

Evidências para fundamentar a tomada de decisões relativamente à política de vacinação de dose única contra o HPV

O cancro do colo do útero é uma das principais causas de morte por cancro entre as mulheres em países de rendimento médio-baixo (PRMB), e quase todos os casos podem ser atribuídos ao vírus do papiloma humano (HPV). Anualmente, são diagnosticados mais de meio milhão de novos casos e registadas mais de 341 000 mortes, sendo que mais de 90% das mortes ocorrem em PRMB¹. As vacinas contra o HPV são altamente eficazes, e a vacinação é a principal ferramenta para prevenir e eliminar o cancro do colo do útero.

Até Agosto de 2024, quase 60 países adoptaram um esquema de vacinação de dose única contra o HPV². Esta informação resume resultados críticos de estudos, impactos estimados na saúde pública e actuais recomendações para facilitar a tomada de decisões dos decisores políticos.

As vacinas contra o HPV são seguras e eficazes. Desde a sua introdução, reduziram significativamente as infeções de HPV tipo vacina e as lesões cervicais pré-cancerosas. As respostas fortes, consistentes e duráveis

dos anticorpos às cinco vacinas contra o HPV licenciadas e pré-qualificadas pela OMS (Cervarix, Cecolin, GARDASIL, GARDASIL 9 e Walrinvax) estão devidamente documentadas. Em mulheres jovens saudáveis, as taxas de seroconversão são virtualmente de 100%. As respostas imunitárias nos pré-adolescentes são ainda mais fortes do que nos adultos. A durabilidade da protecção e a estabilidade das respostas dos anticorpos têm sido observadas por mais de dez anos após a vacinação; este padrão é evidente mesmo após uma dose única de vacina contra o HPV.

Estudos clínicos

Dados de estudos clínicos em múltiplas áreas geográficas contribuíram para a recomendação por parte da OMS³ de um esquema de vacinação de dose única contra o HPV.



Estudo	KEN SHE ⁴	DoRIS ⁵	Agência Internacional de Investigação do Cancro (IARC) ⁶	Ensaio de vacina contra o HPV da Costa Rica (CVT) ⁷
Tipo de estudo	Aleatorizado, controlado	Aleatorizado, controlado	Observacional de alta qualidade*	Observacional de alta qualidade*
Início do estudo	2018	2017	2009	2004
Parâmetros de referência	Infecção por HPV específica para o tipo de vacina	Imunogenicidade da vacina	Infecção por HPV específica para o tipo de vacina; imunogenicidade da vacina	Infecção por HPV específica para o tipo de vacina; imunogenicidade da vacina
Localização	Quênia	Tanzânia	Índia	Costa Rica
Resultados	A vacinação de dose única com Gardasil9 ou Cervarix mostrou uma eficácia de ~98% na prevenção de novas infecções persistentes por HPV 16/18 em adolescentes e mulheres jovens africanas três anos após a vacinação.	Os níveis de anticorpos entre as raparigas dos 9 aos 14 anos de idade (o grupo-alvo primário) que receberam uma dose única de Gardasil9 ou Cervarix encontram-se estáveis cinco anos após a vacinação. Os anticorpos eram, pelo menos, tão elevados quanto os das mulheres dos estudos KEN SHE, CVT e IARC, nos quais foi demonstrada a eficácia da dose única ⁸ .	A dose única mostrou ~95% de eficácia da Gardasil contra a infecção persistente por HPV 16/18 após 12 anos. A eficácia da vacina era comparável, independentemente do regime de dose da Gardasil (1, 2 ou 3 doses) Os anticorpos encontravam-se estáveis 10 anos após a vacinação ⁹ .	A eficácia de uma e três doses de Cervarix na protecção contra a infecção por HPV 16/18 era comparável 11 anos após a vacinação. O nível de anticorpos induzido após uma dose única era 10 vezes superior ao nível de uma infecção natural 16 anos após a vacinação ¹⁰ .

* Os estudos IARC e CVT são ensaios controlados aleatorizados destinados à avaliação de esquemas de dose múltipla que geraram coortes de dose única por motivos não relacionados com os objectivos do estudo. Isto representou uma oportunidade para o acompanhamento a longo prazo de participantes que receberam uma dose única da vacina contra o HPV.

Nível de protecção

No estudo controlado aleatorizado KEN SHE, uma dose única demonstrou ser altamente eficaz na prevenção de infecções oncogénicas persistentes por HPV relacionadas com o tipo de vacina três anos após a vacinação.

