



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres

**Revisão sistemática sobre os estudos de prevalência de infecção do colo do útero pelo papilomavírus humano (HPV) no Brasil**

Rio de Janeiro

2009

Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres

**Revisão sistemática sobre os estudos de prevalência de infecção do colo do útero pelo papilomavírus humano (HPV) no Brasil**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Gulnar Azevedo e Silva

Rio de Janeiro

2009

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/C

A985 Ayres, Andréia Rodrigues Gonçalves.  
Revisão sistemática sobre os estudos de prevalência de infecção do  
colo do útero pelo papilomavírus humano (HPV) no Brasil / Andréia  
Rodrigues Gonçalves Ayres. – 2009.  
86f.

Orientadora: Gulnar Azevedo e Silva.  
Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de  
Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Colo uterino – Infecção – Brasil – Teses. 2. Colo uterino  
– Câncer – Teses. 3. Vírus do papiloma – Teses. 4. Citologia – Teses. 5.  
Infecções por papillomavirus – Brasil. I. Azevedo e Silva, Gulnar. II.  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina  
Social. III. Título.

CDU 618.146-006.6

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta  
dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres

**Revisão sistemática sobre os estudos de prevalência de infecção do colo do útero pelo papilomavírus humano (HPV) no Brasil**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 10 de setembro de 2009.

Prof.<sup>a</sup> Dra. Gulnar Azevedo e Silva (Orientadora)  
Instituto de Medicina Social da UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Joaquim Gonçalves Valente  
Instituto de Medicina Social da UERJ

---

Prof. Dr. José Ueleres Braga  
Instituto de Medicina Social da UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Hilegonda Maria Dutihl Novaes  
Faculdade de Medicina da USP

Rio de Janeiro

2009

## DEDICATÓRIA

À minha mãe, com todo amor.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, de onde vem a força e a inspiração para tudo.

A Alessandro – sem você, nada disso teria sido possível.

Aos filhos Alessandro, Isadora e Pedro Víctor, por todo o amor, apoio, compreensão e por me lembrar que de vez em quando era bom rir um pouco.

A meu pai e irmãos amados, longe ou perto, sempre comigo.

À querida orientadora Gulnar Azevedo e Silva, pela generosidade, confiança e paciência.

Aos amigos Carlos Eduardo Raymundo, Claudia Soares, Isabel Galdino, Raphael Mendonça, Tatiana Ribeiro, Vania Girianelli: companheiros de paixão pela epidemiologia.

Às amigas Claudia Costa e Ana Couto, sênior e júnior, por acreditarem em mim e pelas previsões infalíveis.

À enfermeira Luzia de Guadalupe, por todo o carinho.

A todos os pesquisadores que muito gentilmente compartilharam suas informações e conhecimento, cooperando com este trabalho.

Aos funcionários do IMS, docentes e administrativos.

Aos colegas de trabalho do HUGG/UNIRIO e da GDITR/SESDEC.

Aos meus sogros, José Carlos e Gedália Ayres, e Elizabeth Cipriano, por tomarem conta das pessoas mais preciosas do mundo enquanto eu sigo neste caminho que escolhi.

E a todos aqueles que me incentivaram e apoiaram para chegar até aqui.

Então, dessa vez, todo mundo acreditou.

Se lhes dou esses detalhes... é por causa das pessoas grandes. Elas adoram os números... Elas são assim mesmo. É preciso não lhes querer mal por isso... Mas, com certeza para nós, que compreendemos o significado da vida, os números não têm tanta importância!...

Talvez eu seja um pouco como as pessoas grandes.

*Antoine de Saint-Exupéry*

## RESUMO

AYRES, Andréia Rodrigues Gonçalves. *Revisão sistemática sobre os estudos de prevalência de infecção do colo do útero pelo papilomavírus humano (HPV) no Brasil*. 2009. 88 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

O câncer do colo do útero é responsável por 7% do total dos óbitos por câncer entre a população feminina brasileira e tem uma incidência estimada de 20/100 mil para todo o país. Evidências científicas comprovam que o papilomavírus humano (HPV) é causa necessária para a ocorrência deste tipo de câncer. Ações de prevenção e controle recomendadas têm se baseado no conhecimento sobre a epidemiologia da doença. Os estudos realizados no Brasil sobre a prevalência da infecção por HPV disponíveis na literatura têm características variadas que ainda não foram analisadas em conjunto e de modo sistematizado. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática dos artigos sobre prevalência do HPV em mulheres brasileiras considerando as prevalências globais e entre aquelas com exame citológico cervical normal. Foram selecionados todos os artigos após busca nas bases de dados Medline e BVS, tomando-se como termos “*human papillomavirus*”, “HPV”, “*prevalence*” “*Brazil*”. Entre 1989 e 2008, foram selecionados 155 artigos, sendo 133 nas bases de dados e 22 referências secundárias. Após leitura de título e resumo, 82 artigos foram incluídos, e a seguir submetidos à leitura integral dos textos, sendo enfim selecionados 14 artigos, os quais representaram estudos de quatro grandes regiões brasileiras (Sudeste – 43,0%, Sul – 21,4%, Nordeste – 21,4% e Norte – 7,1%). Em sua maioria (64,5%), trata-se de artigos que relatam desenho transversal. Com referência ao método de identificação do HPV nas mulheres, em oito (57,1%) artigos, há relato do emprego de PCR para tipagem do HPV e, em sete (50,0%) artigos, houve emprego de HC para detecção do HPV. As amostras variaram de 49 a 2329 mulheres. A prevalência global de infecção do colo do útero pelo HPV variou entre 13,7 e 54,3%, e para as mulheres com citologia normal, a prevalência de infecção pelo HPV no colo do útero varia entre 10 e 24,5%. Os resultados obtidos permitiram criar um panorama das prevalências e da distribuição da infecção pelo HPV e principais tipos em mulheres com citologia cervical normal e assim contribuir para a compreensão da distribuição da infecção pelo HPV no país, auxiliando na orientação de outros estudos bem como de políticas voltadas para a saúde da mulher e prevenção do câncer do colo do útero.

Palavras-chave: Prevalência. Infecções por papillomavirus. Exame colpocitológico. Revisão. Brasil.

## ABSTRACT

Cervical cancer causes 7% of cancer deaths among Brazilian female population and has an estimated incidence rate of 20/100 thousand for the country. Scientific evidences proof that human papillomavirus (HPV) is necessary cause to this cancer. Control and prevention actions are recommended with the knowledge about the disease epidemiology. Brazilian studies about HPV prevalence in literature have different characteristics and wait to be analyzed in a set and in systematized manner. The aim of this study was perform a systematic review of the papers about HPV prevalence in Brazilian among Brazilian women, considering global prevalence and those with normal cytology results. All papers were selected after search in Medline and BVS databases, using terms “human papillomavirus” “HPV” “prevalence” “Brazil” “NOT HIV” “NOT pregnant”. Between 1989 and 2008, 155 papers were selected (133 in Medline, 22 secondary references). After reading of title and abstract, 82 papers were included, and then submitted to perusal of the texts; at the end, 14 papers were selected, representing studies from four great Brazilian regions (Southeast – 43%, South – 21,4%, Northeast –21,4% e North – 7,1%). In 64,5% papers, the studies were cross-sectional. Concerning the HPV identifying method in women, in eight (57,1%) papers PCR was used to typing HPV and in seven (50%) papers HC was used to HPV detection. The samples range from 49 to 2329 women. HPV global prevalence in cervix range from 13,7 to 54,3%, and for women with normal cytology results, HPV prevalence in cervix varied from 10 e 24,5%. The results of this study may contribute to the understanding about distribution of HPV infection in country, helping to the guidance of other studies, as well as in the politics focused to women’s health and control and prevention of cervical cancer.

Keywords: Prevalence. Papillomavirus infections. Vaginal smears. Review. Brazil.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação gráfica do processo de seleção dos estudos – busca no MEDLINE e referências secundárias .....	60
Figura 2 – Representação gráfica do processo de seleção dos estudos – PUBMED/MEDLINE .....	61
Figura 3 – Representação gráfica do processo de seleção dos estudos – referências secundárias .....	62

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos por ano de publicação, local de realização, delineamento original, número de mulheres, subgrupos segundo resultados da citologia, faixa etária e avaliação de qualidade .....	64
Tabela 2 – Descrição dos estudos incluídos por estratégia de captação das mulheres, técnica de citologia, nomenclatura para resultados de citologia, método de identificação do HPV .....	66
Tabela 3 – Estudos com identificação do HPV através de reação em cadeia de polimerase (PCR) segundo local, população de estudo, prevalência geral, <i>primer</i> utilizado na identificação dos tipos de HPV .....	68
Tabela 4 – Estudos com identificação do HPV através de PCR por local, população de estudo e prevalência de HPV em mulheres com citologia normal .....	68
Tabela 5 – Artigos com identificação do HPV através de captura híbrida (HC) - localização, população de estudo, prevalência geral .....	69
Tabela 6 – Artigos com identificação do HPV através de captura híbrida (HC) – localização, população de estudo, prevalência de HPV e prevalência segundo grupos de HPV em mulheres com citologia normal .....	69
Tabela 7 – Prevalência geral dos tipos de HPV identificados através da técnica de PCR .....	70
Tabela 8 – Prevalência dos tipos de HPV identificados através da técnica de PCR, segundo resultados de citologia apresentados .....	71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGUS	– atipia de células glandulares de significado indeterminado
ASCUS	– atipia de células escamosas de significado indeterminado
BVS	– Biblioteca Virtual em Saúde, portal de dados
CCI	– coeficiente de correlação intra-classe
CDC	– Centers for Disease Control and Prevention
CI	– carcinoma do colo do útero invasivo ou carcinoma invasor
DP	– desvio-padrão
GCS	– Global Cancer Statistic
HC <sup>TM</sup>	– Captura Híbrida (Digene, Inc., Gaithersburg, MD)
HIV	– vírus da imunodeficiência humana adquirida
HPV	– papilomavírus humano
HPV-DNA	– tipo de papilomavírus humano estabelecido através da presença de genes componentes da cadeia de ácido desoxirribonucléico
HPV-HR ou HPV-AR	– papilomavírus de alto risco para o câncer do colo do útero
HPV-LR ou HPV-BR	– papilomavírus de baixo risco para o câncer do colo do útero
IARC	– International Agency for Research on Cancer
IBGE	– Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	– intervalo de confiança
INCA	– Instituto Nacional de Câncer
LIEAG ou HSIL	– lesão intra-epitelial de alto grau
LIEBG ou LSIL	– lesão intra-epitelial de baixo grau
LILACS	– Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde, base de dados
MEDLINE	– Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, sistema de consultas ao PUBMED

MOOSE	– Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology Group
NIC	– neoplasia intra-epitelial cervical
PCR	– Polimerase Chain Reaction
PUBMED	– Portal de dados do National Centre for Biotechnology Information, mantido pela National Library of Medicine, do governo dos Estados Unidos da América
RCBP	– Registros de Câncer de Base Populacional
SciELO	– Scientific Electronic Library Online, coleção de publicações
SIM	– Sistema de Informações sobre Mortalidade
STROBE	– Strengthening the Reporting of the Observational Studies in Epidemiology Group
SUS	– Sistema Único de Saúde
WHO	– World Health Organization

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
1.1	<b>Magnitude do câncer do colo do útero – Brasil</b> .....	16
1.2	<b>Cobertura do exame citológico cervical no Brasil</b> .....	18
1.3	<b>Infecção pelo HPV e câncer do colo do útero</b> .....	19
1.4	<b>Detecção precoce do câncer do colo do útero</b> .....	20
1.5	<b>Nomenclatura dos resultados de citologia cervical</b> .....	22
1.6	<b>Detecção e tipagem do HPV</b> .....	24
1.7	<b>Periodicidade no rastreamento</b> .....	26
1.8	<b>Estudos sobre a prevalência do HPV</b> .....	26
2	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	31
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	32
3.1	<b>Geral</b> .....	32
3.2	<b>Específicos</b> .....	32
4	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	33
4.1	<b>Conhecimento prévio – consulta aos portais de dados</b> .....	33
4.2	<b>Estratégia de busca</b> .....	33
4.3	<b>Processo de seleção de artigos</b> .....	34
4.4	<b>Extração de dados</b> .....	35
4.5	<b>Avaliação de qualidade das publicações</b> .....	36
4.6	<b>Análise dos dados</b> .....	37
5	<b>ARTIGO</b> .....	38
5.1	<b>Resultados</b> .....	38
5.1.1	<b><u>Folha de rosto</u></b> .....	38

5.1.2	<u>Resumo</u> .....	39
5.1.3	<u>Introdução</u> .....	40
5.1.4	<u>Métodos</u> .....	41
5.1.5	<u>Resultados</u> .....	43
5.2	<b>Discussão</b> .....	48
5.3	<b>Referências</b> .....	53
6	<b>CONCLUSÃO</b> .....	72
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	73
	<b>ANEXO A</b> – Formulário de extração de dados .....	85
	<b>ANEXO B</b> – Checklist de itens de qualidade .....	86

**Apresentação**

Esta dissertação está apresentada no formato padrão do Departamento de Epidemiologia. Deste modo, foi organizada em capítulos correspondentes a introdução, justificativa, objetivos, métodos, resultados, discussão, conclusão, referências bibliográficas e anexos.

Os capítulos dos resultados e da discussão serão compostos do artigo no formato recomendado para o periódico ao qual será encaminhado, inclusive com as referências bibliográficas, e no capítulo referente aos materiais e métodos serão abordados aspectos metodológicos que não tenham sido contemplados totalmente no artigo.

## **Introdução**

O câncer encontra-se entre as principais causas de morbidade e mortalidade na população mundial, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Um aumento na exposição aos seus fatores de risco tem sido a explicação mais apontada para esta situação (Ministério da Saúde, 2006).

Com cerca de 500 mil novos casos por ano, o câncer do colo do útero é o sexto tipo de câncer mais freqüente na população em geral e o segundo tipo de câncer mais comum entre mulheres, sendo responsável por aproximadamente 270 mil óbitos anuais, com tendência de aumento nas taxas de incidência e mortalidade a partir dos 45 anos de idade (Parkin *et al*, 2002; WHO 2007). Estima-se que aproximadamente dois bilhões e meio de mulheres com 15 anos de idade e mais estejam sob risco de desenvolver este câncer (Castellsagué *et al*, 2007). Dentre os óbitos atribuíveis ao câncer do colo do útero, cerca de 80% ocorrem entre mulheres que vivem em países em desenvolvimento (Sankaranarayanan *et al*, 2001).

### *1.1 Magnitude do câncer do colo do útero – Brasil*

No Brasil, neoplasias diferentes predominam entre homens e mulheres, sendo estas mais freqüentemente acometidas por neoplasias de mama e do colo do útero, em conformidade com o perfil global (Ministério da Saúde 2008; Ministério da Saúde, 2006). São registradas elevadas taxas de mortalidade devido ao câncer, enquanto para a incidência dispõe-se de estimativas, e não dados, sendo utilizadas por pesquisadores e técnicos algumas fontes disponíveis para consulta, destacando-se o Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM, base de dados oficial do país, e o Registro de Câncer de Base Populacional – RCBP (Novaes *et al*, 2006). O SIM, embora apresente variação na cobertura, principalmente em áreas do país com desigualdades sociais marcadamente notadas, é de uso obrigatório e abrange todos os municípios brasileiros (Gamarra, 2009). Já o RCBP é um sistema de registro que compreende, até o momento, centros sistematizados em vinte capitais brasileiras, com dados disponibilizados que são úteis especialmente para as análises relacionadas à incidência do câncer (Ministério da Saúde, 2009).

A população de mulheres brasileiras, com 15 anos de idade ou mais é de cerca de 69 milhões, estimadas em Projeção Intercensitária do IBGE para 2008; considerando que grande proporção destas mulheres já manteve relações sexuais, principalmente aquelas entre 25 e 59 anos encontram-se sob risco potencial de desenvolver o câncer do colo do útero. Todo o ano estima-se que surjam 20 mil casos novos de câncer de colo de útero, com uma taxa de

incidência estimada em 20/100 mil (Ministério da Saúde, 2007). As estimativas para 2008 apontam o câncer do colo do útero como o segundo tipo de câncer mais incidente nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sul, e terceiro mais incidente na região Sudeste. Em 2002, o câncer do colo do útero foi responsável por cerca de 7% dos óbitos entre mulheres (quarta causa de morte). No período 2000-2004, a taxa de mortalidade específica deste tipo de câncer foi 4,7 óbitos/100.000 mulheres, totalizando 20.859 mortes (Ministério da Saúde, 2006; Ministério da Saúde, 2008).

Assim, cerca de 8 mil mulheres morrem com a doença, numa taxa padronizada de 5/100.000 mil, baseada na análise da série histórica dos bancos do Sistema de Informações sobre Mortalidade, fonte oficial para consulta aos dados de mortalidade no país (Ministério da Saúde, 2008). Apesar da tendência observada de estabilidade das taxas para câncer do colo do útero, estudos vêm mostrando que esta pode não refletir a real magnitude da doença, devido às classificações mal definidas ou não especificadas. Análises de períodos da década de 80 até meados da década de 90 chegaram a apontar decréscimo da mortalidade atribuída ao câncer do colo do útero, padronizada por idade, tendo como referência a população padrão projetada pelo Censo de 2000, realizado pelo IBGE, o que chama atenção principalmente na região Nordeste (Wünsch-Filho e Moncau, 2002). Já estudos atuais apontam para um aumento na magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero, pois correções introduzidas com diferentes métodos, que em geral reclassificam causas ou porções não-especificadas, permitem observar que houve aumento no número de mortes por câncer do colo do útero nos períodos estudados, conforme apontado por Antunes e Wünsch-Filho (2006), para o município de São Paulo.

Em acréscimo, análises mais recentes indicam que as taxas de mortalidade encontram-se estáveis no país como um todo, com redução significativa nas tendências de mortalidade para as capitais (Thuler e Mendonça, 2005; Gamarra, 2009). Em estudo indiano recém publicado, as explicações apontadas para comportamentos similares em outros países incluem a influência, nos centros urbanos, das mudanças introduzidas no panorama sócio-demográfico e econômico. Estas modificações interfeririam potencialmente nos padrões de morbidade e mortalidade, talvez mais que os investimentos em rastreamento e detecção precoce. Neste cenário, avaliou-se que, nos últimos 30 anos, não houve redução significativa na incidência do câncer do colo do útero (Sankaranarayanan *et al*, 2009).

