

Frequência do papilomavírus humano oncogênico em mulheres atendidas no Centro de Oncologia da Bahia

Frequency of oncogenic human papillomavirus in women assisted at the Bahia Oncology Center

Marta Soraia Lima Meneses^{1*}, Carlos Maurício Cardeal Mendes², Maria Betânia Pereira Toralles³

¹Mestranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia – UFBA; Acadêmica do Curso de Farmácia, Universidade Federal da Bahia – UFBA; ²Médico, Universidade Federal da Bahia – UFBA, Doutor em Saúde Coletiva com área de concentração em Epidemiologia, Universidade Federal da Bahia – UFBA, Consultor ad hoc da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia, Professor Permanente do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia – UFBA; ³Doutora em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia – UFBA, Coordenadora Médica do Programa de Triagem Pré-Natal do Laboratório de Imunologia, Universidade Federal da Bahia – UFBA

Resumo

Introdução: a carcinogênese cervical está relacionada com o papilomavírus humano (HPV). Dos tipos oncogênicos do HPV, os subtipos 16 e 18, são os mais frequentes, contribuindo para o desenvolvimento de malignidade, por promoverem a interrupção do controle normal do ciclo celular. **Objetivo:** calcular a frequência dos tipos de HPV oncogênicos e verificar o grau de acurácia da citologia e da colposcopia, comparadas à técnica de reação em cadeia em polimerase. **Metodologia:** inquérito epidemiológico descritivo, seccional, realizado entre março de 2018 e setembro de 2019, na técnica de reação de cadeia em polimerase, obtida mediante consulta ao banco de dados do LACEN-BA, em 114 mulheres atendidas no CICAN-BA, com lesão intraepitelial escamosa cervical de alto grau e (ou) carcinoma epidermoide invasor do colo uterino, cujos dados foram extraídos dos prontuários, ademais dos dados sociodemográficos e dos resultados dos exames de colpocitologia, lançados em uma ficha de investigação padrão. Procedeu-se à revisão de literatura nas seguintes base de dados: Science Direct, SciELO, PubMed e Ministério da Saúde do Brasil, no período de 1980 a 2020, tendo como critério de inclusão revistas em português e inglês, cujos títulos coincidem com o tema da pesquisa. Excluíram-se artigos repetidos e estudos de HPV fora do colo do útero. Calculou-se a frequência relativa da presença de HPV oncogênico e os indicadores de acurácia. **Resultados e discussão:** constatou-se que 81 mulheres (71%) se apresentaram positivas para os genes oncogênicos, obtendo-se uma frequência global de HPV de 35,1%; dessas, em 13,1% estão relacionados ao HPV 16, e 1,8% se referem ao 18. **Conclusão:** encontrou-se uma frequência elevada de HPV oncogênico na amostra estudada e uma alta frequência de falsos negativos da citologia e colposcopia, comparativamente à técnica de reação de cadeia em polimerase.

Palavras-chave: Papilomavírus humano; HPV; câncer de colo uterino; biologia molecular; PCR em tempo real.

Abstract

Introduction: cervical carcinogenesis is related to human papillomavirus (HPV). Of the oncogenic types of HPV, subtypes 16 and 18 are the most frequent, contributing to the development of malignancy, as they promote the interruption of the standard control of the cell cycle. **Objective:** to calculate the frequency of oncogenic HPV types and to verify the degree of accuracy of cytology and colposcopy compared to the polymerase chain reaction technique. **Methodology:** descriptive, cross-sectional epidemiological survey, carried out between March 2018 and September 2019, using the polymerase chain reaction technique, obtained by consulting the LACEN-BA database, in 114 women treated at CICAN-BA, with lesions high-grade cervical squamous intraepithelial carcinoma and (or) invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix, whose data were extracted from medical records, in addition to sociodemographic data and the results of Pap smear tests, recorded in a standard investigation form. A literature review was carried out in the following databases: Science Direct, SciELO, PubMed and the Brazilian Ministry of Health, from 1980 to 2020, having as inclusion criteria magazines in Portuguese and English whose titles coincide with the theme of the search. Repeat articles and studies of HPV outside the cervix were excluded. The relative frequency of oncogenic HPV and the accuracy indicators were calculated. **Results and discussion:** it was found that 81 women (71%) were positive for oncogenic genes, resulting in an overall frequency of HPV of 35.1%; of these, 13.1% are related to HPV 16, and 1.8% refer to 18. **Conclusion:** a high frequency of oncogenic HPV was found in the studied sample, and a high frequency of false negatives in cytology and colposcopy, comparatively to the polymerase chain reaction technique. **Keywords:** Human papillomavirus; HPV; cervical cancer; molecular biology; Real-time PCR.

