus protect against one of the major causes of in the world that lead to death in women. It suggests that up to one dose may be sufficient for protection against HPV-related diseases and greater protection when compared to those who did not receive immunization. Evidence of the lower efficacy of the single dose of the vaccine is not useful to replace the 2 and 3 vaccine doses but rather to complement and emphasize the protection of risk groups and the development of lesions secondary to HPV infection, resources to health, where a single dose would be sufficient to prevent harm to women's health.

**KEYWORDS:** Human papillomavirus, vaccines, efficiency, single dose, immunogenicity.

### 1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) é uma doença sexualmente transmissível com maior prevalência em todo o mundo. O HPV está associado ao câncer cervical, um dos responsáveis pelas doenças relacionadas ao sexo feminino<sup>1</sup>.

Uma em cada dez indivíduos são contaminados pelo HPV, sendo detectados 500 mil casos de câncer cervical por ano<sup>1,2</sup>. Em torno de 70% destes casos ocorrem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, sendo que cerca de 231 mil mulheres acabarão evoluindo para morte em decorrência de câncer cervical invasivo<sup>2</sup>. Mulheres acima de 50 anos possuem elevada chance de portar o vírus, e possibilitar o surgimento de uma neoplasia relacionada ao HPV<sup>1,2</sup>. Após 56 anos, as mulheres têm mais chances de desenvolver lesões de alto risco (NIC 3), quando

comparadas às mulheres jovens<sup>1,2</sup>.

O HPV é transmitido mais facilmente do homem para a mulher do que da mulher para o homem, os indivíduos masculinos também são atingidos por cerca de 10.000 casos de carcinomas relacionados ao HPV (pênis, ânus, laringe, orofaringe e cavidade oral)<sup>3,2</sup>.

Além do câncer cervical, as verrugas genitais e as lesões pré-cancerosas do trato anogenital, masculino e feminino, também tem relação com o HPV, bem como os cânceres de cabeça e pescoço<sup>3</sup>. Cerca de 32 milhões relatos de verrugas genitais são descritos ao ano mundialmente, no Brasil esses números chegam em torno de 1,9 milhões de casos relatados<sup>3,2</sup>. Os outros cânceres relacionados ao HPV, como a de vagina, vulva e ânus, também têm seu risco aumentado com a idade em mulheres previamente infectadas pelo vírus, principalmente se a mulher já possuir um histórico de lesão de alto grau (NIC 3) em colo de útero<sup>3</sup>.

A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), um vírus de DNA, passou a ser considerada a mais frequente em todo o mundo. Calcula-se que, nos Estados Unidos da América, cerca de 6,2 milhões de pessoas se infectam a cada ano pelo HPV<sup>4</sup>. Fatores como, elevado número de parceiros sexuais e falta de uso de preservativos sexuais, podem causar um aumento na incidência de pessoas infectadas em ambos os sexos<sup>4</sup>.

O câncer do colo do útero afeta mais de meio milhão de mulheres anualmente, com 88% da mortalidade ocorrendo em população de baixa renda, onde esse câncer é a terceira maior causa de mortalidade por neoplasias malignas em mulheres<sup>3,4</sup>. Esse tipo de infecção, normalmente, não apresenta lesões em pessoas saudáveis. Porém, os indivíduos que são expostos a fatores promotores, como o tabagismo têm maior probabilidade de desenvolver lesões e condilomas<sup>4</sup>. Existem mais de 180 cepas de vírus descritos na literatura, cada um com características clínicas e biológicas específicas, sendo os vírus dos tipos 16 e 18 os mais prevalentes no surgimento de lesões neoplásicas malignas<sup>4</sup>. Quase 70-80% dos tumores do colo do útero são atribuídos a esses tipos de vírus<sup>2,3,4</sup>.

Diante disso, existem três categorias de vacinas, produzidas com fragmento de DNA dos vírus 16 e 18 do HPV, comercialmente disponíveis<sup>4</sup>. A vacina bivalente, conhecida como Cervarix<sup>TM</sup>, é direcionada aos dois principais tipos de HPV, o 16 e o 18. Já a vacina quadrivalente, ou Gardasil<sup>TM</sup>, é voltada para o HPV 6, 11, 16 e 18, sendo que, os dois primeiros, são causadores de papilomas<sup>1,3,4</sup>. Por fim, existe a vacina nonavalente (Gardasil 9<sup>TM</sup>), a qual foi aprovada pela ANVISA em dezembro de 2017 e protege contra o HPV tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 5<sup>1,3,4</sup>.

A imunização é feita por meio da vacina contra o HPV e pode ser realizada em duas ou três doses. No Brasil, adotou-se a vacina Gardasil ou quadrivalente, a qual consiste em duas doses aplicadas com intervalo de três a seis meses<sup>3,4</sup>. Além disso, a população alvo são meninas na faixa etária de 9 a 14 (transplantados,

imunocomprometido) anos, que não iniciaram atividade sexual, e meninos com idade entre 11 e 14 anos<sup>3,4</sup>.

O presente artigo objetiva investigar a eficácia da vacina contra o HPV aplicada em dose única, a fim de avaliar a similaridade da eficácia e da taxa de imunogenicidade dos três tipos de doses existentes e perceber se o efeito protetor proporcionado pela dose única é relevante.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo, constituído por uma revisão sistemática. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed e Scielo, na qual foi utilizada diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações. O filtro humano foi utilizado a fim de limitar a pesquisa, excluindo estudos experimentais e em testes in vitro. Estudos centrados na análise acerca da possível eficácia da vacinação do HPV em dose única de qualquer tipo de vacina (bivalente, quadrivalente ou nonavalente) foram inclusos, enquanto que artigos que abordavam o tema correlacionando a vacina do HPV com outras doenças foram excluídos. Os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas ou estudos de caso-controle, publicados originalmente em qualquer idioma, desde que também tivessem uma publicação em inglês. Houve restrição de data de publicação, sendo analisados artigos de 2009 e publicados até 2019. Artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ela não requer a aprovação da Pesquisa na instituição do Comitê de Ética. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes ao assunto foram lidos na íntegra, a fim de se excluir os artigos considerados como fora do tópico ou com um design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes, tempo de seguimento, cepas de vírus analisadas, tipo de vacina analisada, metodologia aplicada e resultados, sendo realizado para a extração de dados a criação de uma tabela no Microsoft Office Excel<sup>®</sup>. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva.

