

Changing of the anti-HPV vaccination schedule: risks of a premature decision

Mudança do esquema de vacinação contra o HPV: riscos de uma decisão prematura

Pedro Vieira-Baptista*

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar de São João, Porto

Abstract

The schedule of the anti-HPV vaccination programme in Portugal has been changed to only two doses of the tetravalent vaccine, to be given to girls between 9-13 years old. Several other countries, specially in Africa and the Latin America have been following the same procedure.

This option is approved by the European Medicines Agency but not by the Food and Drug Administration. Most of the data that led to this decision is laboratorial. The clinical data is scarce and suggests that the efficacy of lesser doses might be reduced when compared to the usual three doses.

The author evaluated the pros and cons of this change, pointing out the possible risks for the future, if this change proves to be premature.

Keywords: HPV; Vaccine; Portugal.

INTRODUÇÃO

Em 26 de Setembro de 2014 foi publicado em Diário da República o despacho nº 11961/2014 (2ª série, nº 186), alterando as condições de realização da vacina contra a infecção pelo HPV. De acordo com aquele, mantém-se como escolha a vacina tetravalente, mas passando a ser administrada apenas em duas doses (0 e 6 meses), a raparigas entre os 10 e os 13 anos e concomitantemente com a do tétano e da difteria. Fica em aberto a hipótese de a terceira dose poder ser administrada gratuitamente, até aos 25 anos. Estranha ou ironicamente, no despacho, aquela é denominada de «dose em falta».

A argumentação para estas alterações parece estar acima de qualquer suspeita ou dúvida: o Resumo de Características do Medicamento (RCM) foi alterado e contempla esta hipótese¹. O mesmo se passou com o RCM da vacina bivalente².

Para os menos atentos, o assunto parece claramente ficar encerrado por aqui. As primeiras dúvidas podem-nos surgir, por exemplo, ao verificar que os RCMs para

os EUA não contemplam estas opções^{3,4}, nem há informação que tenha sido submetido pedido para tal, à *Food and Drug Administration*⁵.

Posta a dúvida, só nos resta ir a montante da questão, beber da fonte limpa: avaliar os estudos que sustentaram a aprovação das alterações dos RCMs, por parte da *European Medicines Agency* (EMA).

O primeiro estudo relevante para esta questão foi publicado em 2011⁶, sendo referente à vacina bivalente. Comparou o uso de duas doses da formulação em uso (0 e 6 meses), duas doses de uma vacina com o dobro da carga antigénica (0 e 6 meses e 0 e 2 meses) e três doses (esquema convencional), em mulheres entre os 9 e os 25 anos. Conclui-se que no grupo entre os 9 e os 13 anos, os títulos de anticorpos aos 24 meses são não-inferiores aos que se encontram em raparigas dos 15 aos 25 anos que fizeram três doses (o grupo no qual, previamente, se havia demonstrado eficácia). Não indo mais além do que a evidência o permite, os autores concluem que este esquema poderá ser uma alternativa nas raparigas entre os 9 e os 13 anos. O assunto é revisitado pelos mesmos autores em 2014⁷, mantendo-se as conclusões anteriores, mas agora até aos 48 meses e confirmando que as mesmas se aplicavam também ao

*Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia

HPV31 e ao 45.

Relativamente à vacina tetravalente⁸, em 2013 foi publicado um estudo no qual foram avaliados os títulos de anticorpos em raparigas entre os 9 e os 13 anos, randomizadas para receber duas doses (0 e 6 meses) ou três doses segundo o esquema convencional. Aos 24 meses deixava de haver não-inferioridade de títulos para o HPV18, o mesmo acontecendo aos 36 meses para o HPV6. Relativamente ao HPV16 e 11, a não inferioridade mantinha-se aos 36 meses. Necessariamente, concluiu-se serem precisos mais estudos antes de propor uma redução no número de doses. Antes de se concluir pela não eficácia, há que lembrar que, noutros estudos, ficou demonstrado que a diminuição marcada de títulos de anticorpos contra o HPV18 não se associou a perda de eficácia.

Tem sido frequentemente discutido qual o melhor desfecho a considerar para a eficácia das vacinas (infecção persistente/CIN2+/CIN3+/cancro), por questões temporais, éticas e de custo-benefício, não tendo nunca sido aceite que os títulos de anticorpos pudessem cumprir adequadamente esse papel. Se assim fosse, a eficácia da vacina tetravalente teria que ser considerada menor que a da bivalente, contra o HPV 16 e 18, o que não é verdade. Assim, da mesma forma, não se pode aceitar que equivalência de títulos de anticorpos seja igual a equivalência de eficácia clínica.

Estudos anteriores demonstraram que as respostas em termos de títulos de anticorpos são superiores nas raparigas mais jovens⁹, o que, efectivamente, pode ser um argumento a favor desta mudança. Contudo, em termos práticos, é necessário demonstrar qual o impacto clínico da toma de apenas duas doses.

Uma subanálise do estudo da Costa Rica¹⁰ concluiu que duas ou até uma dose possam ser suficientes. Contudo, o desfecho considerado foi apenas a infecção persistente por HPV16 ou 18 aos 10 ou mais meses.