Correspondente/Corresponding: *Marta Soraia Lima Meneses – LACEN – Central Public Health Laboratory Professor Gonçalo Moniz, – End: Rua Waldemar Falcão 123, CEP 40295-010 – Salvador-BA. – Email: meneses.marta@gmail.com

INTRODUÇÃO

A carcinogênese cervical está intrinsecamente relacionada com o papilomavírus humano (HPV)^{1,2}, carac-

terizado como de alto risco oncogênico e responsável, anualmente, por cerca de 630 mil casos de câncer na população mundial¹. O câncer do colo do útero (CCU) é o terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres e é responsável por 265 mil óbitos por ano¹. No Brasil, em 2020, o INCA estimou 16.590 casos novos de CCU. A taxa ajustada de incidência de neoplasia maligna do colo do útero por 100 mil mulheres, para o ano de 2020, na Bahia, é de 5,10 casos, enquanto a taxa bruta é de 5,70 casos². A mortalidade aumenta progressivamente a partir da quarta década de vida, com expressivas diferenças regionais³⁻⁵.

O HPV é um vírus pertencente à família *Papillomaviridae*. Até o momento, cerca de 200 tipos de papilomavírus foram identificados, e classificados em tipos virais oncogênicos e não oncogênicos⁶⁻⁹. Os subtipos oncogênicos do HPV, especialmente o HPV 16 e o HPV 18, são responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais, promovem a interrupção do controle normal do ciclo celular e contribuem para o desenvolvimento da malignidade⁸. A persistência da infecção pelo HPV 16, no período de um a dois anos, pode gerar um novo modelo de carcinogênese cervical, podendo provocar uma ação sinérgica de NIC III para NIC III+, em mulheres NILM (negativas para lesão intraepitelial e malignidade) e ocasionar a progressão para pré-câncer e, conseqüentemente, invasão⁸⁻¹³. Sobre a prevalência mundial, o HPV 18 foi o segundo genótipo mais comum, porém com algumas variações geográficas.

A metodologia considerada padrão-ouro para detecção do HPV é o PCR (reação em cadeia de polimerase)¹⁴⁻¹⁶. A reação de PCR consiste na amplificação do DNA viral (HPV), utilizando-se, como iniciadores (*primers*), sequências conservadas da região L do HPV. As amostras com DNA detectado possibilitam a identificação do genótipo do HPV por meio da amplificação de regiões específicas para cada um dos vírus de alto ou baixo grau. Atualmente, existem as seguintes técnicas de genotipagem para HPV: teste de hibridização molecular (hibridização *in situ*, ISH); captura híbrida; PCR convencional; PCR-RFLP (polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição); e PCR em tempo real. Cada uma delas apresenta pequenas diferenças na sensibilidade e na especificidade¹⁷⁻¹⁹.

Observou-se, em mulheres que apresentavam anormalidades citológicas, com displasia de baixo grau NIC I (neoplasia intraepitelial de grau I), a presença da infecção pelo HPV em 62,5% delas. Já em displasia moderada NIC II (neoplasia intraepitelial de grau II), em 75% e 82,6%, na displasia grave NIC III (neoplasia intraepitelial de grau III), o tipo mais prevalente foi o HPV 16^{20,21}. Estudos nacionais registraram o perfil de prevalência da infecção por HPV para outros tipos oncogênicos, situação semelhante à de países subdesenvolvidos: 17,8% HPV 31, a 27% HPV34²²⁻²³.