## 3. DESENVOLVIMENTO

O HPV é um vírus de DNA, com aproximadamente 8.000 pares de base, que tem como especificidade ser epiteliotrófico<sup>3,4</sup>. O genoma do HPV é dividido em 3 partes: *Early (E)*, *Long Control Region (LCR)* ou *Upstream Regulatory Region (URR)* e *Late (L)*<sup>4</sup>. A região *Early* expressa as suas proteínas no ciclo viral, sendo as proteínas E6 e E7 as mais importantes. O grau

de expressão de E6 e E7 está relacionado ao grau de lesão cervical. Em lesões de baixo grau o DNA do HPV é encontrado de forma episomal, enquanto que em lesões de alto grau o DNA HPV se integra ao DNA da célula<sup>3,4</sup>.

São descritos em torno de 180 genótipos de HPV, dos quais 40 infectam a mucosa genital, separados como alto ou baixo risco tendo em vista seu potencial oncogênico<sup>4</sup>. Os 12 tipos de HPV considerados carcinogênicos através de evidências em estudos são os HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59<sup>5</sup>. Os tipos 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70% de todos os casos biopsiados de pacientes com câncer cervical, 50% das lesões pré-cancerosas consideradas de alto risco e 25% das lesões de baixo risco<sup>5</sup>.

A evolução da infecção pelo HPV é caracterizada como autolimitada e sua eliminação ocorre de forma espontânea em torno de dois anos, sem causar lesões e sintomas, pois a infecção pelo vírus não é suficiente se ter o carcinoma. No entanto, sua persistência no organismo está relacionada ao risco de desenvolvimento de lesões do trato genital inferior, incluindo o câncer<sup>6</sup>. Entre a infecção pelo vírus e o desenvolvimento de lesões pré-malignas ou malignas existe um período de latência, sugerindo que existam outros fatores que poderiam atuar como cofatores na carcinogênese cervical, entre eles estão: iniciação sexual precoce, multiplicidade de parceiros sexuais, paridade, predisposição genética, status imunológico, baixa ingestão de vitaminas, tabagismo, uso de contraceptivos orais, nível socioeconômico e coinfeções por *Chlamydia trachomatis* e HIV<sup>5,6,7</sup>.

A infecção por HPV no epitélio cervical não pode ser detectada a não ser que esta esteja em processo de replicação viral. Isso acontece de forma mais pronunciada em mulheres pós-púberes, o que explicaria o fato de a maior parte das infecções por HPV serem diagnosticadas nessa faixa etária<sup>6,7</sup>.

Com o objetivo de combater a disseminação do vírus e o controle das lesões HPV induzidas, foram desenvolvidos dois tipos de vacinas contra o HPV, a profilática e a terapêutica. A vacina profilática estimula a resposta humoral, baseada no contato com "partículas semelhantes ao vírus" ou *virus-like particles* (VLP), que se caracterizam com morfologia semelhante ao vírus sem, contudo, conter o DNA viral, responsável pelos danos da infecção por esse agente. O capsídeo dos papilomavírus contém duas proteínas, a L1 e a L2<sup>8</sup>. A expressão dessas proteínas gera os VLP, que são fonte de antígenos empregadas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas profiláticas<sup>7,8</sup>. Esses anticorpos induzidos pela vacina são liberados na mucosa genital, impedindo o quadro infeccioso. Já a vacina terapêutica é produzida a partir de outras proteínas que têm sido propostas como antígenos vacinais, principalmente E6 e E7<sup>8</sup>. Estas proteínas estão envolvidas no descontrole da proliferação e transformação celulares, induzindo a resposta celular do sistema imune, sensibilizando células imunocompetentes para combater à infecção viral<sup>9</sup>.

No Brasil existem duas vacinas profiláticas contra o HPV, sendo elas a bivalente da GlaxoSmithKline (2009) e a quadrivalente da Merck Sharp e Dohme (2006)<sup>10</sup>. Essas vacinas contêm a proteína L1 do capsídeo viral e são produzidas por tecnologia recombinante com o objetivo de obter partículas análogas virais dos dois tipos mais comuns presentes nas neoplasias cervicais, o HPV16 e o HPV18, responsáveis por 70% dos casos desse tipo de neoplasia<sup>10</sup>.

Existem três vacinas licenciadas contra o HPV no mundo: Gardasil® (Merck & Co., Inc.; 4vHPV) uma vacina quadrivalente com Alum adjuvante que protege contra quatro genótipos (HPV 6, 11, 16 e 18), essa vacina quadrivalente também previne infecções pelos tipos 6 e 11, responsáveis por 90% das verrugas na região genital e lesões em colo uterino de baixo risco; a Cervarix® (GlaxoSmithKline; 2vHPV), um composto bivalente vacina com o novo adjuvante AS04 (composto por um sal e monofosforil lipídeo A) que ativa a imunidade inata, e protege contra a infecção pelo HPV 16 e 18<sup>11</sup>. Essa vacina bivalente apresentou eficácia adicional contra quase todas as infecções por HPV 31, 33 e 45; E a vacina nonavalente HPV de próxima geração, Gardasil® 9 (Merck & Co., Inc.; 9vHPV)<sup>11</sup>.

Acredita-se que as vacinas para o HPV previnem além do câncer cervical, outros tipos de cânceres relacionados ao HPV, com eficácia moderada para alta. É estimado que se houver vacinação completa da população, os casos de câncer cervical podem ser reduzidos em dois terços<sup>12</sup>. O Brasil possui uma boa experiência em cobertura vacinal com a realização de programas nacionais, mostrando com isso sua capacidade de realizar a vacinação contra os tipos de HPV oncogênicos na população alvo<sup>11,12</sup>.

A replicação do HPV é exclusivamente intraepitelial, e existe uma exposição mínima ou inexistente de proteínas virais em células infectadas, impedindo a ativação do sistema imunológico<sup>13</sup>. Além disso, a infecção pelo HPV não é transmitida pelo sangue e não induz morte celular, resultando em respostas inflamatórias muito fracas. A maioria das pessoas infectadas com o HPV não apresentam quaisquer sintomas clínicos, e a maioria das infecções por HPV é eliminada dentro de alguns meses, com 90% dos infectados casos apurados em 2 anos<sup>11,12,13</sup>. As lesões do colo do útero geralmente montam uma célula tardia, mas bem-sucedida mediada resposta imune, que faz com que a lesão regride. O papel da imunidade mediada por células na depuração da infecção por HPV é evidente em indivíduos imunossuprimidos (ou seja, indivíduos infectados pelo HIV), que têm múltiplas recorrências de infecção por HPV, incidência de verrugas genitais, e um aumento do risco de progressão doença subclínica à clínica<sup>14</sup>. Os anticorpos neutralizantes do soro contra a proteína capsidial L1 são gerados em 50-70% dos indivíduos infectados<sup>13,14</sup>. No entanto, o nível de anticorpos gerados mesmo em picos de títulos é baixo, refletindo a capacidade do

vírus para causar uma infecção intraepitelial exclusiva, o que significa a longo prazo que a imunidade induzida por infecção natural é ainda incerto, com alguns estudos clínicos sugerindo que os anticorpos provocados pela infecção natural do vírus pode não fornecer proteção completa a longo prazo<sup>15</sup>. Por isso, reconhece-se que os níveis de anticorpos detectados após infecção natural podem ser confiáveis na previsão de proteção contra infecção pelos tipos de HPV<sup>15</sup>.