A análise dos dados referentes a países onde a vacinação padrão está em vigor tem revelado menor eficácia nas mulheres que não cumpriram as três doses¹¹. No entanto, este dado não permite extrapolar directamente o que se vai passar com os esquemas ora propostos: trata-se de mulheres não vacinadas nas idades agora preconizadas e as duas doses podem ter sido realizadas com intervalos mais curtos (por exemplo, espaçadas apenas um ou dois meses).

Os esquemas com apenas duas doses, tanto com a vacina bivalente como com a tetravalente são utilizados ou estão em vias de tal em diversos pontos do globo, especialmente em África e na América Latina, in-

cluindo o Brasil. Não é, contudo, uma opção totalmente pacífica.

Assim, são muitas as questões que ficam em aberto:

1. Será necessário um reforço com a terceira dose? Se tal acontecer, a actual medida poderá tornar-se catástrofica: imagine-se, por exemplo, um cenário em que se verifique perda de eficácia aos 10 anos. O número de mulheres que falhariam essa dose seria tremendo, acabando apenas por se empurrar o pico da idade de surgimento das lesões.

2. Previamente, as raparigas que falhavam uma dose (cerca de 2% em Portugal¹²), ainda assim realizavam duas, sendo que a evidência, conforme visto anteriormente, sugere que tal seja suficiente para uma protecção significativa. Com apenas duas doses previstas, as falhas no seu cumprimento poderão associar-se a maior perda de eficácia.

3. O papel da protecção cruzada foi relegado para segundo plano. Esta mais valia, sobretudo da vacina bivalente, foi pouco avaliada nos estudos até hoje apresentados, não sendo seguro que não se esteja a abdicar dela. As consequências poderão vir a notar-se, especialmente, na incidência do adenocarcinoma do colo: desconhecemos se vamos ter alguma eficácia relativamente ao HPV45 e, no esquema com utilização da vacina tetravalente, os títulos de anticorpos contra o HPV18 são significativamente inferiores aos encontrados com as três doses, aos 24 meses (ainda que não se saiba o significado clínico de tal achado).

4. Um estudo sueco demonstrou que, mulheres que não completaram as três doses da vacina tetravalente, tiveram uma menor protecção relativamente ao desenvolvimento de condilomas (houve mais 59 casos de lesões por cada 100.000 mulheres que realizaram apenas duas doses, comparativamente às que cumpriram as três)¹³. Os títulos de anticorpos contra o HPV6 são inferiores aos padrões avaliados para as três doses, após os 36 meses.

5. O estabelecimento de um intervalo de idade para a vacinação em vez de, como anteriormente, uma idade precisa, não levará a maior dificuldade nas convocações e, conseqüentemente, menor taxa de cobertura?

6. Se, com a mudança para duas doses, se vier a perder eficácia contra o HPV6 e/ou 18, no caso da vacina tetravalente, não será de ponderar utilizar a vacina bivalente em detrimento daquela? Neste campo, a decisão poderá estar dependente do efeito da redução do número de doses em termos de protecção cruzada.

7. Como vamos, no futuro, lidar com coortes diferentes em termos de vacinação? Num cenário hipoté-

tico, pode levar até a esquemas diferenciados de rastreio, lançando o caos.

8. Aguardando-se o lançamento, num futuro próximo, de uma nova vacina, nonavalente, não será mais prudente aguardar e verificar os dados desta?

A mensagem que tem passado é perigosa: a população desconfia de interesses economicistas ou assume que estas medidas são generalizáveis a toda a população. Por algum estranho motivo, os anti-vacinas e adeptos das teorias da conspiração aproveitam, mais uma vez, para atacar e denegrir as vacinas anti-HPV.

É fundamental que passe a mensagem que nada se altera nas mulheres imunodeprimidas, nem nas com 14-15 anos ou mais.

De todo o exposto, temos mais dúvidas do que certezas. Um esquema de duas doses é mais barato, mais conveniente, mas o reverso da medalha pode não ser tão brilhante.

Os esquemas com duas doses parecem ser uma solução de países em vias de desenvolvimento. Não sendo a nossa situação a mais favorável, temos um trabalho bem feito de anos – justificar-se-á correr riscos? Não seria mais prudente aguardar?

A grande verdade é única certeza que podemos ter: mais vale fazer uma ou mais doses de qualquer uma das vacinas do que nada fazer... Quanto ao resto, o tempo o dirá. Esperamos um dia poder dizer: ainda bem que as nossas dúvidas de 2014 não se confirmaram.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf (acedido em 03/10/2014)

2. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf (acedido em 03/10/2014)

3. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf (acedido em 03/10/2014)

4. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM186981.pdf> (acedido em 03/10/2014)

5. <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2014-06/HPV-04-Markowitz.pdf> (acedido em 03/10/2014)

6. 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 Dec;7(12):1374-1386

7. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: Results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 May 1;10(5):1155-1165.

8. Dobson SR, McNeil S, Dionne M et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 1;309(17):1793-1802

9. Pedersen C, Petaja T, Strauss G et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40:564-571

10. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A 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 Oct 5;103(19):1444-1451

11. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014 Mar 4;348:g1458.

12. <http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/boletim-vacinacao-edicao-especial-abril-2014.aspx> (acedido em 14/10/2014)

13. Herweijer E, Leval A, Ploner A et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 2014 Feb 12;311(6):597-603