Devido à grande associação entre HPV oncogênico e câncer do colo do útero e diante da frequência dos casos de mulheres com lesão de alto grau decorrente do vírus e da implantação da rotina da técnica do PCR para HPV no Laboratório Central de Saúde Pública Professor Gonçalo

Moniz (LACEN /BA), surgiu a oportunidade de realizar um inquérito epidemiológico no Centro de Oncologia da Bahia (CICAN), com o objetivo de calcular a frequência de HPV oncogênico em mulheres e verificar o grau de concordância entre os métodos diagnósticos: citologia, colposcopia e biologia molecular para HPV, considerando-se o PCR como padrão-ouro.

METODOLOGIA

Tipo de estudo e caracterização da amostra

Trata-se de um inquérito epidemiológico descritivo, seccional, realizado entre março de 2018 e setembro de 2019, em que foi realizado o teste molecular para genotipagem do HPV de alto grau, por meio da técnica de PCR, cujos resultados foram obtidos mediante consulta ao banco de dados (Sistema GAL) do LACEN-BA. De cada paciente, no total de 114 mulheres sem limite de idade, atendidas no Centro de Oncologia da Bahia (CICAN/BA), com lesão intraepitelial escamosa cervical de alto grau e (ou) carcinoma epidermoide invasor do colo uterino, foram coletados dados sociodemográficos e foram realizados exames de colpocitologia, a partir de prontuários, alimentados e analisados posteriormente numa ficha de investigação padrão. Realizou-se uma revisão de literatura a partir de publicações disponíveis nas bases de dados Science Direct, SciELO, PubMed e Ministério da Saúde do Brasil, abarcando o período de 1980 a 2020. Para identificar as publicações, utilizaram-se os descritores: papiloma vírus humano, HPV, PCR, captura híbrida, CH e *uterine cancer*. Selecionaram-se artigos nos idiomas português e inglês, cujos títulos coincidiram com o tema da pesquisa. Excluíram-se os artigos repetidos e os estudos de HPV fora do colo do útero.

Análise estatística

Efetou-se uma amostragem não probabilística, por conveniência e propositiva, e foram calculadas as estatísticas descritivas pertinentes à natureza das variáveis estudadas, a fim de responder aos objetivos propostos. Não foram utilizadas estatísticas inferenciais²⁴.

No que diz respeito ao objetivo de verificar o grau de acurácia da citologia e da colposcopia em relação ao padrão-ouro PCR, efetuou-se o cálculo dos indicadores de acurácia, a saber: sensibilidade (capacidade de um teste detectar os verdadeiramente positivos); especificidade (capacidade de um teste detectar os verdadeiramente negativos); falso negativo (teste falsamente negativo para paciente com a doença); falso positivo (teste falsamente positivo para paciente sem a doença); valor preditivo positivo (probabilidade de se estar doente dado o teste positivo); valor preditivo negativo (probabilidade de não se estar doente dado o teste negativo); razão de verossimilhança na positividade (capacidade discriminatória do teste na positividade); razão de verossimilhança na negatividade (capacidade discriminatória do teste na ne-

gatividade); e concordância global do teste (grau genérico de concordância entre teste e o padrão-ouro).

Os dados foram digitados no Epidata versão 2.8 e analisados no pacote estatístico R, versão 3^{25,26}.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Ciências e Saúde, da Universidade Federal da Bahia, sob o Parecer Nº: 3.186.092 e CAAE: 069055 18.0.0000566

RESULTADOS

O perfil sociodemográfico das mulheres estudadas, independentemente da genotipagem, caracterizou-se, quanto à idade, por terem, em média, 40 anos (DP=13), cerca de 1/6 delas era fumante, em torno de 1/3 consumia bebida alcoólica, mais de 90% eram sexualmente ativas e tinham, medianamente, poucos parceiros sexuais, conforme está registrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Perfil sociodemográfico das mulheres diagnosticadas com, pelo menos, NIC II, no Centro de Oncologia da Bahia em 2018 e 2019.

Características gerais	N = 114
Idade (anos), média DP	40 (13)
Hábito de fumar, n (%)	18 (15,8)
Consumo atual de bebidas alcoólicas, n (%)	38 (33,3)
Atividade sexual, n (%)	104 (91,2)
Número de parceiros anteriores, mediana (IIQ)	1(2)
Número de parceiros atuais, mediana (IIQ)	1 (2)

Fonte: dados da pesquisa.

