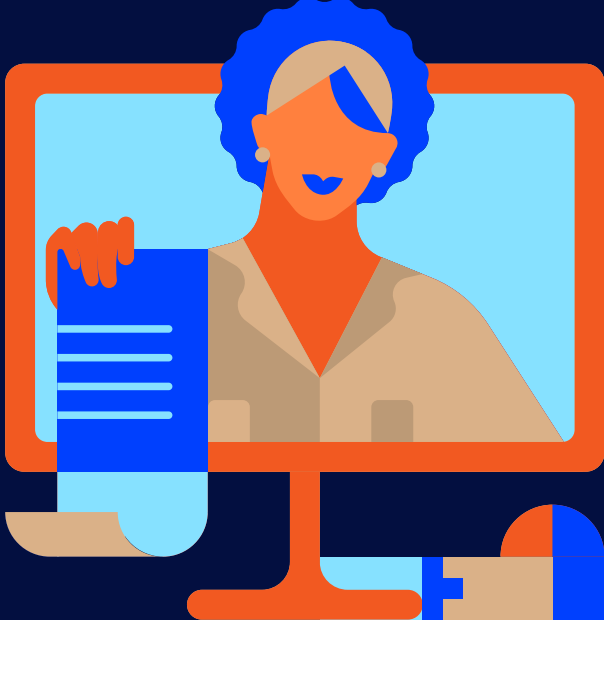


Atribuição causal dos genótipos do HPV relacionados ao câncer colo uterino em todo o mundo



Dra. Adriana Bittencourt Campaner
Médica Ginecologista e Obstetra



O câncer do colo uterino invasivo (CCI) representa um fardo de saúde global significativo, com 662.301 casos incidentes e 348.874 mortes em 2022, para os quais os genótipos onco-gênicos do papilomavírus humano (HPV) são considerados a causa necessária. Em resposta à expressiva morbimortalidade desse câncer e às suas estratégias de prevenção tão eficazes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a sua Estratégia Global para eliminação deste

tumor em 2020, enfatizando o papel vital da vacinação, triagem e tratamento das suas lesões precursoras.

Mais de 200 tipos de HPV já foram caracterizados até o momento, com suas carcinogenicidades e prevalências altamente variáveis (tanto na população em geral quanto entre indivíduos com CCI).

Portanto, a avaliação epidemiológica precisa da causalidade de genótipos individuais de HPV em casos de CCI e, mais importante, de sua fração atribuível populacional (FA), que é crucial para o desenvolvimento e previsões de impacto de vacinas e testes de triagem, que visam e testam tipos específicos de HPV.

Para os casos de CCI, a FA é a proporção de casos de CCI que não teriam ocorrido na população se um determinado tipo de HPV estivesse totalmente ausente. No entanto, a atribuição de causalidade específica de um genótipo apresenta múltiplas dificuldades, particularmente para tipos de HPV mais raros e de menor carcinogenicidade, pois a simples detecção de um tipo de HPV em casos de CCI pode ser devido à confusão ou classificação incorreta com outro genótipo de HPV em razão das rotas comuns de transmissão sexual. Assim, genótipos verdadeiramente causais e coinfeções transitórias de HPV requerem distinção.

Com relação à causalidade, em 2009, um grupo de trabalho da Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) classificou os tipos de HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 como oncogênicos (Grupo 1) para humanos e o HPV68 como provavelmente oncogênico (Grupo 2A). Essa classificação foi estabelecida de acordo com um algoritmo que comparou a prevalência específica do genótipo do HPV entre casos de CCI e pessoas com citologia cervical normal, usando dados agregados. Esses 13 genótipos dos grupos 1 e 2A se agrupam em um clado evolutivo, que inclui os grupos de espécies de α -papilomavírus 5, 6, 7 e 9. Outros genótipos neste clado de alto risco foram classificados como possivelmente oncogênicos (Grupo 2B – tipos 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85), com base apenas na relação filogenética.

Na última década, houve um aumento considerável nos relatos mundiais sobre prevalência específica dos genótipos do HPV em casos de CCI e, após a implementação generalizada de programas de triagem de câncer cervical baseados em HPV, um aumento ainda maior em publicações sobre prevalência específica dos genótipos do HPV entre pessoas com citologia cervical normal.

Com o objetivo de sintetizar as informações disponíveis, Wei et al. conduziram revisão para avaliar a carcinogenicidade de genótipos individuais do HPV no grupo de alto risco e para fornecer resumo abrangente da FA de genótipos individuais do HPV em casos de CCI em nível global. A revisão sistemática identificou 1.174 estudos com 111.902 casos de CCI HPV-positivos e de 2.755.734 de citologia cervical normal, provindos de 121 países. Foram excluídas 14.642 pessoas com CCI HPV-negativos. Quanto aos tipos histológicos: 44.773 casos de carcinomas de células escamosas (40%), 9.166 tumores adeno ou adenoescamosos (8,2%) e 57.963 tipos não especificados (51,8%).

Do total, 17 genótipos de HPV foram considerados causais para CCI, com riscos relativos (ORs) variando amplamente de 48,3 para HPV16 a 1,4 para HPV51 (Quadro 1).

Quadro 1 - Prevalência específica dos tipos de HPV em mulheres com câncer de colo uterino invasivo e com citologia cervical normal, com as razões de chance (OR) em ordem crescente.