O estudo KEN SHE foi criado para responder a questões científicas acerca da eficácia da vacinação de dose única contra o HPV, fornecendo evidências com base no rigor científico desenvolvido através de dados observacionais de alta qualidade dos estudos IARC e CVT. Nos estudos observacionais controlados de alta qualidade IARC e CTV, as taxas de infecções incidentais ou prevalentes e persistentes por HPV 16/18 eram extremamente baixas em todos os receptores de dose única e significativamente inferiores às dos participantes não vacinados ou que receberam uma vacina de controlo e comparáveis às das coortes de duas ou três doses. No estudo DoRIS, realizado na Tanzânia, foi deduzida a eficácia da dose única em crianças dos 9 aos 14 anos de idade, com base em dados de imunogenicidade dos ensaios KEN SHE, IARC e CVT. As análises de immunobridging constataram que a imunogenicidade de dose única neste grupo etário dois anos após a vacinação não era inferior à das coortes de dose única de referência (KEN SHE para Cervarix e Gardasil9, dos 15 aos 20 anos de idade, CVT para Cervarix, dos 18 aos 25 anos de idade e Índia-IARC para Gardasil, dos 10 aos 18 anos de idade).

Durabilidade da protecção

Dados observacionais dos estudos IARC e CVT demonstram que uma dose única garantiu protecção contra infecções por HPV 16/18 causadoras de cancro até 10 anos após a vacinação. Além disso, o nível de anticorpos permaneceu estável e acima do nível induzido por infecções naturais, sem evidências de diminuição após 10 e 16 anos, respectivamente.

Impacto estimado na saúde pública

Uma infecção por HPV pode levar décadas a causar cancro do colo do útero. Este processo prolongado de história natural faz da modelação matemática uma ferramenta complementar indispensável para facilitar a tomada de decisões. Os modelos sintetizam dados clínicos e epidemiológicos para estimar e comparar os impactos à saúde (como o número de casos de cancro do colo do útero prevenidos) e os impactos económicos em diferentes cenários. No seu conjunto, os resultados indicam que o esquema de dose única tem um impacto positivo na saúde pública.

De análises recentes que avaliaram a vacinação de dose única contra o HPV emergiram os seguintes temas:

- Em comparação com a ausência de vacinação, a vacinação de dose única contra o HPV produz benefícios substanciais para a saúde e tem uma boa relação custo-benefício.^{11 12 13}
- O impacto e a relação custo-eficácia da adição de uma segunda dose são determinados pela duração da protecção da vacina de dose única e pela capacidade de alcançar, possivelmente, uma maior cobertura com uma única dose versus doses múltiplas^{11 12 13}. Em vários contextos, a segunda dose não é economicamente rentável caso uma dose única consiga fornecer pelo menos 20 anos de protecção¹¹.
- A maioria dos benefícios para a saúde associados à vacinação de duas doses são alcançados com a vacinação de uma dose, mesmo com menor eficácia ou duração da protecção¹¹.
- A utilização da segunda dose para fins alternativos, como a vacinação de mulheres jovens ou de rapazes com uma dose única, demonstrou ter um maior impacto e custo-eficácia do que a vacinação de duas doses¹³.
- Embora ainda não sejam conhecidos os dados adicionais resultantes de estudos em curso, existem evidências suficientes para afirmar que a implementação imediata de um esquema de dose única representa um benefício para a saúde pública¹⁴.
- Se o fornecimento de vacinas for limitado, as estratégias de dose única ou de intervalo prolongado oferecem um maior impacto positivo para a saúde e uma maior eficiência do que as estratégias de duas doses^{15 16}.

Recomendações de políticas

Dada a sólida base de evidências que mostra que uma dose única de vacina contra o HPV proporciona uma protecção contra a infecção por HPV semelhante à de um regime de dose múltipla, a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu, em Dezembro de 2022, uma recomendação actualizada³ que inclui um regime de dose única:

- Vacina contra o HPV de uma ou duas doses dirigida principalmente a raparigas dos 9 aos 14 anos de idade.
- Esquema de uma ou duas doses dirigido a mulheres jovens dos 15 aos 20 anos de idade.
- Esquema de uma ou duas doses dirigido a rapazes/homens dos 9 aos 20 anos de idade.
- Duas doses com um intervalo de 6 meses para mulheres com mais de 21 anos de idade.
- Os indivíduos imunocomprometidos, incluindo os portadores de VIH, devem receber três doses, se possível, e, caso contrário, pelo menos duas doses.