Legenda: DP desvio-padrão; IIQ intervalo interquartilico = P75-P25

No que se refere à genotipagem, a frequência de positividade para, pelo menos, um HPV oncogênico foi elevada na amostra estudada (35,1%). Entretanto, o HPV 16 esteve presente em 15 das 114 mulheres, isoladamente, e o HPV 18 em duas mulheres. EM 20% das pacientes foram encontrados outros subtipos oncogênicos de alto risco.

A comparação absoluta de frequência da positividade e da negatividade, oriundas da citologia em relação ao PCR, no diagnóstico do HPV de alto risco, nas mulheres diagnosticadas com pelo menos NIC II e NIC III, no Centro de Oncologia da Bahia, em 2018 e 2019 (N=114), está registrada na Tabela 2.

Tabela 2 – Classificação da citologia das mulheres diagnosticadas com, pelo menos, NIC II, no Centro de Oncologia da Bahia em 2018 e 2019.

Grau de neoplasia intraepitelial cervical Citologia	HPV oncogênico		Total
	Positivo	Negativo	
NIC II	-	-	-
Positivo	23	15	38
Negativo	17	59	76
NIC III	-	-	-
Positivo	25	15	40
Negativo	15	59	74
Total	40	74	114

Fonte: dados da pesquisa.

Os indicadores de acurácia da citologia, em relação à biologia molecular (PCR), no diagnóstico do HPV de alto risco, encontram-se na Tabela 3. Chama a atenção um aumento dos indicadores quando comparada NIC II com NIC III, e, para ambas, a citologia é mais específica do que sensível, embora se constate um poder discriminatório elevado na verdadeira positividade em relação à falsa positividade (em torno de 3:1).

Entretanto, a citologia apresenta uma proporção elevada de falso negativo, devido à sua baixa sensibilidade. A citologia foi mais específica do que sensível, em comparação ao PCR.

Tabela 3 – Indicadores de acurácia da citologia NIC II e NIC III em relação ao PCR, no diagnóstico do HPV de alto risco, nas mulheres diagnosticadas com NIC II e NIC III, no Centro de Oncologia da Bahia em 2018 e 2019 (N=114).

Indicadores de acurácia	NIC II %	NIC III %
Sensibilidade	57,5	62,5
Falso negativo	42,5	37,5
Especificidade	79,7	79,7
Falso positivo	20,3	20,3
Valor preditivo positivo	60,5	62,5
Valor preditivo negativo	77,6	79,7
Taxa de concordância global	71,9	73,7
Razão de verossimilhança na positividade	2,8	3,1
Razão de verossimilhança na negatividade	0,5	0,5

Fonte: dados da pesquisa.

Os indicadores de acurácia da colposcopia, em relação à técnica de biologia molecular (PCR), no diagnóstico do HPV de alto risco, encontram-se na Tabela 4. Chama a atenção a semelhança dos indicadores, quando comparada a ZT II com a ZT III. Para ambas, a colposcopia é bem mais específica (acima de 90%) do que sensível (abaixo de 18%).

Apesar disso, ambas apresentam um bom poder discriminatório da verdadeira positividade em relação à falsa positividade, entre 1,5:1 e 2:1. Porém a colposcopia apresenta uma proporção muito elevada de falso negativo: acima de 82,5% para ZT II.

Tabela 4 – Acurácia da colposcopia ZT II, ZT III e ZTA em relação ao PCR. no diagnóstico do HPV de alto risco, nas mulheres diagnosticadas com pelo menos NIC II, no Centro de Oncologia da Bahia em 2018 e 2019 (N=114).