	Mulheres com CCI		Mulheres com citologia normal		OR (95% CI)*
	N	Prevalência (%; 95% IC)	N	Prevalência (%; 95% IC)	
HPV85	3.663	0,0% (0,0-0,2)	54.489	0,2% (0,2-0,2)	0,2 (0,0-0,9)
HPV82	47.638	0,3% (0,3-0,4)	852.293	0,2% (0,2-0,2)	1,5 (1,0-2,0)
HPV73	49.642	0,7% (0,6-0,7)	784.992	0,2% (0,2-0,2)	1,8 (1,3-2,4)
HPV70	42.335	0-4% (0,4-0,5)	251.855	0,8% (0,8-0,8)	0,5 (0,4-0,7)
HPV69	24.429	0,3% (0,2-0,3)	196.666	0,1% (0,1-0,1)	2,4 (1,4-3,7)
HPV68	71.442	1,2% (1,1-1,3)	1.564.316	0,9% (0,9-0,9)	1,7 (1,4-2,0)
HPV67	29.527	0,3% (0,3-0,4)	167.329	0,3% (0,3-0,3)	1,0 (0,6-1,6)
HPV66	69.838	0,9% (0,8-1,0)	1.452.369	0,7% (0,7-0,7)	0,9 (0,7-1,1)
HPV59	80.619	1,6% (1,6-1,7)	1.595.415	0,6% (0,6-0,6)	2,6 (2,2-3,0)
HPV58	88.340	6,0% (5,8-6,1)	1.846.314	1,4% (1,4-1,4)	3,9 (3,5-4,2)
HPV56	78.733	1,5% (1,4-1,6)	1.603.864	0,8% (0,8-0,8)	1,6 (1,3-1,8)
HPV53	64.012	1,4% (1,3-1,5)	1.455.060	1,2% (1,2-1,2)	1,1 (0,9-1,3)
HPV52	89.409	4,9% (4,8-5,0)	1.755.085	2,3% (2,2-2,3)	3,1 (2,8-3,4)
HPV51	76.809	1,5% (1,4-1,6)	1.664.411	1,1% (1,1-1,1)	1,4 (1,2-1,7)
HPV45	87.789	4,7% (4,6-4,9)	1.745.145	0,5% (0,5-0,5)	6,6 (5,8-7,4)
HPV39	79.120	1,6% (1,5-1,7)	1.643.824	0,9% (0,9-1,0)	1,8 (1,6-2,1)
HPV35	79.991	2,0% (1,9-2,1)	1.641.402	0,5% (0,4-0,5)	2,3 (2,0-2,7)
HPV34	23.271	0,1% (0,1-0,2)	132.821	<0,1% (<0,1-<0,1)	1,4 (0,4-3,0)
HPV33	93.978	4,9% (4,7-5,0)	1.678.191	0,7% (0,7-0,7)	6,4 (5,8-7,1)
HPV31	93.574	4,0% (3,8-4,1)	1.955.611	0,9% (0,9-0,9)	3,9 (3,5-4,3)
HPV30	13.608	0,3% (0,2-0,4)	62.505	0,2% (0,2-0,2)	1,4 (0,4-3,1)
HPV26	40.507	0,3% (0,3-0,4)	244.096	<0,1-<0,1)	2,6 (1,5-4,0)
HPV18	106.425	16,8% (16,6-17,1)	2.441.188	0,9% (0,9-0,9)	12,5 (11,6-13,6)
HPV16	111.812	63,9% (63,6-64,2)	2.509.575	2-1% (2,1-2,2)	48,3 (45,7-50,9)

Fonte: Adaptado de Wei et al, 2024.
Legenda: HPV: Papilomavírus humano.

O HPV16 contribuiu globalmente com uma FA maior no carcinoma de células escamosas em comparação com o adeno ou carcinomas adenoescamosos (63,7% vs. 46,4%), um padrão consistente em todas as regiões do mundo. Outros genótipos atribuíveis dentro da mesma espécie que o HPV16 (ou seja, HPV31, 33, 35, 52 e 58) também tiveram FAs maiores no carcinoma de células escamosas do que no adeno ou carcinoma adenoescamoso.

Por outro lado, o HPV18 teve uma FA global maior no adeno ou carcinoma adenoescamoso em comparação com o carcinoma de células escamosas (38,5% vs. 13,2%). HPV16 e

HPV18 permaneceram os genótipos mais atribuíveis tanto no carcinoma de células escamosas quanto no adeno ou carcinoma adenoescamoso, respondendo por 77,0% dos casos de carcinoma de células escamosas e 84,9% dos casos de adeno ou carcinoma adenoescamoso em todo o mundo, com FAs mais altas observadas para adeno ou carcinoma adenoescamoso em todas as regiões. A FA combinada para HPV16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (contidos na vacina nonavalente) foi semelhante nos carcinomas de células escamosas (94,9%) e adenos ou carcinomas adenoescamosos (96,9%) em todo o mundo, com pouca variação regional.

Esta revisão fornece um quadro global abrangente de frações atribuíveis (FA) específicas dos genótipos do HPV em casos de câncer de colo invasivo (CCI) antes da influência da vacinação contra o HPV, confirmando a importância das vacinas existentes para a prevenção global deste tumor. Os autores concluíram ainda que suas descobertas também fornecem novas perspectivas sobre a inclusão de genótipos individuais do HPV em testes de triagem do câncer cervical para o gerenciamento de risco clínico, o que se tornará cada vez mais importante na triagem de populações vacinadas contra os genótipos mais oncogênicos do HPV.

Fonte: Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. Lancet. 2024 Aug 3;404(10451):435-444.

Dra. Adriana Bittencourt Campaner

Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Médica Chefe do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia da Santa Casa de São Paulo

Médica Consultora Dasa

Conte com o NAM - Núcleo de Assessoria Médica, para obter informações e tirar dúvidas:

☎ 4020-2446 (atendimento nacional)

✉ nam.medicos@dasa.com.br



Publicado em 06/01/2025