Em um estudo randomizado, internacional, duplo-cego, mais de 96% de eficácia da vacina contra pré-câncer cervical, vulva e vaginal e câncer causado por HPV 31, 33, 45, 52 e 58 foi relatado para 9vHPV (nonavalente HPV), quando comparado com 4vHPV (quadrivalente HPV) em um protocolo de eficácia da população de mulheres de 16 a 26 anos de idade. Além do que, além do mais, respostas semelhantes de anticorpos contra os tipos comuns de vacina foram também relatados em mulheres vacinadas com 9vHPV ou 4vHPV, 1 mês pós-dose<sup>16</sup>.

A imunização contra o HPV é obtida por um curso de três doses da vacina, administrada por via intramuscular aos 0, 2 e 6 meses (4vHPV) ou 0, 1 e 6 meses (2vHPV)<sup>15,16</sup>. A administração da vacina intramuscularmente ajuda a circunavegar as estratégias de evasão intraepitelial do sistema imunológico<sup>14,15,16</sup>. O profilático são vacinas baseadas em partículas semelhantes a vírus (VLP), o que não contém o genoma viral, então as partículas não contêm DNA e não são infecciosas<sup>16</sup>. Estudos mostraram que a administração de 4vHPV para mulheres de 15 a 26 anos tiveram 96-100% de eficácia em a prevenção de HPV 16 e HPV relacionados ao grau 1-3 cervical neoplasia intraepitelial, adenocarcinoma *in situ*, carcinoma cervical invasivo, neoplasia intra-epitelial vulvar, câncer vulvar e câncer vaginal<sup>17</sup>. Ele demonstrou uma maior taxa de prevenção (98-100%) contra verrugas genitais e HPVs relacionados com o HPV 6- neoplasia intraepitelial cervical, vulva, vaginal e anal como substitutos para os respectivos cânceres<sup>17</sup>. A eficácia vacinal contra neoplasia cervical intraepitelial grau 3 ou superior (NIC3+) também foi mostrado com a administração de 2vHPV a 15-26 anos mulheres idosas<sup>18</sup>. Respostas dos anticorpos atingem o pico no mês 7 (1 mês após a dose três) em títulos entre 10 e 100 vezes maior do que após natural infecção, dependendo do tipo de HPV e da vacina<sup>17,18</sup>. Após um declínio inicial, eles parecem estabilizar entre 18 e 24 meses, permanecendo estável por pelo menos 5 anos acima do nível atético ou pelo menos equivalente àqueles vistos com infecção natural<sup>18</sup>. A duração mais longa da resposta de anticorpos induzida pela vacinação contra HPV 2vHPV e 4vHPV são 9,4 e 8 anos, respectivamente<sup>19</sup>.

Devido a questões éticas de avaliação dos desfechos clínicos em adolescentes com idade inferior a 15 anos, segurança e imunogenicidade estudos de ligação da vacinação contra o HPV são conduzidos e o licenciamento das vacinas pode ser estendido para uso em adolescentes ou meninas antes do início da

atividade sexual<sup>16,17,18,19</sup>. Em estudos de imunobridação para vacinas contra HPV, tanto o 4vHPV 2vHPV demonstraram níveis pelo menos 1 a 2 vezes mais altos de anticorpos específicos para genótipo de vacina em meninas e meninos adolescentes quando comparado com as mulheres, seguindo um esquema de três doses<sup>19</sup>. Além disso, níveis mais altos de anticorpos foram observados no adolescente grupo em todos os momentos (1 mês após a dose 1, 2 ou 3)<sup>20</sup>. A razão para essas respostas diferentes pode ser devido a uma combinação de respostas imunes maiores em adolescentes adultos, e também a exposição prévia à infecção por HPV em mulheres, resultando em menores respostas de anticorpos contra o HPV<sup>20</sup>. A imunização de meninas adolescentes produz uma resposta de anticorpos muito maior do que as mulheres, isso levanta a questão de saber se um o esquema de duas doses de HPV em adolescentes pode ter níveis semelhantes ou não inferiores de anticorpos como um esquema de três doses em mulheres<sup>20</sup>. Se assim for, a longevidade da resposta imune precisa ser determinada.

O uso de esquemas de doses reduzidas, como uma única dose, em vacinologia não é incomum, tais como os esquemas de dosagem de Pneumococo, Hepatite A e Meningocócica C foram observados que não há inferioridade na imunogenicidade e segurança da vacina por ser aplicada em uma única dose<sup>21</sup>. Porém, quanto à vacina para o HPV, foram analisados custos elevados e questões logísticas de entrega e questões financeiras, juntamente com respostas de anticorpos observadas em adolescentes jovens, sobre esquemas de HPV de dose reduzida, dose única<sup>21</sup>. Os cronogramas de dose múltipla inicialmente aprovados podem ser otimizados para atender às restrições locais de epidemiologia e serviços de saúde<sup>20,21</sup>. Apesar de que, o esquema de uma única dose, nos serviços de saúde, dinamiza e abrange maior parcela da população, visto que o público alvo são adolescentes, grupo que normalmente não procura os serviços de saúde<sup>20,21</sup>.

As autoridades de saúde pública têm uma responsabilidade moral e em muitos um mandato legal para avaliar o potencial existente nos novos programas de imunização<sup>22</sup>. As vacinas contra o HPV estão entre as vacinas mais investigadas com 10 anos de experiência em campo e mais de 15 anos de experiência em grandes estudos clínicos, indicando que são seguros, altamente imunogênicos e protegem contra doença relacionadas<sup>21,22</sup>. O esquema de 2 doses de vacinação contra o HPV tornou-se um padrão usado em muitos países, e outros dados, embora limitados, sugerem que uma única dose pode ser suficiente<sup>21,22</sup>. Para acelerar o efeito preventivo do HPV de vacinação, algumas jurisdições, em particular aquelas com limitações de recursos já podem considerar o início de uma vacinação de dose única com a possibilidade de dar a segunda dose mais tarde, se julgar necessário<sup>21,22</sup>.