Indicadores de acurácia	ZT II %	ZT III %	ZTA %
Sensibilidade	10,0	17,5	37,5
Falso negativo	90,0	82,5	62,5
Especificidade	93,2	91,9	74,3
Falso positivo	6,8	8,1	25,7
Valor preditivo positivo	44,4	53,8	44,1
Valor preditivo negativo	65,7	67,3	68,8
Taxa de concordância global	64	65,8	61,4
Razão de verossimilhança na positividade	1,5	2,2	1,5
Razão de verossimilhança na negatividade	1	0,9	0,8

Fonte: dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

Os HPV são vírus capazes de infectar a pele ou as mucosas e têm alto risco oncogênico, o que requer o uso, na rotina laboratorial, do método PCR, o qual, apesar de apresentar alto custo, não sustentado pelo SUS, mostra vantagem na relação entre custo e benefício, o que foi verificado neste estudo, em relação às metodologias adotadas (citologia e colposcopia) na rotina destinada ao diagnóstico do câncer do colo do útero, evitando, assim, o diagnóstico tardio.

De acordo com a frequência encontrada no Centro de Oncologia da Bahia, em 2018 e 2019, apesar de 71% (81) das mulheres se apresentarem positivas para os genes oncogênicos DNA-HPV e de esse percentual ser bastante conhecido na população baiana, os resultados encontrados no presente estudo foram relevantes e corroboram um estudo de corte transversal realizado em 38 países no mundo, em mulheres com câncer cervical invasivo, no qual foram encontrados 85% casos positivos para HPV. Desses 85%, os subtipos HPV 16 e 18 contribuíram com uma frequência de 71% (8.196 mulheres)⁵.

Neste estudo, a frequência de positividade para, pelo menos, um HPV oncogênico foi de cerca de 35,1% (n = 40 mulheres) para NICIII, o que foi elevado na amostra estudada. Os valores encontrados foram semelhantes aos achados num estudo realizado em 2011, que comparou três métodos de detecção do DNA do HPV (PCR, utilizando *primers* da região L1, PCR utilizando *primers* da região E6/E7, e captura híbrida), no qual foi constatada uma frequência de 40% das mulheres positivas em, pelo menos, uma das técnicas diagnósticas testadas¹⁷. A frequência encontrada foi de 15% para HPV alto grau, sendo que, desse percentual, 13,0% foram referentes ao HPV 16 e 1,8%, ao HPV 18, apresentando uma estimativa inferior em cerca da metade do valor estimado pela literatura citada (32%) em 2007⁴. Essa estimativa é explicada por diferenças metodológicas e regionais no diagnóstico do HPV, bem como por variações de estimativa em si, o que

se aproxima de um estudo realizado em 2002, utilizando PCR, onde se encontrou uma frequência de 16% HPV DNA em mulheres¹⁰.

A frequência de positividade e a prevalência encontrada para, pelo menos, um HPV oncogênico, na população da unidade referenciada (CICAN), foram elevadas na amostra estudada (35,1%). Em estudo multicêntrico realizado em seis capitais brasileiras, através de investigação por captura híbrida II, a frequência de HPV encontrada em gestantes foi de 35,3%¹³, achado semelhante ao encontrado neste estudo.

Na prevalência mundial¹⁸, foi o HPV 18 o segundo genótipo mais comum, embora com algumas variações geográficas, conforme foi evidenciado no artigo. A prevalência encontrada foi de 50,0% para HPV de alto grau (HPV 18), segundo o resultado de citologia, incluindo mulheres com citologia inalterada^{18,19}.

No Brasil, o tipo HPV 16 é também o mais prevalente nos casos de carcinoma invasor e da presença de NICIII¹². Os resultados encontrados nesta pesquisa corroboram os achados da literatura.

Estudos nacionais registraram um perfil de prevalência de outros subtipos da infecção por HPV semelhante ao de países subdesenvolvidos: 17,8% (HPV31) a 27% (HPV34), com uma prevalência mais elevada em mulheres com faixa etária abaixo de 35 anos. A partir de 35 e até 65 anos, as taxas permanecem em 12 a 15%, o que não ocorreu neste estudo, em que o perfil sociodemográfico, quanto à idade, estava numa média de 40 anos (DP=13). Conforme foi constatado, as diferenças encontradas em estudos realizados nos diversos estados do país sugerem a necessidade de realização de um estudo multicêntrico, para conhecimento das especificidades da população, e o planejamento de políticas públicas baseado nessas estimativas²³.

