

ARTIGO DE REVISÃO

Avaliação da Eficácia e Durabilidade da Vacina Anti-HPV nos Diferentes Esquemas Vacinais: Uma Revisão Sistemática

Luiza Caroline Feliciano Sampaio¹; Milena Moraes Vilela²; Laiza Alencar Santos Barros³; Vera Aparecida Saddi⁴; Andrea Alves Ribeiro⁵

Destaques

- (1) Esquemas de 1 ou 2 doses mantêm imunogenicidade e eficácia comparáveis aos de 3 doses.
- (2) Proteção vacinal duradoura, sem diferenças significativas entre os grupos de doses.
- (3) Menor idade e obesidade influenciam na imunogenicidade vacinal e na resposta imune.

RESUMO

O HPV é o agente etiológico do câncer de colo de útero. É a segunda principal neoplasia entre as mulheres, quando considerados os países menos desenvolvidos e de baixa renda. Apesar do desenvolvimento de três imunizantes eficazes na prevenção de infecções e de lesões HPV-relacionadas, nem sempre se observa o cumprimento completo do esquema vacinal. Acredita-se que o número de doses seja um fator preponderante para a baixa adesão. Nesse intuito, o objetivo do estudo foi verificar se o esquema reduzido de doses tem uma eficácia e durabilidade comparáveis ao esquema ampliado. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura cuja estratégia de pesquisa bibliográfica incluiu consulta às bases de pesquisa PubMed e SciELO no primeiro semestre de 2022. Os critérios de inclusão foram: Estudos clínicos randomizados publicados em língua inglesa, portuguesa ou espanhola; Publicações dos últimos cinco anos; Publicações nas quais a intervenção é a aplicação da vacina na população adolescente ou adulta; Publicações que avaliam diferentes esquemas vacinais e Publicações com desfecho relacionado à eficácia e durabilidade dos esquemas vacinais. Os critérios foram avaliados por dois revisores independentes e o risco de viés das publicações foi analisado pelo *checklist* Consort. Foram reunidos 54 artigos, dos quais 12 foram elegíveis. Os resultados deste estudo demonstraram que os esquemas reduzidos de uma ou duas doses possuem imunogenicidade, eficácia e durabilidade da proteção anti-HPV satisfatórias, sem prejuízos em relação a esquemas de três doses. Assim sendo, esquemas reduzidos tornam-se uma estratégia de imunização, principalmente no que diz respeito aos países em desenvolvimento, que teriam seus programas de vacinação fortalecidos e a cobertura vacinal ampliada.

Palavras-chave: vacina contra HPV; eficácia de vacinas; imunogenicidade da vacina; esquema de imunização.

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia/GO, Brasil. <https://orcid.org/0009-0003-0405-6984>

² Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia/GO, Brasil. <https://orcid.org/0009-0007-4844-2464>

³ Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia/GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-7792-2060>

⁴ Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia/GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-9949-9988>

⁵ Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia/GO, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-1692-7025>

INTRODUÇÃO

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é o agente etiológico do câncer de colo de útero¹. É um vírus composto de DNA de fita dupla, epiteliotrópico, capaz de infectar pele e mucosas oral, genital e anal². O HPV, quando em contato com o epitélio, infecta células basais que têm alta capacidade mitogênica e pouca diferenciação, resultando em proliferação descontrolada por meio de microlesões do tecido. Essa estimulação proliferativa culmina em lesões pré-neoplásicas que podem eventualmente se tornar invasivas com a persistência da infecção viral². Em alguns casos, quando o HPV infecta a zona de transição entre o canal endocervical e o canal cervical, atinge diretamente as células-alvo³. A transmissão viral se dá por contato direto com a pele ou mucosa infectada, sendo a forma mais comum pela via sexual: via oral-genital, genital-genital ou mesmo manual-genital. A transmissão vertical também é possível⁴.

No que se relaciona aos fatores de risco, acredita-se que fatores imunológicos, genéticos e comportamentais sexuais possam ter impacto nos mecanismos que determinam a regressão ou persistência da infecção pelo HPV e o possível desenvolvimento de lesões precursoras ou malignas. Dessa forma, tabagismo e início precoce da vida sexual, principalmente antes dos 16 anos de idade, são elementos relevantes⁵. Multiplicidade de parceiros sexuais, pílulas anticoncepcionais e fatores imunossupressores são fatores de risco para o câncer do colo do útero. A idade também é considerada fator de risco, uma vez que mulheres mais jovens são mais suscetíveis à infecção por tipos de HPV de alto risco oncogênico⁶. Apesar disso, sabe-se que a maioria das mulheres com menos de 30 anos apresenta regressão da infecção, enquanto a persistência é mais comum em idades mais avançadas^{7,8,9}.

Existem mais de 250 tipos de HPV atualmente descritos¹. De acordo com a capacidade oncogênica, podem ser classificados em grupos de alto, baixo e provável alto risco. Os tipos de HPV de alto risco são: 16, 18 (sendo esses os mais relacionados a lesões de alto grau, ou seja, lesões precursoras do câncer do colo uterino), assim como outros tipos menos comuns que foram encontrados mundialmente, como 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 73 e 82¹⁰. Existe também a classificação de provável alto risco, na qual está incluído o tipo 68¹¹. Por sua vez, os tipos de HPV de baixo risco são: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81¹⁰, menos associados ao desenvolvimento de neoplasias malignas, todavia relacionados a proliferações benignas, condilomas e verrugas anogenitais².

Mundialmente o câncer de colo de útero é a quarta principal neoplasia que acomete as mulheres, responsável por cerca de 311.000 mortes no ano de 2018. Esse cenário é mais grave nos países de baixa renda, nos quais o câncer de colo de útero ocupa a segunda posição nessa população. Cerca de 80% das mulheres que morrem devido a essa neoplasia encontram-se nesses países¹.

No Brasil, o câncer de colo uterino é o terceiro tipo mais frequente no sexo feminino, com exceção dos tumores de pele não melanoma. Além disso, estima-se que haja, até 2022, 16.710 novos casos, o que representa um risco considerado de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres¹². Aliado a isso, as neoplasias HPV-relacionadas também atingem de forma significativa a população masculina. O câncer de pênis, por exemplo, representa, no Brasil, cerca de 2% dos cânceres em homens².