As duas vacinas comercialmente disponíveis têm limitações inerentes que restringem tanto sua absorção e efeitos potenciais na saúde pública. Primeiro, eles são administrados por 3 injeções intramusculares a

adolescentes durante pelo menos 6 meses<sup>23</sup>. Adolescentes são uma dificuldade porque a maioria não acessa rotineiramente os serviços de saúde<sup>20,21,23</sup>, embora 80% das vacinações foram alcançadas em programas escolares no Reino Unido, Austrália e algumas partes da Europa<sup>23</sup>. A propriedade intelectual dominante subjacente a tecnologia HPV é exclusivamente licenciada para a Merck e GlaxoSmithKline<sup>23</sup>. Esta situação restringe a liberdade de outras empresas de desenvolver e comercializar vacinas e assim fornecer um incentivo para desenvolver alternativa abordagens que não infringem patentes relacionadas com estas vacinas<sup>22,23</sup>. Por isso, a evolução nas pesquisas pela efetivação de uma única dose seria de benefício à população civil, visto que minimizam os danos inerentes às complicações do HPV e dinamizam a mobilidade dos usuários da saúde<sup>21,22,23</sup>.

#### 4. DISCUSSÃO

Estudos demonstraram o nível de anticorpos em mulheres da mesma faixa etária que receberam somente uma dose da vacina HPV e que a proteção observada por uma dose única bivalente de HPV foi que as mulheres tiveram zero infecções de colo de útero HPV 16/18 detectáveis no ano de estudo<sup>24</sup>. Semelhante ao estudo comparativo em mulheres que receberam o regime de três doses. A prevalência do HPV entre mulheres não vacinadas foi maior para o HPV 16/18, sugerindo que a dose única pode fornecer proteção robusta<sup>24</sup>. Os tipos de HPV carcinogênicos não protegidos pela vacina contra o HPV foram detectados com frequência semelhante entre mulheres vacinadas e não vacinadas, indicando exposição semelhante às infecções pelo HPV<sup>24</sup>. As avaliações de proteção oferecidas por uma única dose também incluíram proteção cruzada contra os tipos relacionados à vacina HPV 31/33/45<sup>25</sup>. Os estudos mostraram que é necessária uma investigação sobre a eficácia da proteção cruzada para uma dose única, apesar de que a proteção contra HPV 16/18 em menos esquemas de dose proporcionariam um benefício claro, dado que estes 2 tipos de HPV representam a grande maioria de todos os cervicais cancros em todo o mundo<sup>25</sup>. Entre as mulheres que receberam uma dose única, os títulos de anticorpos HPV 16/18, avaliados por ELISA, foram substancialmente maiores do que entre mulheres não vacinadas naturalmente infectadas (aproximadamente 9 vezes maior para o HPV16 e 5 vezes maior para o HPV18) quatro anos após a vacinação inicial<sup>25</sup>. Títulos de anticorpos permaneceram estavelmente elevado, sete anos após vacinação, embora ainda em 4 a 5 níveis mais baixos do que para 2 ou 3 doses e em uma ordem de grandeza maior do que aqueles provocados por infecções naturais por HPV<sup>24,25</sup>.

A vacina bivalente mostrou boa eficácia em pacientes com NIC 2 causados por HPV 16 ou 18 em mulheres previamente soropositivas, porém DNA negativo no momento de início do esquema vacinal<sup>23,25</sup>. Esta vacina também demonstrou ser eficaz contra as

verrugas genitais causadas pelo HPV 6 e 11 através de reações cruzadas<sup>23,25</sup>. Com relação à eficácia da vacina quadrivalente, registrou-se 100% de eficácia da vacina para prevenir o desenvolvimento de lesões intraepiteliais de baixo grau, alto grau e adenocarcinoma<sup>25</sup>.

Um estudo em que as mulheres com infecção ausente para os 4 tipos de vírus presentes na vacina antes da vacinação se beneficiam plenamente da imunização, adquirindo proteção contra a doença causada pelos 4 tipos de HPV da vacina<sup>26</sup>. Já as mulheres infectadas com um ou mais tipos presentes na vacina antes da vacinação se beneficiam parcialmente, imunizando-se apenas contra aqueles vírus que não contraíram<sup>26</sup>.

Em uma pesquisa realizada por Giuliano *et al.*, em 2007, que comparou seis estudos constatou que a vacina profilática obteve eficácia de 100% contra neoplasia cervical intraepitelial ou adenocarcinoma *in situ*, causadas pelo HPV-16 e HPV-18<sup>27</sup>. Em ensaios clínicos ocorreu um aumento do soro positividade aos antígenos virais, indicando a imunogenicidade da vacina. Ensaios clínicos mostram que as vacinas são diferentes quanto às respostas de anticorpos que induzem<sup>27</sup>. A vacina bivalente induz a títulos altos e sustentados de anticorpos anti-HPV 16 e 18 durante cerca de 5 anos e meio, já a vacina quadrivalente mostra títulos altos de anticorpos no início contra o HPV18, que vão decaindo progressivamente após 3 anos<sup>27</sup>.

Em estudo realizado em diferentes países (Colômbia, França, Alemanha, Filipinas, Espanha, Tailândia e Estados Unidos) entre junho de 2004 e abril de 2005, 3819 mulheres com idade entre 28 e 40 anos foram incluídas e randomizadas para receber vacina ou placebo<sup>28</sup>. Destas, 3692 receberam 3 doses da vacina. Um terço dessas mulheres foram positivas para HPV 6, 11, 16 ou 18 no início do estudo, confirmados por sorologia ou teste de DNA<sup>28</sup>. Entretanto, a maioria das mulheres foi negativa ou positiva para apenas 1 dos 4 tipos de HPV presentes na vacina<sup>28</sup>. Constatou-se então que os títulos de anticorpos relacionados à vacina atingiram um pico máximo no 7º mês, diminuindo até a estabilidade relativa entre 24 e 48 meses<sup>28</sup>.