No entanto, em países desenvolvidos, ou em áreas desenvolvidas de países em desenvolvimento, onde houve ampliação do alcance da estratégia de rastreamento com exame

citopatológico cervical houve um marcado declínio na mortalidade associada ao câncer do colo do útero (Mandelblatt *et al*, 2002; Guerra *et al*, 2005; Kitchener *et al*, 2006). Este fenômeno vem sendo claramente observado em regiões metropolitanas brasileiras, indicando que os investimentos em ampliação do alcance da prevenção secundária desta doença têm gerado resultados promissores, como a redução do número de mulheres com diagnóstico em estágios avançados de câncer do colo do útero, por exemplo, embora ainda produzam efeito ainda aquém do desejável (Thuler e Mendonça, 2005).

### *1.2 Cobertura do exame citológico cervical no Brasil*

Reconhecidamente um importante problema de saúde pública, ainda na década de 80, o controle do câncer do colo do útero foi apontado enquanto prioridade nas políticas de atenção à saúde da mulher no país. Em 2005, houve a articulação entre ações dirigidas aos cânceres de mama e do colo do útero, culminando com diretrizes específicas na Política Nacional de Atenção Oncológica e com o Plano de Ação para o Controle dos Cânceres do Colo do Útero e de Mama 2005-2007 (Ministério da Saúde, 2006). Tais diretrizes atendem aos pressupostos preconizados internacionalmente, os quais apontam que o objetivo principal do programa de prevenção e controle do câncer do colo do útero, especialmente em países em desenvolvimento, é maximizar a captação das mulheres no rastreamento, pelo menos uma ou duas vezes ao longo de sua vida (Qiao *et al*, 2008).

Mais recentemente, o Pacto pela Saúde, compromisso público assumido pelos gestores do SUS em 2006 com base nos princípios constitucionais, elencou, dentro das suas prioridades articuladas com as necessidades de saúde da população, o Pacto pela Vida, que compreende objetivos relacionados ao câncer do colo do útero, assumindo que as ações e estratégias voltadas para a saúde da mulher devem ser executadas a fim de contribuir para a redução da mortalidade por câncer do colo do útero e de mama (Ministério da Saúde, 2008). Prevê-se que o Pacto seja revisado e avaliado anualmente, e que as ações sejam monitoradas através de indicadores construídos de forma dinâmica e clara, subsidiando as decisões dos gestores das áreas técnicas. Atualmente, o principal indicador monitorado no Pacto é a razão entre exames preventivos do câncer do colo do útero em mulheres de 25 a 59 anos e a população feminina nesta faixa etária, como uma medida de aproximação da avaliação da cobertura do exame citopatológico cervical (Ministério da Saúde, 2007).

A Organização Mundial da Saúde preconiza que uma cobertura de 80% do exame entre mulheres de 35 a 59 anos poderia produzir efeito significativo nos indicadores de

morbidade e mortalidade num período de quatro anos (IARC, 2005). Estudos mostram que em países desenvolvidos, como Estados Unidos e no Reino Unido, num período que varia de 20 a 40 anos, as estimativas de incidência foram reduzidas em 40%, e os óbitos diminuíram quase 50%, após sucesso na ampliação do programa de rastreamento do câncer do colo do útero (Mandelblatt *et al*, 2002; Peto *et al*, 2004; Sankaranarayanan *et al*, 2007). No Brasil, revisão sistemática recente avaliou as coberturas do exame colpocitológico e mostrou coberturas variando entre 43 e 90%, com base nas informações resultantes de inquéritos epidemiológicos, que coletaram dados auto-referidos, relatando realização do exame no último ano ou nos três anos anteriores ou até mesmo alguma vez na vida (Martins *et al*, 2005).

Ressalta-se que a comparação entre os resultados dos inquéritos foi dificultada pela pouca padronização metodológica em relação à amostragem; não se conhece o número de mulheres examinadas, e sim o número de exames; a qualidade da informação nos estudos selecionados mostra-se comprometida pela duplicidade, e há dúvidas sobre as respostas e o entendimento nos inquéritos com dados auto-referidos. Tais estudos apontam ainda para alguns determinantes para a magnitude do câncer do colo do útero e sua persistência dentre as principais causas de morte entre as mulheres: o diagnóstico, em geral, tardio (fases mais avançadas da doença); a dificuldade de garantir tratamento para os casos com exames alterados. Dados de inquéritos populacionais apontam que cerca de 30% da população feminina informaram não ter feito exame preventivo nos últimos três anos ou sequer uma vez na vida. Isto ocorre mais marcadamente em áreas de maior risco (Ministério da Saúde, 2004; Martins *et al*, 2005; Ministério da Saúde, 2006). Assim, não se deve esperar que, através destes inquéritos, pudesse ter-se certeza de que as mulheres que tiveram acesso ao exame estão sendo seguidas e tratadas adequadamente.

Decorre destes aspectos a relevância dos estudos que têm sido realizados no país para conhecer mais sobre a distribuição do câncer do colo do útero na população e para ampliar o alcance das medidas de prevenção secundária e controle desta doença.

### *1.3 Infecção pelo HPV e câncer do colo do útero*

Papilomavírus humano, conhecido como HPV, é a denominação de um grupo de cerca de 120 vírus identificados até hoje, dos quais cerca de 40 podem infectar o trato genital. Este vírus apresenta tropismo ainda não esclarecido por células epiteliais de diferenciação, em distintas áreas (por exemplo, colo do útero, ânus, orofaringe). A via primária de transmissão da infecção genital do HPV se dá através das relações sexuais com penetração. Fatores de

risco para infecção são: início precoce de vida sexual, grande número de parceiros sexuais, tabagismo, uso de contraceptivos orais (Rotelli-Martins *et al*, 1998; Vacarella *et al*, 2006; Castellsagué *et al*, 2006; Burchell *et al*, 2006; Muñoz *et al*, 2006; Schiffman *et al*, 2007).

Entre as décadas de 80 e 90 do século XX, as abordagens apresentadas davam conta de que o HPV era fator de risco para o câncer do colo do útero, e que a relação de risco HPV – câncer do colo do útero era a mais significativa dentre todos os principais tipos de câncer (Muñoz *et al*, 1992; Walboomers *et al*, 1999). Houve a necessidade de superação e aprimoramento das técnicas laboratoriais, pois, como as tecnologias inicialmente utilizadas eram pouco sensíveis e específicas, a causalidade do HPV frente ao câncer do colo do útero chegou a ser muitas vezes questionada, bem como a idéia de transmissão sexual do papilomavírus (Franco, 1991). Evidências consolidadas já no século XXI, a partir de estudos epidemiológicos realizados incorporando técnicas de biologia molecular, comprovaram que o HPV é causa necessária, mas não suficiente, para a ocorrência do câncer do colo do útero (Bosch *et al*, 2002; Muñoz *et al*, 2003).

O câncer do colo do útero é uma neoplasia que progride após perda da capacidade celular de regular a transcrição e controlar a proliferação celular, induzida por mutações genéticas causadas pela infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV). Da infecção pelo HPV até o carcinoma propriamente dito, a evolução pode durar 15 anos, em média, podendo regredir em até 100% dos casos. No entanto, cerca de 10% das mulheres apresenta evolução para lesões pré-cancerosas, que podem evoluir para câncer, se não detectadas e tratadas (Ministério da Saúde, 2002; Muñoz *et al*, 2003; Muñoz *et al*, 2006; Schiffman *et al*, 2007).

Alguns fatores podem afetar a probabilidade de transmissão do vírus, a susceptibilidade e o curso da doença, tais como: parceiros circuncidados, higiene íntima, uso de preservativos, imunossupressão, uso de contraceptivos orais, fumo e dieta pobre em certos micronutrientes (Vacarella *et al*, 2006 ; Castellsagué *et al*, 2006; Burchell *et al*, 2006; Muñoz *et al*, 2006; Schiffman *et al*, 2007).

#### *1.4 Detecção precoce do câncer do colo do útero*

As estratégias diagnósticas de rastreamento e detecção precoce do câncer do colo do útero adotadas em vários países e no Brasil baseiam-se no exame citológico cervical, popularmente conhecido como exame preventivo. Atualmente, dois principais métodos para realização deste exame: a citologia cervical convencional e a citologia em meio líquido

(IARC, 2005). Outros métodos baseados em inspeção visual, ainda que em menor escala, também são empregados, mas geralmente são utilizados onde os investimentos em rastreamento do câncer do colo do útero amplamente preconizados são tão restritos que torna-se impossível garantir acesso a eles para as mulheres de estratos sociais desfavorecidos (Sankaranarayanan *et al*, 2009; Tsu *et al*, 2005).

A citologia cervical convencional é também chamada de exame de Papanicolaou, em alusão ao seu criador, o médico greco-americano George Nicholas Papanicolaou. Seus estudos foram publicados em 1928 e tiveram maior aceitação a partir de 1943, com o aperfeiçoamento do procedimento (American Cancer Society, 1973). Neste exame, são obtidas amostras do epitélio do colo do útero por esfregaço (esfoliação), através do uso combinado de espátula de Ayre e de escova endocervical ou de escovas de coleta simultânea (Machado, 2007; IARC, 2005). A amostra precisa ser rapidamente fixada em lâminas e após visualização e classificação segundo técnicas citológicas, é possível diagnosticar anormalidades celulares compatíveis com lesões precursoras ou próprias do câncer do colo do útero. O exame citológico cervical é conhecido ainda como exame colpocitológico, Papanicolaou e preventivo (Sankaranarayanan *et al*, 2001; Ministério da Saúde, 2006; Schiffman *et al*, 2007).

A citologia cervical em meio líquido surgiu com o aperfeiçoamento das técnicas de coleta e citologia, na metade da década de 90. De um modo geral, compreende utilização de um meio líquido para transporte, fixação e preservação celular de amostras de epitélio coletadas. Tais amostras são obtidas a partir da utilização de uma escova cônica passada sobre o orifício cervical externo, que permite esfoliar células da exocérvice, da junção escamocolunar e da endocérvice. A conservação da amostra é útil para posterior análise, incluindo as do espectro da biologia molecular, e estas podem ser preparadas para visualização em lâminas ou por citocentrifugação. A apresentação do meio varia, pois estão disponíveis pelo menos oito técnicas e respectivos meios no mercado internacional. Assim, é de grande importância para a clínica e para análise dos estudos que este meio esteja descrito, a fim de propiciar avaliação adequada da amostra (IARC, 2005; Ministério da Saúde, 2006; Machado, 2007).

Há alguns estudos que comparam o desempenho dos testes utilizados na detecção precoce das lesões precursoras do câncer do colo do útero (Schiffmann *et al*, 2000; Mandelblatt *et al*, 2002; IARC, 2005; Machado, 2007). Os que falam a favor da citologia convencional em geral citam a maior acessibilidade aos exames, e sensibilidade e

especificidade satisfatórios, reforçando que, quanto maior a adequabilidade da amostra, melhor serão os resultados de desempenho do exame. Os autores que defendem a citologia em meio líquido indicam, como vantagens, uma maior representatividade de células do colo do útero nas lâminas produzidas a partir deste teste de detecção, com menor número de material celular residual indesejável, e que seria mais sensível à detecção de lesão intra-epitelial de alto-grau (Kitchener *et al*, 2006).

### *1.5 Nomenclatura dos resultados de citologia cervical*

A nomenclatura utilizada para denominar os achados citológicos cervicais evoluiu acompanhando os progressos obtidos com o desenvolvimento das técnicas de citologia, originalmente propostos por Papanicolaou, em 1941 (Pedrosa, 2003; Machado 2007).

A terminologia inicialmente proposta, desenvolvida por Papanicolaou e Traut designava as seguintes categorias:

- classe I - ausência de células atípicas ou anormais;
- classe II - citologia atípica, porém sem evidência de malignidade;
- classe III - citologia sugestiva, mas não conclusiva para malignidade;
- classe IV - citologia fortemente sugestiva de malignidade;
- classe V - citologia conclusiva para malignidade.

Em 1968, um novo sistema classificatório foi proposto por Richart, incorporando conceitos de descrições histológicas de Reagan de 1953, buscando diminuir a discordância entre as escalas classificatórias e aumentar a sua correlação, bem como bem como refletir o avanço no conhecimento sobre a patogênese do câncer do colo do útero (IARC, 2005; Machado, 2007). Assim, para as alterações citológicas cervicais, as categorias de classificação seriam denominadas NIC - neoplasia intraepitelial cervical: NIC 1, NIC 2 e NIC 3 de Richart e corresponderiam, respectivamente, às categorias displasia leve, displasia moderada e displasia acentuada e carcinoma *in situ*, denominação atribuída às categorias de classificação histológica de Reagan, adotada pela Organização Mundial de Saúde. A terminologia de Richart ainda é utilizada em resultados de exames histológicos e em alguns países, até em laudos de citologia.

O Sistema Bethesda, proposto em 1988, surgiu a partir de um encontro realizado pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, a partir da crescente demanda de padronização internacional e de aumento de interlocução entre pesquisadores e clínicos. A nova classificação substituiu as categorias neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) 1 e 2 por

lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), e a categoria NIC 3 por lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL), tomando por base a similaridade do comportamento evolutivo para doença invasora dessas lesões, e sua correspondência cito-histológica (National Cancer Institute Workshop, 1989).

Com a utilização do Sistema Bethesda, iniciou-se a prática de distinguir nos laudos as alterações celulares benignas e as alterações realmente atípicas. Posteriormente, foram introduzidas revisões, entre os anos de 1991 e 2001 (National Cancer Institute Workshop, 1991; National Cancer Institute Workshop, 2001). A nomenclatura revisada em 2001 permanece como parâmetro mundialmente aceito para a classificação dos achados dos exames citológicos cervicais.

O Brasil, a partir de 2006, traduziu a Classificação Bethesda revisada, de 2001 para a língua portuguesa e adotou esta nomenclatura, atualmente preconizada pelo Ministério da Saúde. Desta forma, o resultado do exame citológico cervical pode ser classificado como (Ministério da Saúde, 2006):

- citologia normal
- alterações celulares benignas:
  - inflamação sem identificação de agente
  - metaplasia escamosa imatura
  - reparação – fase final do processo inflamatório;
  - atrofia com inflamação
  - radiação – persistência de neoplasia residual ou recidivante após radioterapia, nos casos de câncer do colo do útero.

E para os resultados considerados anormais:

- alterações celulares pré-malignas
  - células escamosas atípicas de significado indeterminado
    - células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não-neoplásicas
    - células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau
  - células glandulares atípicas de significado indeterminado, tanto para as possivelmente não-neoplásicas quanto para aquelas em que não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau

- células atípicas de origem indefinida, possivelmente não-neoplásicas e que não se pode afastar lesão de alto grau
- lesão intra-epitelial de baixo grau/LIEBG
- lesão intra-epitelial de alto grau/LIEAG
- adenocarcinoma in situ/invasor
- lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermóide invasor

É de considerável importância que a padronização adotada seja aplicada uniformemente, com vistas ao mínimo de erros de classificação, estejam estes relacionados ao estadiamento das lesões, ou ao status de infecção pelo HPV. A observância à padronização é preconizada desde as pesquisas iniciais sobre a relação infecção pelo HPV – câncer do colo do útero (Franco, 1991).

Atualmente, é com base nestes resultados que são recomendadas as condutas para métodos diagnósticos adicionais de imagem e/ou procedimentos excisórios, com retirada da zona de transformação. Nos casos mais avançados, recomenda-se acompanhamento em centros de alta complexidade, onde é avaliada a indicação de procedimentos cirúrgicos mais complexos e terapia oncológica especializada, como radioterapia e quimioterapia (Wright *et al*, 2002; Ministério da Saúde, 2006).

### 1.6 Detecção e tipagem do HPV

A pesquisa de HPV nas amostras de células cervicais vem sendo introduzida gradualmente no rastreamento do câncer do colo do útero, com o objetivo de aumentar a sensibilidade e a eficiência do exame, e maximizar o seu potencial para detecção do risco para o câncer (Schiffman *et al*, 2007). Estudo realizado na Índia mostrou que, mesmo que a mulher seja rastreada apenas uma vez na vida, como ocorre nos países em desenvolvimento num contexto de baixo investimento no rastreamento, se neste exame houver uma única testagem para detecção do HPV, esta testagem associa-se a um declínio significativo da incidência e mortalidade por câncer do colo do útero (Sankaranarayanan *et al*, 2009).

Já no início da década de 90, alguns epidemiologistas propuseram-se a defender o emprego das técnicas de biologia molecular, utilizadas inicialmente nos estudos com grupos restritos, na prática do rastreamento (Franco, 1991). Com o desenvolvimento de técnicas de biologia molecular, é possível verificar a presença do HPV em amostras obtidas nas coletas convencional ou em meio líquido.

As técnicas de identificação do HPV foram desenvolvidas e encontram-se em constante processo de aprimoramento, sendo as principais em uso a reação em cadeia de polimerase e a captura híbrida.

A reação em cadeia de polimerase (PCR, sigla em inglês, amplamente difundida) é um exame quantitativo, que identifica e tipifica individualmente o tipo de HPV presente, através da utilização de “*primers*” (sondas) específicos para os tipos pesquisados. Os conjuntos (“*sets*”) de *primers* mais comuns são: MY09/MY11, MY09/MY11/PGMY, GP5+/GP6+, e SPF10/LiPA (Cuzick, 1998; Mandelblatt *et al*, 2002; Cuzick *et al*, 2006 ; Kitchener, *et al* 2006).

Por sua vez, a captura híbrida (HC<sup>TM</sup>, Digene, Inc., Gaithersburg, MD) é um exame qualitativo que não tipifica individualmente o HPV, mas o detecta, apresentando resultados conforme o grupo de risco para o câncer: alto (HPV-HR ou HPV AR) ou baixo (HPV-LR ou HPV BR), pois a metodologia empregada no ensaio combina várias sondas para os grupos de HPV testados. O primeiro teste de captura híbrida utilizado (HC1) detectava os seguintes HPV de alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 e 56. Na segunda geração do exame (HC2), foram acrescidos no *probe* combinado os HPV de alto risco 39, 58, 59 e 68 (IARC, 2005).