Neste estudo, na distribuição do perfil sociodemográfico das mulheres diagnosticadas com pelo menos NIC II, de acordo com a frequência de HPV oncogênico, não houve associação estatística entre os grupos. A única associação estatística encontrada, porém discreta, foi no hábito de fumar ([0,2 – 0,5]) e na frequência da positividade.

Apesar de não haver associação estatística entre faixa etária e positividade, percebe-se que, nas mulheres, à medida que a idade aumenta, a cada dez anos há uma redução na frequência da positividade, sendo o câncer do colo do útero raro até 30 anos. O pico de sua incidência se dá na faixa etária de 45 a 50 anos, de acordo com os dados da literatura²⁷.

Ao serem analisados os indicadores de acurácia, observaram-se porcentagens elevadas de falsos negativos, tanto para a citologia (Papanicolau), quanto para a colposcopia, devido à sua baixa sensibilidade, relativamente ao PCR como padrão-ouro.

Tanto os indicadores de frequência quanto os de acurácia da citologia, em relação ao PCR, quando comparadas NIC II com NIC III, para ambas a citologia é mais específica

(79,7%). Comparando-se os resultados da citologia oncológica com os achados da genotipagem (PCR), obteve-se um valor preditivo positivo: sensibilidade de 57,5% para NIC II e 62,5 % para NIC III, com um valor elevado de falso negativo (42,5 % e 37,5%, respectivamente) e com 20,3% de falso positivo para ambas.

Ao associar os resultados da colposcopia com os achados da genotipagem (PCR), obteve-se um valor preditivo positivo para os graus de alterações nas zonas de transformação com: sensibilidade para ZTII, ZT III e ZTA (10%; 17,5% e 37,5 %), apresentando valores falsos negativos de 90%, 82,5% e 62,5 %, respectivamente. E, para ambas, ZT II e ZT III, a colposcopia é mais específica (acima de 90%) do que sensível (abaixo de 18%). Na colposcopia das mulheres diagnosticadas com, pelo menos, NIC II, na junção escamocolumnar, observou-se que 51% delas apresentavam zona de transformação normal, ZT I componente completamente ectocervical e visível, de pequena ou grande extensão.

Este estudo constatou cerca de 30% das mulheres com zona de transformação anormal. Dessas, 19,3% tinham componente endocervical completamente visível ou parcialmente visível, com possibilidade de ter componente ectocervical de pequena ou grande extensão, ZTII 7,9% e ZT III 11,4 %, respectivamente.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a alta frequência do HPV oncogênico em mulheres diagnosticadas com NIC II e NIC III. Nos indicadores de acurácia, tanto para a citologia (Papanicolau) quanto para a colposcopia, foram observadas porcentagens muito elevadas de falsos negativos, indicando baixa sensibilidade. Como a presença do HPV oncogênico está associada à carcinogênese cervical e visando esse diagnóstico, o uso do Papanicolau ou da colposcopia, como método de rastreamento, pode acarretar um subdiagnóstico, retardando as intervenções necessárias e afetando significativamente a eficácia dos programas de rastreio do câncer cervical. I

A implementação do método PCR, como rotina laboratorial na saúde pública, acarretará maior acurácia no diagnóstico da presença do HPV oncogênico e, conseqüentemente, na prevenção do câncer de colo uterino.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: incidência do câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2015 [citado 2015 dez 20];126 p. Disponível em: www.santa casa dermatozulay.com.br/wp-content/uploads/2017/06/estimativa-2016-v11.pdf
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2020 [citado 2020 fev 10]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
3. Instituto Nacional de Câncer. Atlas da mortalidade [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [citado 2020 fev 10]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/aplicativos/atlas-de-mortalidade-por-cancer>