Em vista da alta incidência e morbimortalidade global da infecção pelo HPV, foram desenvolvidas as vacinas profiláticas, que ativam o sistema imune humoral e celular e induzem a produção de anticorpos, gerando proteção efetiva contra a infecção pelo HPV¹³. Existem, até então, três tipos de imunizantes: o bivalente (Cervarix[®], GlaxoSmithKline[®]), que protege contra os tipos 16 e 18; o quadrivalente (Gardasil, Merck Sharp & Dohme), eficaz contra os tipos 6, 11, 16 e 18, e o nonavalente (Gardasil-9[®]), que inclui os tipos cobertos pela vacina quadrivalente, além dos tipos 31, 33, 45, 52 e 58¹⁴, mas no Brasil ainda não é disponível no mercado nacional, apesar de já aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁵.

A vacina profilática anti-HPV foi introduzida primeiramente na Austrália, em 2007, quando eram imunizadas adolescentes do sexo feminino de 12 e 13 anos com três doses da vacina quadrivalente. No Brasil a vacina quadrivalente anti-HPV foi adicionada na saúde pública em 2014, em programa para adolescentes do sexo feminino com idade de 11 a 13 anos. Em 2015 o programa de vacinação passou a incluir as meninas de 9 a 13 anos e, a partir de 2017, a população feminina de 9 a 14 anos de idade. Já em 2017 foram incluídos meninos de 11 a 14 anos e população de risco aumentado para a infecção, tal qual imunodeprimidos e pacientes oncológicos, regra vigente atualmente¹⁶. Recentemente, em 2022, a ampliação incluiu meninos de 9 e 10 anos de idade. Com isso, a vacinação passa a ser para qualquer pessoa de 9 a 14 anos de idade, independentemente do sexo¹⁷. Inicialmente era recomendado o esquema de três doses, entretanto, desde 2016, no Brasil, instituiu-se o esquema vacinal com apenas duas doses, com a segunda dose sendo administrada seis meses após a primeira¹⁷.

Dados do Programa Nacional de Imunização apontam que, de 2013 a 2016, a cobertura alcançada nacionalmente na primeira dose foi 74,5% para as meninas de 9 a 15 anos, enquanto para a segunda dose a cobertura foi inferior, cerca de 45,1%¹⁸. Alguns dos fatores associados ao não cumprimento do esquema completo foram etnia, dificuldade de acesso aos cuidados de saúde e países com poucos recursos. Reduzir, portanto, o número de doses do calendário de vacinação poderia, potencialmente, diminuir os custos de transporte e infraestrutura e facilitar a aplicação da vacina em escolas, por exemplo¹⁹, favorecendo o aumento da cobertura vacinal anti-HPV na população-alvo.

A esse respeito, faz-se necessária a sistematização dos dados presentes na literatura, a fim de explorar a viabilidade de esquemas vacinais alternativos, comparando-os com o programa inicialmente preconizado. O objetivo do estudo foi avaliar a imunogenicidade, eficácia e durabilidade da proteção anti-HPV em esquemas vacinais reduzidos e discutir as vantagens sanitárias e econômicas de sua aplicação na população-alvo.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura como método para síntese dos dados relacionados a esquemas vacinais reduzidos contra o HPV. Seu desenvolvimento ocorreu seguindo as etapas: definição da pergunta de pesquisa, escolha das bases de dados, definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca dos artigos, coleta de informações dos artigos selecionados, tabulação dos dados, discussão dos resultados e redação da revisão.

Os títulos foram analisados com base na estratégia PICO20, cujo acrônimo representa População de interesse, Intervenção ou fenômeno de interesse, Comparação e Outcomes para definição do desfecho. Esses quatro componentes são os elementos essenciais para elaborar a questão de pesquisa e a elaboração da pergunta para otimizar a busca bibliográfica de evidências. Foi definida a pergunta norteadora: Qual a eficácia e durabilidade de proteção da vacina contra HPV quando administrada em esquemas de doses reduzidas na população-alvo?

A revisão foi realizada no primeiro semestre de 2022. A estratégia de pesquisa bibliográfica incluiu consulta às bases de pesquisa PubMed (Medline) e SciELO e, para a realização dessas pesquisas, foram utilizadas as seguintes palavras-chave combinadas aos operadores booleanos: HPV vaccine AND single dose; HPV vaccine AND different schedules; HPV vaccine AND two doses. Foram aplicados os filtros Clinical Trial e o recorte temporal dos últimos cinco anos. Os critérios de inclusão foram: Estudos clínicos randomizados publicados em língua inglesa, portuguesa ou espanhola; Publicações dos últimos cinco anos; Publicações nas quais a intervenção é a aplicação da vacina na população adolescente ou adulta; Publicações que avaliam diferentes esquemas vacinais e Publicações com desfecho relacionado à eficácia e durabilidade dos esquemas vacinais; literatura cinzenta foi incluída, posto que foram utilizados documentos governamentais e de grandes instituições de saúde. Já os

critérios de exclusão foram: Estudos de revisão; Publicações anteriores ao ano de 2018; Publicações sem o artigo completo disponível. Publicações que consideravam outras variações de esquema vacinal (intervalo entre as doses) ou ainda aqueles que continham população com doenças específicas.

Os títulos foram transferidos e arquivados no assistente de pesquisa e referências bibliográficas, o *software* ZOTERO®. Os artigos foram analisados de acordo com o cumprimento dos critérios da estratégia PICO por uma dupla de revisores de forma independente. Foi feita inicialmente a exclusão por meio do título e leitura dos resumos e, caso ainda houvesse dúvida, passava-se para a próxima etapa, leitura do texto completo.

RESULTADOS

Como resultado foram reunidos 54 artigos que, após análise, resultou em uma amostra final de 12 artigos que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos para a revisão, conforme demonstrado na Figura 1, adaptada de Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (Prisma), uma recomendação composta por 27 itens e um fluxograma em quatro etapas que objetiva melhorar os relatos de revisão sistemática e aumentar a transparência do processo de pesquisa²¹. Foram encontrados na base de dados PubMed, publicados a partir de 2018, ano com maior número de publicações entre os artigos revisados (n=6).

Todas as publicações eram em língua inglesa, não sendo encontradas publicações em língua portuguesa ou espanhola. Os países nos quais foram realizados os estudos incluem: Costa Rica (n=3), Canadá (n=3), Índia (n=3), Colômbia (n=2), Panamá (n=2), México (n=2), Hong Kong (n=1), Singapura (n=1), França (n=1) e Suécia (n=1). A faixa etária da população dos estudos não foi uniforme, uma vez que abrangeu desde meninas de 4 a 6 anos de idade a mulheres de 26 anos, como limites mínimo e máximo.