Embora cerca de 120 tipos de HPV tenham sido identificados até o momento, apenas cerca de 13 a 18 tipos são considerados de alto risco para o câncer do colo do útero (Trottier e Franco, 2006). Reunindo os resultados obtidos através dos dois principais métodos de detecção e tipagem, Muñoz *et al* (2003) propuseram agrupar os tipos de HPV segundo classificação de risco da seguinte maneira:

**Quadro 1.** Classificação epidemiológica dos tipos de HPV<sup>1</sup>

Alto risco	Baixo risco
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26, 53, 66	70
73	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP6108

Revisões sistemáticas e meta-análises publicadas em várias regiões do mundo resumizam que cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero invasivo (CI) são atribuídos a infecção pelos tipos de HPV 16 e 18, motivo pelo qual as duas vacinas

<sup>1</sup> Fonte: Adaptado de Muñoz *et al*, 2003

atualmente disponíveis para comercialização e uso em populações humanas foram produzidas para oferecer proteção principalmente contra estes dois HPV de alto risco (Castellsagué *et al*, 2007; Villa, 2008).

### *1.7 Periodicidade no rastreamento com citologia cervical*

A importância do rastreamento periódico de mulheres assintomáticas e do diagnóstico precoce de mulheres sintomáticas através do esfregaço cervical remete à história natural da doença. Após a infecção pelo HPV, a lesão pré-invasiva apresenta potencial para reversão, sendo curável em até 100% dos casos. Ao persistir, ocorrem lesões intra-epiteliais de baixo grau (LIEBG) e alto grau (LIEAG) que, em geral, evoluem para carcinoma invasor (CI) num intervalo que varia entre 12 e 38 meses para as LIEAG e 58 meses para LIEBG, em média (Ponten *et al*, 1995).

Em países desenvolvidos, estima-se que a sobrevivência após o diagnóstico de câncer do colo do útero seja cerca de 10% maior que em países em desenvolvimento (Sankaranarayanan *et al*, 2001), em geral em função de baixa detecção do câncer cervical, em razão de limitação de acesso à consulta médica, fator essencial para realização do exame (Novaes *et al*, 2006).

Com base nestas observações e estimativas, o Ministério da Saúde recomenda que mulheres entre 25 e 59 anos sejam submetidas a exame colpocitológico com periodicidade anual; após dois exames anuais normais consecutivos, a periodicidade indicada no exame passa para três anos (Cuzick *et al*, 2006; Kitchener *et al*, 2006). Pode-se afirmar seguramente que o planejamento das ações técnicas de controle e intervenção sobre a doença, norteado pelas diretrizes de saúde pública com base no raciocínio epidemiológico e nas relações de custo-efetividade, apresenta uma forte relação de dependência com o desempenho do programa de rastreamento com exame citológico cervical periódico (Pinho e França-Júnior, 2003).

### *1.8 Estudos sobre a prevalência do HPV*

Ao longo das últimas décadas, as ações de prevenção e controle do câncer do colo do útero recomendadas e desenvolvidas têm se baseado no conhecimento sobre a história natural da doença e sua epidemiologia, obtido através de estudos de desenhos variados.

Estudos realizados ainda na década de 80 demonstraram associação estatística significativa entre os achados citopatológicos e histológicos e tipos de HPV-DNA (Durst *et al*, 83, Lorincz *et al*, 87; Villa *et al*, 89). De um modo geral, as investigações publicadas

buscavam compreender a associação entre comportamento sexual das mulheres e o risco para a infecção pelo HPV, já apontando para a assunção que toda mulher infectada pelo HPV encontrar-se-ia sob alto risco para desenvolver câncer do colo do útero (Syrjänen *et al*, 1984). Em 1991, Franco destacava a necessidade de classificação correta da infecção pelo HPV nos estudos, visando mínima introdução de vieses que poderiam falar contra a evidência que o HPV é transmitido sexualmente (Franco, 1991). Muñoz, em estudo de 1992 realizado na Colômbia e Espanha, estabeleceu, com bases moleculares, a causalidade do vírus HPV na oncogênese no colo do útero (Muñoz *et al*, 1992; Muñoz *et al*, 2003). Eluf-Neto apontou a relação causal entre a prevalência do HPV nos tipos 16, 18, 33 e 31 e o câncer do colo do útero, num estudo de base hospitalar em São Paulo, essencial para a história da pesquisa do HPV no país. (Eluf-Neto, 1994) Em 1999, Walboomers publicou seus resultados, ratificando achados citopatológicos ao correlacioná-los com achados sorológicos, reafirmando a infecção pelo HPV como responsável pela maior fração atribuída a um agente microbiológico para um câncer de grande magnitude como o do colo do útero, num estudo que reuniu mulheres de várias regiões do mundo (Walboomers *et al*, 1999). A seguir, Bosch publicou artigo em que destacou uma associação causal entre o câncer, considerando os estudos publicados e utilizando-se das assunções do modelo da causalidade de MacMahon e Pugh, para comprovar a relação infecção pelo HPV- câncer do colo do útero (Bosch *et al*, 2002).

Dados obtidos de estudos de prevalência constituem-se ferramentas fundamentais para o estabelecimento da vigilância, determinando a frequência e distribuição da infecção por HPV e seus principais tipos. Os resultados obtidos foram incorporados às discussões recentes, especialmente aquelas relacionadas às medidas de prevenção e às estratégias de rastreamento. A partir da aplicação destes dados à clínica, foi possível estabelecer a determinação dos tipos de alto risco mais frequentemente associados à neoplasia, o que possibilitou verificar quais tipos de HPV são prioritários para detecção nos testes laboratoriais.

Em síntese, Muñoz *et al* (2006) ratificaram que estudos de diferentes delineamentos metodológicos contribuíram para obtenção da evidência epidemiológica da relação causal entre o HPV e o câncer do colo do útero. Desde a identificação do papilomavírus humano como causa necessária ao desenvolvimento do câncer do colo do útero, estudos epidemiológicos continuam sendo realizados para descrever a frequência de tipos de HPV presentes, sua correlação com a citologia cervical das mulheres estudadas, características comportamentais e sócio-demográficas associadas à infecção, grupos mais acometidos, e

outras informações relacionadas à infecção pelo HPV e ao câncer do colo do útero, relevantes para o planejamento das ações voltadas para a saúde da mulher.

Dentre os principais aproveitamentos destes dados, a determinação dos tipos de alto risco mais freqüentemente associados à neoplasia estimulou o desenvolvimento de vacinas contra o HPV (WHO, 2007). De um modo geral, estudos realizados há cerca de dez anos, ainda sem estabelecer uma relação causal entre HPV e câncer do colo do útero, já apontavam que a vacina poderia ser uma ferramenta promissora na sua prevenção (Walboomers *et al*, 1999; Dunne *et al*, 2007; Bao *et al*, 2008).

No entanto, a vacina não é considerada alternativa ao rastreamento das lesões precursoras do câncer do colo do útero, e sua incorporação aos programas públicos de saúde esbarra em vários argumentos, dentre os quais destacam-se: o curto período de seguimento dos estudos de coorte que monitoram os efeitos e a efetividade, quando usada em larga escala, incluindo mulheres que já tiveram iniciação sexual; o elevado custo e a duração do efeito protetor da vacina (Lippman *et al*, 2007; CDC, 2007; Eluf-Neto, 2008; Azevedo e Silva, 2008; Novaes, 2008).

Além disto, alguns aspectos devem ser considerados, como a necessidade de implementação do rastreamento das lesões pré-malignas como prioridade nas ações de saúde da mulher. E deve-se enfatizar que, adotando-se a vacinação para meninas das faixas etárias indicadas, o rastreamento continuará a ser necessário para detectar as lesões precursoras do câncer do colo do útero, causadas por outros tipos de HPV oncogênicos não incluídos nas vacinas atualmente disponíveis (Villa, 2008). Outras razões para sustentar-se a manutenção do rastreamento das lesões pré-malignas como prioridade nas ações de saúde da mulher, em detrimento da vacinação contra o HPV, são: esperada redução dos investimentos em rastreamento, diminuindo ainda mais a cobertura pouco extensa do exame citopatológico; não contemplação das mulheres em idade de maior risco (40-45 anos e mais) para desenvolver o câncer do colo do útero, devido à faixa etária de vacinação abranger mulheres de 9 a 26 anos, até o momento; e questionamentos acerca da duração do efeito protetor da vacina, se utilizadas comparações com o desempenho de vacinas análogas (CDC, 2007; Eluf-Neto, 2008).

O conhecimento sobre a epidemiologia da infecção pelo HPV é um passo essencial no sentido de definir o papel do binômio vacinação-rastreamento se dará em cada cenário (Goldie, *et al* 2004). Além disso, presume-se que os estudos de prevalência serão úteis para melhor compreensão da distribuição sobre quais tipos de HPV poderiam substituir os nichos

ecológicos abertos após uma possível interrupção da infecção pelos tipos de cuja transmissão seria eliminada pelas vacinas introduzidas (Weller e Stanberry, 2007; Clifford, *et al*, 2003).

Certamente, as possibilidades da utilização da vacina contra o HPV na prática clínica, bem como a incorporação do conhecimento sobre a prevalência do HPV aplicado às diretrizes das políticas de saúde da mulher, têm impulsionado a pesquisa sobre este tema. (National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment, 2007) Estimativas regionais e mundiais têm sido obtidas através de estudos multicêntricos, inquéritos de prevalência e meta-análises (Clifford *et al*, 2005). Os resultados destes estudos vêm apresentando a prevalência global e estratificada segundo os objetivos de cada programa de investigação, permitindo a construção de um panorama dinâmico e fornecendo subsídios adicionais para tomada de decisões. Em geral, propõem-se questionamentos quanto à validade das ações recomendadas e apontam-se novas prioridades para a vigilância epidemiológica do HPV e para futuras pesquisas (Clifford *et al*, 2003; Revzina e Diclemente, 2005; Clifford *et al*, 2005; de Sanjosé *et al*, 2007; Smith *et al*, 2007; Weller e Stanberry, 2007 ; Bao *et al*, 2008).

Meta-análise recentemente publicada reuniu dados de mulheres de todos os continentes, mostrando que a prevalência estimada é de 10,0% entre as mulheres com resultados de citologia normal, 71,6% para as mulheres com LSIL, 84,9% para as mulheres com HSIL e 87,2% para as mulheres com câncer do colo do útero (Castellsagué *et al*, 2007). Neste mesmo estudo, o HPV 16, tipo de alto risco para o câncer do colo do útero, é o mais frequente em mulheres com qualquer resultado de citologia, inclusive entre as mulheres com citologia normal.

Nos Estados Unidos, revisão sistemática realizada com 22 estudos que incluíram mulheres predominantemente adolescentes, apresentou uma prevalência geral que variou de 14 a 90% (Revzina e DiClemente, 2005).

Uma avaliação transversal da prevalência de HPV com dados de 13 países realizada por Clifford *et al* (2005) estimou que 6,6% das mulheres entre 15 e 74 anos com resultados de citologia normais tinham HPV, com uma variação de 1,4% até 25,6% entre as regiões do mundo.

Os resultados de meta-análise que incluiu relatos de 78 estudos publicados entre 1978 e 2005 que puderam separar mulheres com citologia normal mostraram prevalência global de HPV de 10,4% (IC 95%, 10,2 a 10,7%) (de Sanjosé *et al*, 2007). Uma outra meta-análise

realizada com dados de 79 estudos asiáticos mostrou que a prevalência global entre mulheres com todos os resultados de citologia/histologia foi de 14,4% a 15,9% (Bao *et al*, 2008).

Este estudo se insere nesta perspectiva de ampliação e sistematização do conhecimento sobre o HPV, com a intenção de agregar-se ao conjunto de revisões já realizadas sobre o tema, e que trouxeram suas contribuições.

## 2. Justificativa

Em nosso país, os estudos de prevalência de infecção pelo HPV publicados, em sua maioria, analisam dados de mulheres que procuraram serviços de saúde para rastreamento ou para tratamento. Muitos destes apresentam dados exclusivamente de mulheres sintomáticas, com resultados de exame citopatológico alterado ou mesmo com lesões no colo do útero. Por outro lado, os métodos de detecção do HPV e nomenclatura utilizada para os resultados obtidos vêm se aprimorando ao longo do tempo, o que pode influenciar a avaliação da exposição ao HPV e o diagnóstico citopatológico. Além disso, os achados não se encontram analisados de forma conjunta, dificultando a compreensão da distribuição desta infecção a partir do que existe disponível na literatura especializada.

A falta de dados sistematizados sobre a magnitude deste problema impõe limitações para o planejamento das ações de vigilância e controle. A realização desta revisão sistemática visa contribuir com a sistematização do conhecimento sobre a distribuição do HPV produzido por estudos brasileiros. A análise crítica dos estudos publicados no país que permitem estimar a prevalência da infecção do HPV pode oferecer um quadro que sintetize os estado do conhecimento científico sobre o tema e desta forma contribuir com o conhecimento epidemiológico necessário para o fortalecimento e redirecionamento das políticas voltadas para o controle do câncer do colo do útero. Nesta análise foram valorizados estudos que contemplaram mulheres com resultados normais para citologia, entendendo que desta forma haveria maior aproximação do que deve ser a prevalência da exposição comunitária ao HPV.

### **3. Objetivos**

#### *3.1 Objetivo geral*

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática dos estudos originais de prevalência do HPV em mulheres brasileiras.

#### *3.2 Objetivos específicos*

Descrever a infecção pelo HPV no país, analisando as mudanças observadas nas estimativas em função da melhoria das técnicas diagnósticas no período estudado.

Apresentar uma análise sumarizando a distribuição das prevalências do HPV no país e identificar áreas de estudo onde são necessárias novas investigações.

## 4. Material e métodos

### 4.1 Conhecimento prévio – consulta aos portais de dados

Foi realizada consulta inicial ao sistema MEDLINE, através do portal de dados PUBMED, e ainda à base LILACS e às coleções SciELO e BIBLIOTECA COCHRANE, através do portal BVS, durante cerca de um ano a partir de janeiro de 2008. Foram utilizadas as palavras-chave: “*prevalence*”, “*human papillomavirus*”, “*Brazil*” e seus equivalentes na língua portuguesa. Não foi definido limite de período, sendo evidenciados estudos desde 1982 até 2009. Nenhuma revisão sistemática ou meta-análise dos estudos de prevalência de infecção pelo HPV em mulheres brasileiras foi identificada neste período.

### 4.2 Estratégia de busca

As fontes de estudos com dados de prevalência foram as publicações listadas nos portal de dados eletrônicos PUBMED, consultado através do sistema MEDLINE, e no portal BVS, que teve consultadas a base LILACS e as coleções BIBLIOTECA COCHRANE e SciELO. Não houve delimitação por período. As buscas foram realizadas de maneira independente por dois revisores (ARGA, GAS), utilizando termos de busca pré-determinados para os portais de dados consultados. O portal de dados EMBASE não foi consultado, considerando os resultados de Sampson *et al* (2003), que verificaram que o portal oferece pouca contribuição às revisões sistemáticas, de cerca de apenas 10%, e a assunção de pequena probabilidade para identificação de estudos sobre mulheres brasileiras em países do leste europeu.

A estratégia de busca foi definida após utilização dos recursos disponibilizados pelo portal PUBMED que mais atenderam aos objetivos desta revisão. Na busca com termos MeSH indexados para o tema (human papillomavirus type 6 – substituindo por 11/16/18 – AND HPV 6 – substituindo por 11/16/18 – AND prevalence OR epidemiology – também assinalado como subheading – AND Brazil), ocorrida em junho de 2008, 229 itens foram apontados, com alta sensibilidade e pouca especificidade.

Na utilização dos filtros metodológicos, o filtro “clinical queries - etiology” foi identificado como aquele com maior semelhança com o propósito do estudo. Descrito como ((human papillomavirus [Title/Abstract] OR HPV [Title/Abstract] AND prevalence [MeSH Terms] OR epidemiology [MeSH Terms] OR epidemiology [Subheading] AND Brazil [Title/Abstract] or Brazil [MeSH terms])), resultou em 28.144 itens. Assim como a utilização

dos termos MeSH indexados, o filtro metodológico foi muito sensível e pouco específico. Para ilustrar esta baixa especificidade, foi tomado por referência o estudo com título “Prevalence of genital HPV infection among women screened for cervical cancer” no título e com o termo “Brazil” no resumo, de Rama *et al* (2008), que não foi evidenciado nestas buscas iniciais; isto assegurou que a opção mais adequada para garantir sensibilidade da busca seria a estratégia de busca livre, utilizando os seguintes termos:

- Relacionados à infecção:
  1. “human papillomavirus”
- Relacionados ao desenho original:
  2. “prevalence”
- Relacionados à localização:
  3. “Brazil”

Para aumentar a especificidade, foram considerados os critérios de exclusão e utilizados numeradores booleanos: “NOT HIV” e “NOT pregnant”. A busca na base de dados MEDLINE foi finalizada em 06 de abril de 2009.

Na consulta ao portal de publicações BVS foram utilizados os mesmos termos em busca livre, sendo identificados 81 itens no MEDLINE. Entre estes artigos, houve

- na base LILACS – 16 itens;
- na coleção Biblioteca Cochrane – 4 itens (04 protocolos, nenhuma revisão completa, 01 revisão em andamento para papilomatose respiratória)
- na coleção SciELO – 17 itens.

Houve concordância dentre os textos encontrados no portal BVS e aqueles captados no portal MEDLINE. No entanto, como a busca na BVS não permitiu exclusão, verificou-se artigos que relatavam resultados em mulheres grávidas e/ou imunodeprimidas, atendendo ao critério de exclusão. Notou-se que nenhum outro artigo identificado na busca no PUBMED foi identificado na busca na BVS.