Existem vários estudos clínicos que avaliaram as respostas de anticorpos após 2vHPV ou 4vHPV no contexto de única dose de vacinação contra o HPV<sup>29</sup>. Estes estudos demonstraram respostas de anticorpos não inferiores em meninas saudáveis (com idade entre 9 e 14 anos) que receberam duas doses (mês 0 e 6), em comparação com as mulheres (faixa de 15 a 25 anos) que recebeu três doses (2vHPV-0,1 e 6 meses; 4vHPV-0,2 e 6 meses)<sup>29</sup>. Estas respostas de anticorpos não inferiores demonstraram que os genótipos da vacina do HPV duravam pelo menos 4 e 3 anos para 2vHPV e 4vHPV, respectivamente, após a última dose da vacina<sup>29</sup>. No entanto, os níveis de anticorpos contra HPV 18 e 6 foram relatados ser menores em meninas de 9 a 13 anos que receberam duas doses de 4vHPV quando comparadas com meninas da mesma idade que

recebeu três doses, após 24 e 36 meses da última vacina dose, respectivamente, o que pode sugerir uma diminuição da proteção<sup>29</sup>. Dessa forma, infere-se que os níveis de anticorpos contra HPV 18 e 6 seriam ainda menores em administração de uma única dose da vacina<sup>29</sup>.

Em um estudo observacional, meninas (10 anos de idade) que receberam uma ou duas doses de 2vHPV foram comparadas com meninas que receberam três doses também foi observado níveis mais baixos de anticorpos contra 16 e 18 24 meses após a última dose da vacina<sup>30</sup>.

Um estudo na Austrália descobriu que as mulheres imunizadas com uma, duas ou três doses de 4vHPV tiveram um risco reduzido de desenvolvimento de doença cervical de baixo grau confirmada por citologia (lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e/ou células endocervicais atípicas de significado incerto) quando comparado com mulheres não vacinadas<sup>30</sup>. No entanto, apenas aquelas mulheres que receberam três doses de 4vHPV tiveram uma redução de alto grau histológico e citológico confirmado doenças cervicais (NIC2, NIC3 e/ou AIS; escamosas de alto grau lesão intraepitelial (HSIL) e/ou adenocarcinoma), sugerindo que um esquema de única dose pode ter proteção limitada contra doenças cervicais de alto grau<sup>30</sup>. Uma observação semelhante também foi vista em um estudo caso-controle, em comparação com indivíduos não vacinados, indivíduos vacinados com três doses de 4vHPV apresentaram menor risco de adquirir infecção por HPV, e o risco aumentou à medida que o número doses reduzidas<sup>30</sup>. No entanto, as mulheres que recebem menos de três doses neste estudo eram mais velhas do que aquelas que foram totalmente vacinadas, e são mais propensas a estar infectadas com o HPV, o que pode contribuir para a redução da eficácia da vacina (naqueles vacinados)<sup>30</sup>.

Um estudo na Dinamarca avaliou os efeitos da vacinação com uma única dose contra o HPV na população (4vHPV) no risco subsequente de verrugas genitais<sup>31</sup>. Foi relatado que houve uma redução significativa do risco de se ter verrugas genitais em meninas que receberam pelo menos uma dose da vacina em comparação com indivíduos não vacinados<sup>31</sup>.

Estudos examinando a imunogenicidade de um esquema de dose única estão em um estágio inicial, sem informações disponíveis até o momento sobre sua eficácia de proteção a longo prazo<sup>31</sup>. Estes estudos, incluindo aqueles que relataram respostas de anticorpos não inferiores, forneceram evidências para a OMS mudar suas recomendações para um esquema de vacinação contra HPV de duas doses para meninas com idade inferior a 15 anos, desde que o intervalo entre cada a dose seja de pelo menos 6 meses<sup>30,31</sup>. No entanto, é importante notar que para meninas com idade superior a 15 anos e indivíduos imunocomprometidos (ou seja, infectados por VIH), a recomendação de um HPV de três dose permanece

inalterado<sup>31</sup>. Além disso, indivíduos cuja primeira e segunda doses da vacina contra o HPV são dentro de 6 meses são também recomendados para receber uma terceira dose<sup>30,31</sup>. Embora não seja claro, postulou que uma terceira dose melhoraria a maturação imune incluindo troca de classe de anticorpos e indução de vida longa respostas de memória<sup>31</sup>.

Ainda há lacunas no conhecimento dos esquemas de HPV de dose única, apesar da recomendação de esquemas de HPV de duas doses, mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia clínica do cronograma de uma única dose, particularmente em países de baixa e média renda, onde a carga da doença é maior<sup>32</sup>.

Vários estudos clínicos também relataram a geração de anticorpos de proteção cruzada por 4vHPV ou 2vHPV quando administrado com um esquema de três doses<sup>32</sup>. Um transversal estudo na Austrália demonstrou alguma proteção cruzada apenas e mulheres totalmente vacinadas 6 anos após a introdução do Programa de vacinação contra o HPV<sup>32</sup>. Então, a questão de saber se os esquemas de HPV de dose reduzida geram um nível e uma função semelhantes de anticorpos protetores cruzados como o esquema de HPV de três doses, esse fato ainda desconhecido precisa ser determinado<sup>32</sup>. Isso é importante pois, tanto o 4vHPV quanto o 2vHPV não protegem contra todos os HPV oncogênicos. Um estudo relatou proteção cruzada contra infecção persistente de um ano com HPV31, 33 e 45 em mulheres que recebeu três doses de 2vHPV, mas não naqueles que receberam dois doses<sup>33</sup>. Isso tem implicações importantes, pois são HPV de alto risco genótipos, e um esquema de dose reduzida pode não proteger contra esses tipos de HPV<sup>33</sup>. É possível que um esquema de HPV de duas doses ser menos potente contra apenas um número limitado de tipos de HPV<sup>32,33</sup>. O novo 9vHPV pode potencialmente abordar a questão da proteção cruzada, mas exige mais estudos para entender completamente a proteção a longo prazo proporcionado por esta vacina<sup>32,33</sup>.

Outras questões relativas aos esquemas de HPV de uma única dose incluem se o esquema de vacinação de duas doses será estendido para pessoas com mais de 15 anos, e se a implementação de duas doses para diferentes faixas etárias é viável devido à logística complicada, o que seria particularmente difícil nos países em desenvolvimento, portanto, a aplicabilidade de uma única dose seria maior<sup>33</sup>.