No que se refere aos dados presentes nos artigos, todos foram obtidos por estudos clínicos realizados em humanos e, em todos, a intervenção foi a vacinação da população-alvo com diferentes esquemas vacinais anti-HPV. Foram considerados todos os tipos de vacinas, bivalente, quadrivalente e nonavalente.

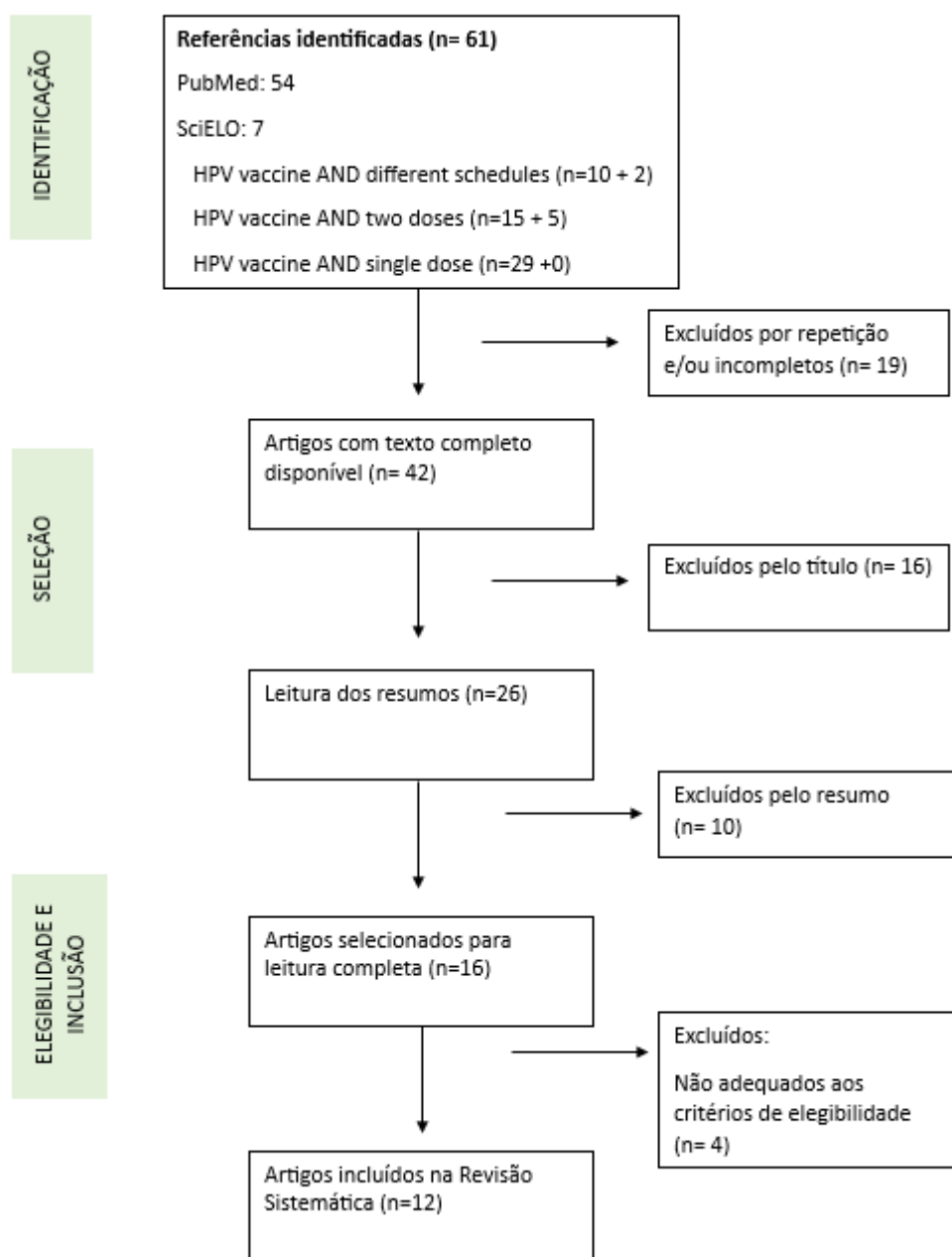


Figura 1 – Representação gráfica do processo de seleção dos estudos resultantes da busca.

Fonte: Adaptado de Prisma.²¹

Os estudos foram, ainda, analisados quanto ao risco de viés através da abordagem do CONSORT-Outcomes²², apresentada no Quadro 1.

	Tsang et al. ²³ 2020	Donken et al. ³⁴ 2020	Bhatla et al. ²⁵ 2018	Kreimet et al. ²⁶ 2020	Sankaranarayanan et al. ²⁷ 2018	Lin et al. ²⁸ , 2019	Ting Fan Leung et al. ²⁹ , 2018	Safaiean et al. ³⁰ 2018	Gilca et al. ³¹ , 2018	Partha Basu et al. ³¹ , 2019	Sauvageau et al. ³⁴ , 2019	Lin et al. ³³ , 2018
1a	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
1b	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2a	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2b	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3a	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
3b	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
4a	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4b	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não
5	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6a	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6a.1	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6a.2	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6a.3	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6a.4	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Nao	Não	Não
6a.5	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
6a.6	Não	Não	Não	Nao	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não
6a.7	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6a.8	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6a.9	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
6a.10	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6b	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
7a	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
7a.1	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
7b	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	Sim	NSA	NSA	NSA
8a	Não	Sim	Sim	Nao	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
8b	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
9	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
10	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
11a	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
11b	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
12a	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

12a.1	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
12a.2	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
12a.3	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim
12a.4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
12b	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
13a	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
13b	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
14a	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
14b	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
15	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
16	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA
17a	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
17b	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
18	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim
18.1	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA	NSA
19	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim
20	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
21	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
22	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
23	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
24	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim
25	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Total	34	38	37	37	39	40	38	40	40	35	40	36

Quadro 1 – Análise de viés e qualidade de estudos.

Fonte: Elaboração das autoras, adaptada de Consort².

Para a análise e descrição dos dados, a imunogenicidade foi considerada como a propriedade do imunizante de estimular a soroconversão, ou seja, titulação de anticorpos maior que a obtida na análise basal, além de levar em conta os títulos médios de anticorpos em resposta a cada tipo e esquema vacinal. Por sua vez, a eficácia foi determinada como a capacidade do imunizante de prevenir infecções prevalentes e incidentes por HPV e neoplasias a elas associadas²³.