#### 4.3 Processo de seleção de artigos

Todas as referências selecionadas na busca foram avaliadas inicialmente com base apenas nos títulos e resumos das publicações listadas e ordenadas por data de publicação decrescente. Foram selecionados para este estudo os artigos publicados que relatam os resultados de estudos originais desenvolvidos no Brasil que analisaram a frequência da infecção pelo HPV e/ou sua distribuição dos tipos deste vírus, e que atenderam aos seguintes

critérios de inclusão: ter sido realizado com mulheres brasileiras; apresentaram resultados de exame citológico cervical, método de detecção do HPV nas amostras, prevalência geral de HPV nas mulheres com resultado de citologia cervical e prevalência por tipo de HPV nestas mulheres.

Foram excluídos os estudos: referentes às mulheres segundo resultado de citologia cervical exclusivamente anormal; imunodeprimidas, hysterectomizadas ou que sofreram processos excisórios de todo o útero ou parte dele que incluiu o colo; aqueles que se referem apenas a achados de lâminas, sem referência à população de mulheres estudadas.

Na fase posterior, que considerou a leitura completa dos artigos, foram identificadas outras referências bibliográficas de estudos sobre o HPV (referências secundárias), cujos títulos sugeriam tratar-se de estudos que poderiam conter dados de prevalência. Estes estudos foram acrescidos aos demais selecionados nesta fase.

Com base nos critérios propostos, as publicações foram submetidas ao processo de extração dos dados e avaliação da qualidade, por dois revisores (ARGA, VRG), de modo independente. Durante esta fase, critérios de exclusão não observados nas etapas anteriores foram identificados, e em atenção a estes critérios, alguns estudos foram excluídos.

Ao localizar duas ou mais publicações com dados oriundos do mesmo estudo, houve opção por incluir o artigo a partir de critérios dispostos hierarquicamente, permanecendo o estudo com maior amostra, maior período de abrangência, mais recente ou com maior completude de dados de acordo com os objetivos do estudo, nesta seqüência.

O resultado final da busca, composta dos itens da base de dados MEDLINE e referências secundárias, foi armazenado para consultas com utilização do aplicativo JabRef Reference Manager (Oren Patashnik e Leslie Lamport, 2003), versão 2.5, gerenciador de referências bibliográficas de livre acesso e aquisição gratuita.

#### *4.4 Extração de dados*

As publicações selecionadas tiveram seus componentes de interesse descritos, extraídos em formulários armazenados eletronicamente a partir do instrumento elaborado para extração (Anexo 1). Deste instrumento, constam questões que contemplaram a especificidade dos dados pesquisados, compatíveis com os critérios de inclusão, assim registrados: local de realização, desenho, tamanho da amostra de mulheres, estratégia de captação das mulheres para o estudo, método utilizado para coleta da amostra cervical, meio para conservação da amostra cervical, nomenclatura utilizada nos laudos de exame citopatológico cervical, método

de identificação do HPV, tipos de HPV testados, faixa etária, prevalência global do HPV nas mulheres estudadas, frequência de mulheres com citologia normal e alterada, prevalência do HPV em mulheres com citologia normal e alterada, tipos de HPV encontrados, prevalência de HPV por tipos em mulheres com citologia normal e alterada. Para as mulheres com citologia normal, foi extraída, quando disponível, prevalência global e por tipo de HPV, neste grupo.

Após a etapa de extração de dados com o instrumento citado, utilizado pelos revisores de maneira independente, as discordâncias foram discutidas em conjunto e solucionadas (Sanderson *et al*, 2007). Ainda nesta fase, houve exclusão de artigos da análise final, devido à inacessibilidade ao seu conteúdo, duplicidade ou inobservância aos critérios de inclusão, quando esta não foi possível de ser verificada na fase anterior (leitura de título e resumo). Para sete artigos selecionados, que se encontravam com dados incompletos segundo os objetivos do estudo, houve contato com os autores, e obtidas respostas para três destes.

#### *4.5 Avaliação de qualidade das publicações*

Na avaliação da qualidade de artigos que apresentam dados de prevalência, devem basicamente constar questões sobre amostragem, mensuração e análise do estudo (Boyle, 1998). Neste estudo, os artigos incluídos foram avaliados de forma independente por dois revisores, utilizando instrumento de avaliação composto de 24 itens (Anexo 2), adaptado dos 22 critérios originalmente propostos pelo STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement (von Elm *et al*, 2007). A avaliação da qualidade dos artigos constitui ferramenta para verificar qual a sua contribuição para a elaboração de um painel e para orientar recomendações para que futuros estudos possam potencializar esta contribuição (Kitchenham, 2004).

Para cada questão, os revisores atribuíram uma pontuação “zero”, se a resposta ao item questionado foi “não”, e pontuação “um”, se a resposta foi “sim”. A pontuação máxima para os artigos que informaram método de identificação do HPV como captura híbrida foi 23, e para aqueles que informaram método de identificação do HPV como sendo reação em cadeia de polimerase foi 24, devido à aplicabilidade do item 12 apenas aos artigos com esta característica. Os itens 1 a 13 e 20 a 24 encontram-se relacionados à avaliação da qualidade do estudo propriamente dita, objetivando analisar a contribuição do estudo em sua observância aos princípios da investigação epidemiológica. Por sua vez, os itens 14 a 19 do instrumento encontram-se relacionados com a contribuição dos artigos quanto à disponibilidade de dados para extração.

A concordância entre os resultados foi avaliada utilizando-se o coeficiente de correlação intra-classe, seguindo a escala proposta por Shrout (1998) para medir concordância para métodos diferentes de avaliação. Após revisão do conjunto foi identificado o percentual de artigos que atenderam de forma satisfatória ( $CCI \leq 0.80$ ) ou razoável ( $CCI \geq 0.60$ ) aos objetivos do estudo.

#### 4.6 Análise dos dados

A análise dos dados seguiu uma sistematização aplicada à hierarquização das informações obtidas, partindo da perspectiva de contribuição de um painel de prevalências globais e posteriormente em direção a um painel de prevalências relacionadas aos resultados de citologia. A apresentação utilizada foi tabelas de frequência com descrição das características gerais de identificação dos artigos e tabelas com descrição dos resultados em conformidade com os objetivos deste estudo. Foram apresentadas as prevalências gerais e as prevalências por resultado de exame de citologia. Em seguida, foram descritas as prevalências segundo método de identificação do HPV, e quando pertinente, os dados referentes aos tipos específicos de HPV. A síntese dos estudos está colocada em tabelas em separado, segundo método de identificação do HPV, contemplando dados que permitam entender o local de realização, tamanho da população estudada e a prevalência de HPV entre mulheres com citologia normal. Por aproximação e analogia à fase inicial das meta-análises, que prevê a realização de revisão sistemática na literatura, a descrição dos resultados e da análise buscou compreender as recomendações do MOOSE - Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology Group (Stroup *et al*, 2000).

## 5. Artigo

### 5.1 Artigo – Resultados

#### 5.1.1 Folha de rosto

Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática  
(Prevalence of cervical HPV infection in Brazil: systematic review)

Ayres, Andréia Rodrigues Gonçalves<sup>I</sup>, Azevedo e Silva, Gulnar<sup>II</sup>

<sup>I</sup>Mestranda, Departamento de Epidemiologia, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

<sup>II</sup>Departamento de Epidemiologia, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Instituto de Medicina Social – UERJ  
Rua São Francisco Xavier, 524, pavilhão João Lyra Filho, 7º andar, blocos D e E – sala 7.022,  
Maracanã, Rio de Janeiro CEP 20550-900.

e-mail: [andreia.ayres@saude.rj.gov.br](mailto:andreia.ayres@saude.rj.gov.br)

Baseado na dissertação apresentada por Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, em 2009. Área de concentração: Epidemiologia. Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Gulnar Azevedo e Silva.

### 5.1.2 *Resumo*

**Introdução:** O câncer do colo do útero causa por 7% dos óbitos por câncer entre mulheres brasileiras, com incidência estimada de 20/100 mil. Evidências comprovam que o papilomavírus humano (HPV) é necessário para sua ocorrência. Ações de prevenção e controle se baseiam no conhecimento da epidemiologia da doença. Estudos realizados no Brasil sobre a prevalência da infecção por HPV disponíveis na literatura têm características variadas; não foram analisados em conjunto e de modo sistematizado. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática dos artigos sobre prevalência do HPV em mulheres brasileiras. **Métodos:** Foram selecionados todos os artigos após busca nas bases de dados Medline e BVS, tomando-se como termos “human papillomavirus”, “HPV”, “prevalence” e “Brazil”. **Resultados:** Entre 1989 e 2008 foram selecionados 155 artigos. Após leitura de título e resumo, 82 artigos foram incluídos, submetidos à leitura integral dos textos, sendo enfim selecionados 14 artigos, os quais representaram estudos de quatro regiões brasileiras (Sudeste – 43,0%, Sul – 21,4%, Nordeste – 21,4% e Norte – 7,1%). Em sua maioria (64,5%), trata-se de artigos que relatam estudos transversais. Quanto ao método de identificação do HPV, em oito (57,1%) artigos há relato do emprego de PCR para tipagem do HPV e em sete (50,0%) artigos houve emprego de HC para detecção do HPV. As populações variaram de 49 a 2329 mulheres. A prevalência geral de infecção do colo do útero pelo HPV variou entre 13,7 e 54,3%, e para as mulheres com citologia normal, variou entre 10 e 24,5%. **Conclusão:** os estudos selecionados permitiram criar um panorama das prevalências e da distribuição da infecção pelo HPV em mulheres com citologia cervical normal e assim contribuir para a compreensão da distribuição da infecção pelo HPV no país, auxiliando na orientação de outros estudos bem como de políticas voltadas para a saúde da mulher e prevenção do câncer do colo do útero.

**Descritores:** Prevalência. Infecções por papillomavirus. Exame colpocitológico. Revisão. Brasil.

### 5.1.3 Introdução

O câncer do colo do útero é sexto tipo de câncer mais freqüente na população em geral e o segundo tipo de câncer mais comum entre mulheres.<sup>43,70</sup> Todo o ano estima-se que surjam 20 mil casos novos de câncer de colo de útero, com uma taxa de incidência estimada em 20/100 mil.<sup>37</sup> As taxas de mortalidade encontram-se estáveis, com redução significativa nas tendências de mortalidade para as capitais.<sup>64,22</sup> Evidências de estudos epidemiológicos realizados incorporando técnicas de biologia molecular comprovaram que a infecção pelo papilomavirus humano (HPV) é causa necessária, mas não suficiente, para a ocorrência do câncer do colo do útero.<sup>5,39</sup> Um aumento na exposição aos fatores de risco para infecção pelo HPV tem sido a explicação mais apontada para a situação do câncer do colo do útero.<sup>38</sup>

Em nosso país, os estudos de prevalência de infecção pelo HPV publicados, em sua maioria, analisam dados de mulheres que procuraram serviços de saúde para rastreamento ou para tratamento. Muitos destes apresentam dados exclusivamente de mulheres sintomáticas, com resultados de exame citopatológico alterado ou mesmo com lesões no colo do útero. Por outro lado, os métodos de detecção do HPV e nomenclatura utilizada para os resultados obtidos vêm se aprimorando ao longo do tempo, o que pode influenciar a avaliação da exposição ao HPV e o diagnóstico citopatológico. Além disso, os achados não se encontram analisados de forma conjunta, dificultando a compreensão da distribuição desta infecção a partir do que existe disponível na literatura especializada.

A falta de dados sistematizados sobre a magnitude deste problema impõe limitações para o planejamento das ações de vigilância e controle. A realização desta revisão sistemática visa contribuir com a sistematização do conhecimento sobre a distribuição do HPV produzido por estudos brasileiros. A análise crítica dos estudos publicados no país que permitem estimar a prevalência da infecção do HPV pode oferecer um quadro que sintetize os estado do conhecimento científico sobre o tema e desta forma contribuir com o conhecimento epidemiológico necessário para o fortalecimento e redirecionamento das políticas voltadas para o controle do câncer do colo do útero. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática dos estudos originais de prevalência do HPV em mulheres brasileiras. Nesta análise foram valorizados estudos que contemplaram mulheres com resultados normais para citologia, entendendo que desta forma haveria maior aproximação do que deve ser a prevalência da exposição comunitária ao HPV.

#### 5.1.4 Métodos

As fontes de estudos foram as publicações listadas no portal de dados eletrônicos PUBMED, consultado através do sistema MEDLINE, e no portal BVS, que teve consultadas a base LILACS e as coleções BIBLIOTECA COCHRANE e SciELO. Não houve delimitação por período. As buscas foram realizadas de maneira independente por dois revisores.

A estratégia de busca livre foi definida após utilização dos recursos do portal PUBMED que mais atenderam aos objetivos desta revisão, optando-se pelos seguintes termos: “human papillomavirus”, “prevalence” e “Brazil”, e para aumentar a especificidade, foram utilizados os operadores booleanos: “NOT HIV” e “NOT pregnant”. A busca foi finalizada em 06 de abril de 2009. Nenhum outro artigo identificado na busca no PUBMED foi identificado na busca na BVS.

Todas as referências selecionadas na busca foram avaliadas inicialmente com base apenas nos títulos e resumos das publicações listadas e ordenadas por data de publicação. Foram selecionados os artigos publicados que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: ter sido realizado com mulheres brasileiras; apresentar resultados de exame citológico cervical, método de detecção do HPV, prevalência geral de HPV nas mulheres com resultado de citologia cervical e prevalência por tipo de HPV nestas mulheres.

Foram excluídos os estudos: referentes às mulheres segundo resultado de citologia cervical exclusivamente anormal; imunodeprimidas, histerectomizadas ou que sofreram processos excisórios de todo o útero ou parte dele que incluiu o colo; aqueles que se referem apenas a achados de lâminas, sem referência à população de mulheres estudadas.

Na fase posterior, que considerou a leitura completa dos artigos, foram identificadas outras referências bibliográficas de estudos sobre o HPV, as quais foram acrescentadas.

As publicações foram submetidas ao processo de extração dos dados e avaliação da qualidade, por dois revisores, de modo independente. Durante esta fase, critérios de exclusão não observados nas etapas anteriores foram identificados, e mais estudos foram excluídos.

Ao localizar duas ou mais publicações com dados oriundos do mesmo estudo, optou-se por incluir o artigo a partir de critérios dispostos hierarquicamente, permanecendo o estudo com maior amostra, maior período de abrangência, mais recente ou com maior completude de dados. O resultado final da busca foi armazenado para consultas com o aplicativo JabRef Reference Manager (Oren Patashnik e Leslie Lamport, 2003), versão 2.5, de livre acesso.

As publicações selecionadas tiveram seus componentes de interesse descritos, extraídos em formulários armazenados eletronicamente a partir do instrumento elaborado para tal fim. Para alguns artigos selecionados, houve contato com os autores, e obtidas respostas para três destes.

Na avaliação da qualidade foi utilizado instrumento de avaliação composto de 24 itens, adaptado dos 22 critérios originalmente propostos pelo STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement.<sup>68</sup> A avaliação da qualidade constituiu ferramenta para verificar qual a contribuição dos artigos para a elaboração de um painel e para orientar recomendações para que futuros estudos possam potencializar esta contribuição.<sup>30</sup>

Para cada questão, os revisores atribuíram uma pontuação “zero”, se a resposta ao item questionado foi “não”, e pontuação “um”, se a resposta foi “sim”. A pontuação máxima para os artigos que informaram método de identificação do HPV como captura híbrida foi 23, e para aqueles que informaram método de identificação do HPV como sendo reação em cadeia de polimerase foi 24, devido à aplicabilidade do item 12 apenas aos artigos com esta característica. Os itens 1 a 13 e 20 a 24 encontram-se relacionados à avaliação da qualidade do estudo propriamente dita, objetivando analisar a contribuição do estudo em sua observância aos princípios da investigação epidemiológica. Por sua vez, os itens 14 a 19 do instrumento encontram-se relacionados com a contribuição dos artigos quanto à disponibilidade de dados para extração. A concordância entre os resultados foi avaliada utilizando-se o coeficiente de correlação intra-classe, seguindo a escala proposta por Shrout (1998).<sup>62</sup>

A análise dos dados seguiu uma sistematização aplicada à hierarquização das informações obtidas, partindo da perspectiva de contribuição de um painel de prevalências globais e posteriormente em direção a um painel de prevalências relacionadas aos resultados de citologia. A síntese dos estudos está colocada em tabelas em separado, segundo método de identificação do HPV, contemplando dados que permitam entender o local de realização, tamanho da população estudada e a prevalência de HPV entre mulheres com citologia normal.

### 5.1.5 Resultados

Através da busca bibliográfica inicialmente foram identificados 155 itens (Figura 1), sendo 133 itens provenientes da busca no portal PUBMED/MEDLINE (Figura 2) e 22 itens de referências secundárias (Figura 3), citadas em artigos indexados no MEDLINE.

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 14 artigos foram selecionados. Um artigo não tinha resumo disponível, três textos completos não se encontravam disponíveis, 72 artigos foram excluídos após leitura de título e resumo, e 65 artigos foram excluídos após leitura do texto completo.

Os artigos foram excluídos em decorrência dos seguintes motivos apontados: referência à infecção pelo HPV em outras localizações anatômicas (14,2%), mulheres captadas por apresentarem unicamente resultados de citologia anormal (13,0%), estudos de variação genética ou molecular do HPV DNA (11,6%), estudos sem realização de citologia cervical (9,7%), amostra composta de indivíduos do sexo masculino (9,0%), duplicidade de amostra em um grupo de artigos (8,4%) e dados agregados sem possibilidade de estratificação (6,4%). Para os demais artigos (28,4%), houve exclusão em decorrência dos seguintes motivos: ausência de dados sobre infecção pelo HPV, caráter histórico, ausência de dados brasileiros, referência a marcadores sorológicos da infecção pelo HPV, estudos de características comportamentais, dados de mortalidade, testes diagnósticos, modelagem, dados de prevalência do HPV indisponíveis, textos completos/resumo indisponíveis.