Na maioria dos estudos clínicos sobre a vacinação contra o HPV, a única medida de desfecho é a resposta de anticorpos, uma vez que a resposta de anticorpos é considerada o mecanismo primário de proteção contra a infecção pelo HPV. Estudos forneceram evidências que uma dose única da vacina bivalente contra o HPV fornece uma proteção duradoura contra o HPV16 e 18. Ensaio de vacina contra uma dose de HPV, o estudo ESCUDDO NCI dos EUA, em colaboração com a Agência Costa Rica Costarricense de Investigaciones Biomédicas (anteriormente Proyecto Epidemiológico

Guanacaste), está realizando um grande número de 20.000 sujeitos, ensaio de eficácia randomizado, controlado e não inferioridade na Costa Rica (ClinicalTrials.gov Identifier NCT03180034) de dois FDA- e Vacinas contra o HPV aprovadas pela OMS: a vacina bivalente Cervarix (GSK) e a vacina não valvar Gardasil 9 (Merck)<sup>34</sup>. O principal objetivo do estudo é avaliar se, em meninas adolescentes 12 a 16), uma dose ou duas doses das vacinas bivalentes podem conferir proteção forte e duradoura contra HPV persistente infecções<sup>34</sup>. *Endpoints* virológicos são necessários na avaliação de um cronograma de dose única, pois os níveis de anticorpos são inferiores às duas doses, e, ainda, não sabemos o nível mínimo necessária para proteção<sup>33,34</sup>. Separadamente para cada vacina, uma dose será ser testado para não inferioridade contra o regime de duas doses.<sup>34</sup> Além do potencial imunobridado da dose única para outras populações do mundo, também cria o biobanco necessário para avaliar a imunobridge para regimes de dose única de vacinas para o HPV biossimilares baseadas em VLP<sup>34</sup>. Do ponto de vista global, as mulheres que estão em maior risco vitalício de câncer cervical não estão sendo vacinadas. Uma dose única da vacina contra o HPV continuou a proteger contra a infecção por HPV, com estabilidade documentada de anticorpos e avididade até 7 anos, aumenta outros dados apoiando a hipótese de que uma dose pode ser suficiente<sup>34</sup>. Demonstração continuada de a proteção conferida por uma dose será fornecida pela CVT coorte por 15 anos após a vacinação inicial do HPV<sup>34</sup>. Do ponto de vista de saúde pública, é importante planejar mais estudos à luz dos dados atuais e da probabilidade de o ensaio clínico planejado demonstrando a validade de uma estratégia de dose única. A este respeito, a eficácia de uma estratégia de dose única poderia ter implicações dramáticas na saúde pública, particularmente porque poderia estabelecer imunidade de rebanho substancial e, assim, proteger não só os vacinados, mas também contra a terceira principal causa de câncer no mundo morte em mulheres.

No Canadá, a saúde é uma jurisdição provincial, territorial e cada província e território pode tomar decisões sobre saúde, incluindo programas de vacinação<sup>35</sup>. Isso resulta na variação de cronogramas para programas de imunização pública em todo o Canadá, onde implementação de programas de vacinação contra o HPV para meninas em idade escolar variou de 2007 a 2010, utilizando a vacina quadrivalente nos programas de vacinação e vacina quadrivalente ou bivalente em campanhas de atualização<sup>35</sup>. Nove entre dez canadenses províncias usam um cronograma de duas doses e uma província utiliza o sistema de três doses. Coortes etários elegíveis para a vacinação contra o HPV também variam entre províncias de 9 a 14 anos, algumas províncias e territórios vacinando apenas meninas e algumas meninas e meninos<sup>34,35</sup>. O que demonstra uma maior facilidade em se abranger maior número de pessoas quando se propõe menor número de doses.

A província de Quebec (população de 8 milhões) tem tido Comitê provincial de imunização (QIC - Comitê de Imunização do Québec) cujos membros ativos com direito a voto são especialistas em saúde pública, pediatras e especialistas em doenças infecciosas<sup>35</sup>. Este comitê consultivo faz recomendações ao Ministério Saúde em relação ao uso de novas vacinas e otimização programas existentes<sup>35</sup>. Em 2005, com a iminente aprovação das vacinas contra o HPV da Health Canada, um grupo de trabalho do HPV criado por iniciativa do Instituto de Saúde Pública de Quebec, preparou um relatório consultivo para recomendações futuras. Quebec desenvolveu uma estrutura de tomada de decisão sobre vacinas incluindo carga de doenças, características das vacinas, estratégias potenciais para programas de vacinação, custo-efetividade do programa, aceitabilidade, viabilidade, capacidade de avaliar, equidade, ética e Conformidade<sup>35</sup>. Em 2007, a vacina quadrivalente contra o HPV estava disponível no Canadá e a vacina bivalente contra o HPV Conselho regulador do Canadá para aprovação, de modo que o uso de um ou ambas vacinas não foi descartada antes da decisão final<sup>35</sup>. Assim, as características de ambas as vacinas foram revistas e comparadas. Naquela época, não havia dados de eficácia após uma ou duas doses de vacina disponível, por isso foi dada especial atenção aos dados de imunogenicidade<sup>35</sup>. Como imunogenicidade em adolescentes e pré-adolescentes foi utilizada fabricantes de vacinas como "critérios de ligação" a partir dos dados de mulheres para o licenciamento de vacinas contra o HPV para pré-adolescentes e adolescentes, pensava-se que também poderia servir para comparações de três doses<sup>35</sup>. Os dados existentes indicavam que um mês pós-segunda dose de vacina quadrivalente (administrada 2 meses após primeira dose) em meninas de 10 a 15 anos as taxas de soroconversão (> 97,5%) foram semelhantes aos relatados um mês após a terceira dose administrada a mulheres de 16 a 23 anos<sup>35</sup>. No mesmo estudo títulos de anticorpos medidos por GMTs após a segunda dose em 10-15 idade maior que a pós-terceira dose em adolescentes de 16 a 23 anos qual alta eficácia contra as infecções, lesões pré-cancerígena (CIN2 / 3) e verrugas anogenitais foram relatadas. Estes dados foram discutidos por especialistas de todo o Canadá no Canadá Workshop de Prioridades de Pesquisa em Vacinas contra o Papilomavírus Humano e diferentes questões de pesquisa sobre o HPV foram classificadas por importância<sup>35</sup>. A imunogenicidade e a eficácia dos esquemas de duas doses foram votadas como a questão mais importante na categoria Pesquisa de Intervenção, e os participantes questionaram a necessidade da segunda dose no esquema de 0, 2, 6 meses ao vacinar pré-adolescentes e adolescentes<sup>35</sup>. Geralmente, com vacinas recombinantes, um excelente *priming* é obtido após uma dose única. A segunda dose induz títulos de anticorpos mais altos quando administrados 6-12 meses após a primeira dose, quando comparado ao intervalo de 1 a 2 meses<sup>34,35</sup>. Enquanto todas as outras