Os dados referentes ao ano de publicação, aos autores, aos objetivos e métodos, principais resultados e conclusão dos estudos revisados podem ser consultados no Quadro 2.

AUTOR/ ANO	POPULAÇÃO AVALIADA/ TEMPO DE AVALIAÇÃO	MEDIDA DE AVALIAÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
Tsang et al. ²³ 2020	Mulheres entre 18-25 anos (n=7466) receberam 1, 2 ou 3d de vacina bivalente ou placebo. Seguimento por 4 anos e, em seguida, por 7 anos.	Acompanhamento anual com coleta de amostra de sangue e muco cervical, para as que tinham vida sexual ativa.	<p>Eficácia: 54,4% com 1d (HPV 31/33/45- sem diferença estatística das que receberam 3d)</p> <p>Durabilidade: 33,4% (após 2 a 4 anos) 69,3% (após 7 a 11 anos)</p> <p>Potencial de proteção contra até 70% dos cânceres HPV- relacionados (HPV 16/18) mesmo após 11 anos.</p>	As evidências da eficácia com 1 dose crescem, mostrando que a vacina é efetiva e duradoura para proteção contra cânceres HPV-associados. Proteção cruzada importante.
Donken et al. ²⁴ 2020	Meninas entre 9-13 anos (n=210) receberam 2 ou 3d. Meninas de 16-26 anos receberam 3 doses de vacina quadrivalente. Seguimento por 120 meses.	Dosagem de anticorpos contra HPV 6, 11, 16 e 18 de todos os participantes no dia 1, aos 7, 24 e 120 meses de estudo, utilizando cLIA e IgG.	<p>Imunogenicidade: 95% de resposta de anticorpos em todos os tipos e esquemas vacinais.</p> <p>-Taxa de declínio de títulos após 120 meses: ser imunogênicas e têm resposta sustentada por 10 anos.</p>	2ddavacinaquadrivalente conseguem ser imunogênicas e têm resposta sustentada por 10 anos.
Bhatia et al. ²⁵ , 2018	Meninas solteiras entre 10-18 anos (n= 6017). Receberam 2 ou 3d. Seguimento após 7, 18, 36 e 48 meses da vacinação.	Amostras de sangue. Foram medidos títulos de anticorpos de ligação L1, avidéz de anticorpos para os tipos de HPV alvo da vacina e títulos de EC50 de neutralização de anticorpos contra HPV.	<p>Imunogenicidade: Proporção da intensidade mediana de fluorescência entre 2d/3d aos 7/ 36/ 48 meses:</p> <p>HPV18: 0,92/ 0,69/ 0,94</p> <p>HPV16: 1,05/ 0,82/ 1,07</p> <p>HPV 6: 0,99/ 0,87/ 0,95</p> <p>HPV 11: 1,10/ 1,20/ 1,40</p>	Meninas adolescentes, vacinadas entre 15 e 18 anos de idade, com 2d da quadrivalente têm perfis de anticorpos semelhantes àquelas que recebem 3d.
Kreimer et al. ²⁶ , 2020	Jovens entre 18-25 anos de idade que receberam 1 (n=112), 2 (n= 62) ou 3d (n=1365). Avaluadas após 4 anos e após 11 anos de vacinação.	Pacientes visitadas bianualmente e realizada coleta cervical e de sangue e, posterior, genotipagem do DNA do HPV. Os níveis de anticorpos foram dosados por ELISA e os pontos de corte de soropositividade eram 8EU/mL (HPV 16) e 7EU/mL (HPV18).	<p>Eficácia: anti-HPV16 e 18 foi de 80,2% para 3d, 83,8% para 2d e 82,1% para uma 1d para prevenção de infecções prevalentes por HPV.</p> <p>Durabilidade: soropositividade após 11 anos: 1d: 96,7% HPV16 92,9% HPV18 2d: 98,7% HPV16 e 100% para HPV18</p>	Única dose protege contra HPV por 10 anos após a vacinação e os anticorpos se mantêm estáveis. A eficácia do esquema de 1d é maior que a não vacinação.

<p>Sankaranarayanan²⁷, 2018</p> <p>Meninas solteiras entre 10-18 anos de idade (n= 20.000) que receberam 2 ou 3d da vacina quadrivalente.</p>	<p>Foram coletadas amostras sanguíneas, sendo a última no mês 60. A concentração de anticorpos foi medida por imunofluorescência; anticorpos específicos para proteína HPV-L1 foram mensurados por PBNA. Coletadas também amostras cervicais para genotipagem.</p> <p>Eficácia: Infecções incidentes cumulativas por HPV em mulheres vacinadas no estudo: 3d: 14,4%; 2d: 13,2%; 1d: 13,8% Durabilidade: A variação percentual dos níveis de anticorpos em média geométrica em 36 e 48 meses para proteína HPV-L1: 3d: -13% para HPV 16 e -23% para HPV 18 2d: +14% e +9% 1d: +18% e -9%</p>	<p>Dose única de vacina quadrivalente contra o HPV é imunogênica e oferece proteção duradoura contra infecções por HPV 16 e 18.</p>
<p>Lin et al.²⁸, 2019</p> <p>Meninas entre 4-6 anos de idade (n=148) que receberam 2d de vacina bivalente ou trivalente. O seguimento foi realizado por 36 meses.</p>	<p>Amostras de sangue foram coletadas no início, mês 7, 12, 18, 24 e 36. Anticorpos para HPV 16 e 18 foram mensurados por ELISA, sendo os valores de corte 19EU/mL e 18EU/mL para HPV 16 e 18.</p> <p>Eficácia: No mês 36, todos os participantes de 4 a 6 anos com 2d de bivalente induziu alta imunogenicidade e manteve anticorpos até 36 meses, pelo menos.</p>	<p>A vacinação de meninas de 4 a 6 anos com 2d de bivalente induziu alta imunogenicidade e manteve anticorpos até 36 meses, pelo menos.</p>
<p>Ting Fan Leung et al.²⁹, 2018</p> <p>Meninas de 9 a 14 anos antes e nos meses 7, 12, 18, 24 e 36 e dosadas por ELISA e anti-HPV-16. Os linfócitos de memória HPV foram durante o estudo, ou seja, sem proteção contra HPV 13,9% com 2d e 7,2% com 3d.</p>	<p>Amostras coletadas antes e nos meses 7, 12, 18, 24 e 36 e dosadas por ELISA e anti-HPV-16. Alguns indivíduos se mantiveram soronegativos por 2d da bivalente em comparação com 2 ou 3d da vacina quadrivalente.</p> <p>Imunogenicidade: Grupo 2d (99,3%) e 3d (99,7%) tiveram soroconversão para anticorpos de HPV 16/18 foram induzidas por 2d da bivalente em comparação com 2 ou 3d da vacina quadrivalente.</p>	<p>Respostas superiores de anticorpos HPV 16/18 foram induzidas por 2d da bivalente em comparação com 2 ou 3d da vacina quadrivalente.</p>
<p>Mahboobeh Safaeian et al.³⁰, 2018</p> <p>Mulheres entre 18-25 alocadas em grupos: 1d (n=134), 2d (n=193), 2d (n=79) e 3d (n=2043) comparados às não vacinadas (n=2382) Seguimento por 07 anos.</p>	<p>Visitas domiciliares com coleta de amostra de sangue e muco cervical. A detecção e genotipagem do HPV foi feita por PCR e a dosagem de anticorpos anti-HPV feita por ELISA.</p> <p>Eficácia e Durabilidade: Infecções incidentes foram, após 7 anos, uniformemente baixas e iguais entre os grupos de doses. 100% permaneceu com produção de anticorpos para HPV 16/18 e HPV 16 e 18. Diminuição na média dos níveis de anticorpos HPV 16 (4 e 7 anos) no grupo de 3d: -10,8%; 2d (0/6 meses): -17,3%, 2d (0/1 mês): -6,9%, e 1d: -5,5%; (não significante)</p> <p>-Resultados semelhantes para o HPV 18</p>	<p>Em 7 anos, foram observadas baixas taxas de infecções por HPV 16/18 e pequenas reduções, se houver, nos níveis de anticorpos contra HPV.16/18.</p>