Na Tabela 1, é apresentada a distribuição temporal dos artigos incluídos na revisão, que mostra que 21,4% foram escritos entre os anos de 1989 e 1995;<sup>67,18,20</sup> os demais (78,6%) foram publicados a partir do ano 2000.<sup>4,6,7,23,26,31,34,35,46,48,65</sup> A distribuição segundo periódico de publicação se dá com a mesma frequência, sendo 21,4% dos artigos publicados em periódicos de língua portuguesa, e 78,6% publicados em periódicos de língua inglesa.

Embora na busca inicial às bases de dados tenham sido identificados artigos com dados das cinco grandes regiões brasileiras, a seleção final contemplou estudos de quatro regiões (Sudeste, Sul, Nordeste e Norte). A distribuição espacial dos artigos segundo local de realização evidencia que os estados da região Sudeste concentram a maior parte dos artigos (43,0%). A seguir, vem as regiões Sul e Nordeste, com 21,4% cada, e a região Norte, com um estudo. Há ainda, um artigo que contém dados de estudo realizados em duas regiões, Sudeste e Nordeste.

Quanto ao desenho do estudo nos artigos publicados, em 64,5% foi transversal, em 14,2% foi coorte, em 14,2% foi caso-controle e um estudo foi de caráter experimental, propondo uma intervenção. 28,6% dos artigos contribuíram para obtenção de dados de prevalência do HPV em mulheres com qualquer resultado de citologia, e 71,4% informaram dados de prevalência em mulheres segundo resultado de citologia, incluindo mulheres com citologia normal.

A população de estudo variou de 49 a 2329 mulheres<sup>6,67</sup>, sendo 57,4% dos artigos constituídos com número de mulheres menor que mil, e 42,6% maior que mil. Em 11 artigos (78,6%), encontra-se descrita a estratificação dos grupos de mulheres, segundo resultado de citologia cervical, enquanto que em três artigos (21,4%) não há referência a este respeito.

A idade mínima foi “maior de 10 anos” e a idade máxima foi de 84 anos.<sup>6,35</sup> Ainda com relação à faixa etária, 28,4% dos artigos informaram apenas a média de idade do grupo de mulheres estudadas. Em 85,8% dos artigos, há relato de captação de mulheres através de demanda espontânea às unidades de saúde, e em 14,2% dos artigos as mulheres foram captadas em estudos de base populacional.

Ainda nesta tabela é apresentada a pontuação em relação à qualidade dos estudos. Com relação à avaliação de qualidade, a pontuação obtida com valor médio atribuído pelos dois observadores para todos os artigos foi 19,18 pontos, sendo o valor máximo encontrado de 23. Os artigos com relato de captura híbrida tiveram pontuação mínima de 13,50 e máxima de 23 pontos. Os artigos com relato de PCR tiveram pontuação mínima de 16,50 e máxima de 19,5 pontos. Observou-se assim que todos os artigos tiveram pontuação acima da média proposta (11,5 a 12,0 pontos). Para o conjunto de artigos, em média, foram atendidos 87,85% dos itens de avaliação de observância aos princípios de investigação epidemiológica e foi possível obter 75,0% dos itens definidos para extração.

A concordância entre a pontuação atribuída por cada um dos dois revisores foi considerada substancial, com CCI=0,81 (IC 95%: 0,408-0,939,  $p=0,003$ ), conforme a escala de Shrout (1998).<sup>62</sup> O CCI foi calculado através do aplicativo SPSS<sup>®</sup> (2009 SPSS Brasil) para análises estatísticas, versão 17.0.

Na Tabela 2, observa-se que 12 artigos (78,6%) descrevem dados de estudos em que a captação das mulheres se deu através de demanda espontânea a serviços de saúde que oferecem atendimento clínico ginecológico, e dois (21,4%) descrevem estudos realizados em áreas adstritas, sejam por programas de atenção básica ampliada (equipes de saúde da família ou agentes comunitários de saúde) ou de atenção à saúde da população indígena.

Em relação à técnica de citologia empregada na análise das células cervicais, houve predominância de artigos que relataram uso de citologia cervical convencional, presente em 10 (71,5%) das publicações. Em três artigos (21,4%) há menção à utilização da citologia convencional e em meio líquido no mesmo estudo e até nas mesmas mulheres, e apenas um artigo refere-se ao exame das amostras como “citologia”, não sendo possível, mesmo após leitura exaustiva, identificar que tipo de técnica foi empregado. Para a nomenclatura utilizada nos resultados de citologia cervical, houve relato de adoção da classificação Bethesda em 10 artigos (71,5%), classificação Bethesda associada à Richart em dois artigos (14,2%), classificação de Papanicolaou em um artigo e houve ainda outro artigo que não mencionou a classificação utilizada na nomenclatura dos achados de citologia cervical.

Com referência ao método de identificação do HPV nas mulheres, em oito artigos (57,1%) há relato do emprego PCR para tipagem do HPV e em sete artigos (50,0%) houve emprego de HC para detecção do HPV. Dois artigos (14,2%) descrevem uso de ambas as técnicas e um artigo relata uso da hibridização *in situ*, método não mais empregado atualmente.

As Tabelas que se seguem (3 a 8) apresentam os resultados das estimativas de prevalência de HPV obtidas nos estudos. As tabelas 3 e 4 trazem dados dos artigos que relataram uso do PCR para tipagem do HPV. Neste estrato de publicações, há relato de uso de *primer* MY09/11 em seis artigos (43,0%), bem como uso de *primer* GP5/GP6 em um artigo e de *probe* genérico em outro artigo. Nota-se que a prevalência geral, para todas as mulheres, não estratificadas pelo resultado de citologia cervical, varia de 16,8%, no artigo de Trottier *et al* (2006)<sup>65</sup> a 28,6% no artigo de Krambeck *et al* (2008).<sup>31</sup> Os artigos de Eluf-Neto *et al* (1994)<sup>18</sup> e Lorenzato *et al* (2000)<sup>35</sup> não foram incluídos na apresentação das prevalências gerais de HPV por serem estudos caso-controle, porém os dados referentes aos controles foram inseridos no quadro que apresenta os artigos com mulheres sem lesão.

Nos artigos que incluíram mulheres com citologia cervical normal e foram testadas com PCR para o HPV, o número de mulheres com citologia normal variou de 57 a 1099.<sup>31,20</sup> Alguns artigos apresentaram a prevalência geral do HPV (mulheres agregadas com todos os resultados de citologia), distribuída segundo os tipos identificados quando houve emprego da técnica de PCR (Tabela 7). Franco *et al* (1995) mostram que no grupo de tipos de HPV de baixo risco, a prevalência geral variou de 0,2% para o HPV 54 e 68 a 2,3% para o HPV 11. No mesmo estudo, dentre os HPV de alto risco a variação da prevalência geral esteve entre 0,2% para o HPV 68 e 5,3% para o HPV 16. Houve, neste estudo, 4,0% de prevalência para

tipos não identificados de HPV. No estudo de Rosa *et al* (2008), o grupo de HPV de alto risco apresentou prevalências gerais de 3,3% para o HPV18 a 18,6% para o HPV 16.

Outros estudos estimaram ainda a prevalência de tipos de HPV segundo resultado de citologia, incluindo mulheres com citologia inalterada (Tabela 8). No artigo de Eluf-Neto *et al* (1994), a prevalência foi de 50,0% para HPV 18 (HPV de alto risco) no grupo com LSIL. Nas mulheres com citologia normal, a prevalência de HPV de baixo risco foi de 0,5% para o HPV 6, 6,3% de prevalência de múltiplos tipos e 10% de prevalência de HPV não identificados; já a prevalência de tipos de HPV de alto risco variou de 0,5% para o HPV 18 a 5,3% para o HPV 16. No grupo de mulheres com citologia normal, Krambeck *et al* (2008) apresenta prevalências de HPV de baixo risco de 2,0% para os HPV 6 e 54 (cada) e de 4,0% para o HPV 72. A prevalência de HPV CP4773 foi de 2%, sem classificação de risco. Para as mulheres com LSIL, a prevalência de HPV de baixo risco foi de 4,5% para os tipos de HPV 11, 62 e 81 (cada); para os HPV de alto risco, a variação foi de 4,5% para os tipos 45, 52 e 66 (cada). Ainda nas mulheres com LSIL, houve prevalência de 9,0% de tipos de HPV não identificados. Nas mulheres com HSIL, este estudo mostra prevalência de 67% de HPV 16.

Os artigos que usaram a técnica da captura híbrida (HC) para detecção do HPV estão reunidos nas tabelas 5 e 6. A prevalência para todas as mulheres, varia de 13,7% a 54,3%.<sup>23,7</sup> O número de mulheres com citologia normal variou de 672 a 2080.<sup>7,46</sup> Apenas um artigo que empregou HC descreve somente a prevalência geral, não sendo possível acessar a prevalência em mulheres com citologia inalterada. Nas mulheres testadas com HC, a prevalência de infecção pelo HPV variou de 10,4% a 14,3%.<sup>23,46</sup> Dois artigos (14,2%) relatam grupos de HPV detectados nas mulheres com citologia normal, estratificando-os grupos em alto e baixo risco. Os estudos de Girianelli *et al* (2006)<sup>23</sup> e Holanda *et al* (2006)<sup>26</sup> apresentaram prevalências de HPV para exames coletados pelos profissionais e auto-coletados, optando-se por expor nas tabelas os resultados dos exames coletados por profissionais de forma que se tornem comparáveis aos demais estudos. Houve ainda dois estudos que demonstraram as prevalências do HPV segundo grupos, dentre as mulheres com citologia normal, apontando estimativas com variação entre 1,8% a 3,2% para grupo de HPV de baixo risco 7,2% a 7,4% para o grupo de HPV de alto risco.<sup>7,23</sup>

Em apenas um estudo, a identificação do HPV utilizou ambos os métodos de identificação do HPV (PCR e captura híbrida), não diferenciando as prevalências segundo o método. Neste estudo<sup>6</sup>, a prevalência geral foi de 42,85%, e nas mulheres com citologia normal (30 mulheres), a prevalência foi de 29,0%. Trata-se de estudo de considerável

relevância, uma vez que apresenta dados de prevalência para uma população pequena e bastante específica: a de mulheres indígenas.

## 5.2 Artigo - Discussão

Esta revisão mostrou que, entre as publicações selecionadas, 14 atenderam aos critérios propostos e contribuíram para informar a prevalência geral e específica para as mulheres com resultado de citologia normal. Constatou-se heterogeneidade entre os artigos selecionados no que se refere à técnica empregada na citologia cervical, nomenclatura adotada para classificação dos resultados e métodos de identificação (detecção ou tipagem) do HPV descritos.

O argumento mais forte para a não indicação de realizar uma meta-análise com base nestes artigos se acha no fato de que o aprimoramento das técnicas de biologia molecular ao longo dos anos pode levar a um viés de detecção. Para comparar estudos em períodos distintos, deveria ser considerada a diferença na especificidade destas técnicas, que vem melhorando seu desempenho ao longo do tempo. Portanto, uma meta-análise nestas circunstâncias produziria resultados imprecisos e de difícil interpretação. Revisão sistemática realizada em 2005, nos Estados Unidos, que reuniu 22 artigos na análise final, apontou motivos semelhantes para a não realização de meta-análise<sup>47</sup>.

Outras limitações desta revisão merecem destaque. É possível que artigos potencialmente úteis na construção desta revisão tenham deixado de ser selecionados. No entanto, se isto ocorreu, foi de maneira pouco significativa, uma vez que os principais portais de dados foram consultados, os artigos secundários foram captados e é pouco provável encontrar um estudo brasileiro em outras bases não consultadas.<sup>53</sup> A seleção de menos de 10 por cento dos estudos identificados na busca inicial pode estar associada a expressivo número de estudos que referem seus resultados às lâminas e amostras coletadas, e não às mulheres.

Já entre os artigos selecionados, a análise da incompletude de dados deve considerar alguns aspectos: nem sempre os artigos trazem todos os dados dos estudos; assim, houve o cuidado de entrar em contato com os autores. De sete autores contactados, houve resposta com acréscimo de dados por três destes. Houve ainda estudos que não foram delineados dentro dos critérios sugeridos para investigações epidemiológicas, o que pode dificultar a interpretação dos resultados.

Considerando os dados dos artigos selecionados nesta revisão, a prevalência geral de infecção do colo do útero pelo HPV varia entre 13,7 e 54,3%, e para as mulheres com citologia normal, a prevalência de infecção pelo HPV no colo do útero varia entre 10 e 24,5%. Meta-análises realizadas em outros cenários e/ou que incorporaram dados da América do Sul,

incluindo o Brasil, mostraram prevalências para mulheres com citologia normal estimadas entre 10,0%<sup>2</sup> e 15,9%.<sup>2,16</sup> As estimativas de prevalência mais elevadas podem refletir o aspecto apontado por Weller e Stanberry (2007), que afirmam que deve ser considerado, na análise dos resultados, o perfil das instituições onde houve a captação das mulheres, pois é razoável presumir que mais mulheres com alterações procurem serviços especializados.<sup>69</sup>

Nas mulheres com citologia normal, os artigos relatam detecção e tipagem de HPV-DNA de alto e baixo risco para câncer do colo do útero. A valorização de estudos que contemplam estas mulheres nas populações estudadas decorre da maior aproximação do que seriam as estimativas obtidas em estudos de base populacional. A representatividade populacional é comprometida quando há testes de identificação do HPV apenas em mulheres com citologia anormal, referidas a unidades de saúde por apresentarem alterações prévias ou queixas clínicas. Ao estimar a prevalência do HPV, convém considerar que a mesma pode variar de acordo com o tipo de população estudada, principalmente quando o estudo é feito com dados de indivíduos recrutados em serviços de saúde. Em mulheres que procuram tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, unidades de planejamento familiar ou avaliação ginecológica rotineira, a prevalência tende a mostrar-se alta, intermediária e baixa, respectivamente, e as estimativas são diferentes daquelas encontradas na população em geral. Nestes casos, as estimativas serão muitas vezes superestimadas.<sup>69</sup>

Decorre daí a necessidade de compreensão da dinâmica da infecção pelo HPV nas mulheres com resultado de citologia inalterado, pois há expectativa de que o viés de seleção seja minimizado, ao contrário do que a introdução de mulheres captadas apenas em serviços de referência faria.<sup>16</sup> Além disso, apenas com o conhecimento da distribuição do HPV na população serão fornecidos subsídios para o desenvolvimento de novos testes para o HPV e para avaliação dos efeitos das vacinas introduzidas nos diferentes cenários onde a infecção ocorre.<sup>66</sup>

Em relação à distribuição dos estudos ao longo do tempo, nota-se um grande número de artigos publicados a partir do ano 2000, o que pode ser explicado pelo aumento da pesquisa epidemiológica relacionada à infecção pelo HPV após a determinação de sua relação causal com o câncer do colo do útero. Não é possível afirmar que as estimativas de prevalência descritas nos artigos vêm crescendo ou diminuindo ao longo do tempo. O que se observa são diferenças em aspectos relacionados à evolução temporal das tecnologias e métodos empregados, e essa heterogeneidade influencia as estimativas obtidas.

As diferentes técnicas de citologia empregadas evidenciam resultados diversos tanto na classificação dos resultados quanto na prevalência do HPV, impossibilitando a comparação direta entre os resultados. Em estudos já publicados, observa-se que o tipo de HPV prevalente varia conforme o resultado da citologia cervical, normal ou com anormalidades. Dentre as anormalidades citológicas, também ocorre variação na prevalência do HPV (prevalência específica por tipo do HPV, por tipo de resultado de citologia ou para ambas).<sup>14,2</sup> Outro aspecto relevante é a variação encontrada mediante uso de certos *primers* para identificação do HPV, mais sensível para determinados tipos virais que para outros.<sup>13</sup> Portanto, a população do estudo deve ser abordada dos pontos de vista estatístico e, sobretudo, inferencial. A inobservância destes aspectos pode introduzir vieses na estimativa calculada.<sup>44</sup>

O emprego da citologia em meio líquido, bem como da captura híbrida, cresce nos anos mais recentes, e resultou em estimativas mais baixas descritas nos artigos, se comparadas às descritas nos artigos que relataram utilização da citologia convencional e PCR. A verificação destas divergências, que por vezes ocorre dentro de um mesmo grupo de mulheres estudadas, vai ao encontro de estudos de autores que discutem a diferença na sensibilidade e no valor preditivo positivo das técnicas de citologia, modo de coleta (auto-coleta ou realizada por profissional) e métodos de identificação do HPV, comparando-os entre si e freqüentemente também à colposcopia com biópsia, tomando o resultado histopatológico como referência.<sup>71,1,28</sup>

Neste estudo, percebe-se que as estimativas obtidas com o PCR são em geral mais altas que as obtidas com HC, embora não se verifiquem diferenças na variabilidade entre as estimativas obtidas com PCR e HC, após análise das variâncias ( $p > 0,2861$ ). Os artigos que descrevem uso de HC se tornam mais freqüentes nos últimos anos, e evidenciam estimativas mais baixas. Percebe-se ainda que estes estudos contaram com números maiores de população estudada (956 a 2300 mulheres), se comparados aos que utilizaram PCR (84 a 2050 mulheres), onde apenas Trottier *et al* (2006)<sup>65</sup> e Rosa *et al* (2008)<sup>48</sup> têm populações maiores que mil mulheres na amostra, o que pode influenciar na precisão da estimativa obtida. Assim, o emprego do método PCR parece aumentar a estimativa de prevalência da infecção pelo HPV. Por exemplo, do estudo de Becker *et al* (2000)<sup>4</sup>, que mostra 23,0% de prevalência obtida com PCR e 14,0% de prevalência obtida com HC, numa população de 956 mulheres. A técnica de detecção do HPV por captura híbrida parece manter-se mais constante para obtenção de estimativas, não variando muito ao longo do tempo. Cabe ressaltar que em ambas

as técnicas, observa-se maior prevalência do HPV nos estudos mais recentes (PCR: 1994=17%, 2008=24,5% e HC: 2000=11,6%, 2008=14,3%).