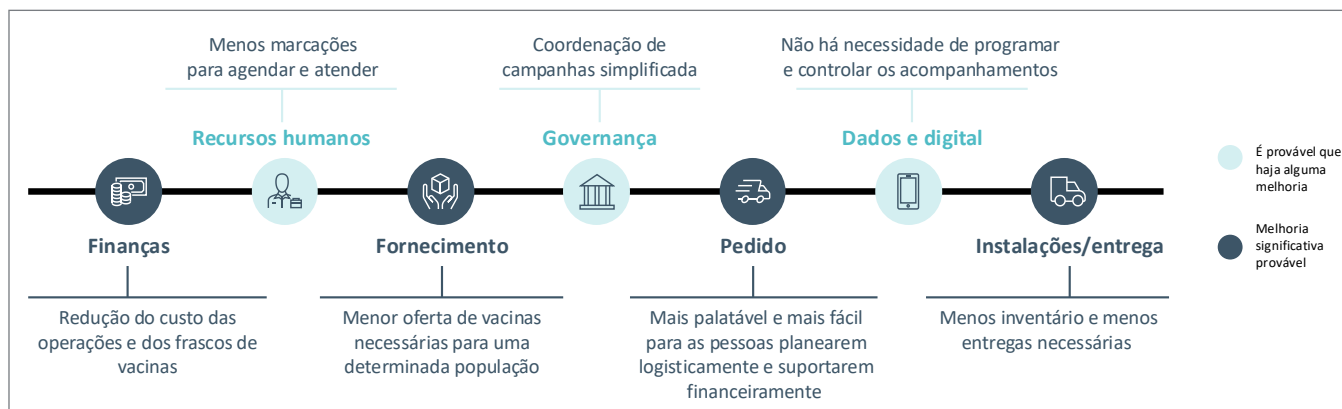
Até Agosto de 2024, quase 60 países adoptaram um esquema de vacinação de dose única contra o HPV.¹ Este facto contribuiu para um **aumento da cobertura global da vacina contra o HPV de 20% em 2022 para 27% em 2023**²³.

A OMS insta todos os países a introduzirem a vacinação contra o HPV para o grupo-alvo primário de raparigas com idades compreendidas entre os 9 e os 14 anos e, sempre que possível e acessível, a darem prioridade à recuperação do atraso nas coortes mais velhas e nas raparigas não abrangidas através da vacinação de coortes de várias idades até aos 18 anos³.

O Grupo Consultivo Técnico da Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO) e o Grupo Consultivo Técnico Regional de Imunização do Gabinete Afro da OMS aceitaram a recomendação global em 2023 e 2024, respectivamente^{17 18}. A Gavi, a Aliança Global para as Vacinas, apoia os esquemas de dose única e subvenções de troca para países que já se encontrem a implementar os esquemas de dose múltipla.¹⁹

Oportunidades de implementação de programas

Nos países que atrasaram a introdução de vacinas contra o HPV devido a barreiras financeiras, logísticas ou outras, um esquema de vacinação de dose única contra o HPV pode acelerar a introdução de vacinas contra o HPV nos esquemas nacionais de vacinação e facilitar novas abordagens para aumentar a adesão e a sustentabilidade, como a integração de outros serviços de saúde na distribuição de vacinas contra o HPV ou a criação de métodos inovadores para a gestão de programação rotineira.



Legenda: Um regime de dose única resolve vários obstáculos ao reduzir a quantidade de doses a adquirir e, subsequentemente, a distribuir, armazenar, acompanhar e administrar.²⁰

O esquema de dose única representa ainda uma oportunidade de reduzir custos. Um estudo sobre o custo da distribuição na Tanzânia determinou que um esquema de dose única pode reduzir em cerca de metade os custos do programa, sendo que os custos das vacinas, do fornecimento de injeções e da prestação de serviços são os que registam uma maior redução.²¹ Os custos poupados graças ao esquema de dose única podem ser reatribuídos para abranger raparigas não vacinadas, como as que não frequentam a escola.

Tópicos para investigações futuras

As evidências sobre os impactos na saúde e económicos da vacinação de dose reduzida contra o HPV em indivíduos seropositivos, incluindo no que diz respeito ao nível e duração da protecção, requerem estudos adicionais. Até que mais dados estejam disponíveis, a OMS recomenda um regime de vacinação de dose múltipla contra o HPV para esta população. O impacto potencial da contracção de VIH após a vacinação contra o HPV (em todos os regimes de dose) também requer investigação adicional.

Os rapazes são outra população de interesse para estudos adicionais. Os dados disponibilizados até agora sugerem que a vacinação de dose única contra o HPV em rapazes dos 9 aos 11 anos de idade desencadeia uma resposta imunitária comparável à das raparigas²². Além disso, o esquema recomendado pela OMS inclui raparigas e rapazes. As investigações adicionais ajudarão os programas a avaliar o potencial impacto para a saúde pública de programas neutros em termos de género.