<p>Gilca et al.³¹, 2018</p> <p>Meninas e meninos entre 9-10 anos de idade (n=371) que receberam 2d de nonavalente ou esquema misto (1d bivalente + 1d nonavalente) Seguinte por até 06 meses após a 1º dose.</p> <p>Amostras de sangue foram coletadas e a dosagem de anticorpos feita por ELISA IgG.</p>	<p>Imunogenicidade: -1d de 9v: 1 pessoa não soroconverteu para o HPV45, o restante soroconverteu para os 9 tipos. Títulos variaram entre 4,4 e 75,1 de acordo com o tipo de HPV; E s q u e m a 1d de 2v: 100% soroconverteu para HPV 16 e 18. Títulos de 16,7 (HPV16) e 11,7 (HPV18) -2º dose: 100% soroconversão para os 9 tipos, aumento do títulos de 1,2 a 143x</p> <p>-Níveis para HPV 16 e 18 significativamente maiores para 2v como primeira dose. Anticorpos para HPV 6, 11, 31, 33, 45, 52 e 58 maiores em 2d de 9v</p>
<p>Partha Basu et al.³², 2019</p> <p>Meninas solteiras entre 10-18 anos de idade. Grupo de 10-14 recebeu 2d (n=611); grupo 15-18 recebeu 2d (n=901) ou 3d (n=860)</p> <p>A imunogenicidade incluiu a medida de títulos dos anticorpos genótipos específicos e a avidéz dos anticorpos. A genotipagem foi feita por PCR</p>	<p>Eficácia: Infecções incidentes por HPV 16 e/ou 18: 1,6% das que receberam 2d (15-18); 0,8% das que receberam 3d (15-18)</p> <p>A proteção por 2d da vacina quadrivalente em receptores de 15 a 18 anos é comparável à observada em receptores de 3d para a mesma idade.</p> <p>- 0,5% para aquelas com 2d (10-14)</p> <p>- 7%- não vacinadas</p> <p>- Nenhuma NIC 2 ou lesões piores nas coortes que receberam 2 ou 3d (15-18).</p> <p>-Não vacinadas: 2 lesões NIC 2 e duas NIC 3; ambas as lesões NIC 2 e uma das NIC 3 positivas para HPV 16 e/ou 18</p>
<p>Sauvageau et al.³⁴, 2019</p> <p>Meninas entre 9-13 anos (n= 253) randomizadas nos grupos: (1) 9-13 anos que receberam 2d; (2) 9-13 anos que receberam 3d. Foram seguidas nos meses 0, 7 e 24.</p> <p>Os títulos de anticorpos foram medidos nos meses 7 e 24 do estudo usando um imunoensaio competitivo Luminex (cLIA).</p>	<p>Imunogenicidade: 100% das meninas soroconverteram para o HPV 6, 11, 16 e 18 e 89% para o HPV 18</p> <p>-Títulos médios semelhantes entre as faixas 2d da quadrivalente são etárias quando comparados 9-10 anos com 11-13.</p> <p>-Nível de anticorpos significativamente menor nas meninas obesas (mês 7).</p> <p>HPV 6: IMC adequado (2252); obesas (1396)</p> <p>HPV 11: IMC adequado (2479); obesas (1492)</p> <p>HPV 16: IMC adequado (7647); obesas (4440)</p> <p>HPV 18: IMC adequado (1265); obesas (559)</p> <p>- O mesmo ocorreu no mês 24</p> <p>-Não observada diferença entre as meninas pré ou pós-menarca</p>

Lin et al.³³,
2018

Imunogenicidade: Grupo teste: Todas as meninas soronegativas para 16 e 18 desenvolveram anticorpos e mantiveram até o mês 12: 3246 (mês 7); 3246 (mês 12).
Meninas entre 4-6 anos que receberam 2d da bivalente (n=74) ou controle. Seguimento até o mês 12.
Amostras de sangue para análise das respostas de anticorpos contra HPV foram coletadas no dia 0, M7 e M12 em ambos os grupos de estudo. Os anticorpos séricos anti-HPV-16/-18 foram medidos por um ensaio imunoenzimático (ELISA).
Títulos para HPV 16: 20.080 (mês 7); 20.080 (mês 12)
Títulos para HPV 18: 10621,8 (mês 7); 1.216,6 (mês 12)
Grupo controle: Dentre as soronegativas, apenas 1 desenvolveu anticorpos, para ambos os tipos, que não se manteve até o mês 12

Legenda: n: número; di: dose; ELISA: *enzyme linked immuno sorbent assay*; PBNA: *pseudovirion-based neutralisation assay*; PCR: reação em cadeia da polimerase

Quadro 2 – Descrição dos estudos resultantes dos critérios de inclusão, segundo autoria, ano, população avaliada, tempo e medida de avaliação, principais resultados e conclusão

Fonte: Elaboração dos autores.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que os esquemas reduzidos de uma ou duas doses possuem imunogenicidade, eficácia e durabilidade da proteção anti-HPV satisfatórias, sem prejuízos em relação a esquemas de três doses. Além disso, esquemas com dose única, especialmente, mostraram-se promissores e chamaram a atenção pelo ganho de praticidade que esse esquema vacinal propõe, sem perder seu potencial protetor contra a infecção pelo HPV. Esse achado vai ao encontro do discutido pela Comissão Nacional Especializada (CNE) em Vacinas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) que aponta que esquemas reduzidos podem contribuir para prevenção das patologias ligadas ao HPV e resultar num impacto verdadeiro e significativo, principalmente no que se refere à morbimortalidade pelo câncer de colo uterino, que é, afinal, uma problemática da saúde feminina hoje no Brasil³⁵.