As estimativas de prevalência do HPV segundo tipos e resultados de citologia nesta revisão corroboram achados da literatura científica, onde meta-análise realizada por Castellsagué *et al* (2007)<sup>8</sup>, com mulheres de todos os continentes, mostra que o HPV 16, de alto risco, é o tipo de HPV mais freqüente entre as mulheres com qualquer resultado de citologia, inclusive entre as mulheres com citologia normal. No entanto, divergem quanto à importância do HPV 18 dentre as mulheres ao mostrar que este tipo de HPV sucede muitos outros tipos numa escala de prevalências. Nos estudos com emprego de HC, observou-se que a prevalência de HPV de alto risco foi cerca de duas vezes maior que a prevalência de HPV de baixo risco. Quanto aos HPV de baixo risco, nesta revisão foram encontradas baixas prevalências de HPV 6 (menores que 5,0%), presente entre as mulheres com citologia normal, contrapondo-se ao dado de Castellsagué *et al*, que mostra identificação deste tipo apenas nas mulheres com LSIL. Embora oito estudos tenham empregado PCR, identificando os tipos do vírus encontrados em todas as mulheres estudadas, sobretudo entre aquelas com resultados de citologia alterados, apenas em dois estudos foi possível se obter esta informação para mulheres com citologia normal. Dentre os estudos que realizaram HC, em dois estudos foi feita separação das prevalências entre grupos de baixo e alto risco. Esta condição aponta para a necessidade ao estímulo de pesquisas que possam ajudar a compor este quadro considerando outros locais no país e os aspectos que foram destacados nesta revisão.

Ainda sobre os tipos de HPV identificados, observou-se que os estudos selecionados não demonstraram associação entre a prevalência de HPV dos grupos de alto e baixo risco e idade das mulheres estudadas. A grande diversidade na apresentação das faixas etárias nos estudos não permitiu analisar tal distribuição nesta revisão.

Houve concentração de dados de mulheres do Sudeste, seguido pelo Sul do país, e em número reduzido nas regiões Nordeste e Norte, sem relatos para a região Centro-Oeste. Durante a análise dos textos dos artigos, foram identificados duplicidade de amostra de certos artigos. Destacam-se dois grandes grupos de estudos de desenho longitudinal: Latin American Screening Study (LAMS)<sup>17,24,25,32,33,42,45,54,55,63</sup> e Ludwig-McGill.<sup>19,21,29,36,49-52,57-61</sup> Ambos os grupos delinearão seus trabalhos a partir de coortes prospectivas que regularmente vêm contribuindo para a consolidação do conhecimento sobre incidência, persistência e regressão da infecção pelo HPV.

Foram ainda identificados grupos de pesquisa sobre o tema no Rio de Janeiro<sup>9-11</sup>, Minas Gerais<sup>3,40,41</sup> e Distrito Federal.<sup>12,15</sup> No entanto não foram encontrados artigos que fizessem referência às estimativas de prevalência incluindo mulheres com citologia normal, não atendendo aos objetivos deste estudo.

A concentração dos estudos na região Sudeste do país, especialmente nas regiões metropolitanas, mostra que investigações adicionais serão necessárias para aumentar a quantidade de informações disponíveis sobre as mulheres brasileiras. Num país de grandes dimensões e diversidades nas características sócio-econômicas e culturais, é razoável assumir que as populações de mulheres apresentem riscos diferentes para os fatores associados à infecção pelo HPV. As ações de vigilância do câncer do colo do útero devem considerar tais diversidades, e as decisões devem ser tomadas considerando o contexto regional e a capacidade resolutiva da atenção à saúde. A ampliação do alcance do rastreamento, com ou sem incorporação de técnicas de identificação do HPV, sem dúvida criará um cenário mais otimista.<sup>27,56</sup>

Deve-se estimular a condução de estudos que estimem a prevalência e a distribuição dos tipos de HPV incluindo mulheres com citologia normal. Além disto, é essencial conhecer os fatores que contribuem para a regressão, progressão e persistência da infecção do colo do útero pelo papilomavírus, na perspectiva de identificar os grupos de maior vulnerabilidade e risco para a doença, e assim avançar com a implementação de estratégias de prevenção e controle da doença.

### 5.3 Artigo – Referências

1. Alves VAF, Bibbo M, Schmidt FCL, Milanezi F, Longatto-Filho A. Comparison of manual and automated methods of liquid-based cytology – a morphologic study. *Acta Cytologica* 2004; 48(2):187-93.
2. Bao Y-P, Li N, Smith JS, Qiao Y-L. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:71-9.
3. Barcelos ACM, Adad SJ, Michelin MA, Murta EFC. Atypical squamous cells of undetermined significance: analysis of microbiology, cytological criteria and clinical conduct. *Tumori* 2006; 92:213-8.
4. Becker E, Edelweiss MI, Nonnenmacher B, Bozzetti MC. Prevalence and epidemiologic correlates of atypical squamous cells of undetermined significance in women at low risk for cervical cancer. *Diagnostic Cytopathology* 2000; 24(4):276-82.
5. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV . The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-65.
6. Brito EB, Silva IDC, Stávale JN, Taromaru E, Menezes RC, Martins SJ. Amerindian women of the Brazilian Amazon and STD. *Eur J Gynaec Oncol* 2005; 27(3):279-81.
7. Carestiato FN, Silva KC, Dimetz T, Oliveira LHS, Cavalcanti SMB. Prevalence of human papillomavirus infection in the genital tract determined by hybrid capture assay. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006; 10(5):331-6.
8. Castellsagué X et al. HPV and Cervical Cancer in the World: 2007 Report. 2007; 25(Supplement 3): 230 p.
9. Cavalcanti SMB, Deus FCC, Zardo LG, Frugulhetti ICPP, Oliveira LHS. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil: a retrospective study. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996; 91(4):433-40.
10. Cavalcanti SMB, Frugulhetti ICPP, Passos MRL, Fonseca MEF, Oliveira LHS. Prevalence of human papilomavírus DNA in female cervical lesions from Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994; 89(4):575-80.
11. Cavalcanti SMB, Zardo LG, Oliveira LHS. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *Journal of Infection* 2000; 40:80-7.
12. Cerqueira DM, Camara GNL, Cruz MR, Silva EO, Brígido MM, Carvalho LGS *et al.* Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil. *Virus Genes* 2003; 26(1):83-7.

13. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366:991–8.
14. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88:63–73.
15. Cruz MR, Cerqueira DM, Cruz WB, Camara GNL, Brígido MM, Silva EO *et al.* Prevalence of human papillomavirus type 16 variants in the Federal District, Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(3):281-2.
16. de Sanjosé S, 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; 7:453-9.
17. Derchain SFM, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Zeferino LC, Zambeli ERO, Westin MCA *et al.* Human papilomavírus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma *in situ* in their Pap smears. *Gynecologic Oncology* 2004; 95:618-23.
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(1):114-9.
19. Franco E, Villa L, Rohan T, Ferenczy A, Petzl-Erler M, Matlashewski G. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. *Pan American Journal of Public Health* 1999; 6:223-33.
20. Franco EL, Villa LL, Ruiz A, Costa MC. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *The Journal of Infectious Diseases* 1995; 172:756-63.
21. Franco EL, Villa LL, Sobrinho J, Prado JM, Rousseau MC, Désy M *et al.* Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high risk area for cervical cancer. *Journal of Infectious Diseases* 1999; 180:1415-23.
22. Gamarra CJ. Magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil, 1996-2005. Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia. Rio de Janeiro: 2009. 120p.

23. Girianelli VR, Thuler LCS, Szklo M, Donato A, Zardo LMG, Lozana JA *et al.* Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 2006; 15:504-10.
24. Gontijo RC, Derchain SFM, Montemor EBL, Sarian LOZ, Serra MMP, Zeferino LC *et al.* Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões cervicais. *Cad Saúde Pública* 2005; 21(1):141-9.
25. Gontijo RC, Derchain SFM, Roteli-Martins C, Bragança JF, Sarian LO, Morais SS *et al.* Human papillomavirus (HPV) infections as risk factor for cytological and histological abnormalities in baseline PAP smear-negative women followed-up for 2 years in the LAMS Study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology* 2007; 133:239-46.
26. Holanda Jr. F, Castelo A, Veras TMCW, de Almeida FML, Lins MZ, Dores GB. Primary screening for cervical cancer through self sampling. *International Journal of gynecology and Obstetrics* 2006; 95: 179-84.
27. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervix Cancer Screening. IARC Press: Lyon, 2005. 311p.
28. Karwalajtys T, Howard M, Sellors JW, Kaczorowski. Vaginal self sampling versus physician cervical sampling for HPV among younger and older woman. *Sex Transm Inf* 2006; 82:337-9.
29. Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, Goldie SJ. Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer. *American Journal of Epidemiology* 2007; 166:137-50.
30. Kitchenham B. Procedures for performing systematic reviews. Technical Report TR/SE0401, Keele University, and Technical Report 0400011T.1, National ICT Australia. 2004.
31. 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 Obst & Gyn* 2008; 35(3):175-8.
32. Longatto-Filho A, Eržen M, Brancas M, Roteli-Martins C, Naud P, Derchain SFM *et al.* Human papillomavirus testing as an optional screening tool in low-resource settings of Latin America: experience from the Latin American Screening Study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:955-62.

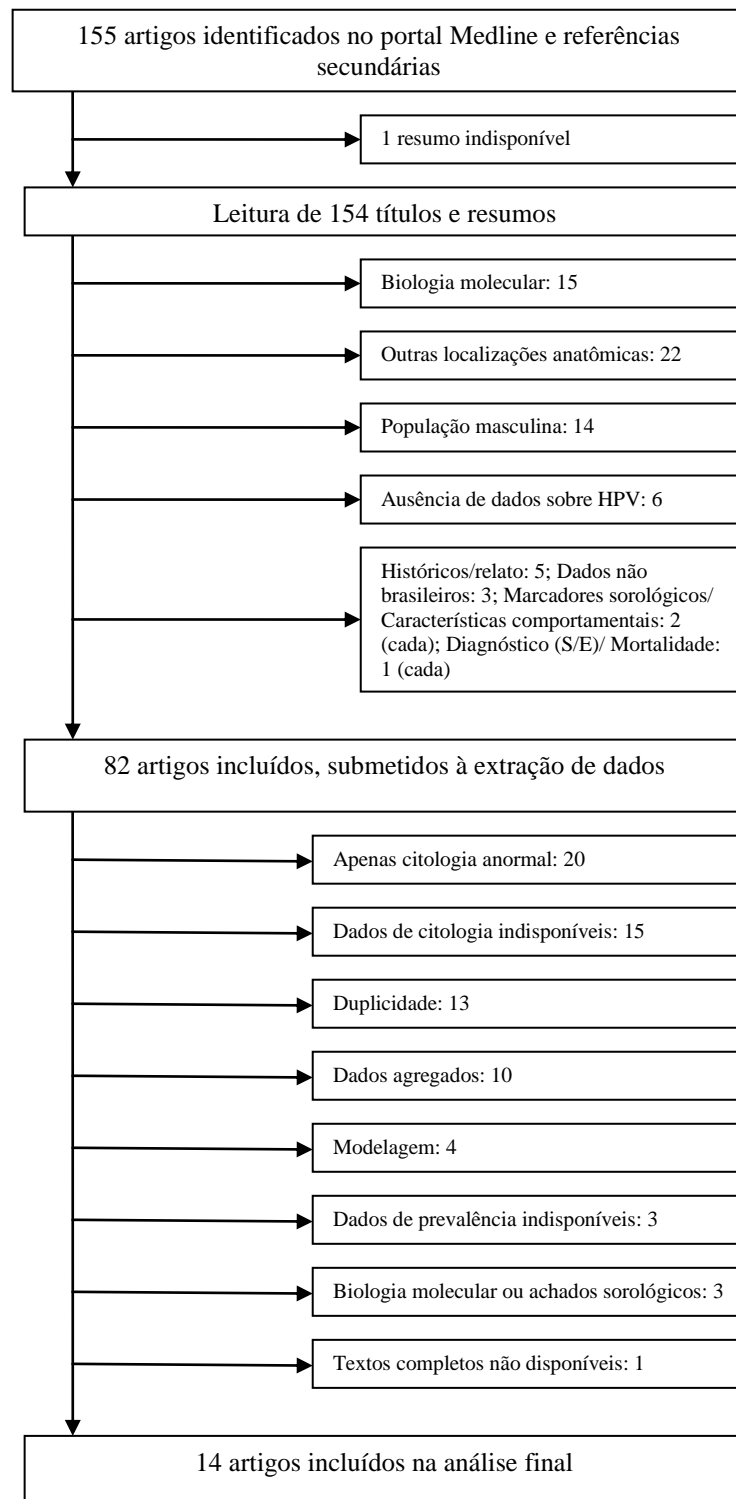
33. Longatto-Filho A, Roteli-Martins C, Hammes L, Etlinger D, Miranda Pereira SM, Erzen M *et al.* Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing as cervical cancer screening option. Experience from the LAMS Study. *Eur J Gynaec Oncol* 2008; 29(4):327-32.
34. Lopes F, Latorre MRDO, Pignatari ACC, Buchalla CM. Prevalência de HIV, papilomavírus humano e sífilis na Penitenciária Feminina da Capital, São Paulo, 1997-1998. *Cad Saúde Pública* 2001; 17(6): 1473-80.
35. Lorenzato F, Ho L, Terry G, Singer A, Santos LC, de Lucena Batista R *et al.* The use of human papillomavirus in detection of cervical neoplasia in Recife (Brazil). *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:143-50.
36. Maciag PC, Schlecht NF, Souza PSA, Rohan TE, Franco EL, Villa LL. Polymorphisms of the human leukocyte antigen DRB1 and DQB1 genes and the natural history of human papillomavirus infection. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186: 164–72.
37. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007. 94p.
38. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. A situação do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2006. 120p.
39. Muñoz N, Xavier Bosch F, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-27.
40. Murta EFC, de Souza MAH, Araújo Júnior E, Adad SJ. Incidence of Gardnerella vaginalis, Candida SP and human papillomavirus in cytological smears. *Sao Paulo Med J* 2000; 118(4):105-8.
41. Murta EFC, Lombardi W, Borges LS, de Souza MAH, Adad SJ. Frequência de infecção pelo papilomavírus humano em mulheres com ectopia cervical. *RBGO* 1999; 21(8):447-9.
42. Nonogaki S, Wakamatsu A, Longatto-Filho A, Miranda Pereira SM, Utagawa ML, Alves VAF. Hybrid Capture II and Polimerase Chain Reaction for identifying HPV infections in samples collected in a new collection médium – a comparison. *Acta Cytologica* 2004; 48(4):514-20.
43. Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.

44. Pearce N. Effect measures in prevalence studies. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112(10): 1047-50.
45. Rama C, Roteli-Martins, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo R, Sarian L *et al.* Rastreamento anterior para câncer do colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(3):411-9.
46. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ *et al.* Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(1):123:30.
47. Revzina NV, Diclemente RJ. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. *Int J STD AIDS*. 2005; 16:528-37.
48. Rosa MI, Fachel JMG, Rosa DD, Medeiros LR, Igansi CN, Bozzetti MC. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:e1-617.e7.
49. Rousseau MC, Abrahamowicz M, Villa LL, Costa MC, Rohan TE, Franco EL. Predictors of cervical coinfection with multiple human papillomavirus types. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2003; 12:1029-37.
50. Rousseau MC, Franco EL, Villa LL, Sobrinho J, Termini L, Prado JM, Rohan TE. A cumulative case-control study of risk factor profiles for oncogenic and non-oncogenic cervical human papillomavirus infections. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2000; 9:469-76.
51. Rousseau MC, Pereira JS, Prado JCM, Villa LL, Rohan TE, Franco EL. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *Journal of Infectious Diseases* 2001; 184:1508–17.
52. Rousseau MC, Villa LL, Costa MC, Abrahamowicz M, Rohan TE, Franco EL. Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytological abnormalities. *Sexually Transmitted Diseases* 2003; 30:581-7.
53. Sampson M, Barrowman NJ, Moher D, Klassen TP, Pham B, Platt R *et al.* Should meta-analysis search Embase in addition to Medline? *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56:943-55.
54. Sarian LO, Derchain SFM, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S *et al.* Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. *Journal of Medical Screening* 2005; 12(3): 142-9.