províncias e territórios canadenses adotaram cronograma recomendado pelo fabricante da vacina (0, 2 e 6 meses), em seu relatório de 2007 sobre a vacinação contra o HPV, o QIC recomendou um cronograma de três doses (0, 6 e 60 meses) observando que "a terceira dose será dada se julgado necessário"<sup>35</sup>. O intervalo de seis meses entre as duas primeiras doses foi com base nas expectativas imunológicas que foram posteriormente confirmadas e na razão operacional (permitiu a coadministração com vacina combinada de hepatite A e B)<sup>35</sup>. Após aprovação pelo QIC alargado o relatório foi enviado para consulta às associações de pediatras provincianos, ginecologistas, doenças infecciosas e especialistas em doenças sexualmente transmissíveis e enfermeiros para apoio à implementação do programa<sup>35</sup>. Essa abordagem também familiarizou esses profissionais de saúde com razões imunológicas e operacionais que justificam o uso de um cronograma extenso. Conseqüentemente, em 2008, o Quebec implementou uma escola Programa de imunização contra o HPV (0, 6 e 60 meses) visando o Grau 4 meninas (9 a 10 anos de idade) no programa de imunização de rotina<sup>35</sup>.

Estudos demonstram que se necessita de incentivos para alavancar conhecimento sobre a aplicabilidade da dose única da HPV. Mais de uma década de experiência com vacinas contra o HPV com dados sobre a vigilância pós-implementação resulta em indivíduos não aderentes que receberam uma dose única de vacina, bem como dados de imunogenicidade e eficácia relatados em alguns ensaios clínicos. Sugere que até uma dose pode ser suficiente para proteção contra doenças relacionadas. No entanto, a questão é quantos dados são necessários para decidir se mudar para a vacinação de dose única, com ou sem a opção de dar uma dose adicional mais tarde na vida. Dados existentes após uma dose da vacina contra o HPV demonstra taxas de soro positividade próximas a 100%, mas com títulos de anticorpos que são inferiores aos observados após 2 ou 3 doses, portanto, a imunogenicidade não é possível<sup>36</sup>. Entretanto, sem consenso sobre o limiar soro protetor, é difícil interpretar as diferenças observadas nos títulos de anticorpos após uma ou mais doses da vacina<sup>35,36</sup>. Dados recentes sugerem que anticorpos HPV-16 naturalmente adquiridos estão associados a até 90% redução na infecção incidente, infecção persistente em 6 meses e células escamosas atípicas de significado indeterminado ou maior (ASCUS +)<sup>36</sup>. Neste contexto, os títulos de anticorpos 9 vezes superiores 7 anos após a vacinação com uma dose única de bivalente vacina quando comparada a anticorpos adquiridos após um a infecção é reconfortante<sup>36</sup>. Dados previamente reportados indicam que mesmo vacinados que se tornaram soronegativos ou com os anticorpos diminuídos ainda estão protegidos contra a doença. Isso sugere que o limite inferior de quantificação dos testes sorológicos atuais pode estar acima do limiar soro protetor ou que após a vacinação, a imunidade celular desempenha um papel crucial na proteção<sup>36</sup>. No

entanto, o oposto não pode ser completamente excluído e algum decréscimo na eficácia pode ocorrer quando se usa um cronograma de uma única dose<sup>33,34,35,36</sup>.

Países que por diferentes razões não têm Programas de vacinação contra o HPV e têm uma alta carga de doenças relacionadas ao HPV podem ser favoráveis a implementação da vacinação de dose única para evitar que a maioria tenha complicações com o contágio do vírus, mas não todos os relacionados aos genótipos de HPV incluídos nas vacinas<sup>35,36</sup>. Alternativamente, países que possuem programas de duas ou três doses podem estar disposto a usar um cronograma de uma dose se tal abordagem aumentar a adoção de vacinas e cria a possibilidade orçamental de acrescentar grupos adicionais de idade ou gênero ao programa existente<sup>36</sup>. Muitos países que implementaram programas de vacinação contra o HPV possuem programas de rastreio do cancro do colo do útero e, no futuro, teste de triagem pode ser tudo o que é necessário na vida útil de Coortes vacinadas pelo HPV, portanto, uma teoria por enquanto decréscimo na eficácia da vacina em dose única deve ter um impacto mínimo comparado às complicações da doença<sup>34,35,36</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

Mulheres de diversas regiões do Brasil apontam significativa prevalência do Papiloma Vírus Humano (HPV), mesmo entre mulheres assintomáticas, visto que uma em cada dez indivíduos são contaminados pelo HPV, sendo detectados casos de câncer cervical por ano, sendo muitas mulheres evoluem para morte em decorrência de câncer cervical invasivo. A imunização é feita por meio da vacina contra o HPV e pode ser realizada em duas ou três doses. No Brasil, adotou-se a vacina Gardasil ou quadrivalente, a qual consiste em duas doses aplicadas com intervalo de três a seis meses. Dessa forma, sabe-se que a dose única ainda não é uma realidade no contexto de saúde pública, visto que se sugere que um esquema de única dose pode ter proteção limitada contra doenças cervicais de alto grau, desencadear baixos níveis de anticorpos quando comparada à 2 e 3 doses e a imunogenicidade de um esquema de dose única estão em um estágio inicial, sem informações disponíveis até o momento sobre sua eficácia de proteção a longo prazo. Ainda sim, a eficácia de uma estratégia de dose única poderia ter implicações dramáticas na saúde pública, particularmente porque poderia estabelecer imunidade de rebanho substancial e, assim, proteger não só os vacinados, mas também contra uma das principais causas de câncer no mundo e morte em mulheres, mesmo que sua eficácia seja menor quando comparada à duas e três doses, pois sabe-se que a em uma única dose gera resposta imunitária satisfatória. Sugere que até uma dose pode ser suficiente para proteção contra doenças relacionadas ao HPV. No entanto, a questão é quantos dados são necessários para decidir se mudar para a vacinação de dose única, com ou sem a opção de dar uma dose adicional mais tarde na vida. Sabe-se que uma dose da vacina contra o HPV

mostra taxas de soropositividade próximas a 100%, mas com títulos de anticorpos que são inferiores aos observados após 2 ou 3 doses, portanto, a imunogenicidade não é possível. Além disso, a menor eficácia da vacina não necessariamente significa menor eficácia do programa de vacinação, pois aumentar a absorção de vacina, mudando para um cronograma de uma dose pode aumentar a eficácia do programa.