4. Sanjosé S de, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Jul;7(7):453-9. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5.
5. Sanjosé S de, Gv Quint W, Alemany L, Geraets DT, Ellen Klaustermeier J, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1048-56. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8
6. Internacional Agency for Research on Cancer. Iarc monographs on the valuation of carcinogenic risks to humans. Geneva: Who Press; 2007. V. 90.
7. Virus Taxonomy Portal. Viral bioinformatics resource center & viral bioinformatics [Internet]. Canada; 2020 [citado 2020 fev 10]. Disponível em: <http://athena.bioc.uvic.ca/bioDoc/cuptionclass/virus-taxonomy> "VirusTaxonomy Portal."
8. Villers E-M de. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013 Oct;445(1-2):2-10 doi: 10.1016/j.virol.2013.04.023
9. van der Graaf Y, Molijn A, Doornwaard H, Quint W, van Doorn L-J, van den Tweel J. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol*. 2002;156(2):158-64. doi: 10.1093/aje/kwf013
10. Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papiloma vírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saúde Pública*. 2002;36:95-100. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102002000100015>
11. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ, et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para câncer cervical. *Rev Saúde Pública*. 2008;42:123-200. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102008000100016>
12. Rabelo-Santos SH, Zeferino L, Villa LL, Sobrinho JP, Amaral RG, Magalhães AV. Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiânia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003 Mar;98(2):181-4. doi: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762003000200003>
13. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Prevalências e frequências relativas de doenças sexualmente transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras [Internet]. Brasília: MS; 2005 [citado 2020 fev 10]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/pesquisa_de_DST_para_web.pdf.
14. Evander M, Edlund K, Bodén E, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, et al. Comparison of a one-step and a two-step polymerase chain reaction with degenerate general primers in a population based study of human papillomavirus infection in young Swedish women. *J Clin Microbiol*. 1992;30(4):987-92. doi: 10.1128/jcm.30.4.987-992.1992
15. Husnjak K, Grce M, Magdić L, Pavelić K. Comparison of five different polymerase chain reaction methods for detection of human papillomavirus in cervical cell specimens. *J Virol Methods*. 2020 Aug;88(2):125-34. doi: 10.1016/s0166-0934(00)00194-4
16. Demathe A, Bernabé DG, Garcia JF, Nunes CM, Miyahara GI. Comparação entre dois métodos de detecção de DNA de Papilomavírus humano em carcinoma epidermoide de lábio. *J Bras Patol Med Lab*. 2010;46(2):85-90.
17. Michelli E, Téllez L, Mendoza J-A, Jürgensen C, Muñoz M, Pérez S et al. Comparative analysis of three methods for HPV DNA detection in cervical samples. *Invest Clin*. 2011;52(4):344-57.

18. Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cancer in Brazil. *Br J Cancer*.1994;69:114-9. doi: 10.1038/bjc.1994.18
19. Krambeck WM, Cadidé RM, Dalmarco EM, de Cordova CMM. HPV detection and genotyping as an earlier approach in cervical cancer screening of the female genital tract. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2008;35(3):175-8.
20. Ribeiro AA, Alves RRF, Costa MC, Villa LL, Zeferino LC, Derchain SFM, et al. Association between HPV types and species groups and cervical neoplasia from a high-risk area for cervical cancer, Goiânia, Brazil. *Int J Gynecol Pathol*. 2011 May;30(3):288-94. doi: 10.1097/GGP.0b013e3181fde259
21. Fernandes TAA de M, Meissner R de V, Bezerra LF, Azevedo PRM de, Fernandes JV. Human papillomavirus infection in women attended at a cervical cancer screening service in Natal, Brazil. *Braz J Microbiol*. 2008;39(3):573-8. doi: 10.1590/S1517-838220080003000031
22. Nunes JDC, Monteiro SCM, Vidal FCB, Brito LMO. Identificação molecular do HPV em infecções do colo uterino no Brasil: revisão. *Femina*. 2013;41(2):93-8.
23. Carmo EFS do, Fiorini A. Principais técnicas moleculares para detecção do papilomavírus humano. *SaBios*. 2007;2:29-31.
24. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira, superior conforme dados do INEP. Censo da educação superior [Internet]. Brasília; 2016 [citado 2020 fev 10]. Disponível em: <https://www.inep.gov.br>
25. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. ed. New York: Psychology Press; 1988.
26. Ferguson CJ. An effect size primer: a guide for clinicians and researchers. *Professional Psychology: Res Practice*. 2009;40(5):532-8. doi: 10.1037/a0015808
27. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, Sanjosé S de. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-99. doi: 10.1086/657321

Submetido em: 22/09/2022

Aceito em: 08/08/2003