No que se refere à ideia da redução no número de doses, fontes demonstram que a adoção de uma estratégia de dose única seria vantajosa para a saúde pública. Entre os fatores preponderantes estão o estabelecimento de uma imunidade de rebanho consistente, proteger a população da infecção por uma grande causa de neoplasias malignas, reduzindo os óbitos ligados à infecção pelo HPV, alívio de orçamento pela redução de custos e maior facilidade de administração.⁽³⁶⁻³⁷⁾

Em relação à eficácia vacinal encontrada no esquema de apenas uma dose de vacina bivalente, foi observado um achado de 82,1% de eficácia, valor minimamente inferior ao observado com o esquema de duas doses da vacina bivalente. O mesmo observa-se anos após a aplicação da vacina quando há uma imunidade estável contra o HPV, o que fortalece os indícios de que apenas uma dose seria suficiente para uma proteção adequada²⁶. Em contraponto, há evidências que sugerem que a utilização da segunda dose da vacina quadrivalente ou nonavalente funcionaria como uma dose-reforço, o que gera impacto na amplitude da resposta imunológica, podendo ser adotado como uma garantia para eficácia vacinal.³¹

Na comparação entre o esquema de duas e três doses, a resposta quanto à produção de anticorpos anti-HPV foi alta em ambos os esquemas vacinais, não havendo assim diferença estatisticamente importante. Já sobre o declínio da titulação geométrica de anticorpos através do tempo, o achado foi semelhante: a proteção medida pela titulação de anticorpos foi mantida de maneira suficiente por cerca de 10 anos em todos os esquemas vacinais, mostrando grande semelhança entre a durabilidade de esquemas de duas e três doses da vacina quadrivalente. O mesmo foi visto em outro panorama que avaliou se a resposta imune de duas e três doses podem ser comparadas, chegando à conclusão já esperada de que perfis de anticorpos são realmente extremamente semelhantes²⁴⁻²⁵. No que se refere à imunogenicidade do esquema com duas doses da bivalente, foi demonstrado que, em cerca de três anos, quase todos os pacientes tinham apresentado uma soroconversão suficiente para proteger contra o vírus, tendo uma mínima parcela tanto do grupo de duas quanto do de três doses que não haviam tido resposta imunológica adequada. Outros autores mostraram que acerca dos tipos HPV 16 e 18, especificamente, os dados foram fidedignos, visto que tanto os pacientes que receberam duas quanto os que receberam três doses da vacina bivalente conseguiram obter níveis altos de soroconversão²⁸⁻²⁹⁻³³⁻³⁰. Também foi evidenciada, no entanto, uma menor titulação de anticorpos para HPV 18 nos pacientes que receberam apenas duas doses da vacina, em comparação aos que receberam três. São necessários maiores estudos para entender melhor como isso afetaria na eficácia contra infecção por HPV²⁴.

Em desacordo com o observado para populações de meninas jovens saudáveis, indivíduos imunocomprometidos, inclusive pessoas que vivem com HIV, devem receber duas ou, preferencialmente três doses, tendo em vista a pequena quantidade de evidências disponíveis a respeito dessa população³⁸.

Considerando o número de mulheres que se infectaram com HPV pós vacinação com os esquemas de duas e três doses, houve um achado importante, pois apesar de ambos os esquemas apresentarem baixos índices de infecção posterior, aquelas vacinadas com duas doses tiveram o dobro de infecções por HPV no estudo em questão, logo, houve uma maior proteção oferecida pelas três doses de vacina quadrivalente³².

Os resultados obtidos vão ao encontro da coorte observada por Brotherton et al.³⁹, em 2019, na qual foi evidenciada a eficácia vacinal de dose única anti-HPV comparando-se as taxas de doença entre as vacinadas com um e as que receberam duas ou três doses.

Houve ainda alguns achados inesperados na construção dos resultados, os quais foram em relação ao IMC, no qual o nível de anticorpos foi significativamente menor para HPV 11 e 18 nas meninas obesas, comparadas às que tinham IMC adequado³⁴. O mesmo ocorreu após 24 meses de vacinação³⁴. Isso pode ser justificado, uma vez que o perfil lipídico elevado exerce um impacto considerável no sistema imunológico, desencadeando distúrbios metabólicos e inflamatórios e essas alterações estão relacionadas com a progressão de doença crônica, alterações de imunidade e eficácia de vacinas⁴⁰. Além disso, percebeu-se uma proteção cruzada oferecida pela dose única da vacina bivalente. A proteção encontrada foi referente aos tipos HPV 31, 33 e 35 e foi numericamente semelhante às pacientes que receberam três doses. Essas evidências corroboram a eficácia promissora da dose única da vacina e adiciona o achado de uma proteção cruzada importante²³.

A respeito da aplicabilidade do esquema reduzido, com ênfase no de dose única da vacina bivalente ou quadrivalente, é reforçada sua eficácia comparável aos demais esquemas, além disso, tem sido cada vez mais bem demonstrada a suficiência de dose única anti-HPV para a prevenção de doenças HPV-relacionadas. A vacina tem alta imunogenicidade e mantém um platô de títulos de anticorpos capaz de garantir a proteção mesmo com apenas uma dose.

O custo-benefício, no caso da vacina anti-HPV, é obtido quando há, no mínimo, 70% de cobertura da população-alvo³⁹. Sabidamente, essa não é uma realidade em todos os países, principalmente naqueles com menores recursos. Nesse sentido, um programa de dose única aumentaria a quantidade de mulheres vacinadas. Outra vantagem do esquema de uma dose é a ampliação da vacinação de adolescentes do sexo masculino, o que oferecia proteção para essa população, além de favorecer aumento de cobertura vacinal e, por consequência, imunidade de rebanho³⁹.