## REFERÊNCIAS

- [1] Pelizzer T, Dias CP, Poeta J, Torriani T, Roncada C. Prevalência de câncer colorretal associado ao papilomavírus humano: uma revisão sistemática com metanálise. *Rev. bras. epidemiol.* [Internet]. 2016; 19(4):791-802. [cited 2019 Jun 29] Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415790X2016000400791&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415790X2016000400791&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201600040009>.
- [2] Araldi RP, Assaf SMR, Carvalho RF de, Carvalho MACR de, Souza JM de, Magnelli RF, et al. Papillomaviruses: a systematic review. *Genet. Mol. Biol.* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Jun 29]; 40(1): 1-21. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S141547572017000100002&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141547572017000100002&lng=en). Epub Feb 16, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-gmb2016-0128>.
- [3] Hinojos ADA, Palma-Cano LE, Moreno-Brito V, Licón-Trillo Á, Lora-Orduo NA, Carrera-Chávez NN, et al. Prevalencia de tipos de virus del papiloma humano en hombres que tienen sexo con hombres, en Chihuahua, México. *Acta univ [revista en la Internet]*. 2016; 26(5):62-69 [citado 2019 Jun 30]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0188-62662016000500062&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-62662016000500062&lng=es). <http://dx.doi.org/10.15174/au.2016.1156>.
- [4] R.Kreimer A. *et al.* Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine—Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Journals & Books, [S. l.]*. 2018; 4774-4782.
- [5] Sankaranarayanan R, *et al.* Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Journals & Books, [S. l.]*. 2018; 4783-4791.
- [6] T Schiller J, Müller M. HPV and cancer 2- Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. *Lancet Oncol, [S. l.]*, p. 217–25, 9 out. 2015.
- [7] Osis MJD, Duarte GA, Sousa MH. Conhecimento e atitude de usuários do SUS sobre o HPV e as vacinas disponíveis no Brasil. *Rev. Saúde Pública* [Internet]. 2014; 48(1):123-133. [cited 2019 Jun 30] Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102014000100123&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102014000100123&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S00348910.2014048005026>.
- [8] Quan TOH, Zheng *et al.* Reduced dose human papillomavirus vaccination: An update of the current state-of-the-art. *Vaccine*. 2015; 36:167641–9.
- [9] Basu MD, Partha *et al.* Less than 3 doses of the HPV vaccine – review of efficacy against virological and disease end points. *Human Vaccines & Immunotherapeutics, [S. l.]*. 2016;167641–9.
- [10] Day PM, Kines RC, Thompson CD, et al. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe* 2010; 8: 260–70.
- [11] Smolen KK, Gelin L, Franzen L, Dobson S, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, Fortuno ES, III, Kollmann TR. Age of recipient and number of doses differentially impact human B and T cell immune memory responses to HPV vaccination. *Vaccine*. 2012; 30:3572-3579.
- [12] Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012; 30(Suppl 5): F123-F138.
- [13] Kalnin K, Tibbitts T, Yan Y, et al. Low doses of fl agellin-L2 multimer vaccines protect against challenge with diverse papillomavirus genotypes. *Vaccine*. 2014; 32: 3540–47.
- [14] Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, Ramjattan B, Hillemanns P, Catteau G, Dobbelaere K et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin*. 2011; 7: 1374-1386.
- [15] Krajden M, Cook D, Yu A, Chow R, Mei W, McNeil S, Money D, Dionne M, Karunakaran KP, Palefsky JM et al. Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2011; 18: 418-423.
- [16] Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, Sauvageau C, Scheifele DW, Kollmann TR, Halperin SA et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309: 1793-1802.
- [17] Lazcano-Ponce E, Stanley M, Munoz N, Torres L, Cruz-Valdez A, Salmeron J, Rojas R, Herrero R, Hernandez-Avila M. Overcoming barriers to HPV vaccination: noninferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine*. 2014; 32:725-732.
- [18] Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, Gonzalez P, Solomon D, Jimenez S, Schiller JT et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103:1444-1451.
- [19] Sankaranarayanan R. HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 131(Suppl 1): S33-S35.
- [20] World Health Organization. Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules. Background paper for SAGE discussions. [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_HPVEvidence\\_based\\_recommendationsWHO\\_with\\_Appendices2\\_3.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPVEvidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf). 2014.
- [21] Padmanabhan S, Amin T, Sampat B, Cook-Deegan R, Chandrasekharan S. Intellectual property, technology transfer and manufacture of low-cost HPV vaccines in India. *Nat Biotechnol*. 2010; 28:671–78.
- [22] Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, De SG, Couillard M, Krajden M, Ouakki M, Murphy D, Trevisan A, Dionne M. Immunogenicity of quadrivalent HPV and combined hepatitis A and B vaccine when co-administered or administered one month apart to 9-10 year-old girls according to 0-6 month schedule. *Hum*

- Vaccin Immunother. 2014; 10:2438-2445.
- [23] Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, Stern PL, Stanley M, Arbyn M, Poljak M et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013; 31(Suppl 8):I1-31.
- [24] Leung TF, Liu AP, Lim FS, Thollot F, Oh HM, Lee BW, Rombo L, Tan NC, Rouzier R, Friel D et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 12 from a randomized trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11: 1689-1702
- [25] Boxus M, Lockman L, Fochesato M, Lorin C, Thomas F, Giannini SL. Antibody avidity measurements in recipients of Cervarix vaccine following a two-dose schedule or a three-dose schedule. *Vaccine*. 2014; 32:3232-3236.
- [26] Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, Nene BM, Esmey PO, Joshi S, Poli URR et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncology* 2015. (In press)
- [27] Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, Garland SM, Herrero R, David MP, Wheeler CM. 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; 16:775-786.
- [28] Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine*. 2014; 32:5087-5097.
- [29] European Medicines Agency. Assessment report: Cervarix. International nonproprietary name: Human Papillomavirus vaccine [Types 16, 18] (Recombinant, adjuvanted, adsorbed). 2013.
- [30] Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, Robertson C, Donaghy M. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer*. 2014; 110: 2804-2811.
- [31] Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf*. 2013; 36: 393-412.
- [32] Hopkins TG, Wood N. Female human papillomavirus (HPV) vaccination: global uptake and the impact of attitudes. *Vaccine*. 2013; 31: 1673-79.
- [33] Garçon N, Wettendorff M, Van Mechelen M. Role of AS04 in human papillomavirus vaccine: mode of action and clinical profile. *Expert Opin Biol Ther*. 2011; 11: 667-77.
- [34] Krajden M, Cook D, Yu A, et al. Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2011; 18: 418-23.
- [35] Day PM, Kines RC, Thompson CD, et al. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe* 2010; 8: 260-70.
- [36] Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin*. 2011; 7: 1374-86.