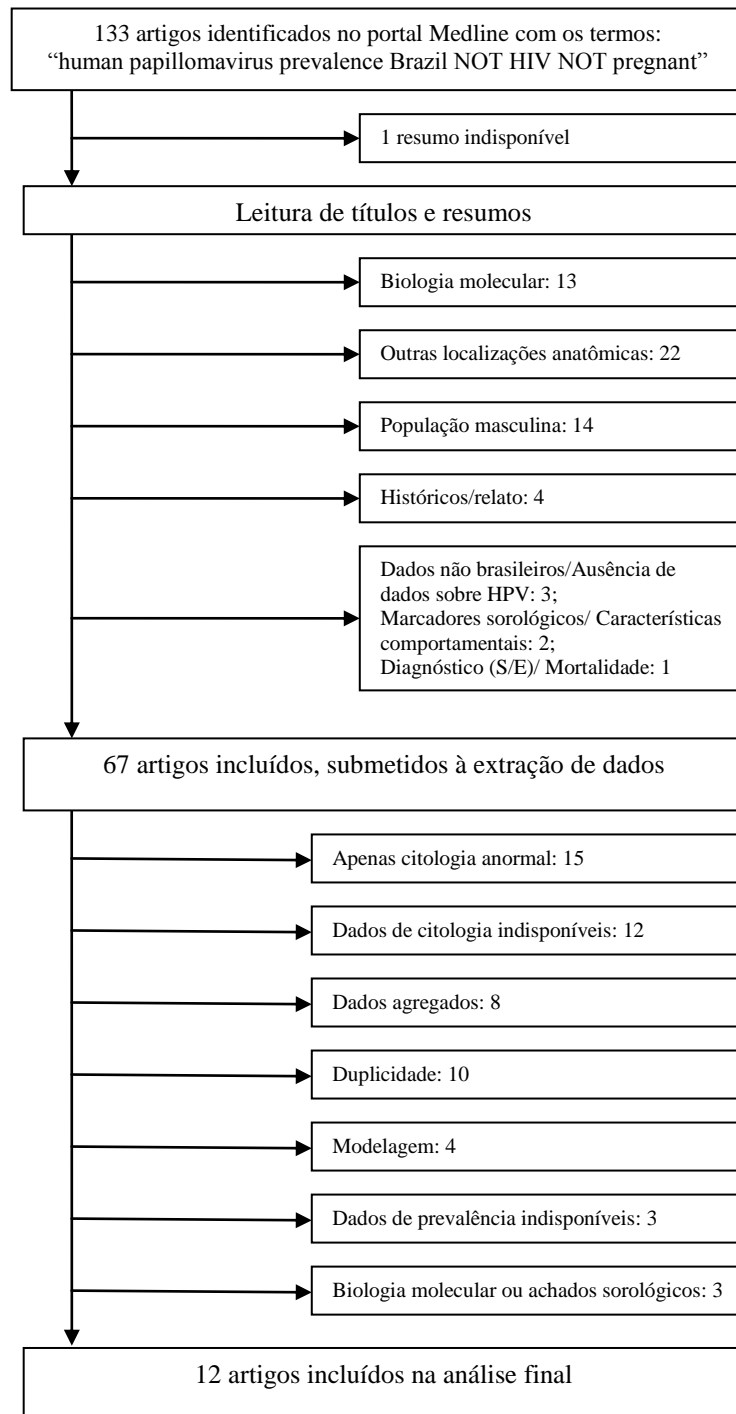
55. Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, Guarisi R, Derchain SFM, Roteli-Martins C *et al.* Increased risk of oncogenic human papillomavirus infections and incident high-grade cervical intraepithelial neoplasia among smokers – Experience from the Latin American Screening Study. *Sexually Transmitted Diseases* 2009; 26(4):241-8.
56. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890-907.
57. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA *et al.* Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the American Medical Association* 2001; 286:3106-14.
58. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JCM *et al.* Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95:1336-43.
59. Schlecht NF, Platt RW, Negassa A, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A *et al.* Modeling the time dependence of the association between human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions. *American Journal of Epidemiology* 2003; 158:878–86.
60. Schlecht NF, Trevisan A, Baggio ML, Galan L, Duarte-Franco E, Greenberg MD, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Lack of agreement between cervicography and cytology and the effect of human papillomavirus infection and viral load. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2006; 10:229-37.
61. Schlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL *et al.* Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer* 2003; 103:519-24.
62. Shrout P. Measurement reliability and agreement in psychiatry. *Statistical Methods in Medical Research* 1998; 7:301-17.
63. Syrjänen K, Naud P, Derchain SFM, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S *et al.* Comparing PAP smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America. Study and baseline data of the LAMS Study. *Anticancer Research* 2005; 25:3469-80.
64. Thuler LCS, Mendonça GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(11):656-60.
65. Trottier H, Mahmud S, Costa MC, Sobrinho JP, Duarte-Franco E, Rohan TE *et al.* Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(7):1274-80.

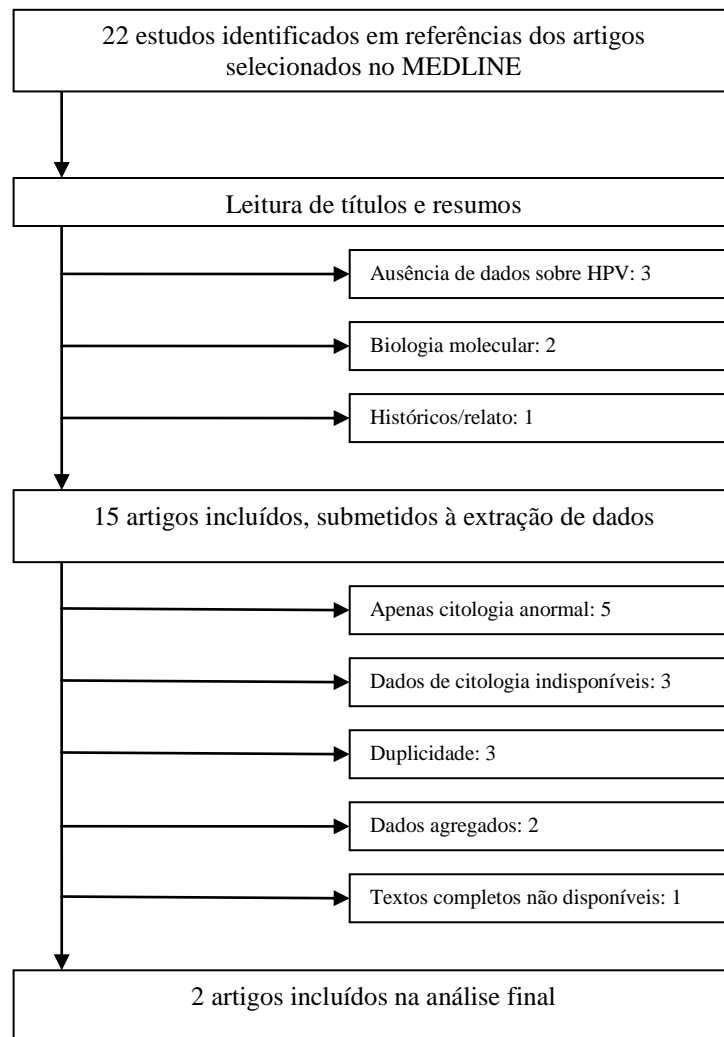
66. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJF, Meijer CJLM, Thomas JO *et al.* Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11):2148-53.
67. Villa LL, Franco EL. Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81(5):332-40.
68. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PloS Medicine* 2007; 4(10):1623-7.
69. Weller CS, Stanberry LR. Estimating the population prevalence of HPV. *JAMA* 2007; 297(8):876-8.
70. World Health Organization. Human Papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. 2007. 36p.
71. Wright, Jr TC, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000; 283(1):81-6.

**Figura 1.** Representação gráfica do processo de seleção dos estudos – busca no MEDLINE e referências secundárias



**Figura 2.** Representação gráfica do processo de seleção dos estudos – PUBMED/MEDLINE



**Figura 3.** Representação gráfica do processo de seleção dos estudos – referências secundárias

**Tabela 1: Descrição dos estudos incluídos por ano de publicação, local de realização, delineamento original, número de mulheres, subgrupos segundo resultados da citologia, faixa etária e avaliação de qualidade\***

Estudo	Local	Delineamento	População		Faixa Etária	Pontuação de qualidade (média)
			N	N por subgrupo Segundo citologia		
1. Villa e Franco, 1989	Recife, PE, e São Paulo, SP	transversal	2329	normal- 2301 classe III ou mais (LSIL ou mais) - 28	≤25 a ≥42 anos	21,5
2. Eluf-Neto <i>et al</i> , 1994	São Paulo, SP	caso-controle	376	normal (controles) – 190 câncer (casos) – 186	casos: 52,1 anos (média) controles: 52,4 anos (média)	20,0
3. Franco <i>et al</i> , 1995	João Pessoa, PB	transversal	525	normal – 502 LSIL – 15 HSIL - 8	41,2 anos (média)	16,5
4. Becker <i>et al</i> , 2000	Porto Alegre, RS	transversal	956	normal- 867 ASCUS- 62 LSIL- 21 HSIL-6	16 a 70 anos (média: 39,1 DP ± 11,48 anos)	21,5
5. Lorenzato <i>et al</i> , 2000	Recife, PE	caso-controle aninhado	448	normal – 295 ASCUS/AGUS -38 LSIL – 42 HSIL – 42 câncer – 21	casos - 13 a 84 anos (média: 36,5 ±13 anos)	20,0
6. Lopes <i>et al</i> , 2001	São Paulo, SP	transversal	209	-	32,4 anos (média)	13,5
7. Brito <i>et al</i> , 2005	Aldeias indígenas**, municípios de Novo Repartimento e Itupiranga, PA	transversal	49	normal – 31 ASCUS – 4 AGUS – 3 LSIL – 6 HSIL – 4	mulheres acima de 10 anos	17,5

8. Trottier <i>et al</i> , 2006	São Paulo, SP	coorte	2050	-	15 a 59 anos	19,5
9. Holanda Jr. <i>et al</i> , 2006	Crato, Sobral, Pedra Branca, Redenção, Ibiapina – CE	intervenção	878	-	15 a 69 anos	17,0
10. Girianelli <i>et al</i> , 2006	Duque de Caxias e Nova Iguaçu, RJ	transversal	1777	citologia convencional: normal – 1604 ASCUS/AGUS - 94 LSIL – 38 HSIL – 39 citologia em meio líquido: normal – 1447 ASCUS/AGUS – 171 LSIL – 28 HSIL – 80	25 a 59 anos	21,5
11. Carestiato <i>et al</i> , 2006	Estado do Rio de Janeiro	transversal	1854	normal – 672 ASCUS – 152 efeito citopático do HPV - 429 LSIL – 476 HSIL – 125	11 a 70 anos (média de 27,2 anos)	19,0
12. Rama <i>et al</i> , 2008	São Paulo e Campinas, SP	transversal	2300	normal – 2080 ASCUS – 122 AGUS – 7 LSIL – 46 HSIL – 27 câncer – 2	15 a 64 anos (média 35,7 anos)	23,0
13. Krambeck <i>et al</i> , 2008	Blumenau, SC	transversal	84	normal -57 NIC I – 9 NIC 2 – 13 NIC 3 – 3	15 a 60 anos (média 32,6 anos)	19,0

Tabela 1. continuação

14. Rosa <i>et al</i> , 2008	Porto Alegre, RS	coorte	1204	normal – 1099 ASCUS/efeito citopático do HPV – 85 LSIL ("NIC I = LIEBG") – 16 HSIL ("NIC II-NIC III=LIEAG") – 4	43 anos (média, DP ±13)	19,0
---------------------------------	------------------	--------	------	---	----------------------------	------

**Tabela 1. continuação**

\*A avaliação da qualidade seguiu pontuação que variou em uma escala de 1 a 23 para estudos com captura híbrida e 1 a 24 para PCR.

\*\*Parakanã, Paranatinga, Maroxewara, Paranowaona, Itaigoa e Inaxinganga

**Tabela 2: Descrição dos estudos incluídos por estratégia de captação das mulheres, técnica de citologia, nomenclatura para resultados de citologia, método de identificação do HPV**

Estudo	Local	Captação	Técnica citológica	Nomenclatura	Identificação do HPV
1. Villa e Franco, 1989	Recife, PE, e São Paulo, SP	demanda espontânea a três instituições	citologia convencional	Papanicolaou	hibridização <i>in situ</i>
2. Eluf-Neto <i>et al</i> , 1994	São Paulo, SP	demanda espontânea (casos e controles hospitalares)	citologia	Bethesda	PCR
3. Franco <i>et al</i> , 1995	João Pessoa, PB	demanda espontânea	citologia convencional	Bethesda	PCR
4. Becker <i>et al</i> , 2000	Porto Alegre, RS	demanda espontânea (chamado na mídia)	citologia convencional ("Papanicolaou")	Bethesda	PCR e captura híbrida II
5. Lorenzato <i>et al</i> , 2000	Recife, PE	demanda espontânea (a três instituições)	citologia convencional ("espátula de Ayre")	Bethesda	PCR
6. Lopes <i>et al</i> , 2001	São Paulo, SP	demanda espontânea (detentas em intervenção educativa)	citologia ("escovado cérvico-vaginal")	-	captura híbrida
7. Brito <i>et al</i> , 2005	Aldeias indígenas, Novo Repartimento e Itupiranga, PA	adscrição em área contemplada pelo Programa de Saúde do Indígena (cinco áreas, dois municípios)	citologia convencional	Bethesda	captura híbrida e PCR
8. Trottier <i>et al</i> , 2006	São Paulo, SP	demanda espontânea (coorte atendida em unidade materno-infantil)	citologia convencional	Bethesda	PCR
9. Holanda Jr. <i>et al</i> , 2006	Crato, Sobral, Pedra Branca, Redenção, Ibiapina – CE	demanda espontânea em área adscrita por PACS	citologia convencional e meio líquido	Bethesda	captura híbrida II
10. Girianelli	Duque de Caxias e	adscrição em área	citologia convencional e	Bethesda e	captura híbrida II

<i>et al</i> , 2006	Nova Iguaçu, RJ	contemplada por ESF e PACS	em meio líquido ambas estratificadas em coleta por profissional e auto-coleta	Richart	
11. Carestiato <i>et al</i> , 2006	Estado do Rio de Janeiro	demanda espontânea	citologia cervical convencional	Bethesda	captura híbrida II
12. Rama <i>et al</i> , 2008	São Paulo e Campinas, SP	demanda espontânea	Campinas - citologia cervical convencional; São Paulo - citologia em meio líquido	Bethesda	captura híbrida II
13. Krambeck <i>et al</i> , 2008	Blumenau, SC	demanda espontânea	citologia cervical convencional ("Papanicolaou")	Bethesda	PCR
14. Rosa <i>et al</i> , 2008	Porto Alegre, RS	demanda espontânea	citologia cervical convencional	Bethesda e Richart	PCR

**Tabela 2. Continuação**

**Tabela 3: Estudos com identificação do HPV através de reação em cadeia de polimerase (PCR) segundo local, população de estudo, prevalência geral, *primer* utilizado na identificação dos tipos de HPV**

<b>Estudo</b>	<b>Local</b>	<b>População geral</b>	<b>Prevalência geral do HPV</b>	<b><i>Primer</i> usado na tipagem</b>
Franco <i>et al</i> , 1995	João Pessoa, PB	525	18,3%	MY09/MY11
Becker <i>et al</i> , 2000	Porto Alegre, RS	956	23,0%	probe genérico
Trottier <i>et al</i> , 2006	São Paulo, SP	2050	16,8%	MY09/MY11
Krambeck <i>et al</i> , 2008	Blumenau, SC	84	28,6%	MY09/MY11
Rosa <i>et al</i> , 2008	Porto Alegre, RS	1204	24,6%	MY09/MY11

**Tabela 4. Estudos com identificação do HPV através de PCR por local, população de estudo e prevalência de HPV em mulheres com citologia normal**

<b>Estudo</b>	<b>Local</b>	<b>Mulheres com resultado de citologia normal</b>	
		<b>População</b>	<b>Prevalência do HPV</b>
Eluf-Neto <i>et al</i> , 1994	São Paulo, SP	194	17,0%
Becker <i>et al</i> , 2000	Porto Alegre, RS	867	20,5%
Lorenzato <i>et al</i> , 2000*	Recife, PE	295	14,3%
Krambeck <i>et al</i> , 2008	Blumenau, SC	57	18,0%
Rosa <i>et al</i> , 2008	Porto Alegre, RS	1099	24,5%

\*testou apenas tipos de HPV de alto risco

**Tabela 5: Artigos com identificação do HPV através de captura híbrida (HC) - localização, população de estudo, prevalência geral**

<b>Estudo</b>	<b>Local</b>	<b>População geral</b>	<b>Prevalência geral do HPV</b>
Becker <i>et al</i> , 2000	Porto Alegre, RS	956	14,0%
Lopes <i>et al</i> , 2001	São Paulo, SP	209	21,1%
Girianelli <i>et al</i> , 2006	Nova Iguaçu e Duque de Caxias, RJ	1777	13,7%
Holanda Jr. <i>et al</i> , 2006	Crato, Sobral, Pedra Branca, Redenção, Ibiapina, CE	878	33,9%
Carestiato <i>et al</i> , 2006	Niterói, RJ	1854	54,3%
Rama <i>et al</i> , 2008	São Paulo e Campinas, SP	2300	17,8%

**Tabela 6: Artigos com identificação do HPV através de captura híbrida (HC) – localização, população de estudo, prevalência de HPV e prevalência segundo grupos de HPV em mulheres com citologia normal**

<b>Estudo</b>	<b>Local</b>	<b>Mulheres com resultado de citologia normal</b>		
		<b>População</b>	<b>Prevalência do HPV</b>	<b>Prevalência por grupos de HPV</b>
Becker <i>et al</i> , 2000	Porto Alegre, RS	867	11,6%	11,6%
Girianelli <i>et al</i> , 2006	Nova Iguaçu e Duque de Caxias, RJ	1604	10,4%	AR- 7,2%; BR- 3,2%
Carestiato <i>et al</i> , 2006	Niterói, RJ	672	12,6%	AR- 7,4%; BR- 1,8%; ambos - 3,4%
Rama <i>et al</i> , 2008	São Paulo e Campinas, SP	2080	14,3%	14,3%

\*Citologia convencional/citologia em meio líquido.

**Tabela 7. Prevalência geral\* dos tipos de HPV identificados através da técnica de PCR**

Tipo de HPV identificado		Prevalência geral	
		Franco <i>et al</i> , 1995 – João Pessoa, PB	Rosa <i>et al</i> , 2008 – Porto Alegre, RS
Baixo risco	HPV 6	2,1%	-
	HPV 11	2,3%	-
	HPV 54	0,2%	-
Alto risco	HPV 16	5,3%	18,6%
	HPV 18	2,1%	3,3%
	HPV 31	0,6%	15,8%
	HPV 33	2,5%	-
	HPV 35	0,8%	-
	HPV 45	0,6%	-
	HPV 52	0,8%	-
	HPV 53	1,0%	-
	HPV 56	0,4%	-
	HPV 58	1,3%	-
	HPV 66	1,3%	-
	HPV 68	0,2%	-
Não identificado		4,0%	-

\* agregadas as mulheres com todos os resultados de citologia

**Tabela 8. Prevalência dos tipos de HPV identificados através da técnica de PCR, segundo resultados de citologia apresentados**

Tipo de HPV identificado		Prevalência segundo resultado de citologia			
		Eluf-Neto <i>et al</i> , 1994 – São Paulo, SP*	Krambeck <i>et al</i> , 2008 – Blumenau, SC**		
		Normal	Normal	LSIL	HSIL
Baixo risco	HPV 6	0,5%	2,0%	-	-
	HPV 11	-	-	4,5%	-
	HPV 54	-	2,0%	-	-
	HPV 62	-	-	4,5%	-
	HPV 72	-	4,0%	-	-
	HPV 81	-	-	4,5%	-
Alto risco	HPV 16	5,3%	2,0%	9,0%	67,0%
	HPV 18	0,5%	-	-	-
	HPV 33	-	2,0%	-	-
	HPV 45	-	-	4,5%	-
	HPV 52	-	-	4,5%	-
	HPV 53	-	4,0%	-	-
	HPV 66	-	-	4,5%	-
HPV CP4773***		-	2,0%	-	-
Não identificado		10,0%	-	9,0%	-
Múltiplos tipos		6,3%	-		
Todos os tipos		17,0%	18,0%	45,0%	67,0%

\* primer GP5/GP6

\*\* primer MY09/MY11

\*\*\* não classificado quanto ao risco para câncer do colo do útero

## 6. Conclusão

Os artigos publicados desde 1989 até 2008, selecionados a partir da estratégia de busca e captação deste estudo, contribuíram para criação de um panorama parcial das prevalências do HPV em mulheres brasileiras.