A adoção desse modelo de esquema vacinal é capaz de reduzir os custos e facilitar a logística de distribuição das doses, conseqüentemente fortalecendo os programas vacinais em países nos quais ele é mais fragilizado. Quando colocado em questão o sistema público de saúde, a economia financeira e de recursos de tempo e mão de obra são importantes vantagens, além da possibilidade de redirecionamento de investimentos a outras áreas de saúde deficitárias⁴¹. Não é ignorada, entretanto, a possível necessidade de uma próxima dose alguns anos após a primeira, a fim de manter a longevidade da proteção¹, mas favorecer a curto prazo maior quantidade de pessoas vacinadas é um importante passo para a prevenção dos cânceres HPV-relacionados em mulheres e homens.

Apesar da interessante vantagem de custo, salienta-se que tanto quanto uma dose de vacina parece induzir proteção contra os tipos de HPV incluídos, a administração da segunda dose de qualquer vacina aumenta a amplitude da resposta imune e pode ser vista como uma garantia de segurança para obter a proteção desejada³¹. Nesse sentido, é levada em consideração a durabilidade da proteção vacinal: se uma única dose proporciona menos que 20 anos de proteção, a aplicação da segunda dose confere impacto positivo na saúde pública. Por outro lado, se a proteção for prolongada, o custo-benefício da aplicação de uma segunda dose torna-se menor.³⁷

De fato, mesmo com resultados sugestivos, uma determinação clara acerca do número mínimo de doses ideal em um estudo randomizado e controlado deve ser o caminho para atingir o devido

nível de evidência almejado pelos principais órgãos de recomendação, e dessa forma, ser suficiente para respaldar uma mudança nas atuais recomendações.²⁶

O presente artigo possui algumas limitações, das quais vale citar: os artigos da revisão foram conferidos por apenas dois revisores diferentes, a metodologia utilizada em cada um dos ensaios para análise dos parâmetros estudados não foi a mesma, além da quantidade de estudos randomizados com essa temática ainda ser pequena.

Os resultados obtidos enfatizam a necessidade de que mais estudos sejam realizados, a fim de potencializar os dados referentes à aplicação de menos doses anti-HPV e abrangê-los para populações como a brasileira. Além disso, a literatura ainda é escassa no que se refere à utilização de dose única, mesmo que seus indicadores sejam promissores, o que revela a necessidade de mais ensaios clínicos que possibilitem sua aplicação.

CONCLUSÃO

O presente artigo demonstrou eficácia semelhante de proteção contra o HPV, entre o esquema vacinal reduzido de duas e única dose e o esquema de três doses. A titulação de anticorpos anti-HPV dos pacientes foi satisfatória após anos de vacinação, com pequeno declínio nos esquemas reduzidos, no entanto esse declínio para os tipos mais relevantes, HPV 16 e 18, não diferiu de forma significativa do esquema estendido. Foi comprovado o potencial promissor dos esquemas reduzidos, principalmente no que diz respeito aos países em desenvolvimento, que teriam seus programas de vacinação fortalecidos e a cobertura vacinal ampliada, entretanto ainda são necessários estudos para confirmação e maior abrangência populacional desses achados visando a sua aplicação prática.

REFERÊNCIAS

- ¹ Gallant D, Tummers P, Weyers S, Merckx M. Single-Dose Human Papillomavirus Vaccination in Low – and Middle-Income Countries – Time for Implementation? *J pediatr adolesc gynecol.* 2021;34(5):586-590.
- ² Sichero L, Picconi MA, Villa LL. The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge. *Brazilian J med biol res.* 2020;53(2):1-10.
- ³ Kombe AJK, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front public heal.* 2021;8:1-19.
- ⁴ Carvalho NS de, Silva RJ de C da, Val IC do, Bazzo ML, Silveira MF da. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiol e serviços saúde.* 2021;30(spe1):1-10.
- ⁵ Ribeiro AA, Costa MC, Alves RRF, Villa LL, Saddi VA, Carneiro MADs, et al. HPV infection and cervical neoplasia: Associated risk factors. *Infect agent cancer.* 2015;10(1):1-7.
- ⁶ McHome BL, Kjaer SK, Manongi R, Swai P, Waldstroem M, Iftner T, et al. HPV types, cervical high-grade lesions and risk factors for oncogenic human papillomavirus infection among 3416 Tanzanian women. *Sex transm infect.* 2021;97(1):56-62.
- ⁷ Collaboration I, Studies E, Cancer C. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007;370(9599):1.609-1.621.
- ⁸ Appleby P, Beral V, De González AB, Colin D, Franceschi S, Green J, et al. Cervical carcinoma and sexual behavior: Collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer epidemiol biomarkers prev.* 2009;18(4):1.060-1.069.
- ⁹ International Agency Of Research On Cancer (IARC). Lyon: WHO [Internet]. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human papillomaviruses. 2007;636. [acesso em 2 out. 2022] Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/wpcontent/uploads/2018/06/mono90.pdf>