Os estudos DoRIS, CVT e IARC continuam a recolher dados; virão a ser disponibilizadas informações acerca de medidas clínicas adicionais, tais como a eficácia contra o desenvolvimento de lesões cancerígenas e pré-cancerígenas. Embora as evidências actuais apontem para uma protecção de longa duração, o acompanhamento de coortes a longo prazo continuará a fornecer informações valiosas acerca da longevidade dos anticorpos e a servir para a fundamentação de modelações matemáticas. Existem vários ECA prospectivos adicionais em curso a investigar a eficácia da vacina de dose única contra o HPV através da comparação dos resultados com regimes de dose múltipla e da realização de imunobridging para outros estudos.

O Consórcio continuará a avaliar as evidências emergentes relativas à vacinação de dose única contra o HPV, incluindo a eficácia e os dados de populações adicionais (por exemplo, indivíduos seropositivos e rapazes), à medida que são disponibilizadas.

References

- 1 Sejuti Reza, Ramisa Anjum, Rubaiyat Zahan Khandoker, Saimur Rahman Khan, Md. Rabiul Islam, Syed Masudur Rahman Dewan, Public health concern-driven insights and response of low- and middle-income nations to the World Health Organization call for cervical cancer risk eradication, *Gynecologic Oncology Reports*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352578924001395>.
- 2 Calendário do programa de vacinação contra o HPV da OMS. Consultado em Agosto de 2024. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNDIxZT-FkZGUtMDQlNjY0MDZkLThiZDktYWFYITdkOGU2NDcwiwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQ0NGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCIslm-MiOjh9>.
- 3 Human papillomavirus vaccines:WHO position paper (2022 update). <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/365350/WER9750-eng-fre.pdf>
- 4 Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, et al. Durability of single-dose HPV vaccination in young Kenyan women: randomized controlled trial 3-year results. *Nat Med*. 2023;29(12):3224-3232.
- 5 Eurogin 2024 Abstract #6857 DURABILITY OF SINGLE-DOSE HPV VACCINE IMMUNE RESPONSES UP TO 5 YEARS POST-VACCINATION IN GIRLS PARTICIPATING IN THE DORIS TRIAL IN TANZANIA 06 - HPV prophylactic vaccines Changalucha J3, Maxwell C1,3, Mutani P3, Kemp T4, Indangasi J1,3, Whitworth H1,3, De Sanjosé S5, Kapiga S1,3, Dillner J6, Kamala B3, Hayes R1, Lacey C7, Pinto L4, Watson-jones D1,3
- 6 Basu P, Malvi SG, Joshi S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):e16]. *Lancet Oncology*. 2021;22(11):1518-1529. doi:10.1016/S1470-2045(21)00453-8.
- 7 Kreimer et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial JNCI J Natl Cancer Inst (2020) 112(10): djaa011; doi: 10.1093/jnci/djaa011.
- 8 Baisley K, Kemp TJ, Kreimer AR, Basu P, Changalucha J, Hildesheim A, Porras C, Whitworth H, Herrero R, Lacey CJ, Schiller JT, Lucas E, Mutani P, Dillner J, Indangasi J, Muwonge R, Hayes RJ, Pinto LA, Watson-Jones D. Comparing one dose of HPV vaccine in girls aged 9-14 years in Tanzania (DoRIS) with one dose of HPV vaccine in historical cohorts: an immunobridging analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2022 Oct;10(10):e1485-e1493. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00306-0. PMID: 36113532; PMCID: PMC9638025.
- 9 Joshi S, Anantharaman D, Muwonge R, Bhatla N, Panicker G, Butt J, Rani Reddy Poli U, Malvi SG, Esmey PO, Lucas E, Verma Y, Shah A, Zomawia E, Pimple S, Jayant K, Hingmire S, Chiwate A, Divate U, Vashist S, Mishra G, Jadhav R, Siddiqi M, Sankaran S, Pillai Rameshwari Ammal Kannan T, Kartha P, Shastri SS, Sauvaget C, Radhakrishna Pillai M, Waterboer T, Müller M, Sehr P, Unger ER, Sankaranarayanan R, Basu P. Evaluation of immune response to single dose of quadrivalent HPV vaccine at 10-year post-vaccination. *Vaccine*. 2023 Jan 4;41(1):236-245. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.11.044. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36446654; PMCID: PMC9792650
- 10 IPVC 2023 Abstract Book. Abstract #1254.
- 11 Prem K, Choi YH, Bénard É, Burger EA, Hadley L, Laprise JF, et al. Global impact and cost-effectiveness of one-dose versus two-dose human papillomavirus vaccination schedules: a comparative modelling analysis. *BMC Med*. 2023 Aug 28;21(1):313.