A revisão comprovou que a infecção por HPV é freqüente entre mulheres brasileiras, inclusive entre aquelas com resultado de citologia normal, e que estas podem ser portadoras de tipos de HPV de alto risco, e por isto constituem-se em um grupo que merece monitoramento criterioso. Mulheres com citologia normal e HPV positivo apresentam um risco maior do que as que tiverem o teste de HPV negativo e por isto devem ser contempladas especificamente no planejamento e adoção de políticas públicas de saúde, tanto nas ações que visam rastreamento do câncer do colo do útero com citologia cervical, quanto nas ações que consideram incorporar a testagem do HPV a este rastreamento. O número de artigos que relata dados de prevalência para mulheres com citologia normal, global ou especificamente, ainda é pequeno, se comparado ao número de artigos que descrevem achados exclusivamente para mulheres com citologia anormal. Isto pode ser percebido como reflexo da condição da maioria dos estudos, que foi caracterizado por amostras obtidas em serviços de saúde, incorporando mulheres recrutadas para o rastreamento. A revisão mostrou que ainda são necessários estudos epidemiológicos de base populacional com delineamentos que permitam estimar prevalência da infecção para avaliar a distribuição do HPV entre mulheres de diferentes regiões do país.

Deve-se estimular a condução de estudos que estimem a prevalência e a distribuição dos tipos. Além disto, é essencial conhecer os fatores que contribuem para a regressão, progressão e persistência da infecção do colo do útero pelo papilomavírus, na perspectiva de identificar os grupos de maior vulnerabilidade e risco para a doença e assim avançar com a implementação de estratégias de prevenção e controle da doença.

## 7. Referências

ALVES, V. A. F. et al. Comparison of manual and automated methods of liquid-based cytology: a morphologic study. **Acta Cytologica**, v. 48, n. 2, p. 187-193, 2004.

AMERICAN CANCER SOCIETY. George Nicholas Papanicolaou (1883-1962). **CA Cancer J Clin**, v. 23, n. 3, p.171-173, 1973.

ANTUNES, J. L. F.; WÜNSCH-FILHO, V. The effect of performing corrections on reported uterine cancer mortality data in the city of São Paulo. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 8, p. 1091-1099, 2006.

BAO, Y.-P. et al. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. **Int J Gynecol Cancer**, v. 18, n. 1, p. 71-79, 2008.

BECKER, E. et al. Prevalence and epidemiologic correlates of atypical squamous cells of undetermined significance in women at low risk for cervical cancer. **Diagnostic Cytopathology**, v. 24, n. 4, p. 276-282, 2000.

BONITA, R.; STRONG, K.; DE COURTEN, M. From surveys to surveillance. **Rev Panam Salud Publica**, v. 10, n. 4, p. 223-225, 2001.

BOSCH, F. X. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J Clin Pathol**, v. 55, n. 4, p. 244-265, 2002.

BOYLE, M. H. Guidelines for evaluating prevalence studies. **Evid Based Ment Health**, v. 1, n. 2, p. 37-39, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 91/GM, de 10 de janeiro de 2007. Regulamenta a unificação do processo de pactuação de indicadores e estabelece os indicadores do Pacto pela Saúde, a serem pactuados por municípios, estados e Distrito Federal. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, n.11, 16 jan. 2007. Seção1, páginas 33-38.

\_\_\_\_\_. Portaria nº 325/GM, de 21 de fevereiro de 2008. Estabelece prioridades, objetivos e metas do Pacto pela Vida para 2008, os indicadores de monitoramento e avaliação do Pacto pela Saúde e as orientações, prazos e diretrizes para sua pactuação. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, n.36, 22 fev. 2008. Seção 1, páginas 37-41.

BRITO, E. B. et al. Amerindian women of the Brazilian Amazon and STD. **Eur J Gynaec Oncol**, v. 27, n. 3, p. 279-281, 2005.

BURCHELL, A. N. et al. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. **Vaccine**, v. 24, n. 3, p. 52-61, Aug. 2006.

CARESTIATO, F. N. et al. Prevalence of human papillomavirus infection in the genital tract determined by hybrid capture assay. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 10, n. 5, p. 331-36, 2006.

CASTELLSAGUÉ, X. et al. HPV and cervical cancer in the world: 2007 report. **Vaccine**, v. 25, suppl. 3, p. 1-230, 2007.

\_\_\_\_\_. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 5, p. 303-315, 2006.

CLIFFORD, G. M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. **Br J Cancer**, n. 88, p. 63-73, 2003.

COUTINHO, E. S. F. Meta-análise. In: MEDRONHO, R. A. et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 447-55.

CUZICK, J. HPV testing in cervical screening. **Sex. Transm. Inf.**, n. 74, p. 300-01, 1998.

CUZICK, J. et al. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. **Vaccine**, v. 24, suppl. 3, p. 90-97, 2006.

DE SANJOSÉ, S. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **Lancet Infect Dis.**, n. 7, p. 453-59, 2007.

DICKERSIN, K. Systematic reviews in epidemiology: why are we so far behind? **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 1, p. 6-12, 2002.

DUNNE, E. F. Prevalence of HPV infection among females in the United States. **JAMA**, v. 297, n. 8, p. 813-19, 2007.

DÜRST, M. et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 80, n. 12, p. 3812-15, June 1983.

EGGER, M.; DAVEY-SMITH, G.; ALTMAN, D. G. **Systematic reviews in health care: meta-analysis in context**. 2. ed. London: BMJ Books, 2001. 498 p.

ELUF NETO, J. A vacina contra o papilomavírus humano: comentário sobre o artigo do Dr. Juan Gérvás. **Rev Bras Epidemiol**, v. 11, n. 3, p. 521-23, 2008.

ELUF NETO, J. et al. Human papillomavirus and invasive cancer in Brazil. **Br J Cancer**, v. 69, n. 1, p. 114-19, 1994.

FRANCO, E. L. The sexually transmitted disease model for cervical cancer: incoherent epidemiologic findings and the role of misclassification of human papillomavirus infection. **Epidemiology**, v. 2, n. 2, p. 98-106, 1991.

FRANCO, E. L. et al. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 172, n. 3, p. 756-63, Sept. 1995.

GAMARRA, C. J. **Magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil: 1996-2005**. 2009. 120 p. Tese (Doutorado)-Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

GÉRVAS, J. La vacuna contra el virus del papiloma humano desde el punto de vista de la atención primaria en España. **Rev Bras Epidemiol**, v. 11, n. 3, p. 505-20, 2008.

GIRIANELLI, V. R. et al. Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 6, p. 504-510, 2006.

GOLDIE, S. J. et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 8, p. 604-15, 2004.

GRIMES, D. A.; SCHULTZ, K. F. Descriptive studies: what they can and cannot do. **Lancet**, v. 359, n. 9301, p. 145-49, Jan. 2002.

GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. M.; MENDONÇA, G. A. S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 227-34, 2005.

HOLANDA, F. et al. Primary screening for cervical cancer through self sampling. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 95, n. 2, p. 179-184, Nov. 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Câncer no Brasil**: dados dos registros de base populacional, 2003. Disponível em:  
<[http://www.inca.gov.br/regpop/2003/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=10](http://www.inca.gov.br/regpop/2003/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=10)>. Acesso em: 16 jun. 2009.

\_\_\_\_\_. Periodicidade da realização do exame preventivo do câncer do colo do útero. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 1, p. 13-15, 2002.

\_\_\_\_\_. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2008**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2007. 94 p.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. **Inquérito domiciliar sobre comportamento de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis**: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Rio de Janeiro, 2004. 186 p.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas**: recomendações para profissionais de saúde. 2. ed. Rio de Janeiro, 2006. 56 p.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2006. 120 p.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (Lyon). **IARC handbooks of cancer prevention**: cervix cancer screening. Lyon: IARC Press, 2005. 311 p.

JADAD, A. R. et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analysis: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. **JAMA**, v. 280, n. 3, p. 278-280, July 1998.

KARWALAJTYS, T. et al. Vaginal self sampling versus physician cervical sampling for HPV among younger and older woman. **Sex Transm Inf**, v. 82, n. 4, p. 337-339, Aug. 2006.

KHAN, K. S. et al. **Undertaking systematic reviews of research on effectiveness**: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD Report nº 4. 2. ed. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2001. Disponível em: <<http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>>. Acesso em 23 de novembro de 2007.

KITCHENER, H. C.; CASTLE, P. E.; COX, J. T. Chapter 7: achievements and limitations of cytology screening. **Vaccine**, v. 24, suppl. 3, p. 63-70, 2006.

KITCHENHAM, B. Procedures for performing systematic reviews: joint technical report. Keele University technical report TR/SE0401 and NICTA technical report 0400011T.1. Keele: Keele University; Eversleigh: National ICT Australia, 2004.

KRAMBECK, W. M. et al. HPV detection and genotyping as na earlier approach in cervical cancer screening of the female genital tract. **Clin Exp Obst & Gyn**, v. 35, n. 3, p. 175-78, 2008.

LIPPMAN, A. et al. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. **CMAJ**, v. 177, n. 5, 2007. Disponível em: <<http://cmaj.ca/10.1503/cmaj.070944>>. Acesso em: 28 ago. 2007.

LOPES, F. et al. Prevalência de HIV, papilomavírus humano e sífilis na Penitenciária Feminina da Capital, São Paulo: 1997-1998. **Cad Saúde Pública**, v. 17, n. 6, p. 1473-1480, 2001.

LORENZATO, F. et al. The use of human papillomavirus in detection of cervical neoplasia in Recife (Brazil). **Int J Gynecol Cancer**, v. 10, n. 2, p. 143-150, 2000.

LORINCZ, A. T. et al. Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. **J Natl Cancer Inst.**, v. 79, n. 4, p. 671-77, Oct. 1987.

MACHADO, J. P. **Estudo sobre variações no método de citologia em meio líquido para o exame de Papanicolaou**. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

MANDELBLATT, J. S. et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. **JAMA**, v. 287, n. 18, p. 2372-81, 2002.

MARKOWITZ, L. E. Quadrivalent human papillomavirus vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, v. 56, n. RR-02, p.1-24, Mar. 2007.

MARTINS, L. F. L.; THULER, L. C. S.; VALENTE, J. G. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 27, n. 8, p. 485-92, 2005.

MONTORI, V. M. Systematic reviews: a cross-sectional study of location and citation counts. **BioMed Central Medicine**, v. 1, n. 2, p. 1-7, 2003.

MUÑOZ, N. et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. **Int J Cancer**, v. 52, n. 5, p. 743-49, Nov. 1992.

\_\_\_\_\_. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v. 24, suppl. 3, p. 1-10, 2006.

\_\_\_\_\_. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med**, v. 348, n. 6, p. 518-27, Feb. 2003.

NATIONAL BOARD OF HEALTH (Dinamarca). Danish Centre for Health Technology Assessment. **Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV): a health technology assessment.** Copenhagen, 2007. 151 p.

NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP, 1988, Bethesda. The 1988 Bethesda System for reporting cervical: vaginal cytological diagnoses. **JAMA**, v. 262, n. 7, p. 931-34, 1989.

NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP, 1991, Bethesda. The Bethesda System for reporting cervical and vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. **JAMA**, v. 267, n. 14, p. 1892, 1992.

NOVAES, H. M. D. A vacina contra HPV e o câncer de colo de útero: desafios para a sua incorporação em sistemas de saúde. **Rev Bras Epidemiol**, v. 11, n. 3, p. 525, 2008.

NOVAES, H. M. D.; BRAGA, P. E.; SCHOUT, D. Fatores associados à realização de exames preventivos para câncer nas mulheres brasileiras: PNAD 2003. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 11, n. 4, p. 1023-35, 2006.

PARKIN, D. M. et al. Global cancer statistics: 2002. **CA Cancer J Clin**, v. 55, n. 2, p. 74-108, 2005.

PEARCE, N. Effect measures in prevalence studies. **Environmental Health Perspectives**, v. 112, n. 10, p. 1047-50, 2004.

PEDROSA, M. L. **Perfil epidemiológico de mulheres portadoras de atipias escamosas de significado indeterminado atendidas pelo programa de controle do câncer de colo uterino no município do Rio de Janeiro**. 2003. 109 p. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Saúde Pública)-Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.

PETO, J. et al. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. **Lancet**, v. 364, n. 9430, p. 249-56, 2004.

PETTICREW, M. Systematic reviews in public health: old chestnuts and new challenges. **Bull World Health Organ**, v. 87, n. 3, p. 163, 2009.

PINHO, A. A.; FRANÇA-JUNIOR, I. Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v. 3, n. 1, p. 95-112, 2003.

QIAO, Y. et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. **Lancet Oncol**, v. 9, n. 10, p. 929-36, 2008.

RAMA, C. H. et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Rev Saúde Pública**, v. 42, n. 1, p. 123-30, 2008.

REVZINA, N. V.; DICLEMENTE, R. J. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. **Int J STD AIDS**, v. 16, n. 8, p. 528-37, 2005.

ROSA, M. I. et al. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. **Am J Obstet Gynecol**, v. 199, p. e1-617.e7, 2008.

ROTELI-MARTINS, C. M. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 77, n. 6, p. 678-82, 1998.

SANDERSON, S.; TATT, I. D.; HIGGINS, J. P. T. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. **International Journal of Epidemiology**, v. 36, n. 3, p. 666-76, 2007.

SAMPSON, M. Should meta-analysis search Embase in addition to Medline? **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 56, n. 10, p. 943-55, 2003.

SANKARANARAYANAN, R.; BUDUKH, A. M.; RAJKUMAR, R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n. 10, p. 954-62, 2001.

SANKARANARAYANAN, R. et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. **N Engl J Med**, v. 360, n. 14, p. 1385-94, 2009.

SCHIFFMAN, M. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet**, v. 370, n. 9590, p. 890-907, 2007.

SILVA, G. A. Cervical cancer control and HPV vaccine in Latin America. **Rev Bras Epidemiol**, v. 11, n. 3, p. 514-15, 2008.

SMITH, J. S. et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. **Int J Cancer**, v. 121, n. 3, p. 621-32, 2007.

SOLOMON, D. et al. Terminology for reporting results of cervical cytology. In: NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP, 2001, Bethesda. The 2001 Bethesda System. **JAMA**, v. 287, n. 16, p. 2114-19, 2002.

STROUP, D. F. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008-2012, 2000.

SHROUT, P. E. Measurement reliability and agreement in psychiatry. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 7, n. 3, p. 301-17, 1998.

SYRJÄNEN, K. et al. Sexual behaviour of women with human papillomavirus (HPV) lesions of the uterine cervix. **Br J Vener Dis**, v. 60, n. 4, p. 243-48, 1984.

THULER, L. C. S.; MENDONÇA, G. A. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 27, n.11, p. 656-60, 2005.

TROTTIER, H.; FRANCO, E. L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Vaccine**, v. 24, suppl. 1, p. S1/4–S1/15, 2006.

TROTTIER, H. et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 15, n. 7, p. 1274-80, July 2006.

TSU, V. D.; POLLACK, A. E. Preventing cervical cancer in low-resource settings: how far have we come and what does future hold? **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 89, suppl. 2, p. S55-S59, 2005.

VACCARELLA, S. et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 15, n. 11, p. 2148-53, 2006.

VANDENBROUCKE, J. P. et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. **PloS Medicine**, v. 4, n. 10, p. 1628-54, 2007.

VETTORE, M. V.; BASTOS, F. I. Revisões em epidemiologia: linhas de estudos correntes e perspectivas futuras. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, supl. 4, p. S472-73, 2008.

VILLA, L. L. Introduction of HPV prophylactic vaccines: a new challenge for public health in the 21<sup>st</sup> century. **Rev Bras Epidemiol**, v. 11, n. 3, p. 516-18, 2008.

VILLA, L. L.; FRANCO, E. L. Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. **J Natl Cancer Inst.**, v. 81, n. 5, p. 332-40, Mar. 1989.

VON HELM, E. et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **PloS Medicine**, v. 4, n. 10, p. 1623-27, 2007.

WALBOOMERS, J. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol.**, v. 189, n. 1, p. 12-19, 1999.

WELLER, C. S.; STANBERRY, L. R. Estimating the population prevalence of HPV. **JAMA**, v. 297, n. 8, p. 876-78, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. **Human papillomavirus and HPV vaccines**: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, 2007. 36 p.

WRIGHT, T. C. et al. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA*, v. 283, n. 1, p. 81-86, 2000.

WRIGHT, T. C. et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, v. 287, n. 16, p. 2120-31, 2002.

WÜNSCH-FILHO, V.; MONCAU, J. E. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. *Rev Assoc Med Bras*, v. 48, n. 3, p. 250-57, 2002.

## ANEXO A - Formulário de extração de dados

<b>Formulário de extração de dados - HPV Brasil</b>	
<i>Dados de identificação do estudo</i>	
Nº de identificação:	
<i>Metodologia</i>	
Localização:	
Desenho:	
N global:	
N subgrupos:	
Estratégia de captação:	
Técnica de coleta da amostra:	
Nomenclatura:	
Método de identificação:	
Tipos de HPV testados:	
Método de tipagem do HPV:	
<i>Resultados</i>	
Faixa etária:	
Prevalência global do HPV:	
Prevalência do HPV por subgrupo de resultados de citologia:	
Frequência de mulheres com citologia normal:	
Prevalência do HPV em mulheres com citologia normal:	
Tipos detectados:	
Notas:	
Data da extração/Pesquisador:	