- ¹⁰ Faria AJV, Barroso ACF, Lacerda APS, Mendes BMC, Partata CE, Araújo CL de et al. HPV: a importância da vacinação para redução do surgimento de lesões pré-malignas do câncer de colo uterino. *Rev eletrônica acervo saúde*. 2021;13(4):e6946.
- ¹¹ Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16086
- ¹² Ministério da Saúde, INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. 2019;122. [citado em 2 out. 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Epub 2019. ISBN: 978-85-7318-389-4
- ¹³ Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, et al. An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. *Front Immunol*. Jan. 2022;12:1-11.
- ¹⁴ Patel C, Brotherton JML, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: What additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Eurosurveillance*. 2018;23(41):30-40.
- ¹⁵ Fedrizzi EM. Why is the nonavalente HPV vaccine so important for Brazil? *DTS – Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis*. 2019;31(2):39-42.
- ¹⁶ Wendland EM, Kops NL, Bessel M, Comerlato J, Maranhão AGK, Souza FMA, et al. Effectiveness of a universal vaccination program with an HPV quadrivalent vaccine in young Brazilian women. *Vaccine*. 2021;39(13):1.840-1.845.
- ¹⁷ Ministério da Saúde. Calendário nacional de vacinação. [Internet]. 2022. [Citado em 10 out. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacionalde-vacinacao>
- ¹⁸ Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. PNI – Programa Nacional de Imunizações. Boletim Informativo do PNI-02/2016 Vacinação contra HPV [Internet]; 2016 [Citado em out. 2022]. Disponível em: https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2016/10/images_Boletim_informativo__HPV002-2016.pdf
- ¹⁹ De Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. *Acta cytol*. 2019;63(2):159-168.
- ²⁰ Santos CMD, Pimenta CADM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev lat am enfermagem*. 2007;15(3):508-511.
- ²¹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiol e serviços saúde*. 2015;24(2):335-342.
- ²² Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, et al. Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Reports: The CONSORT-Outcomes 2022 Extension. *Jama* [Internet]. 2022;328(22):2252. [citado em 2023 set. 24] Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2799401>
- ²³ Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, Porras C, Wagner S, Boland J, et al. Durability of cross-protection by different schedules of the bivalent HPV vaccine: The CVT Trial. *J natl cancer inst*. 2020;112(10):1.030-1.037.
- ²⁴ Donken R, Dobson SRM, Marty KD, Cook D, Sauvageau C, Gilca V, et al. Immunogenicity of 2 and 3 doses of the quadrivalent human papillomavirus vaccine up to 120 months postvaccination: Follow-up of a randomized clinical trial. *Clin infect dis*. 2020;71(4):1.022-1.029.
- ²⁵ Bhatla N, Nene BM, Joshi S, Esmey PO, Poli URR, Joshi G, et al. Are two doses of human papillomavirus vaccine sufficient for girls aged 15–18 years? Results from a cohort study in India. *Papillomavirus Res*. 2018;5:163-171.
- ²⁶ Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, Herrero R, et al. Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: The CVT trial. *J natl cancer inst*. 2020;112(10).
- ²⁷ Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018;36(32):4.783-4.791.
- ²⁸ Lin, Lan MD; Macias P, Mercedes MD; Sierra, Victor Y. MD; Salas C, Albino MD; Granados, Maria Angelica MD; Luque, Adriana MD; Karkada, Naveen MSc; Castrejon A, Maria Mercedes MD; Romano-Mazzotti, LMD; Borys, Dorota MD; Struyf, Frank MD. Long-term Immunogenicity and Safety of the AS04-Adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Vaccine in Four- to Six-year-old Girls: Three-year Follow-up of a Randomized Phase III Trial. *The pediatric infectious disease journal*. out. 2019;30:1.061-1.067.
- ²⁹ Leung TF, Liu APY, Lim FS, Thollot F, Oh HML, Lee BW, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted vaccine and 4vHPV vaccine administered according to two- or three-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 36 from a randomized trial. *Vaccine*. 2018;36(1):98-106.
- ³⁰ Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, et al. Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial. *J Natl cancer inst*. 2018;110(2):205-212.

- ³¹ Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine – A randomized clinical trial. *Vaccine*. 12 nov. 2018;36(46):7.017-7.024.
- ³² Basu P, Muwonge R, Bhatla N, Nene BM, Joshi S, Esmey PO, et al. Two-dose recommendation for Human Papillomavirus vaccine can be extended up to 18 years – updated evidence from Indian follow-up cohort study. *Papillomavirus res*. 2019;7:75-81.
- ³³ Lin L, Parra MM, Sierra VY, Cespedes AS, Granados MA, Luque A, et al. Safety and Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine in 4-6-year-old Girls: Results to Month 12 From a Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J*. abr. 2018;37(4):e93-102.
- ³⁴ Sauvageau C, Gilca V, Donken R, Fan SY, Ogilvie G, Dobson S. The immune response to a two-dose schedule of quadrivalent HPV vaccine in 9-13 year-old girls: Is it influenced by age, menarche status or body mass index? *Vaccine*. 20 nov. 2019;37(49):7.203-7.206.
- ³⁵ Carolina A, Cavalcanti D, Cristovão H, De Souza, Machado Martins G, Lima J, et al. Eficácia da dose única na imunização contra o HPV. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research BJSCR* [Internet]. 2019 [citado em 2022 dez. 3];28(1):2.317-4.404. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190905_224513.pdf
- ³⁶ Watson-Jones, D., Chagalucha, J., Whitworth, H., Pinto, L., Mutani, P., Indangasi, J., Kemp, T., Hashim, R., Kamala, B., Wiggins, R., Songoro, T., Connor, N., Mbwangi, G., Pavon, M. A., Lowe, B., Mmbando, D., Kapiga, S., Mayaud, P., de SanJosé, S., Dillner, J., Baisley, K. (2022). Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet. Global health*. 10(10):e1473–e1484. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00309-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00309-6)
- ³⁷ Prem K., Choi YH., Bénard É et al. Global impact and cost-effectiveness of one-dose versus two-dose human papillomavirus vaccination schedules: a comparative modelling analysis. *BMC. Med*. 2023;21(313).
- ³⁸ Villa LL, Richtmann R. HPV vaccination programs in LMIC: is it time to optimize schedules and recommendations? *Jornal de pediatria*. 2023;99(1):57-56.
- ³⁹ Brotherton JML, Budd A, Rompotis C, Bartlett N, Malloy MJ, Andersen RL, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three? A national cohort analysis. *Papillomavirus research*. 2019;8:100177.
- ⁴⁰ Silva AT da, Ladeia Denise Neves, Ladeia Diana Neves, Zanotti ERV, Gazzoni GAS, Rodrigues GN, et al. Alterações da resposta imune em pacientes com obesidade. *BJHR*. 2020;3:10.945-10.960.
- ⁴¹ Cavalcanti ACD, Souza CH, Martins GM, Paula JLS, Rocha KNS, Souza JHK. Eficácia da dose única na imunização contra o HPV. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. nov. 2019;28(1):61-70.

Submetido em: 6/12/2022

Aceito em: 7/11/2023

Publicado em: 9/5/2024

Contribuições dos autores

Luiza Caroline Feliciano Sampaio: Redação do manuscrito – original

Milena Moraes Vilela: Redação do manuscrito – original

Laiza Alencar Santos Barros: Redação – revisão e edição

Vera Aparecida Saddi: Redação – revisão e edição

Andrea Alves Ribeiro: Metodologia, Redação – revisão e edição

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.

Não possui financiamento

Autora correspondente

Andrea Alves Ribeiro

Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Rua 235, 722 – Setor Leste Universitário, CEP 74605-050. Goiânia/GO, Brasil.

andrea.ribeiro13@gmail.com

Editora associada: Dra. Christiane de Fátima Colet

Editora chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons.