- 12 Burger EA, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. *Vaccine*. 2018;36(32):4823-9.
- 13 Bénard É, Drolet M, Laprise JF, Gingras G, Jit M, Boily MC, et al. Potential population-level effectiveness of one-dose HPV vaccination in low-income and middle-income countries: a mathematical modelling analysis. *Lancet Public Health*. 2023 Oct;8(10):e788-99.
- 14 Burger EA, Laprise JF, Sy S, Regan MC, Prem K, Jit M, et al. Now or later: Health impacts of delaying single-dose HPV vaccine implementation in a high-burden setting. *Int J Cancer*. 2022 May 5.
- 15 Bénard É, Drolet M, Laprise JF, Jit M, Prem K, Boily MC, et al. Potential benefit of extended dose schedules of human papillomavirus vaccination in the context of scarce resources and COVID-19 disruptions in low-income and middle-income countries: a mathematical modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2023 Jan;11(1):e48-58.
- 16 Prem K, Cernuschi T, Malvolti S, Brisson M, Jit M. Optimal human papillomavirus vaccination strategies in the context of vaccine supply constraints in 100 countries. *EClinicalMedicine*. 2024 Jul 18;74:102735. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102735. PMID: 39091671; PMCID: PMC11293525.
- 17 PAHO Technical Advisory Group recommends countries of the Americas to use single-dose HPV vaccine schedule. <https://www.paho.org/en/news/5-9-2023-paho-technical-advisory-group-recommends-countries-americas-use-single-dose-hpv>.
- 18 Africa immunization advisory group urges single-dose HPV vaccine adoption to advance vaccination efforts. <https://www.afro.who.int/news/africa-immunization-advisory-group-urges-single-dose-hpv-vaccine-adoption-advance-vaccination>.
- 19 Human papillomavirus vaccine support. Gavi, the Vaccine Alliance. <https://www.gavi.org/types-support/vaccine-support/human-papillomavirus>.
- 20 Sankaranarayanan, Rengaswamy, et al. "Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study." *Vaccine*. 36.32 (2018): 4783-4791.
- 21 Struckmann V, Stephani V, Hsiao A, Mbbando D, Changalucha J, Baisley K, Levin A, Hutubessy R, Watson-Jones D, Quentin W. Costs of delivering human papillomavirus vaccination in Tanzania. *Eur J Public Health*. 2022 Oct 25;32(Suppl 3):ckac131.393. doi: 10.1093/eurpub/ckac131.393. PMCID: PMC9593934.
- 22 Zeng Y, Moscicki AB, Woo H, Hsu CH, Kemp TJ, Pinto LA, Szabo E, Dimond E, Bauman J, Sahasrabudhe VV, Chow HS. HPV16/18 Antibody Responses After a Single Dose of Nonavalent HPV Vaccine. *Pediatrics*. 2023 Jul 1;152(1):e2022060301. doi: 10.1542/peds.2022-060301. PMID: 37317810; PMCID: PMC10312231.
- 23 Global childhood immunization levels stalled in 2023, leaving many without life-saving protection. WHO. 2024. <https://www.who.int/news/item/15-07-2024-global-childhood-immunization-levels-stalled-in-2023-leaving-many-without-life-saving-protection>

Vacinação de dose única contra o HPV
CONSÓRCIO DE AVALIAÇÃO

O Consórcio, coordenado pela PATH, inclui a Universidade de Harvard, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Université Laval, University of British Columbia, US Centers for Disease Control and Prevention, US National Cancer Institute, Wits Reproductive Health and HIV Institute.

Para além dos membros do Consórcio, colaboram representantes das seguintes instituições como consultores: Organização Mundial da Saúde, Agência Internacional de Investigação do Câncer; Medical Research Council Unit The Gambia da LSHTM; Instituto Nacional de Salud Pública de México; e Quebec Institut National de Santé Publique; Victorian Cytology Services, Austrália; Universidade de Washington; e o Instituto Internacional de Vacinas.

Disclaimer: The content, findings, and conclusions of this report are those of the authors and do not necessarily represent the official position of their agencies or institutions of employment.

For information about the Single-Dose HPV Vaccine Evaluation Consortium and access to the full review of current evidence, visit path.org/singledosehpv. Inquiries about this project can be directed to: Evan Simpson, PATH, 2201 Westlake Avenue, Suite 200, Seattle, WA 98121, USA, esimpson@path.org.

August 2024